



**HAL**  
open science

# Nanostructures pi-conjuguées à partir de précurseurs biosourcés pour des applications optoélectroniques

Jordan Garo

► **To cite this version:**

Jordan Garo. Nanostructures pi-conjuguées à partir de précurseurs biosourcés pour des applications optoélectroniques. Génie chimique. Université de Pau et des Pays de l'Adour, 2023. Français. NNT : 2023PAUU3003 . tel-04360531

**HAL Id: tel-04360531**

**<https://theses.hal.science/tel-04360531>**

Submitted on 21 Dec 2023

**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 PAU ET DES PAYS DE L'ADOUR

**En Chimie**

École Doctorale Sciences Exactes et leurs Applications

Préparée au sein de l'Institut des Sciences Analytiques et de Physico-Chimie  
pour l'Environnement et les Matériaux de Pau (IPREM)

---

## Nanostructures $\pi$ -conjuguées à partir de précurseurs biosourcés pour des applications optoélectroniques

---

Soutenue par Jordan GARO  
Le 10 Mars 2023

Sous la direction de Jean-Marc Sotiropoulos, Directeur de Recherche, IPREM  
et de Karinne Miqueu, Directeur de Recherche, IPREM

Devant le jury composé de

M. Pierre FRERE, Professeur, Université d'Angers	Rapporteur
M. Thibaut JARROSSON, Maître de Conférences, ENSCM	Examineur
Mme. Christine LARTIGAU-DAGRON, Maître de conférences, IPREM	Examineur
Mme. Karinne MIQUEU, Directeur de Recherche, IPREM	Examineur
M. Laurent POUYSEGU, Professeur, Université de Bordeaux	Président du jury
M. Jean-Manuel RAIMUNDO, Professeur, Université d'Aix-Marseille	Rapporteur
Mme Françoise SEREIN-SPIRAU, Professeur, ENSCM	Examineur
M. Jean-Marc SOTIROPOULOS, Directeur de Recherche, IPREM	Examineur



# Remerciements

Tout d'abord, je souhaiterais remercier l'ensemble du jury d'avoir accepté d'évaluer ces travaux de thèse et plus particulièrement le Pr. Laurent Pouységu, Professeur des Universités à l'Université de Bordeaux, de l'avoir présidé, ainsi que le Pr. Pierre Frère, Professeur des Universités à l'Université d'Angers, et le Pr. Jean-Manuel Raimundo, Professeur des Universités à l'Université d'Aix-Marseille, d'avoir accepté de rapporter ces travaux de thèse. Et enfin le Dr. Christine Lartigau-Dagron, pour son accompagnement pédagogique depuis mes premiers cours en 1<sup>ère</sup> année de Licence à l'Université de Pau et des Pays de l'Adour et d'avoir accepté de faire partie du jury.

Je remercie très chaleureusement mes directeurs de thèse Dr. Jean-Marc Sotiropoulos et Dr. Karinne Miqueu qui, malgré la distance, ont toujours été d'une grande disponibilité tout au long de ces trois années. Le partage de votre expertise, votre bienveillance, vos conseils avisés et encouragements, m'ont permis de pleinement réaliser cette thèse.

Je tiens à vivement remercier le Pr. Françoise Serein-Spirau pour son accueil et son soutien sans faille durant ces trois années. Que ce soit sur le plan scientifique ou humain, nos nombreux et précieux échanges ont pleinement participé à l'élaboration de cette thèse. Je remercie très sincèrement le Dr. Thibaut Jarrosson et le Dr. Claude Niebel pour leur accueil, leurs remarques constructives et plus généralement pour tous les moments de convivialité.

Je remercie également Patrick Baylère, Ingénieur d'Étude, pour les analyses UPS et le Dr. Hugues Preud'homme pour les analyses de masse.

Il m'est impossible d'oublier mes collègues Montpelliérains, Lucas, Nicolas, Lilian et plus particulièrement Mathilde, binôme avec qui j'ai partagé le laboratoire durant ces trois années. Je remercie également mes camarades Palois, Marine, Gabriel et d'autres, que j'avais toujours le plaisir de retrouver.

Je souhaiterais exprimer toute ma reconnaissance envers la famille et les amis qui m'ont soutenus tout au long de cette thèse et plus particulièrement en cette fin de rédaction.

Mes derniers remerciements sont dédiés à Margot, qui a su faire preuve d'une immense patience et d'un soutien sans faille jusque dans les derniers instants.

# Table des matières

<i>Liste des abréviations</i> .....	1
<i>Index des molécules</i> .....	3
<i>Introduction générale</i> .....	6
<i>Chapitre I : Construction du motif donneur <math>\pi</math>-conjugué</i> .....	30
Introduction .....	32
A. Réaction de Diels-Alder pour la cyclisation du motif donneur.....	33
B. Synthèse du précurseur du motif donneur d'électrons .....	52
C. Réaction de Diels-Alder sur le précurseur cible dérivé de la vanilline .....	55
D. Aromatisation du produit de Diels-Alder .....	78
Conclusion.....	98
Annexe.....	100
<i>Chapitre II : Motif accepteur et lien avec le motif donneur</i> .....	102
Introduction .....	106
A. Synthèse de l'ester acétylénique dérivé de la vanilline .....	107
B. Synthèse du motif accepteur biosourcé.....	109
C. Création du lien entre les motifs donneur et accepteur d'électrons .....	112
B. L'alcyne vrai : de la fonction ester à la fonction éther .....	133
E. Synthèse des motifs Donneur-Accepteur (D-A).....	138
F. Propriétés optoélectroniques .....	145
Conclusion.....	156
Annexe.....	159
<i>Chapitre III : Propriétés optoélectroniques de motifs <math>\pi</math>-conjugués pour des applications dans le domaine du photovoltaïque organique</i> .....	162

Introduction .....	166
A. NFAs envisagés.....	169
B. Approche théorique pour la conception des NFAs.....	172
C. Propriétés optoélectroniques des NFAs : Expérience vs Théorie.....	179
Conclusion.....	186
Annexe.....	189
<i>Conclusion générale</i> .....	<i>198</i>
<i>Partie expérimentale</i> .....	<i>206</i>
A. Détails computationnels.....	210
B. Conditions anhydres, solvants et réactifs.....	213
C. Techniques d'analyses.....	213
D. Synthèses.....	215
<i>Références</i>	<i>244</i>

# Liste des abréviations

AcOEt : Acétate d'éthyle

AcOH : Acide acétique

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CDCl<sub>3</sub> : Chloroforme deutéré

COSY : COrrélation SpectroscopY

CuI : Iodure de Cuivre(I)

$\Delta G^\ddagger$  : Energie libre d'activation

$\Delta G_r$  : Energie libre de réaction

DBU : 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène

DCC : *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide

DCM : Dichlorométhane

DEAD : Azodicarboxylate de diéthyle

DFT : Density Functional Theory

DIAD : Azodicarboxylate de diisopropyle

DIPA : Diisoprpylamine

DIPC : *N,N'*-diisopropylcarbodiimide

DMAc : Diméthylacétamide

DMAP : 4-Diméthylaminopyridine

DMF : Diméthylformamide

EDC : 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide

éq. : équivalent molaire

EQE : Efficacité Quantique Externe

Et<sub>2</sub>O : Ether diéthylique

Et<sub>3</sub>N : Triéthylamine

EtOH : Ethanol

GC-MS : Chromatographie en phase couplée à un spectromètre de masse

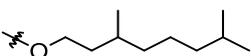
HCl : Acide chlorhydrique

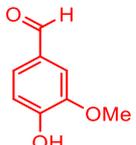
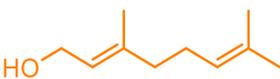
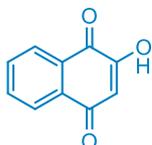
HMBC : Heteronuclear Multiple Bond Correlation

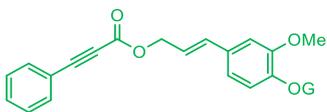
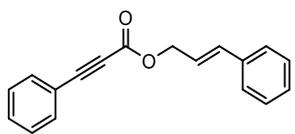
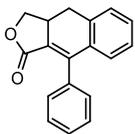
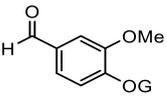
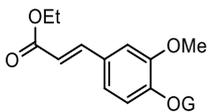
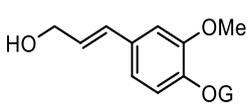
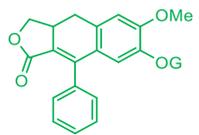
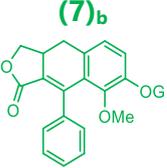
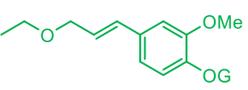
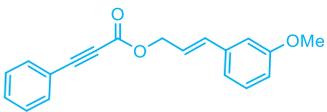
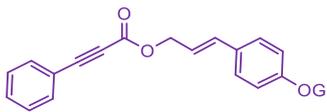
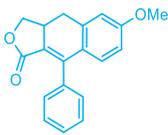
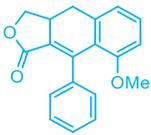
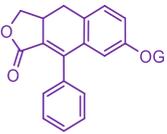
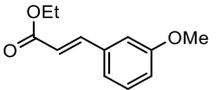
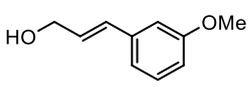
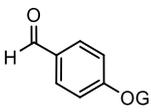
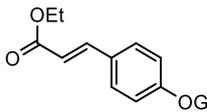
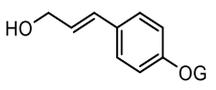
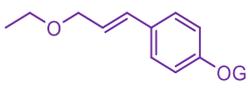
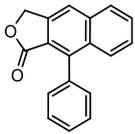
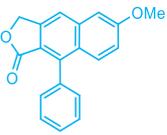
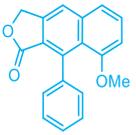
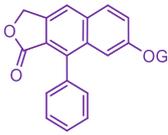
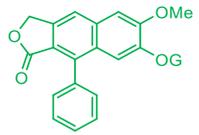
HOMO : Highest Occupied Molecular Orbital

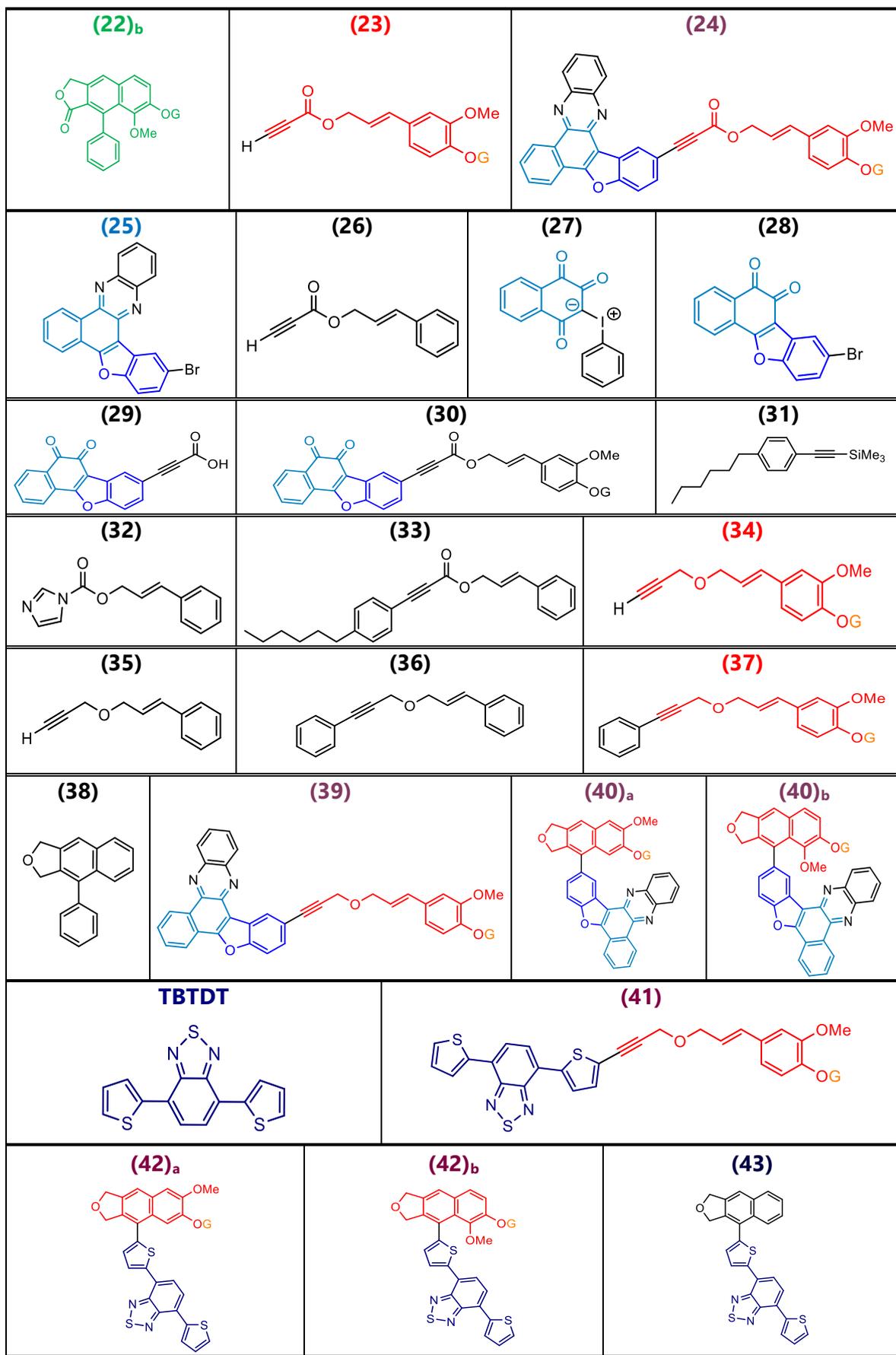
HSQC : Heteronuclear Single Quantum Coherence  
IRC : Internal Reaction Coordinate  
 $K_2CO_3$  : Carbonate de potassium  
LDA : Diisopropylamidure de lithium  
LUMO : Lowest Unoccupied Molecular Orbital  
 $MgSO_4$  : Sulfate de magnésium  
MW : Microwave  
*n*-BuLi : Butyllithium  
NFA : Non-Fullerene Acceptor  
OPV : Photovoltaïque organique  
OLED : Diode électroluminescente organique  
OFET : Transistor à effet de champ organique  
PCE : Power Conversion Efficiency  
Pd/C : Palladium sur charbon  
 $PdCl_2(PPh_3)_2$  : Bis(triphénylphosphine)palladium(II) chloride  
 $Pd(PPh_3)_4$  : Palladium tétrakistriphénylphosphine  
 $PhNO_2$  : Nitrobenzène  
 $PPh_3$  : Triphénylphosphine  
RISC : Reverse Inter-System Crossing  
RMN : Résonance Magnétique Nucléaire  
SOMO : Singly-Occupied Molecular Orbital  
TADF : Fluorescence retardée thermiquement activée  
TBTDT : Thiophène-Benzothiadiazole-Thiophène  
TDDFT : Time Dependent Density Functional Theory  
THF : Tétrahydrofurane  
TMS : Triméthylsilylane  
TS : Etat de transition  
UV : Ultraviolet  
W : Watt  
 $ZnBr_2$  : Bromure de Zinc(II)

# Index des molécules

Avec "OG" = 

<b>Vanilline</b> 	<b>Géraniol</b> 	<b>Lawsonie</b> 	<b>Salicyaldéhyde</b> 
---	--	---	--

<b>(1)</b> 	<b>(2)</b> 	<b>(3)</b> 	
<b>(4)</b> 	<b>(5)</b> 	<b>(6)</b> 	<b>(7)<sub>a</sub></b> 
<b>(7)<sub>b</sub></b> 	<b>(8)</b> 	<b>(9)</b> 	
<b>(10)</b> 	<b>(11)<sub>a</sub></b> 	<b>(11)<sub>b</sub></b> 	
<b>(12)</b> 	<b>(13)</b> 	<b>(14)</b> 	<b>(15)</b> 
<b>(16)</b> 	<b>(17)</b> 	<b>(18)</b> 	<b>(19)</b> 
<b>(20)<sub>a</sub></b> 	<b>(20)<sub>b</sub></b> 	<b>(21)</b> 	<b>(22)<sub>a</sub></b> 





# Introduction générale



Appuyé par le troisième volet du sixième rapport du Groupe Intergouvernemental d'experts sur l'Evolution du Climat (GIEC) concernant le réchauffement climatique et le panel de solutions proposées pour le limiter, le remplacement des énergies fossiles est l'un des principaux défis du 21<sup>ème</sup> siècle.<sup>[1]</sup> Ainsi, une transition énergétique vers l'utilisation de sources d'énergie renouvelables telles que l'hydroélectricité, l'éolien ou encore le photovoltaïque est très largement recommandée. Plus précisément, au-delà de cette transition énergétique nécessaire, la ressource pétrolière représente une matière première d'une telle abondance que son faible coût la rend extrêmement attrayante à l'échelle industrielle. De ce point de vue, un axe de recherche se développe autour des matières premières pouvant répondre à la demande mondiale, tout en prenant en compte des préoccupations sociétales et environnementales.

Le développement des semi-conducteurs organiques qui s'adressent aux domaines du photovoltaïque organique (OPV), celui des diodes électroluminescentes organiques (OLED) ou encore celui des transistors organiques (OFET) complète, en termes d'applications, celui des semi-conducteurs inorganiques dans les domaines de l'énergie. Ces dispositifs présentent l'intérêt d'être légers, adaptés à des mises en forme sur supports souples et beaucoup moins coûteux en énergie dans leur élaboration puisque les matériaux impliqués sont mis sous forme de films minces de quelques dizaines de nanomètres d'épaisseur. Par conséquent, l'intérêt et le développement croissants pour les matériaux semi-conducteurs organiques a permis l'élargissement de la fenêtre des applications en comparaison à leurs homologues inorganiques.

Cependant, il convient de noter que ces semi-conducteurs organiques sont tout de même obtenus à partir de matières premières d'origine pétrolière.

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés au développement de dispositifs OLED à partir de précurseurs biosourcés pertinents par une approche couplée qui confronte les données expérimentales aux résultats de la modélisation moléculaire réalisée avec différents outils de la mécanique quantique.

En effet, cette stratégie est tout à fait pertinente afin de pour remplacer les matières premières pétrosourcées par de nouvelles ressources d'origine végétale adaptées à la construction de nouveaux matériaux organiques dans le cadre de l'élaboration de dispositifs légers et flexibles.

En outre, afin de diminuer davantage l'empreinte carbone, une attention particulière doit être portée à l'utilisation de conditions plus vertes en termes de méthodes de synthèse. Ainsi nous nous sommes fixé l'objectif d'élaborer des motifs constitués d'un fort pourcentage d'atomes biosourcés pour des propriétés d'émission selon un mécanisme de fluorescence retardée activée thermiquement (TADF).<sup>[2]</sup>

La propriété de TADF, caractérisée par un rendement quantique de luminescence très élevé, fait l'objet d'une recherche active car elle permettrait d'amplifier les performances des dispositifs OLED.

De façon générale, ces matériaux semi-conducteurs organiques peuvent être construits sur la base de systèmes moléculaires  $\pi$ -conjugués dont les propriétés optoélectroniques de fluorescence attendues pour des applications OLED découlent d'une structuration contrôlée à l'échelle nanométrique. Plus précisément, les propriétés optoélectroniques d'un système moléculaire  $\pi$ -conjugué étant associées aux niveaux énergétiques de l'orbitale la plus haute occupée (HOMO) et de l'orbitale la plus basse inoccupée (LUMO), l'élaboration de ce composé sophistiqué nécessite la combinaison de motifs donneur et accepteur d'électrons présentant, respectivement, un niveau HOMO élevé et un faible niveau LUMO.

Cette thèse a été réalisée sous la direction de Dr Jean-Marc SOTIROPOULOS et de Dr Karinne MIQUEU du Pôle Chimie Analytique, Physique et Théorique (IPREM – Pau) et sous la supervision de Pr Françoise SEREIN-SPIRAU, de Dr Thibault JARROSSON et de Dr Claude NIEBEL de l'Institut Charles GERHARDT (BALARD – Montpellier).

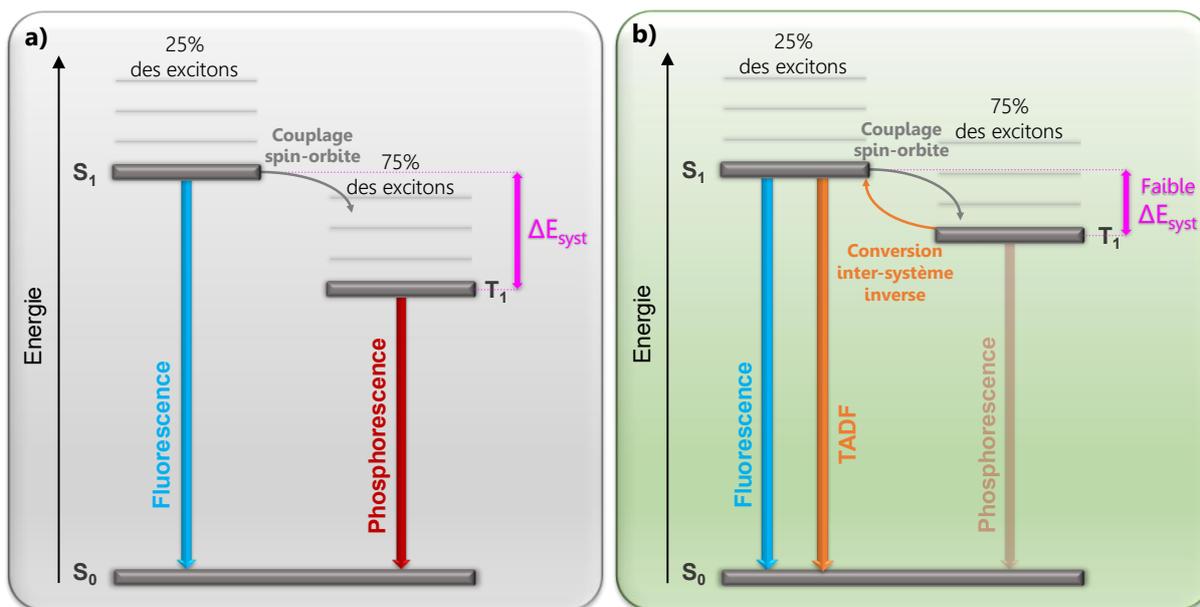
L'approche théorique *via* l'utilisation des outils de modélisation de type DFT et TDDFT a été, dans un premier temps, employée à des fins prédictives afin de concevoir «finement» de petits systèmes moléculaires  $\pi$ -conjugués potentiellement pertinents pour les applications visées et ainsi guider efficacement l'étape d'élaboration. Cette démarche favorise une économie de temps et de coûts non négligeables. Dans un second temps, la synthèse des matériaux moléculaires a été réalisée et couplée à des calculs rationalisant leur réactivité et décrivant les propriétés optoélectroniques de ces matériaux (absorption, émission, TADF). L'apport des données expérimentales issues des synthèses a également permis d'évaluer la précision de la modélisation réalisée en amont et d'affiner le niveau de calcul, si nécessaire.

Etant donné notre volonté de mettre en œuvre des **précurseurs biosourcés** afin de synthétiser des semi-conducteurs organiques visant des propriétés de **TADF** pour des applications OLEDs, définissons maintenant notre stratégie.

La **fluorescence retardée activée thermiquement (TADF)** s'explique par une modification intrinsèque du diagramme énergétique communément admis. En effet, de façon générale, le diagramme énergétique décrivant une molécule organique conventionnelle considère, lors de la désexcitation de la molécule, l'émission de photons *via* des phénomènes radiatifs de fluorescence et phosphorescence à partir, respectivement, des états excités singulet ( $S_1$ ) et triplet ( $T_1$ ) (**Figure 1a**). Plus précisément, la fluorescence est un processus rapide, de l'ordre de la nanoseconde alors que la phosphorescence est un processus plus lent, pouvant atteindre plusieurs heures.

La notion de population statistique de ces états excités est à prendre en compte puisque le ratio entre les excitons singulet et triplet est établi à 1:3, conséquence du couplage spin-orbite.<sup>[3]</sup> Ainsi, seulement 25% des excitons produits pourront générer de la fluorescence, *via* leur retour à l'état fondamental ( $S_0$ ), tandis que les 75% d'excitons triplet restants seront relaxés par phosphorescence. Dans le domaine des diodes électroluminescentes organiques, le rendement maximal théorique de fluorescence est donc limité à 25%.

Afin d'éviter la perte de 75% des excitons formés au cours de l'excitation d'une molécule organique, la fluorescence retardée activée thermiquement, de l'anglais « Thermally Activated Delayed Fluorescence » (TADF), apparaît comme une solution idéale. En effet, en comparaison avec un diagramme énergétique classique, la TADF permet de récupérer les excitons de l'état triplet ( $T_1$ ) vers l'état singulet ( $S_1$ ) par un croisement inter-système inverse (RISC) (**Figure 1b**).<sup>[4]</sup>

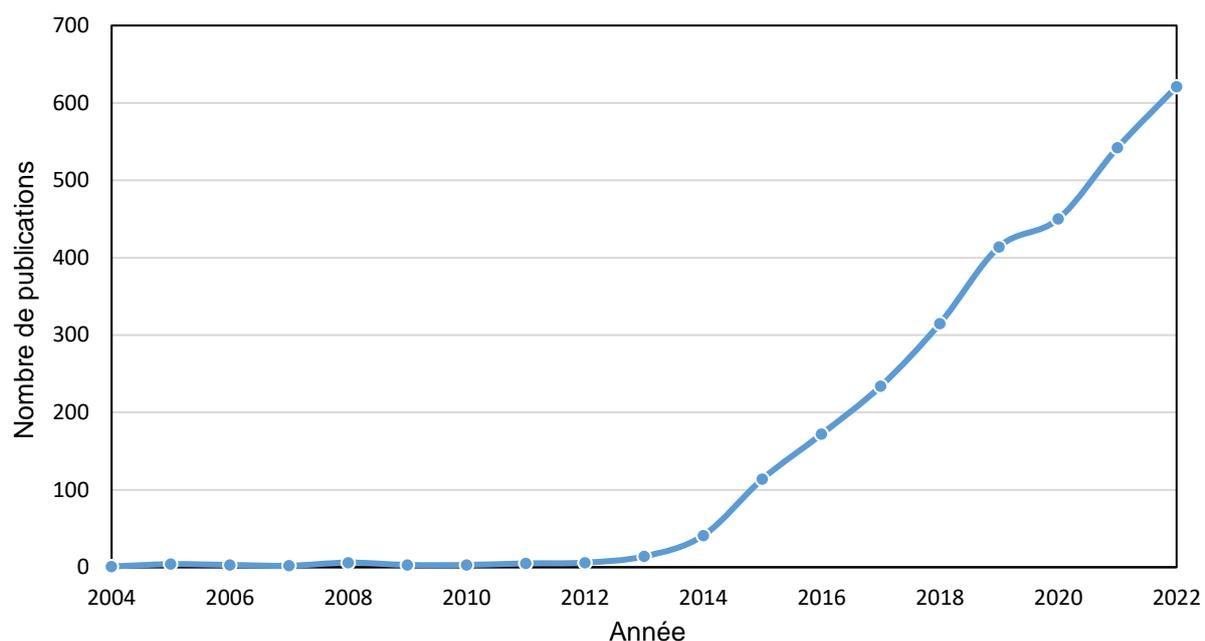


**Figure 1.** Diagrammes énergétiques de molécules organiques. **a)** conventionnel. **b)** avec  $\Delta E_{\text{sys}}$  faible.

L'observation de cette transition non-radiative est conditionnée par l'absorption d'une quantité adéquate d'énergie thermique correspondant à la différence d'énergie entre  $S_1$  et  $T_1$  nommé «  $\Delta E_{\text{sys}}$  ». Plus elle est faible, plus la récupération des excitons triplet sera aisée, portant ainsi à 100% le rendement quantique théorique.

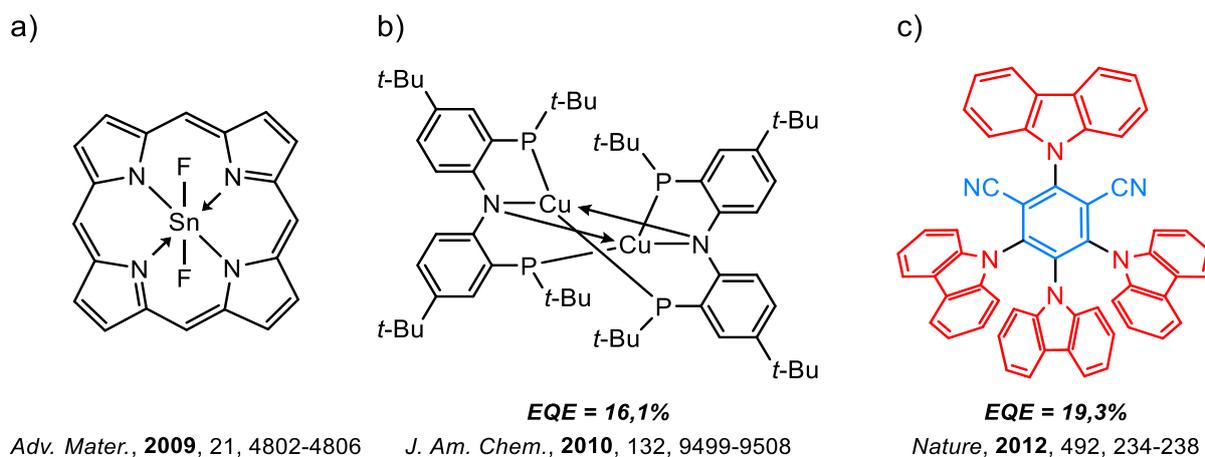
Alors que dans le cadre d'une molécule organique conventionnelle,  $\Delta E_{\text{sys}}$  est estimé entre 0,5 et 1,0 eV, une valeur proche des 0,1 eV est recherchée pour des applications OLEDs, permettant au phénomène de TADF d'opérer à température ambiante. Ainsi, étant donné la compétition entre le croisement inter-système inverse et la phosphorescence, la température apparaît alors comme un paramètre important, proportionnelle à la constante de vitesse du croisement inter-système inverse, tandis qu'un temps de vie relativement long des excitons triplet est également un paramètre clé.

Le premier cas de molécules organiques présentant des propriétés optoélectroniques de TADF semble avoir été répertorié en 1961 sur la molécule d'éosine.<sup>[5]</sup> Bien que le  $\Delta E_{\text{sys}}$  de l'éosine ait été calculé à 0,37 eV, la réalisation du spectre d'émission à plusieurs températures a permis de rendre compte de cette fluorescence retardée. Depuis, d'autres systèmes moléculaires organiques et inorganiques ont été développés. Cependant, l'intérêt de la recherche vis-à-vis de la propriété de TADF a drastiquement augmenté depuis une dizaine d'années (**Figure 2**).



**Figure 2.** Evolution du nombre de publications en fonction du mot clé « TADF » depuis le début des années 2000.

En 2009, un premier complexe de porphyrine-étain<sup>[6]</sup> a tout d'abord été décrit puis un second en 2010, à base de cuivre<sup>[7]</sup> (**Figure 3a** et **3b**). Néanmoins, leur efficacité quantique externe (EQE) n'a pas excédé les 16%. Finalement, 2012 a conduit à une percée majeure avec l'utilisation d'une molécule organique, constituée de motifs carbazole, donateurs d'électrons (en rouge), et d'un motif dicyanobenzène, accepteur d'électrons (en bleu) (**Figure 3c**).<sup>[4]</sup> Ce composé a permis d'atteindre une efficacité quantique externe de 19,3%.

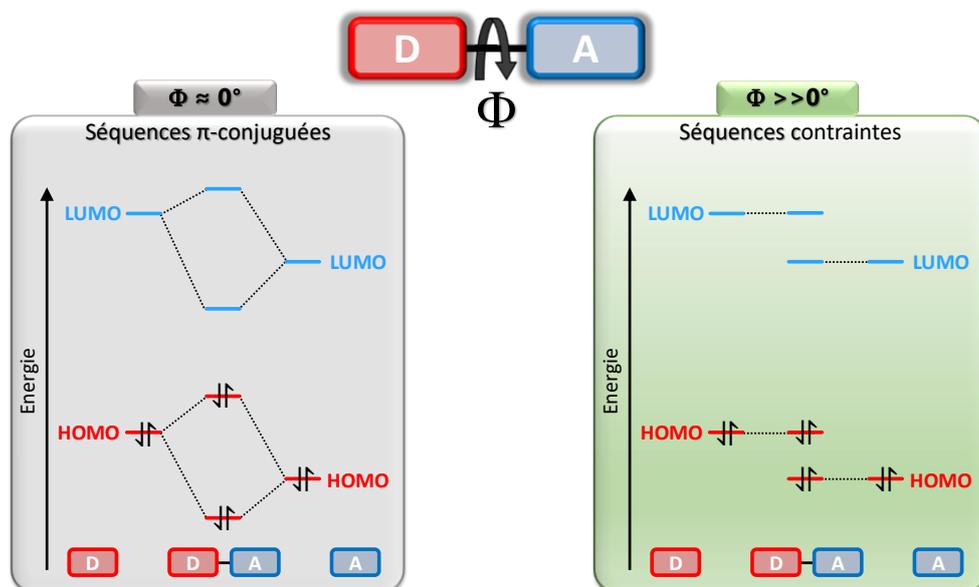


**Figure 3.** Exemples de molécules développées dans le cadre la TADF.

Cette avancée majeure est due à une meilleure compréhension des phénomènes en présence, dans l'assemblage des motifs aromatiques dits donneur et accepteur d'électrons.<sup>[8]</sup> Un angle de torsion rigide d'environ 90° entre les deux systèmes aromatiques a permis d'éviter le recouvrement entre l'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO), respectivement localisées sur l'entité donneur ou accepteur de la molécule, permettant ainsi de diminuer la valeur de  $\Delta E_{\text{sys}}$ .

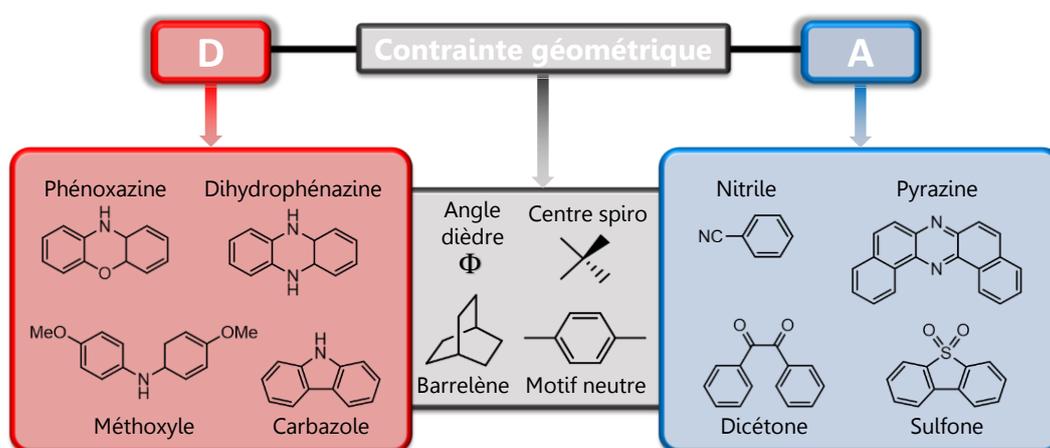
C'est pourquoi, nous avons fait le choix de combiner des motifs donneur et accepteur adéquats pour la synthèse de notre molécule cible, en faisant l'hypothèse que la HOMO pourrait être localisée sur la partie donneuse (**D**) d'électrons tandis que la LUMO se retrouverait sur le motif accepteur (**A**). Afin d'assurer cette localisation orbitale, une contrainte géométrique entre ces deux unités était nécessaire, à savoir un angle dièdre non nul et idéalement proche de 90°, qui permettrait d'éviter le recouvrement spatial des orbitales HOMO et LUMO de chacun des motifs **D** et **A** (**Figure 4**).

Dans le cas où l'angle dièdre serait proche de 0°, une délocalisation sur l'ensemble du système  $\pi$  serait favorisée et conduirait plutôt à la conception de systèmes qui s'appuient sur de bonnes mobilités des transporteurs de charges favorisées par des propriétés de  $\pi$ -stacking mises à profit pour des applications dans le domaine du photovoltaïque organique.



**Figure 4.** Schéma représentatif de l'influence de l'angle dièdre  $\Phi$  sur le recouvrement orbitalaire entre **D** et **A**.

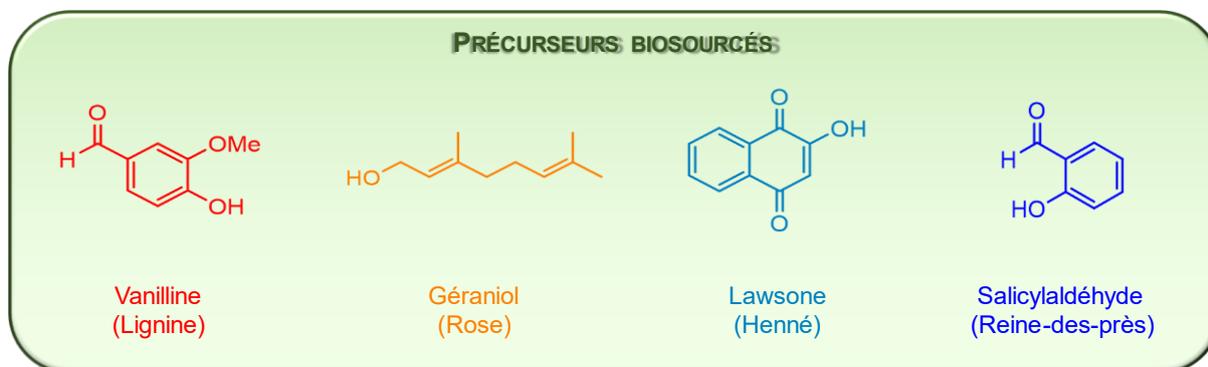
Ainsi, en termes de stratégie de conception de molécules organiques visant des propriétés de TADF, les avancées réalisées jusqu'à présent nous permettent de mettre en évidence des motifs donneurs et accepteurs privilégiés ainsi que le type de contrainte géométrique pouvant être employée (**Figure 5**).<sup>[2]</sup> Par exemple, certains des motifs donneurs privilégiés correspondent à des dérivés aromatiques azotés (carbazole, dihydrophénazine) ou d'autres encore pouvant être substitués par des groupements méthoxyles. D'un autre côté, les motifs accepteurs substitués par un ou plusieurs groupements nitriles peuvent être employés, tout comme des dérivés de pyrazines ou encore de 1,2-dicétones. Finalement, mis à part l'angle dièdre déjà évoqué, un centre spiro ou encore un motif barrelène peuvent permettre de favoriser la contrainte géométrique recherchée entre les motifs donneurs et accepteurs d'électrons.



**Figure 5.** Exemple de stratégie pour la conception de molécules organiques aux propriétés de TADF.

L'ensemble de ces données va nous permettre de guider notre stratégie de synthèse à partir de matières premières naturellement disponibles. Il convient maintenant d'aborder la question des **précurseurs biosourcés** envisagés.

En termes de critères de sélection, nos choix se sont portés sur des précurseurs récemment explorés et employés lors d'un précédent projet commun entre les équipes de recherche de Pau et de Montpellier : la vanilline, la chaîne géraniol, la Lawsone et le salicyaldéhyde (**Figure 6**).

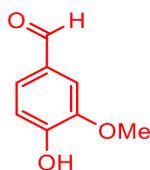


**Figure 6.** Présentation des précurseurs biosourcés sélectionnés.

Au-delà de ces travaux antérieurs, il convient de justifier leur qualification de matières premières biosourcées.

- Vanilline

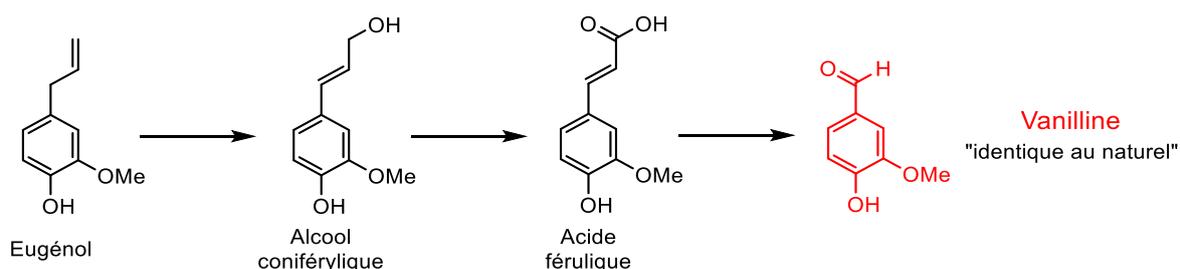
La vanilline est un aldéhyde aromatique, de formule brute  $C_8H_8O_3$ , possédant deux substituants en position méta et *para* de la fonction aldéhyde, respectivement un groupement méthoxyle et une fonction hydroxyle (**Figure 7**).<sup>[9]</sup> C'est une molécule naturellement présente dans les gousses de vanille produites par le vanillier et notamment dans l'orchidée *Vanilla planifolia*, qui l'orchidée la plus cultivée pour le commerce de la vanilline dite naturelle.



**Figure 7.** Molécule de vanilline.

Etant donné que l'arôme de vanille est l'un des arômes les plus plébiscités à travers le monde, la production de vanilline naturelle ne peut pas répondre à la demande mondiale. En 2016, sur les 18 000 tonnes de vanilline produites, moins de 1% correspondait à de la vanilline naturelle et cela peut s'expliquer, notamment, par une production tournée vers la vente des gousses de vanille en tant que telle, d'autant plus que 80% de la production des gousses de vanille est localisée à Madagascar.<sup>[10]</sup> Un tel monopole additionné au fait qu'environ seulement 1 à 2% de vanilline peut être extraite des gousses de vanille, porte à 11 000€ le prix du kilogramme de vanilline naturelle. Alors que l'utilisation de vanilline naturelle en tant qu'arôme dans l'industrie alimentaire n'était, d'ores et déjà pas viable en termes de quantités produites face à la demande croissante, le prix du kilogramme la défavorise d'autant plus.

Pour ces raisons, les procédés industriels de synthèse se sont multipliés avec, notamment, l'utilisation de voies biotechnologiques telles que la transformation de l'acide férulique, issu de résidus de l'industrie agricole, par le biais d'enzymes provenant de champignons.<sup>[11]</sup> La vanilline produite à partir de l'acide férulique, appelée vanilline « identique au naturel », est autorisée à être employée dans l'industrie agroalimentaire.<sup>[12]</sup> Par exemple, l'entreprise belge Solvay participe à la production de ce type de vanilline en transformant l'acide férulique présent dans le son de riz par fermentation. Notons également que l'entreprise française Mane utilise l'eugénol, pouvant être extrait des clous de girofle, pour transformer l'alcool coniférylique en acide férulique puis en vanilline au moyen de bactéries (**Figure 8**).<sup>[13]</sup>

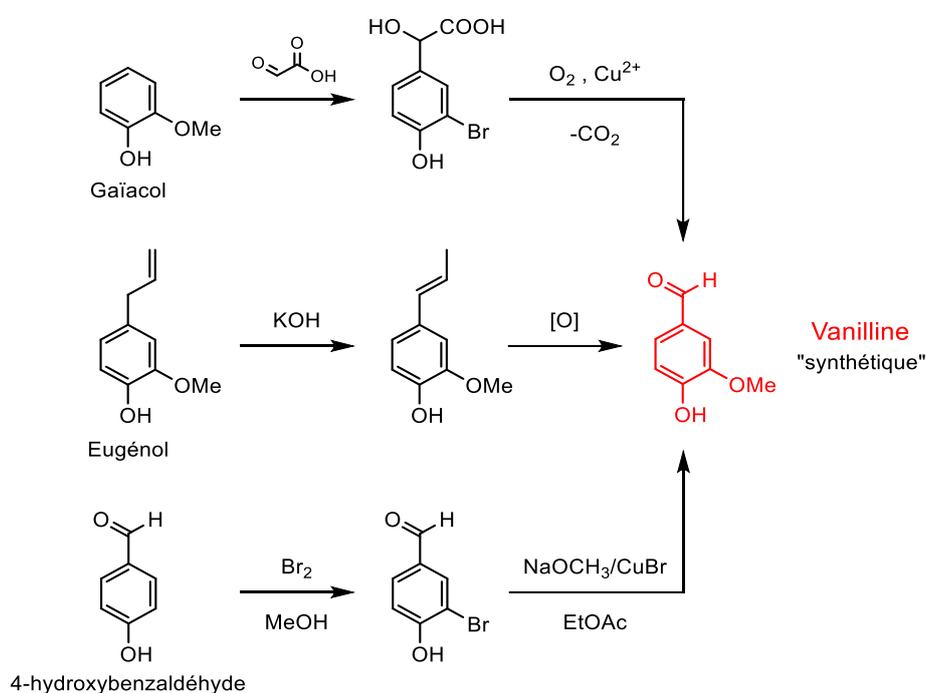


**Figure 8.** Schéma réactionnel de la vanilline « identique au naturel » par bioconversion de l'eugénol.<sup>[13]</sup>

Notons qu'un des grands avantages de l'utilisation de l'eugénol réside dans sa biodisponibilité puisqu'il compose l'huile essentielle de clous de girofle à hauteur de 75%.<sup>[14]</sup> Ainsi, la synthèse de vanilline *via* la valorisation de l'acide férulique ou de l'eugénol paraît, à première vue, intéressante en tant que vanilline biosourcée dans une démarche telle que la nôtre, même si ces procédés biotechnologiques sont plutôt dédiés à l'industrie agroalimentaire.

Finalement, de tels procédés biotechnologiques sont toujours en cours de développement pour répondre à la demande croissante tout en cherchant à dépasser les limitations de la bioconversion.<sup>[15,16]</sup>

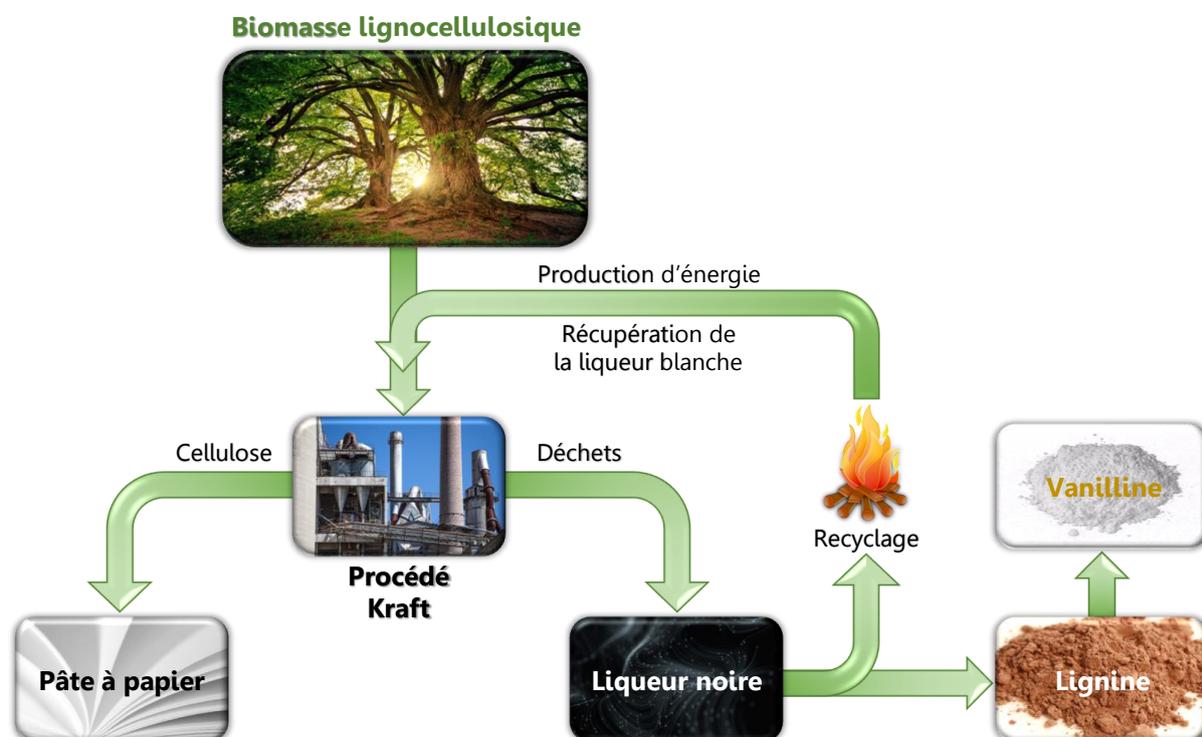
En ce qui nous concerne, la vanilline dite « synthétique », peut être produite à partir de l'eugéno[17] ou encore du 4-hydroxybenzaldéhyde<sup>[18]</sup> (**Figure 9**). Cependant, en 2016, 85% de la production de vanilline synthétique, principalement employée dans l'industrie du parfum ou encore de la cosmétique, est réalisée à partir du gaïacol et de l'acide glyoxylique, un procédé développé à la fin des années 1970.<sup>[10,19,20]</sup> Pour comparaison, le prix du kilogramme de la vanilline synthétique est de l'ordre de 10-15€.



**Figure 9.** Schémas de synthèse de la vanilline « synthétique » à partir du gaïacol, de l'eugéno[17] ou du 4-hydroxybenzaldéhyde.

Il est important de noter que la quasi-totalité des 15% restant de la production de vanilline synthétique mondiale en 2016 provenait de la transformation de la lignine présente dans les déchets de l'industrie du papier *via* le procédé Kraft (**Figure 10**).<sup>[10]</sup> Historiquement, la production de vanilline à partir de la lignine a atteint son apogée au milieu des années 1930 et est restée l'un des procédés les plus employés jusque dans les années 1990.<sup>[21]</sup>

En effet, malgré l'avantage de valoriser un déchet abondant, ce procédé a perdu de sa popularité depuis le développement de la synthèse de la vanilline synthétique à partir du gaïacol et de l'acide glyoxylique, tel que décrit précédemment.



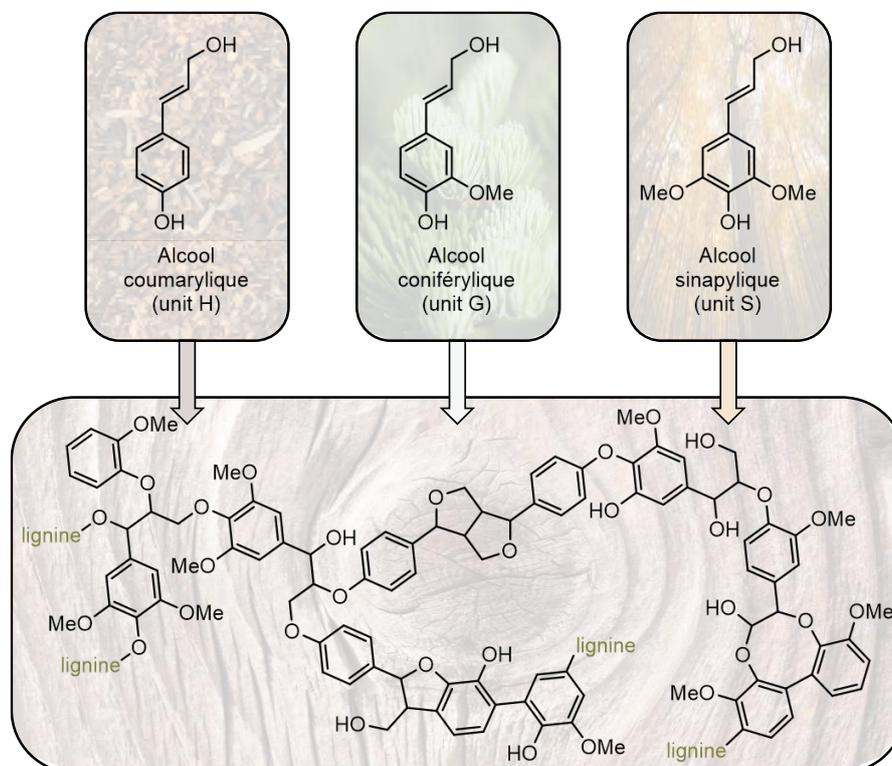
**Figure 10.** Schéma représentatif de la production de vanilline à partir de la biomasse lignocellulosique via le procédé Kraft.

La raison expliquant le déclin de la production de la vanilline *via* le procédé Kraft au profit de l'utilisation de précurseurs pétrosourcés réside dans : (i) la modification du marché de la vanilline ; (ii) l'impact environnemental du procédé Kraft.<sup>[21]</sup> Plus précisément, alors que la vanilline obtenue à partir de la lignine était principalement employée en tant qu'arôme dans l'industrie agroalimentaire, la vanilline est devenue très attractive en tant qu'intermédiaire de synthèse dans le domaine de la médecine ou encore des produits phytosanitaires ; ceci explique la raison pour laquelle la production de la vanilline à travers l'utilisation de précurseurs pétrosourcés s'est répandue dès les années 1970. A cette époque, les préoccupations environnementales commençaient également à se développer compte tenu de l'impact écologique des usines de papeterie. En termes de pollution atmosphérique, bien qu'aujourd'hui les émissions de gaz soient contrôlées, divers sous-produits soufrés volatils et malodorants étaient responsables de la baisse de la qualité de l'air local.<sup>[22]</sup>

De plus, la demande en eau nécessaire au cours du procédé Kraft favorisait la localisation des usines à proximité de grands plans d'eau, également utilisés pour y rejeter les effluents d'eaux usées pouvant contenir des métaux lourds, des agents chélateurs, des restes de lignine et d'alcools.<sup>[23,24]</sup> De nos jours, la toxicité des effluents peut considérablement être diminuée à travers la mise en place d'usines de traitement.

La lignine étant le biopolymère le plus disponible, il représente forcément une matière biosourcée très attrayante permettant, dans notre cas, la production de la vanilline. Néanmoins, le procédé Kraft est toujours étudié dans le cadre du développement d'axes d'amélioration d'autant que la structure de la lignine, au regard de sa variabilité, n'est toujours pas entièrement élucidée, et que les conditions drastiques du procédé Kraft complexifient les phénomènes en présence.<sup>[25,26]</sup>

La variabilité de la structure de la lignine dépend notamment de l'espèce de l'arbre, de la région où il a évolué ainsi que du temps avant sa récolte.<sup>[27]</sup> Sous l'action d'enzymes présentes dans la plante, trois monomères à l'origine du squelette polyphénolique ont tout de même été identifiés : l'alcool paracoumarylique (unité H), l'alcool coniférylique (unité G) et l'alcool sinapylique (unité S) (**Figure 11**).



**Figure 11.** Schéma représentatif de la structure de la lignine et ses monomères correspondants.

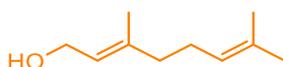
Dans le cadre de la production de la vanilline, les lignines principalement composées de l'unité monolignol G sont préférées, étant donné que leurs proximités structurales avec la molécule de vanilline favorisent un rendement maximal théorique de 78%.<sup>[27]</sup> Bien qu'à plus petite échelle, des procédés connus présentent des rendements en vanilline supérieurs à 10% par rapport à la masse de lignine introduite, Borregard, la première entreprise productrice de vanilline à partir de la lignine, affiche un rendement massique de seulement 0,3%.<sup>[28]</sup>

Notons qu'en 2010, sur les 130 millions de tonnes de lignine libérée par l'industrie du papier, une moindre quantité est en réalité isolée et disponible puisque seulement 20 000 tonnes de vanilline sont produites à partir de la lignine et cela peut notamment s'expliquer par une valorisation préférée en tant que combustible lors de l'étape de recyclage et de production d'énergie dans le cadre du procédé Kraft.

D'après la disponibilité conséquente de ce biopolymère et les faibles rendements concernant la production de la vanilline à partir de la lignine, il est important de noter qu'un nouveau procédé électrochimique récemment développé possède un rendement de 4%.<sup>[28]</sup> Le procédé est d'autant plus encourageant qu'il semble être transférable à l'échelle industrielle tout en présentant d'autres avantages non-négligeables de sélectivité, de facilité de mise en œuvre et de robustesse.

- Géraniol

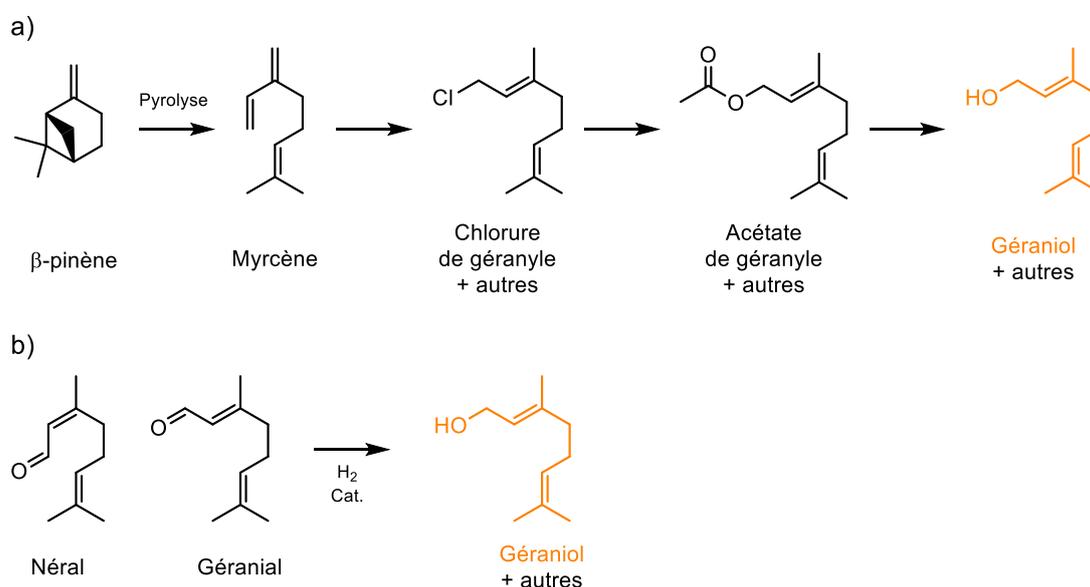
Parmi les composés naturels, les plantes et plus particulièrement les conifères sont de grands producteurs d'hydrocarbures insaturés appelés « terpènes ».<sup>[29]</sup> La chaîne géraniol, de formule brute  $C_{10}H_{18}O$ , est notamment le composé prédominant des huiles essentielles de citronnelle, de géranium ou encore de rose dont il porte l'odeur caractéristique, ce qui explique sa popularité dans le domaine de la cosmétique (**Figure 12**). Plus précisément, notons que le géraniol est présent dans 40% des déodorants, 58% des parfums et 26% des crèmes cosmétiques.<sup>[30]</sup> Il est également reconnu pour ses propriétés répulsives d'insectes, plus efficaces que celles de la citronnelle.<sup>[31]</sup>



**Figure 12.** Molécule de géraniol.

Pour répondre à la demande de l'industrie cosmétique et des applications commerciales dans son ensemble, une des principales méthodes pour la production du géraniol est l'extraction à partir des plantes par distillation fractionnée. Néanmoins, ce procédé peut notamment être limité par les phénomènes météorologiques ou encore les maladies végétales, ce qui, par conséquent, génère des coûts élevés.<sup>[32]</sup>

Ainsi, nous pouvons noter la possibilité de produire le géraniol en quelques étapes à l'échelle industrielle en pyrolysant le  $\beta$ -pinène, un monoterpène très présent également dans la résine de pin d'où il peut être extrait (**Figure 13a**).<sup>[33]</sup> Isoler le géraniol est réalisé à l'aide de distillations fractionnées successives.



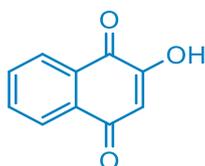
**Figure 13.** Exemples de synthèse du géraniol.

Avec la découverte d'une très large production de citral possible par des procédés pétrochimiques, l'hydrogénation sélective de sa fonction aldéhyde permet d'obtenir le géraniol de façon économique (**Figure 13b**).<sup>[34]</sup>

Enfin, les synthèses par bioconversion et l'ingénierie métabolique semblent offrir une alternative prometteuse à travers l'évolution des outils permettant la modification génétique de bactéries pour la synthèse spécifique de dérivés terpéniques.<sup>[35]</sup> En effet, la transplantation de gènes d'enzymes agissant au cours des procédés de biosynthèse de molécules telle que le géraniol, dans un système hôte tel que des bactéries permet, à partir de matières premières carbonées dérivées du sucre, une meilleure sélectivité du produit synthétisé en fonction des gènes transplantés.<sup>[36]</sup>

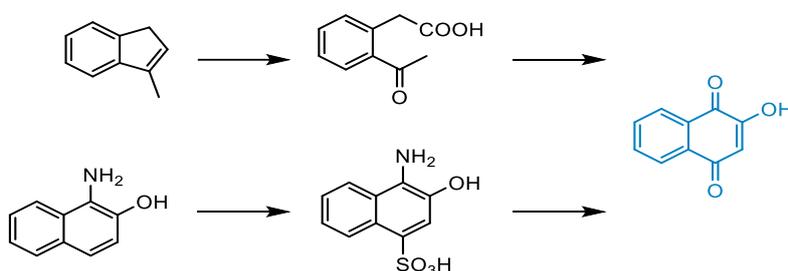
- Lawsonie

Le henné, de son nom latin *Lawsonia inermis*, est un arbuste notamment connu pour son utilisation dans le domaine du tatouage éphémère puisqu'il produit naturellement, dans ses feuilles, un colorant, dont la molécule active communément appelée « Lawsonie » est la 2-hydroxy-1,4-naphtoquinone (**Figure 14**).<sup>[37]</sup>



**Figure 14.** Molécule de Lawsonie.

Notons que le pourcentage massique de Lawsonie présent dans les feuilles de henné est évalué entre 0,4 et 1,5%.<sup>[38]</sup> Ainsi, son extraction solide-liquide par des méthodes conventionnelles de type lixiviation semble largement exploitée tandis que la synthèse de la Lawsonie semble également envisageable à partir de petites molécules, *via* des méthodes de construction de cycle, ou de dérivés de naphthalène (**Figure 15**).<sup>[39]</sup>



**Figure 15.** Exemple de synthèse de la Lawsonie.

Néanmoins, dans le cadre d'applications en tant que colorant, la Lawsonie n'est pas privilégiée face aux colorants synthétiques utilisés dans l'industrie textile. L'emploi de ces derniers permet notamment un meilleur contrôle des variations de couleurs et présente également l'avantage d'être économiquement plus rentable. Néanmoins, les procédés de l'industrie textile peuvent impliquer l'utilisation de produits toxiques ou de métaux lourds qui se retrouvent souvent dans les flux de déchets souvent présents dans les systèmes aquatiques.<sup>[40]</sup>

Étant donné ces aspects, additionnés au fait que même les extractions conventionnelles font preuve de faiblesses telles qu'une demande élevée en solvant, les faibles rendements et les temps d'extraction longs, le procédé d'extraction assisté par les ultrasons apparaît comme une méthode prometteuse dans le sens où l'extraction des pigments des feuilles de henné peut être réalisée en moins d'une heure avec des rendements allant jusqu'à 17%.<sup>[40]</sup> Isoler la Lawsone peut ainsi être envisagé. D'après l'important marché développé autour de la vente de poudre de henné, obtenue à partir des feuilles séchées pour des applications cosmétiques, la Lawsone apparaît comme un précurseur biosourcé d'intérêt.

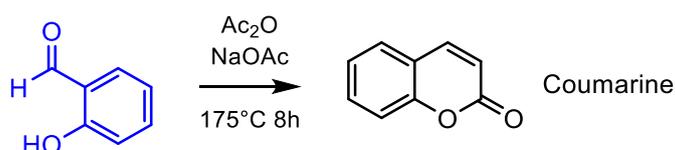
- Salicyaldéhyde

Le salicyaldéhyde est un cycle benzénique présentant un groupement hydroxyle en *alpha* d'une fonction principale aldéhyde (**Figure 16**). En termes d'occurrence naturelle, le salicyaldéhyde est un composé naturellement disponible dans certains végétaux comme par exemple dans les graines de sarrasin, à hauteur de 1,6 ppm, dont il a été identifié comme étant à l'origine de l'odeur caractéristique de ces graines.<sup>[41]</sup> Notons qu'en 1831, l'obtention du salicyaldéhyde par l'infusion de feuilles de Reine-des-prés est à l'origine de la synthèse et de la découverte de l'Aspirine, qui sera commercialisée au tout début du XX<sup>ème</sup> siècle.<sup>[42]</sup>



**Figure 16.** Molécule de salicyaldéhyde.

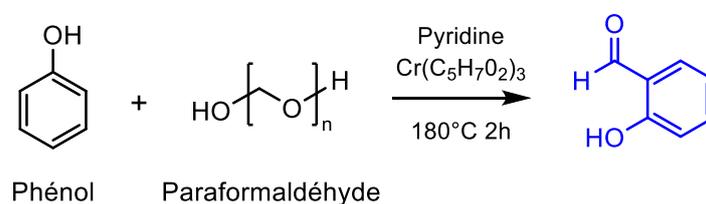
Étant donné ses groupements fonctionnels, le salicyaldéhyde est un précurseur d'intérêt dans le domaine de la synthèse organique. En effet, l'une des applications concerne la synthèse de la coumarine, un agent antibactérien, *via* la mise en œuvre de la réaction de Perkin entre le salicyaldéhyde et l'anhydride acétique en présence d'acétate de sodium (**Figure 17**).<sup>[43]</sup>



**Figure 17.** Schéma de synthèse de la coumarine à partir du salicyaldéhyde.

En outre, le salicyaldéhyde est également un synthon privilégié dans les synthèses à plusieurs composants<sup>[44]</sup> ou encore dans le cadre de la chimie de coordination pour ses propriétés chélatantes.<sup>[45]</sup>

Historiquement, sa synthèse était plutôt réalisée *via* la réaction de Reimer-Tiemann à partir du phénol en présence de chloroforme et d'hydroxyde de sodium.<sup>[46]</sup> Néanmoins, ce procédé présente notamment l'inconvénient d'un faible rendement en salicyaldéhyde, de l'ordre de 30%. Ainsi, le développement d'une nouvelle synthèse faisant réagir le phénol et le paraformaldéhyde dans le toluène, en présence de pyridine et d'un catalyseur tel que l'acétylacétonate de chrome(III), a permis d'élever le rendement à plus de 70% (**Figure 18**).<sup>[47]</sup>



**Figure 18.** Schéma de synthèse de la salicyaldéhyde à partir du phénol.

En somme, bien que le salicyaldéhyde soit disponible naturellement, sa production industrielle ne semble pas privilégier son extraction à partir de ressources naturelles puisque sa synthèse se fait, à l'heure actuelle, facilement à partir d'un composé pétrosourcé, le phénol.

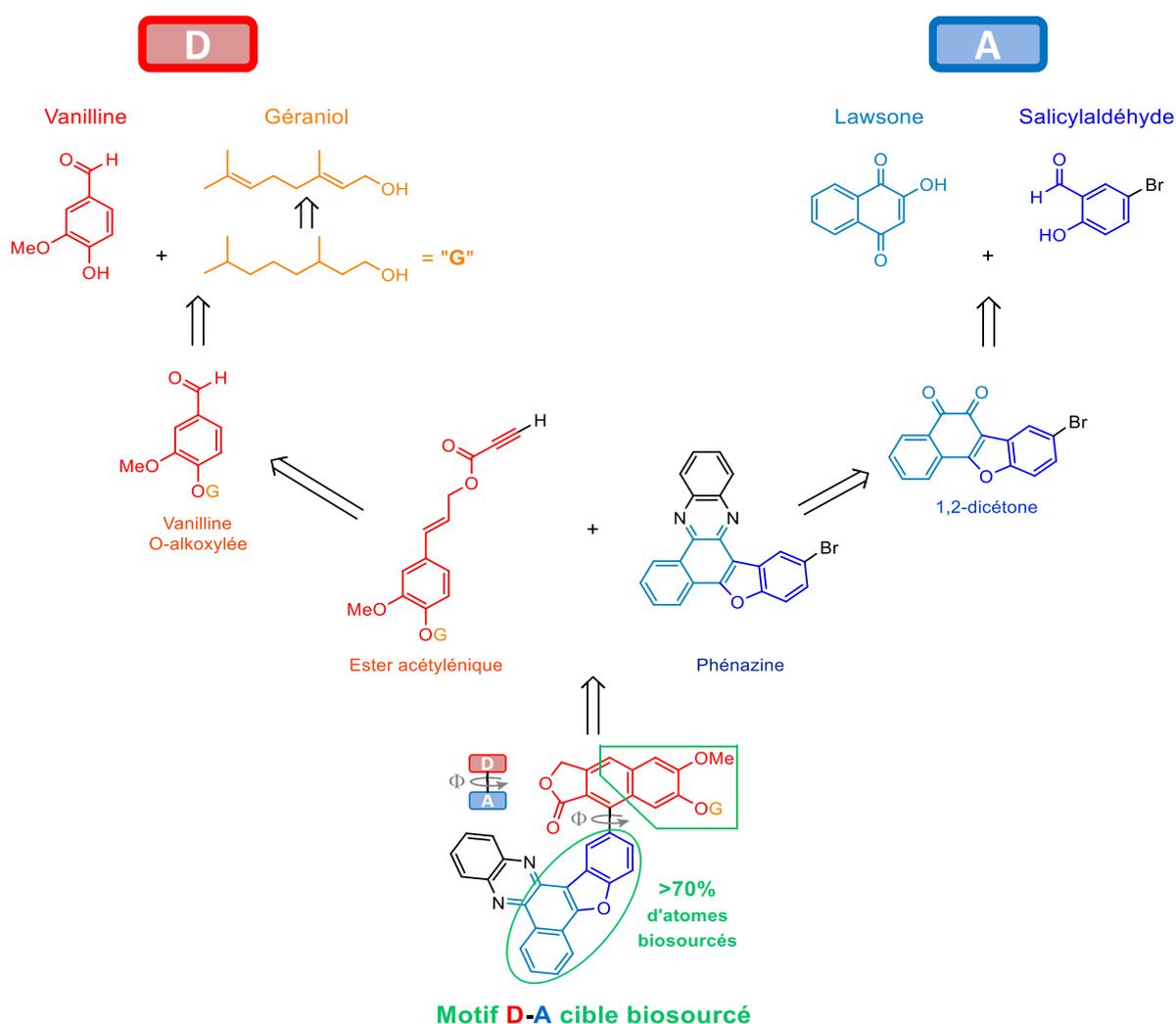
En résumé, d'après les informations collectées confirmant la biodisponibilité des différents précurseurs choisis, l'intérêt que nous portons à leur valorisation paraît justifié. Toutefois, en ce qui concerne la production de ces composés à l'échelle industrielle, nous sommes conscients que les procédés d'extraction ne sont pas les plus privilégiés face aux procédés de synthèses organiques à partir des ressources pétrolières, plus rentables. Notons tout de même, dans certains cas, qu'un axe de recherche et développement autour de procédés employant des enzymes ou des bactéries pourrait être prometteurs à l'avenir.<sup>[11,13,35,36]</sup>

Notre orientation vers les quatre précurseurs biosourcés présentés précédemment couplée à la propriété TADF que nous souhaitons obtenir, va ainsi nous permettre **d'élaborer une molécule cible biosourcée.**

D'après les indications issues la littérature que nous avons présentées au sujet de la méthodologie à adopter pour l'élaboration de composés organiques de type **D-A** aux propriétés de TADF efficaces, notre stratégie a été la suivante :

- Motif donneur **D** substitué par des groupements alcoyles
- Contrainte géométrique induite par un angle dièdre rigide
- Motif accepteur **A** de type phénazine

Ainsi, les précurseurs biosourcés sélectionnés joueront un rôle différent pour la synthèse du motif **D-A** biosourcée *via* une synthèse convergente (**Figure 19**). En effet, alors que la vanilline et la chaîne géraniol constitueront le motif donneur d'électrons (**D**), la Lawsone et le salicylaldéhyde feront partie intégrante du motif accepteur d'électrons (**A**). L'angle dièdre  $\Phi$  devrait être proche des  $90^\circ$  étant donné l'encombrement entre ces deux entités.



**Figure 19.** Schéma rétrosynthétique décrivant la construction de la motif biosourcé **D-A** cible.

Concernant **D**, le géraniol sera d'abord hydrogéné afin d'obtenir une chaîne alkyle, qui pourra parfois apparaître sous la dénomination « **G** » pour des raisons de clarté. A l'échelle du motif final **D-A**, la chaîne géraniol hydrogénée devrait améliorer sa solubilité en supposant que la rigidité de l'angle dièdre entre **D** et **A** peut potentiellement rendre sa processabilité difficile. Dans un second temps, l'O-alkylation de la vanilline permettra de former le premier synthon aromatique que nous considérons comme donneur d'électrons étant donné la présence des substituants méthoxyle et alcoxyle.

Finalement, l'utilisation de la réactivité de la fonction aldéhyde et l'enchaînement de plusieurs étapes de synthèse favorisera l'obtention de l'ester acétylénique, intermédiaire clé pour la construction de **D**. Par ailleurs, la construction du motif **A** de type phénazine bromée sera réalisée à partir de la Lawsone et du salicylaldéhyde bromé en passant par la synthèse d'une 1,2-dicéto.

Ainsi, la mise en œuvre d'un couplage croisé de Sonogashira entre l'ester acétylénique et la phénazine bromée, suivie d'une réaction de Diels-Alder et finalement d'une réaction de déshydrogénation, devrait nous permettre d'atteindre le motif **D-A** cible composé de plus de 70% d'atomes biosourcés.

Dans un premier chapitre, nous aborderons la construction du motif donneur d'électrons **D**  $\pi$ -conjugué sous le prisme combinant la modélisation et l'expérimentation pour l'optimisation des conditions opératoires. En effet, la construction de **D** s'effectuant par l'intermédiaire d'une réaction de Diels-Alder suivie d'une réaction de déshydrogénation, nous tenterons, à travers la combinaison d'une étude théorique approfondie et l'apport de données expérimentales issues des synthèses réalisées, d'appréhender le détail des mécanismes réactionnels en présence.

Dans un second chapitre, la synthèse du motif accepteur d'électrons **A** nous permettra d'envisager l'étape de création du lien entre **D** et **A** *via* un couplage croisé de Sonogashira. Du point de vue de la modélisation et de l'expérience, leurs propriétés optoélectroniques pourront alors être étudiées et les propriétés d'émission par TADF pourront être abordées.

Un dernier chapitre abordera une collaboration avec le groupe de F. Serein-Spirau concernant le développement de systèmes  $\pi$ -conjugués visant des applications dans le domaine du photovoltaïque organique. Plus précisément, ces systèmes moléculaires portant sur des matériaux  $\pi$ -conjugués de type « Non-Fullerene Acceptor » (NFA), cette collaboration s'est traduite par la réalisation de travaux de modélisation pour le calcul de leurs propriétés optoélectroniques à des fins prédictives. Dans un second temps, étant donné que ces NFA seront synthétisés, la confrontation des données expérimentales aux données calculées en amont nous permettra d'évaluer la précision du niveau de théorie employé.





# **Chapitre I : Construction du motif donneur $\pi$ -conjugué**



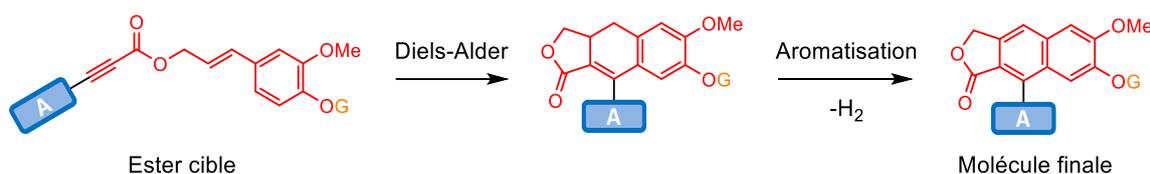
# Table des matières

<i>Chapitre I : Construction du motif donneur <math>\pi</math>-conjugué</i> .....	30
Introduction .....	32
A. Réaction de Diels-Alder pour la cyclisation du motif donneur.....	33
I. Synthèse de la molécule de référence non substituée .....	33
II. Approche théorique de la réaction de Diels-Alder.....	35
1. Cycloaddition [4+2] .....	36
i. Mécanisme concerté.....	39
ii. Mécanisme diradicalaire .....	40
2. Déplacement d'hydrogène.....	43
i. Déplacement d'hydrogène [1,3].....	44
ii. Déplacements d'hydrogène [1,2] consécutifs .....	46
iii. Alternatives au calcul du déplacement d'hydrogène.....	47
B. Synthèse du précurseur du motif donneur d'électrons .....	52
I. O-alkylation de la vanilline.....	52
II. Vinylation de Horner-Wadsworth-Emmons.....	53
III. Réduction de la molécule (5).....	54
IV. Estérification de (6) en présence d'acide phénylpropiolique.....	55
C. Réaction de Diels-Alder sur le précurseur cible dérivé de la vanilline .....	55
I. Interférence de l'éthanol.....	57
II. Influence des substituants sur la réactivité des esters .....	59
III. Etude théorique complémentaire pour la réaction secondaire.....	67
IV. Nouvelles conditions de synthèse pour la réaction de Diels-Alder.....	73
D. Aromatisation du produit de Diels-Alder .....	78
I. Approche théorique de la déshydrogénation spontanée .....	78
II. Le nitrobenzène comme solvant réactionnel.....	84
III. Alternatives au nitrobenzène .....	87
1. Diminution de la quantité de $\text{PhNO}_2$ .....	87
2. Catalyse au palladium sur charbon.....	88

3. Le Chloranile et le Tempol en tant qu'agent oxydant .....	90
IV. Caractérisation du produit aromatisé par spectroscopie RMN .....	93
Conclusion.....	98
Annexe.....	100

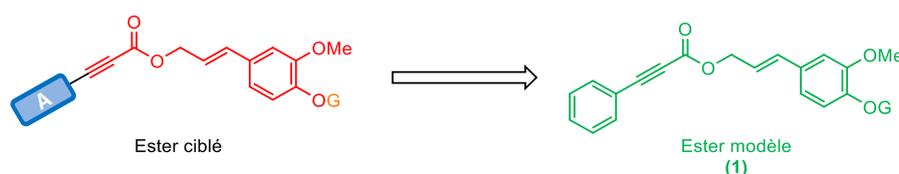
## Introduction

Dans notre stratégie de synthèse, la dernière étape aboutissant à la molécule finale **D-A** à partir de l'ester peut se décomposer en deux sous-étapes (**Figure 20**). La première est une réaction de Diels-Alder intramoléculaire visant à obtenir une molécule cyclisée, plus condensée et sans sous-produits. Néanmoins, à ce stade, le motif donneur ne présentant pas encore une conjugaison satisfaisante, une seconde étape d'aromatisation est envisagée par déshydrogénation du cycle central à six carbones. Par le biais de ces deux étapes, le motif donneur présente une planéité et une conjugaison étendue recherchées pour le type d'applications visées.



**Figure 20.** Etapes clés pour l'obtention de la molécule cible type à partir de l'ester correspondant.

La molécule cible étant définie, il convient de mettre à l'épreuve notre stratégie de synthèse et, notamment, d'étudier la faisabilité de la réaction de Diels-Alder sur ses esters biosourcés. Pour cette raison, nous avons défini un système modèle **(1)** dont le phényle terminal est choisi pour ses propriétés aromatiques et est positionné à l'emplacement du futur motif aromatique complexe accepteur d'électrons **A** de la molécule cible. (**Figure 21**).



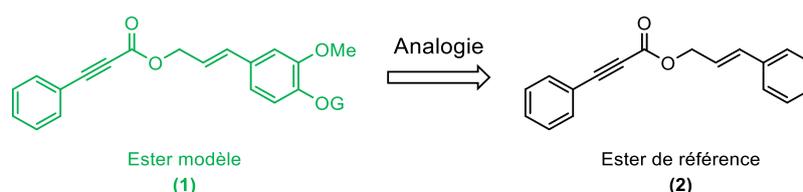
**Figure 21.** Définition du système modèle.

L'objectif est d'optimiser les conditions expérimentales sur un motif simple avant de s'attaquer à des molécules sophistiquées de type **D-A**. Au regard du nombre d'étapes de synthèse et de certaines difficultés rencontrées au cours de celles-ci, comme nous le verrons plus loin, l'économie de matières premières est également un argument dans la définition d'un système modèle. Une fois que les conditions expérimentales seront affinées pour la réalisation de la réaction de Diels-Alder et de l'aromatisation subséquente, d'autres motifs accepteurs **A** pourront alors être étudiés à l'image de la phénazine biosourcée présentée plus haut.

Dans ce chapitre, l'expérience et la modélisation iront de pair pour tenter d'appréhender le mécanisme réactionnel de la réaction de Diels-Alder et d'avoir des informations sur la faisabilité de cette réaction en fonction des motifs engagés. Ensuite, nous nous intéresserons à l'étape d'aromatisation du produit de Diels-Alder afin de finaliser la construction du motif donneur  $\pi$ -conjugué. De plus, en s'appuyant sur la littérature, nous tenterons d'apporter des éléments de réponse à certains résultats théoriques et expérimentaux rencontrés tout au long de ce projet.

## A. Réaction de Diels-Alder pour la cyclisation du motif donneur

Comme énoncé précédemment, le choix de définir un système modèle en remplaçant le motif accepteur **A** par un groupement phényle a été pris afin d'optimiser les conditions expérimentales pour la mise en œuvre de la réaction de Diels-Alder. Du point de vue de la recherche de ces conditions, une analogie peut être faite entre l'ester modèle **(1)** déjà défini et une molécule largement référencée dans la littérature, que nous nommerons **(2)** (**Figure 22**).



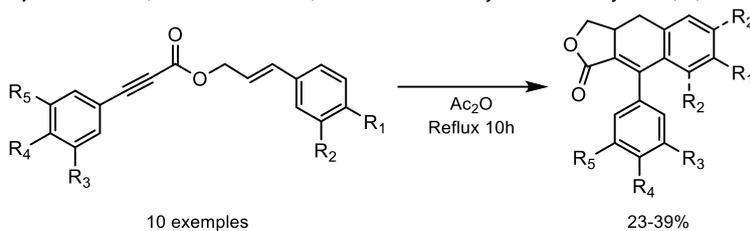
**Figure 22.** Analogie entre l'ester modèle **(1)** et l'ester **(2)** connu de la littérature.

En effet, **(2)** est un ester couramment utilisé et étudié dans le cadre de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire possédant le même type de groupement fonctionnel. **(2)** sert alors de référence lors de nombreuses études visant à synthétiser des systèmes plus complexes en remplaçant les groupements phényles par d'autres groupes aryles, par exemple. Notons que, souvent, les produits de Diels-Alder associés à ce type de motifs présentent un intérêt particulier le domaine de la santé en tant qu'agents antiviraux et antitumoraux.<sup>[48-51]</sup>

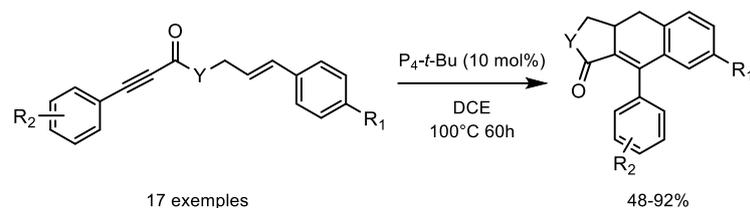
### I. Synthèse de la molécule de référence non substituée

D'après la littérature, une multitude de conditions peuvent être employées pour réaliser la réaction de Diels-Alder sur l'ester **(2)**, que nous utiliserons également comme molécule de référence tout au long de cette partie. Klemm et son équipe ont largement travaillé sur la mise en œuvre de la réaction de Diels-Alder sur des motifs similaires (**Figure 23a**).<sup>[52]</sup> Ils utilisent l'acide acétique comme solvant réactionnel à reflux pendant cinq à dix heures en fonction de la réactivité des molécules.

a) L. H. Klemm, P. S. Santhanam, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1972**, 9, 423–426.



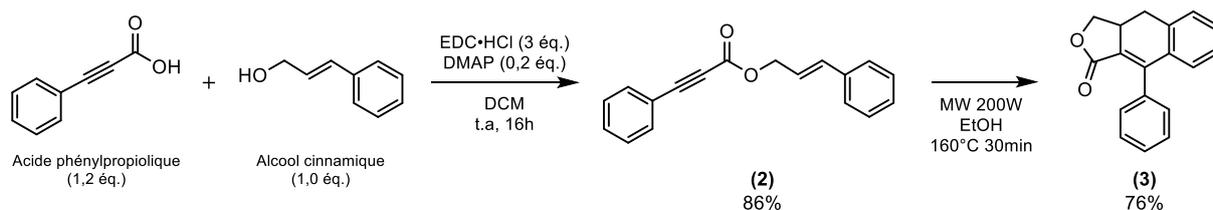
b) Tang et al. *Synthesis*. **2010**, 18, 3204–3210.



**Figure 23.** Exemples de réactions et de conditions expérimentales tirées de la littérature.

Malgré l'accessibilité des produits de Diels-Alder avec des conditions relativement douces, les rendements affichés ne dépassent pas les 40%. A l'inverse, Tang et son groupe présentent globalement de meilleurs rendements mais leurs travaux démontrent que la réaction de Diels-Alder est très versatile et que ses performances varient en fonction des substrats mis en jeu (**Figure 23b**).<sup>[53]</sup> En particulier, ils opèrent souvent à 100°C pendant 60h et ces conditions opératoires consommatrices d'énergie doivent être améliorées.

Pour toutes ces raisons, le précédent doctorant de l'équipe du Pr. Françoise Serein-Spirau, Dr. Simon CASSEGRAIN, s'était déjà employé à proposer un nouveau protocole expérimental favorisant une chimie plus respectueuse de l'environnement et plus efficace. Dans un premier temps, la synthèse de l'ester (**2**) est mise en œuvre à partir de deux réactifs commerciaux : l'acide phénylpropiolique et l'alcool cinnamique. En présence de 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide (EDC·HCl) et de 4-diméthylaminopyridine (DMAP), (**2**) est obtenu à température ambiante dans le dichlorométhane après 16h de réaction avec un rendement de 86% (**Figure 24**).



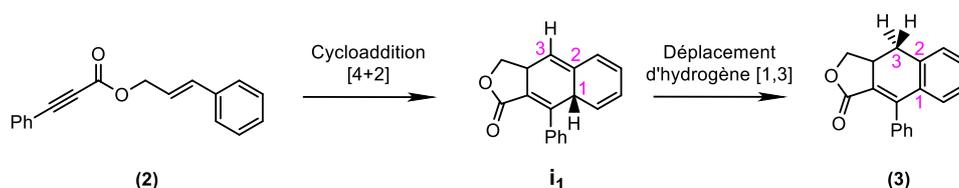
**Figure 24.** Schéma de synthèse de l'ester (**2**) et du produit de Diels-Alder (**3**) correspondant.

Pour en revenir aux conditions opératoires définies par Dr. Simon Cassegrain concernant l'obtention du produit de Diels-Alder (**3**), l'activation sous micro-ondes (200 W) à 160°C durant 30 min est apparue convenable pour consommer la totalité du réactif (**2**). De plus, le solvant choisi, l'éthanol, présente également l'avantage d'être un solvant idéal pour la recristallisation du produit (**3**) puisque cette dernière s'opère directement dans le réacteur de synthèse lors de son refroidissement. Après plusieurs heures au réfrigérateur, le produit de Diels-Alder (**3**) est isolé par filtration avec un rendement de 76%. L'emploi de l'activation sous micro-ondes diminue les barrières d'activation, la température et le temps de réaction. Ainsi, l'activation par micro-ondes est moins énergivore qu'une activation thermique classique. En outre, l'éthanol fait partie des solvants les plus respectueux de l'environnement.<sup>[54]</sup>

A partir de ces résultats, les conditions opératoires définies peuvent donc être adaptées sur notre ester modèle (**1**) présenté plus haut. L'objectif est de vérifier la faisabilité de la réaction de Diels-Alder avant d'engager les composés **D-A** plus sophistiqués présentés dans l'introduction.

## II. [Approche théorique de la réaction de Diels-Alder](#)

En amont des synthèses, il est possible d'appréhender la faisabilité de la réaction de Diels-Alder à l'aide de la modélisation quantique. La mise en œuvre de la réaction de Diels-Alder sur le réactif (**2**) pour la synthèse du produit (**3**) peut être décomposée en deux sous-étapes consécutives (**Figure 25**).



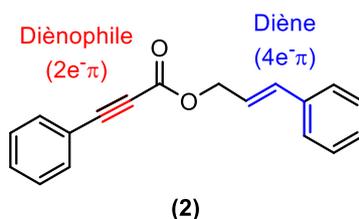
**Figure 25.** Schéma détaillant les deux étapes impliquées dans la réaction de Diels-Alder.

En effet, une première étape consistant à réaliser une réaction de cycloaddition [4+2] permet la cyclisation intramoléculaire de l'ester (**2**). Ensuite, à partir du produit de cycloaddition **i<sub>1</sub>**, un déplacement d'hydrogène [1,3] conduit à l'obtention du produit (**3**).

Une étude théorique complète a donc été réalisée afin d'appréhender les mécanismes réactionnels pouvant décrire la totalité de la synthèse du produit (**3**) à partir de l'ester (**2**).

## 1. Cycloaddition [4+2]

En effet, la réaction de Diels-Alder, qu'elle soit inter- ou intramoléculaire, est une réaction de cycloaddition [4+2] entre un diène et un diénophile pour former un dérivé cyclique. Elle est sous contrôle orbitalaire. Nous avons d'une part, les orbitales moléculaires d'un système à quatre électrons  $\pi$ , le diène, et d'autre part un système à deux électrons  $\pi$ , le diénophile (**Figure 26**).

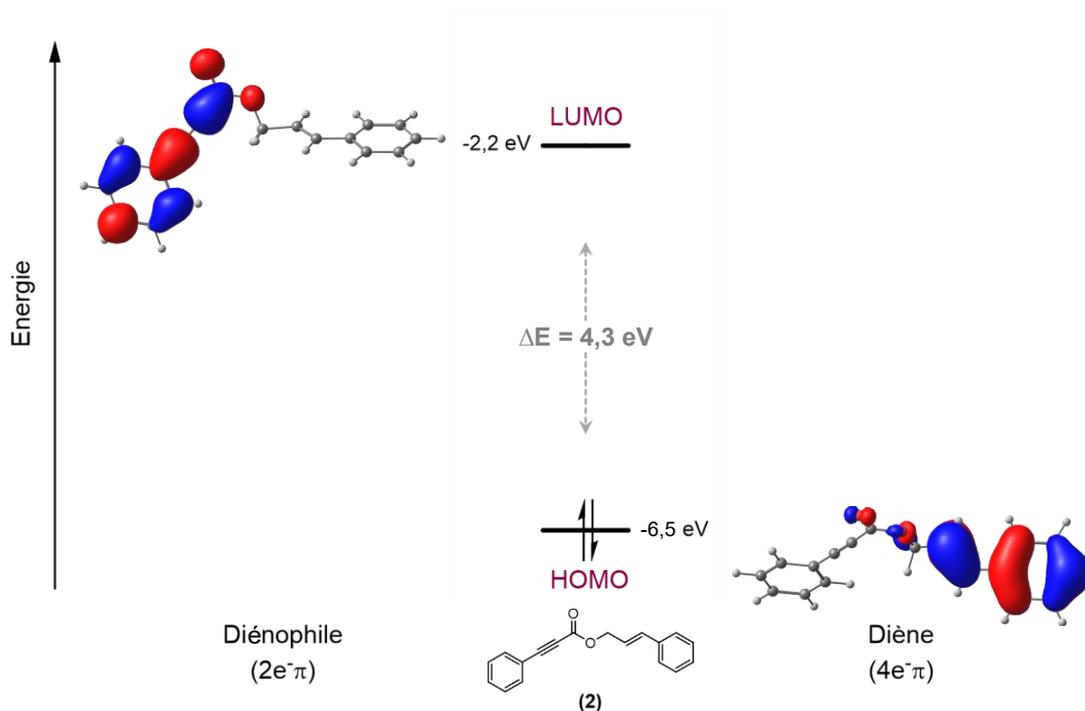


**Figure 26.** Localisation du diène et du diénophile.

Dans le cadre d'une réaction de Diels-Alder à demande normale, les orbitales moléculaires frontières HOMO et LUMO sont respectivement localisées sur le diène et le diénophile. Cette demande est d'autant plus favorisée si le diène est enrichi en électrons grâce à des substituants donateurs d'électrons et que la densité électronique du diénophile est appauvrie par la présence de substituants attracteurs d'électrons. Si la réaction se passe entre un diène appauvri en électrons et un diénophile riche en électrons, dans ce cas, la réaction de Diels-Alder est dite à demande inverse.

Quoi qu'il en soit, la différence d'énergie entre les orbitales frontières (HO et BV), localisées respectivement sur le diène et le diénophile devrait donner une indication sur la plus ou moins bonne faisabilité de la réaction de cycloaddition [4+2]. Plus la différence d'énergie est faible, plus la réaction devrait être favorisée.<sup>[55]</sup>

Pour le système de référence (**Figure 27**) décrit dans la littérature (**2**), cette information a été accessible par des calculs DFT (B3LYP-D3(BJ)/6-31+G\*\*),<sup>[56]</sup> dont le détail de la méthodologie est explicité à la fin du document (**Page 210**).



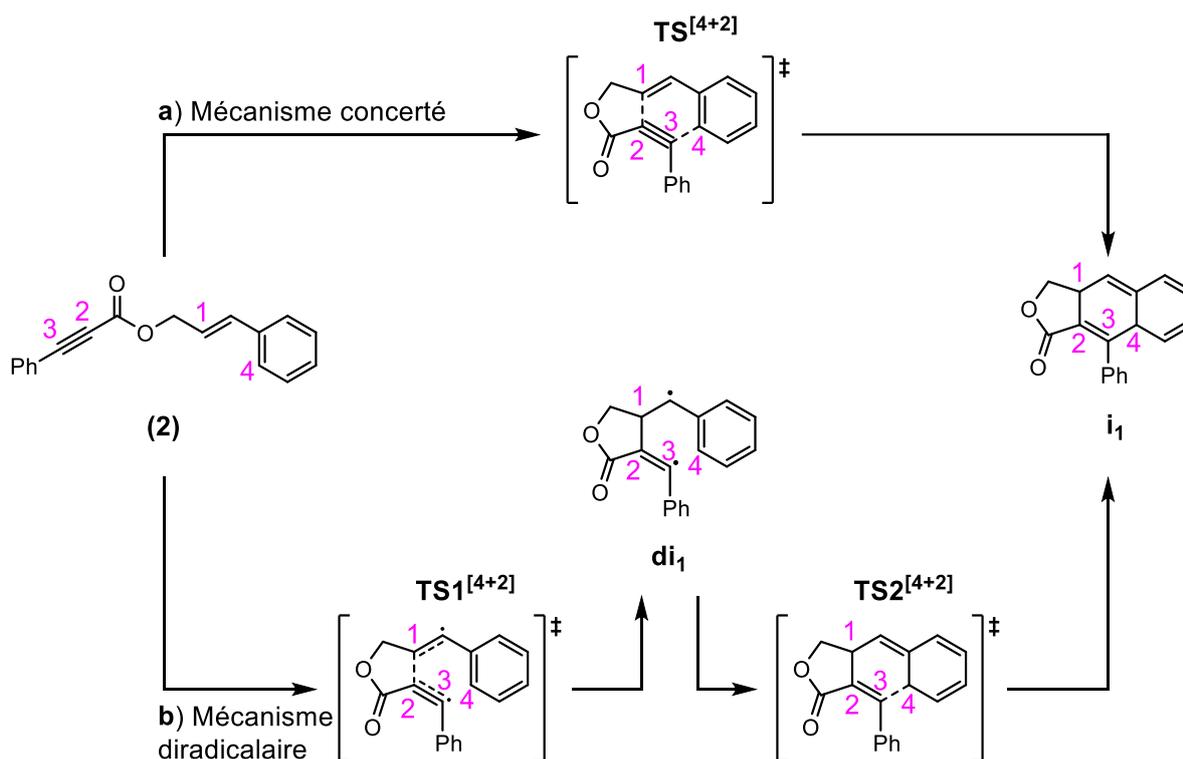
**Figure 27.** Positions énergétiques et tracé des orbitales moléculaires frontières de l'ester de référence **(2)** impliquées dans la réaction de cycloaddition [4+2].

Les calculs nous ont ainsi permis de mettre en évidence que l'orbitale HOMO était localisée sur la partie diène et la LUMO sur le diénophile, ce qui correspond à une demande normale. La différence d'énergie entre les orbitales HOMO et LUMO impliquées dans la réaction de Diels-Alder présente une valeur égale à 4,3 eV. Etant donné que le produit de Diels-Alder **(3)** a été synthétisé en laboratoire, nous pouvons donc prendre cette valeur comme valeur de référence, pour qu'une réaction soit faisable.

Après cela, nous nous sommes intéressés au contrôle cinétique de la réaction de cycloaddition [4+2] en calculant sa barrière d'activation. L'obtention de cette donnée se fait par la recherche de l'état de transition permettant d'obtenir le produit de cycloaddition à partir de l'ester **(2)**. Deux mécanismes ont été envisagés pour cette réaction de cycloaddition [4+2], un mécanisme classique via un processus concerté un mécanisme multi-étapes mettant en jeu un intermédiaire diradicalaire (**Figure 28**).<sup>[57]</sup> En effet, comme décrit par Saavedra et son équipe,<sup>[58]</sup> ces deux voies ont déjà fait l'objet d'études théoriques afin d'appréhender le mécanisme privilégiée pour décrire la cycloaddition [4+2] de systèmes très similaires. Le mécanisme concerté, le plus probable, permet de réaliser la cyclisation en une seule étape tandis que le mécanisme diradicalaire présente deux états de transition correspondants à la formation d'une liaison après l'autre.

La description de ce type de mécanisme diradicalaire décrivant le passage par l'espèce  $di_1$  implique une méthodologie particulière (systèmes couches ouvertes, Restricted Open-Shell). Après vérification et compte tenu du fait que cette méthodologie n'affecte pas le calcul du mécanisme réactionnel concerté (résultats similaires en Restricted et Restricted Open-Shell), elle a été employée dans le calcul des deux chemins réactionnels pour une question d'homogénéité calculatoire.

De façon générale, la DFT ne représente pas la méthode la plus adaptée pour la description des espèces diradicalaires.<sup>[59]</sup> Néanmoins, la méthodologie dite « broken symmetry », employée en DFT pour décrire les espèces diradicalaires et plus particulièrement la fonctionnelle de la densité B3LYP, semble avoir été validée pour des systèmes similaires en termes de taille et composition atomique.<sup>[60]</sup> De plus, l'utilisation de cette méthodologie a été appuyée par l'existence d'autres exemples tirés de la littérature l'employant.<sup>[61,62]</sup>

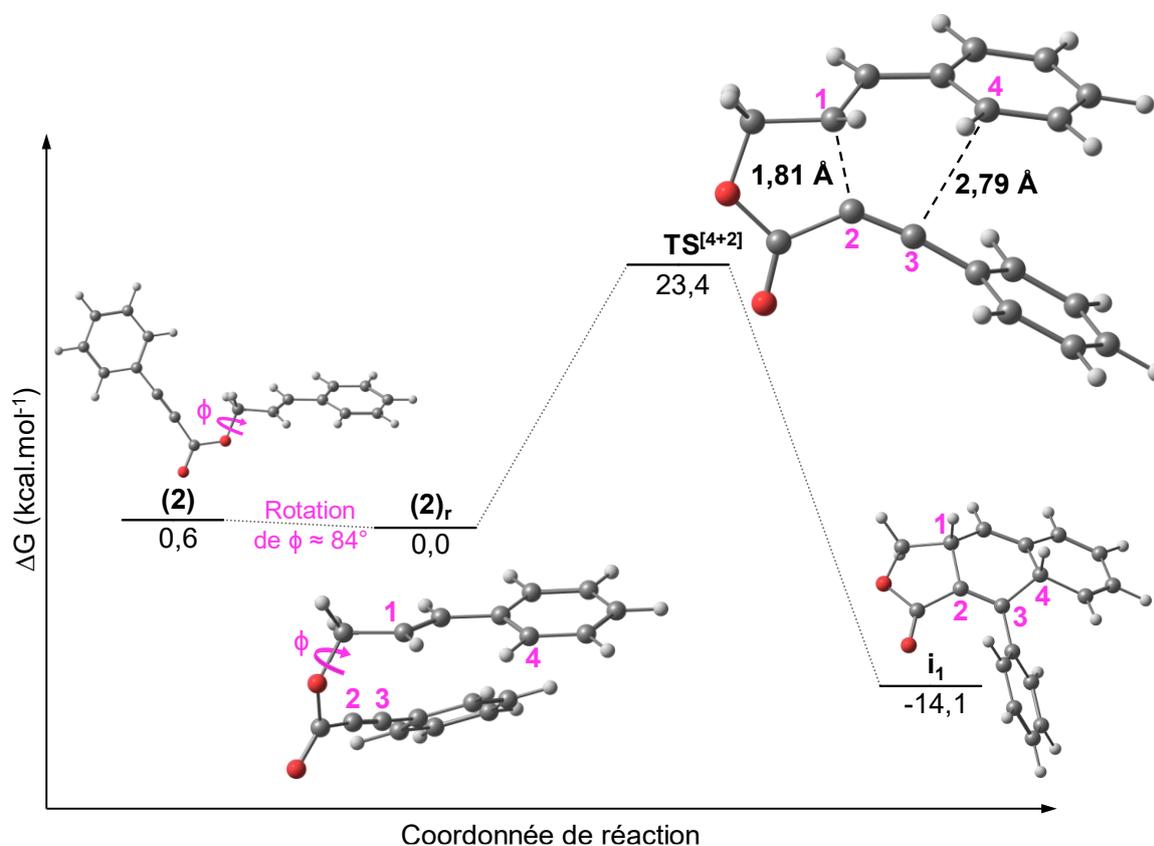


**Figure 28.** Mécanismes réactionnels envisagés pour la réaction de cycloaddition [4+2].

### i. Mécanisme concerté

Le mécanisme concerté est décrit par un seul état de transition  $\text{TS}^{[4+2]}$  mettant en jeu la formation simultanée des deux liaisons C-C pour atteindre le produit de cycloaddition  $\mathbf{i}_1$  (**Figure 29**). Plus précisément, les distances séparant les atomes de carbone impliqués dans la formation des deux liaisons C-C ne sont pas égales. En effet, les atomes de carbone C(1) et C(2) sont à une distance de 1,81 Å alors que 2,79 Å séparent les atomes de carbone C(3) et C(4), soit une différence de presque 1 Å. L'état de transition  $\text{TS}^{[4+2]}$  apparaît alors comme un état de transition concerté asynchrone. Lors du calcul d'IRC, permettant de déterminer les *minima* associés à  $\text{TS}^{[4+2]}$ , nous avons remarqué que (**2**) présentait une géométrie différente de celle attendue. Habituellement imaginé sous la forme linéaire, le réactif (**2**) est optimisé sous une conformation « recroquevillée » privilégiée thermodynamiquement. Cette structure, que nous nommerons (**2**)<sub>r</sub>, est plus stable de 0,6 kcal.mol<sup>-1</sup> que la forme linéaire et correspond à une rotation de  $\phi$  d'environ 84° autour de la liaison simple H<sub>2</sub>C-O.

Dans la suite des calculs, (**2**)<sub>r</sub> sera donc considéré comme étant le réactif de la réaction de cycloaddition [4+2] étudiée en termes d'énergie d'activation.

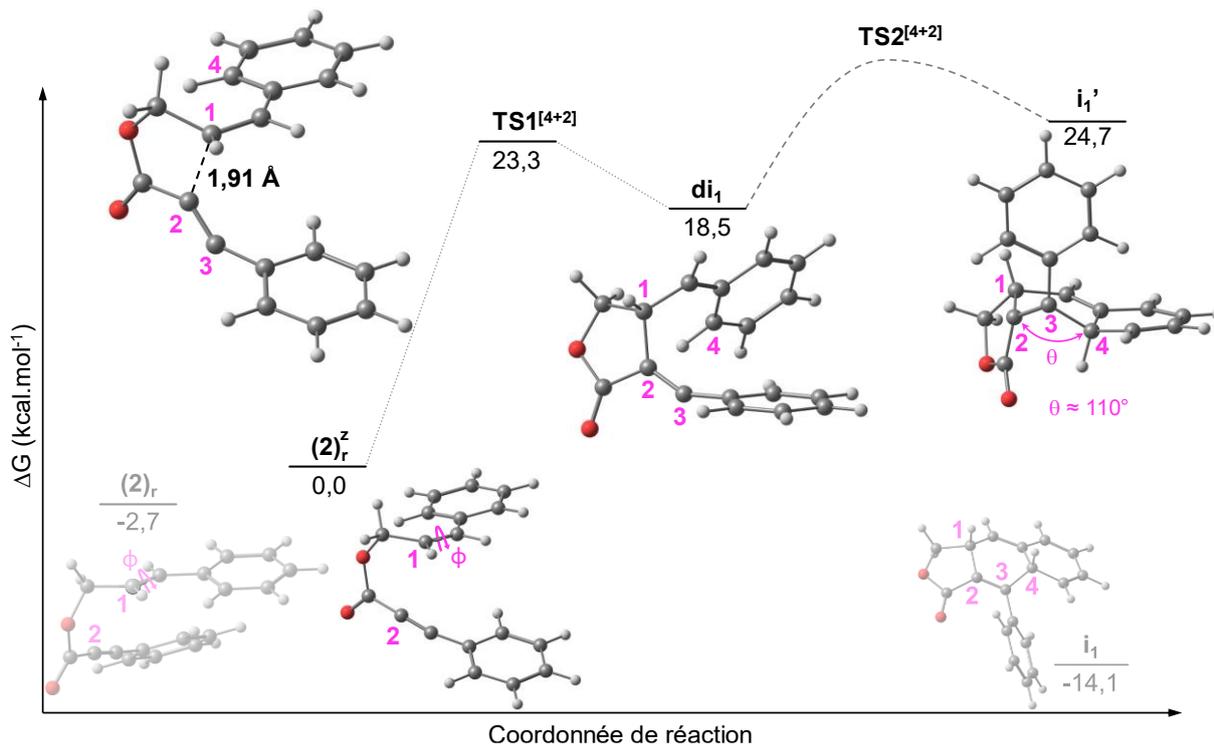


**Figure 29.** Mécanisme réactionnel calculé dans le cadre du mécanisme concerté de la cycloaddition [4+2] appliquée au système (**2**).

La barrière d'activation  $\Delta G^\ddagger$  permettant d'atteindre l'état de transition **TS**<sup>[4+2]</sup> à partir de **(2)<sub>r</sub>**, a été calculée à 23,4 kcal.mol<sup>-1</sup>, soit une barrière pouvant être considérée comme accessible à température ambiante. Cet ordre de grandeur paraît en accord avec d'autres études théoriques réalisées à d'autres niveaux de calcul et sur des substrats différents,<sup>[63,64]</sup> ce qui nous conforte dans le choix de notre méthode de calcul. L'énergie de réaction étant égale à -14,1 kcal.mol<sup>-1</sup>, ce processus exergonique décrit la réaction comme favorable thermodynamiquement.

## ii. Mécanisme diradicalaire

En parallèle, le mécanisme diradicalaire décrivant la formation des deux liaisons C(1)-C(2) et C(3)-C(4) en deux étapes successives a été envisagé. Notons que dans le cadre de la recherche du **TS**<sup>[4+2]</sup> correspondant à l'unique formation de la première liaison C(1)-C(2), nous avons dû considérer l'isomère *Z*, **(2)<sub>r</sub><sup>Z</sup>** (**Figure 30**). En effet, la conservation de la configuration *E* du réactif **(2)<sub>r</sub>**, ne permettait pas de trouver l'état de transition décrivant la formation d'une seule liaison et convergeait vers l'état de transition correspondant à la formation des deux liaisons tel que nous l'avons calculé précédemment dans le cadre du parcours concerté.

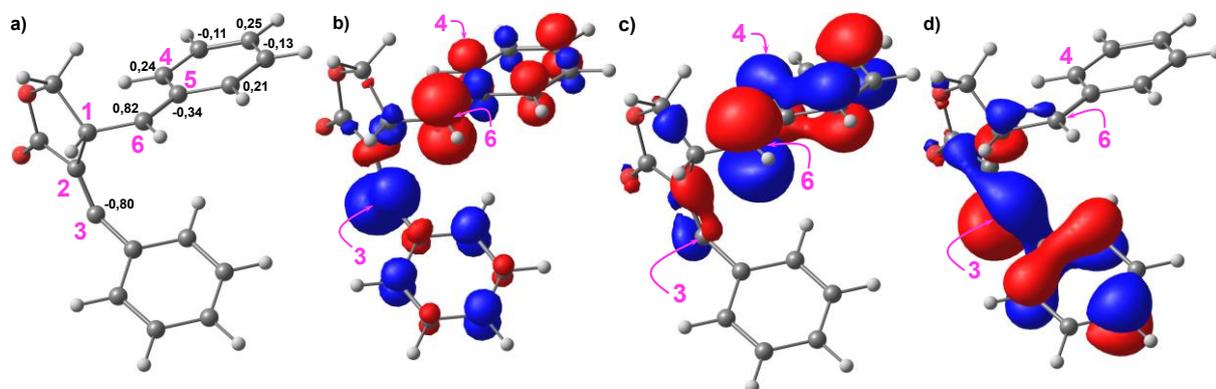


**Figure 30.** Profil énergétique calculé dans le cadre du mécanisme diradicalaire de la cycloaddition [4+2] appliquée au système **(2)**.

Le changement de configuration de *E* à *Z* nous a alors permis de calculer l'état de transition **TS1**<sup>[4+2]</sup> correspondant à la formation de la liaison C(1)-C(2) à partir du réactif **(2)**<sup>z</sup> (**Figure 30**). A partir de **(2)**<sup>z</sup>, déstabilisé de 2,7 kcal.mol<sup>-1</sup> par rapport **(2)**<sub>r</sub>, le **TS1**<sup>[4+2]</sup> est accessible à travers une barrière d'activation ( $\Delta G^\ddagger$ ) calculée à 23,3 kcal.mol<sup>-1</sup>, ou 26 kcal.mol<sup>-1</sup> à partir de **(2)**<sub>r</sub>, avec le diradical **di**<sub>1</sub> comme intermédiaire résultant ; ce qui représente une barrière d'activation comparable à celle obtenue pour le parcours concerté (23,4 kcal.mol<sup>-1</sup>).

L'énergie libre de réaction ( $\Delta G_r$ ) associée présente alors une valeur positive de **18,5** kcal.mol<sup>-1</sup>, décrivant ainsi ce processus comme étant fortement endergonique et donc défavorable thermodynamiquement. A travers un second état de transition **TS2**<sup>[4+2]</sup>, la fermeture du cycle central à six carbones peut alors être envisagée, grâce à la formation de la seconde liaison C(3)-C(4) pour l'obtention du produit de cycloaddition. Néanmoins, le calcul du **TS2**<sup>[4+2]</sup> n'a jamais abouti au résultat escompté, laissant penser que cet état de transition n'existerait pas ou que la méthode de calcul n'est pas adaptée.

Afin de mieux comprendre les causes pouvant expliquer ces observations, l'analyse de la localisation de la densité de spin du diradical **di**<sub>1</sub> permet d'apporter des éléments de réponses (**Figure 31**). En effet, à travers le calcul des valeurs de la densité de spin (Mulliken) sur chaque atome de carbone (**Figure 31a**) ainsi que le tracé de la densité de spin totale (**Figure 31b**) nous pouvons observer que cette densité est fortement localisée sur les atomes de carbones C(3) et C(6). En plus de confirmer ce positionnement, l'analyse des SOMOs (Singly-Occupied Molecular Orbital) du diradical **di**<sub>1</sub>, suggère que les radicaux restent localisés de la sorte en étant stabilisés par délocalisation avec le système  $\pi$  des groupements phénylènes adjacents (**Figure 31c** et **31d**).



**Figure 31.** Densité de spin au sein du diradical **di**<sub>1</sub>. **a)** valeurs calculées. **b)** tracé de la densité de spin totale, Isovaleur de 0,006 électrons/bohr<sup>3</sup>. **c)** SOMO alpha et **d)** SOMO beta. Isovaleur de 0,04 électrons/bohr<sup>3</sup>.

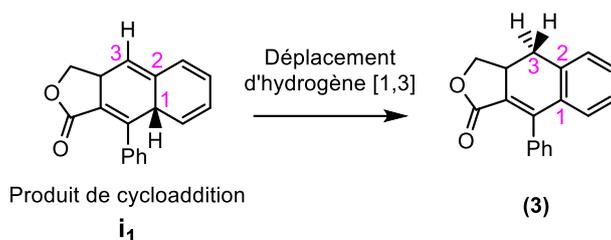
Ainsi, dans le cadre de la recherche de l'état de transition **TS2<sup>[4+2]</sup>** décrivant la formation de la seconde liaison C(3)-C(4), nous remarquons que l'atome de carbone C(4) présente une valeur de densité de spin seulement égale à 0,26, défavorable à la formation de la liaison C(3)-C(4), ce qui est sans doute une des raisons de la non-localisation de **TS2<sup>[4+2]</sup>**.

Afin d'estimer la barrière d'activation du **TS2<sup>[4+2]</sup>**, nous avons calculé le produit de cycloaddition associé **i<sub>1</sub>'** (**Figure 30**). Notons que, à travers ce mécanisme diradicalaire, le produit de cycloaddition est nommé **i<sub>1</sub>'** car il présente une géométrie différente de celle de **i<sub>1</sub>** obtenue à travers le calcul du mécanisme concerté. **i<sub>1</sub>'** présente une valeur d'enthalpie libre égale à 24,7 kcal.mol<sup>-1</sup>. Cette valeur, relativement élevée pour un produit de réaction, peut s'expliquer par la présence de contraintes structurales défavorisant sa stabilité et notamment de l'angle  $\theta$  d'environ 110°. Enfin, la valeur de l'énergie libre relative de **i<sub>1</sub>'** suggère une barrière d'activation supérieure pour le **TS2<sup>[4+2]</sup>**.

Finalement, en comparaison avec le mécanisme réactionnel calculé pour le mécanisme concerté, le mécanisme diradicalaire apparaît fortement défavorisé par i) la nécessité du changement de conformation ii) l'aspect endergonique de la formation de la première liaison C(1)-C(2) à travers le **TS1<sup>[4+2]</sup>** et iii) l'instabilité du produit de cycloaddition **i<sub>1</sub>'**.

En ce qui concerne le mécanisme concerté, ce dernier permet de décrire la formation des deux liaisons à travers un seul état de transition au cours d'un processus exergonique très favorable thermodynamiquement. D'après la barrière d'activation associée, la cinétique semble également le favoriser et pour toutes les raisons évoquées nous considérerons que le mécanisme concerté est le plus probable pour décrire la cycloaddition [4+2] permettant d'obtenir le produit correspondant **i<sub>1</sub>**.

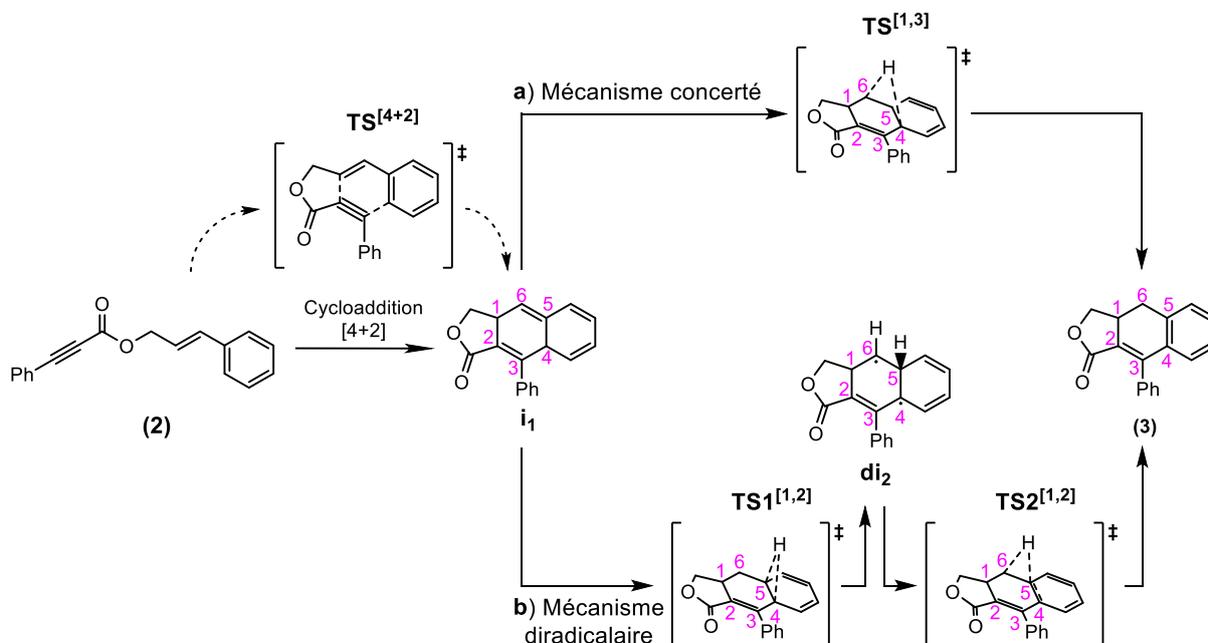
Par conséquent, afin de calculer la totalité du mécanisme réactionnel aboutissant au produit de Diels-Alder (**3**) nous avons réalisé le calcul du mécanisme détaillant le déplacement d'hydrogène [1,3] (**Figure 32**).



**Figure 32.** Schéma du déplacement d'hydrogène [1,3] à partir du produit de cycloaddition  $i_1$ .

## 2. Déplacement d'hydrogène

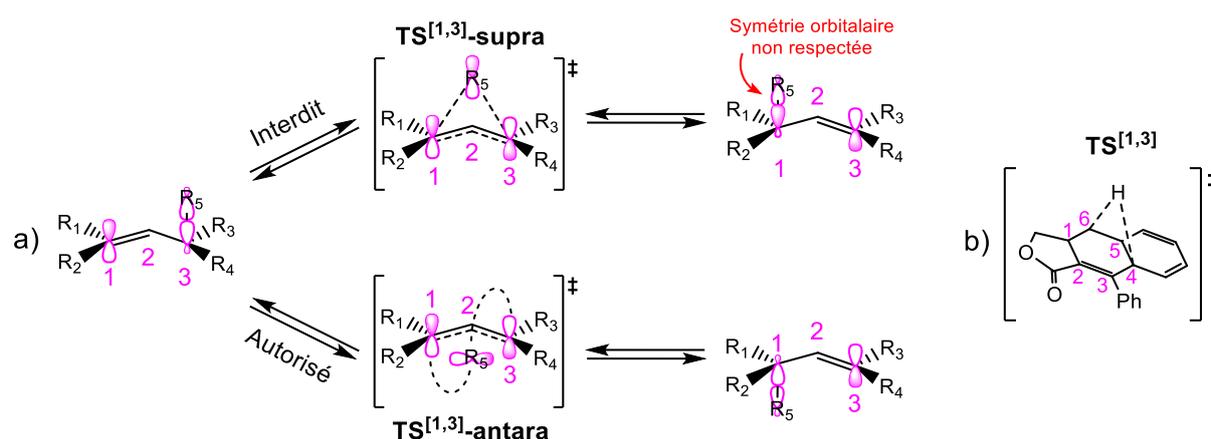
Dans le cadre de nos mises en œuvre expérimentales au laboratoire, l'intermédiaire  $i_1$  n'a jamais été obtenu quelles que soient les températures réactionnelles employées. Cette observation laisse penser que la seconde étape de la réaction de Diels-Alder, le déplacement d'hydrogène [1,3], est consécutive à la cycloaddition [4+2]. Cette étape permet ainsi d'atteindre le produit (3) effectivement synthétisé au laboratoire et déjà décrit dans la littérature. Au cours des calculs entrepris, deux mécanismes décrivant le déplacement d'hydrogène [1,3] ont été considérés : i) un mécanisme concerté permettant ce déplacement [1,3] à travers un seul état de transition et ii) un mécanisme diradicalaire mettant en jeu deux déplacements d'hydrogène [1,2] consécutifs (**Figure 33**).



**Figure 33.** Mécanismes réactionnels envisagés dans l'étude théorique pour la description du déplacement d'hydrogène [1,3] appliqué au système (2).

### i. Déplacement d'hydrogène [1,3]

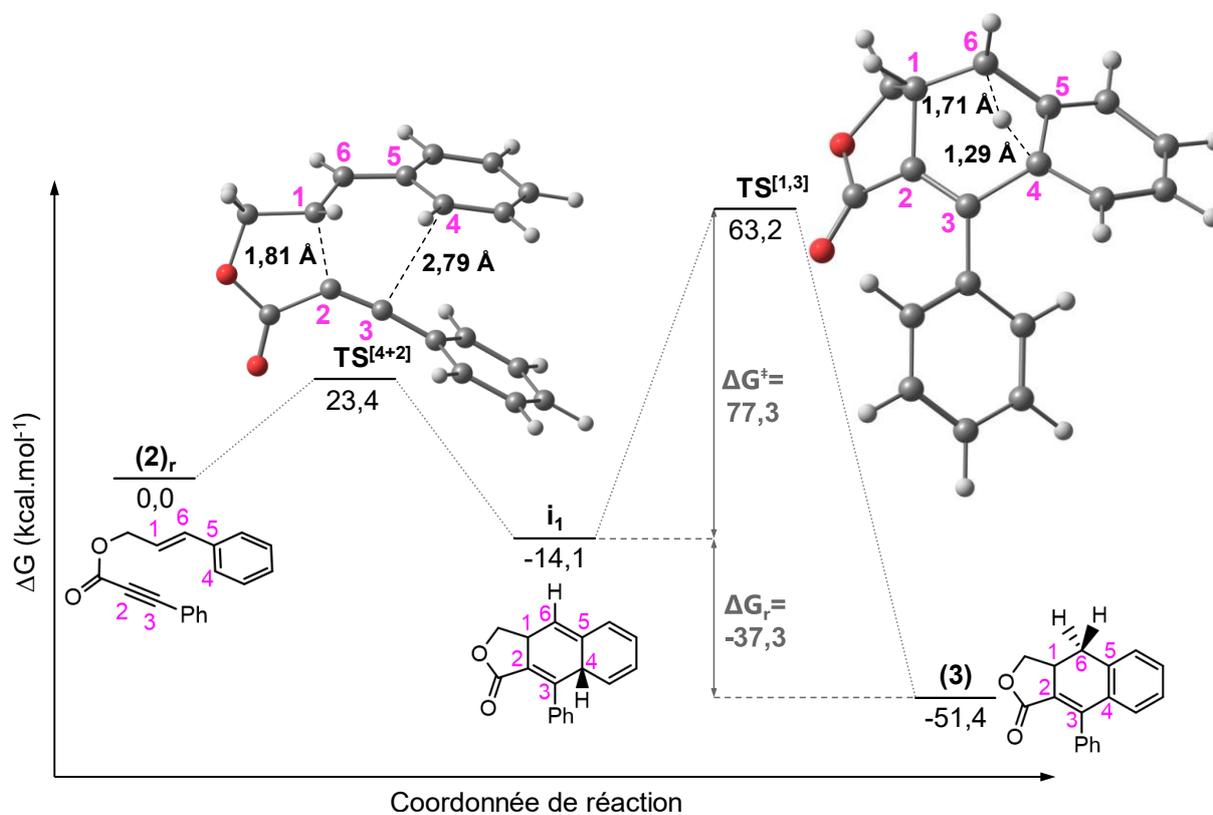
Un déplacement d'hydrogène [1,3] de façon concertée est peu probable par assistance uniquement thermique. En effet, en 1968 Woodward et Hoffman formulent que la symétrie orbitale régit de façon facilement compréhensible la faisabilité et la stéréochimie de tout processus concerté. De la cycloaddition aux réactions sigmatropiques, ils présentent des règles permettant de comprendre, voire prédire, les résultats observés ou non par l'expérience.<sup>[65]</sup> Les règles concernant un déplacement d'hydrogène [1,3] activé thermiquement précisent que, sans catalyseur, l'atome d'hydrogène se déplacerait par le biais d'un état de transition antarafacial (**TS<sup>[1,3]-antara</sup>**), c'est à dire en passant d'un plan à l'autre de la molécule, plutôt qu'un état de transition suprafacial (**TS<sup>[1,3]-supra</sup>**) interdit par la symétrie orbitale (**Figure 34a**). Pour autant, les auteurs expliquent que des processus alternatifs suprafaciaux peuvent être envisagés dans la mesure où le groupement migrateur ne présente pas de substitution trop importante afin d'éviter des problèmes d'encombrement.



**Figure 34.** a) Schéma général représentant les deux types d'états de transition pouvant décrire les réarrangements sigmatropiques. b) Schéma de l'état de transition suprafacial recherché dans le cadre d'un déplacement d'hydrogène [1,3].

Plus tard, Berson confirme l'existence de ces cas particuliers de réarrangement [1,3] en passant par un état de transition suprafacial favorisé par l'inversion de configuration du groupement migrateur R<sub>5</sub>, permettant ainsi le respect de la symétrie orbitale.<sup>[66]</sup> Ces réarrangements concernent des réactifs cyclisés, comme le nôtre, dont l'encombrement ne permet pas un déplacement antarafacial, qui est donc géométriquement interdit (**Figure 34b**). Les valeurs expérimentales des énergies d'activation permettant d'atteindre ces états de transition concertés suprafaciaux sont de l'ordre de 40-50 kcal.mol<sup>-1</sup>.

L'état de transition antarafacial étant géométriquement interdit, le calcul de l'état de transition suprafacial  $TS^{[1,3]}$  à partir du produit de cycloaddition  $i_1$  a conduit à une barrière d'activation ( $\Delta G^\ddagger$ ) et à énergie libre de réaction ( $\Delta G_r$ ) respectivement égales à 77,3 et -37,3 kcal.mol<sup>-1</sup> (**Figure 35**). Nous pouvons donc qualifier ce déplacement d'hydrogène [1,3] comme étant un processus exergonique. Pour autant, d'après la valeur très élevée de  $\Delta G^\ddagger$ , il est non envisageable qu'une telle barrière d'activation puisse être atteinte même à une température de 160°C (conditions expérimentales mises en œuvre pour la synthèse du produit **(3)**). Cette observation semble alors confirmer le caractère normalement « interdit » d'un tel état de transition suprafacial d'autant plus qu'il nécessite des contraintes structurales importantes pour augmenter la proximité de l'atome d'hydrogène et du carbone C(6).



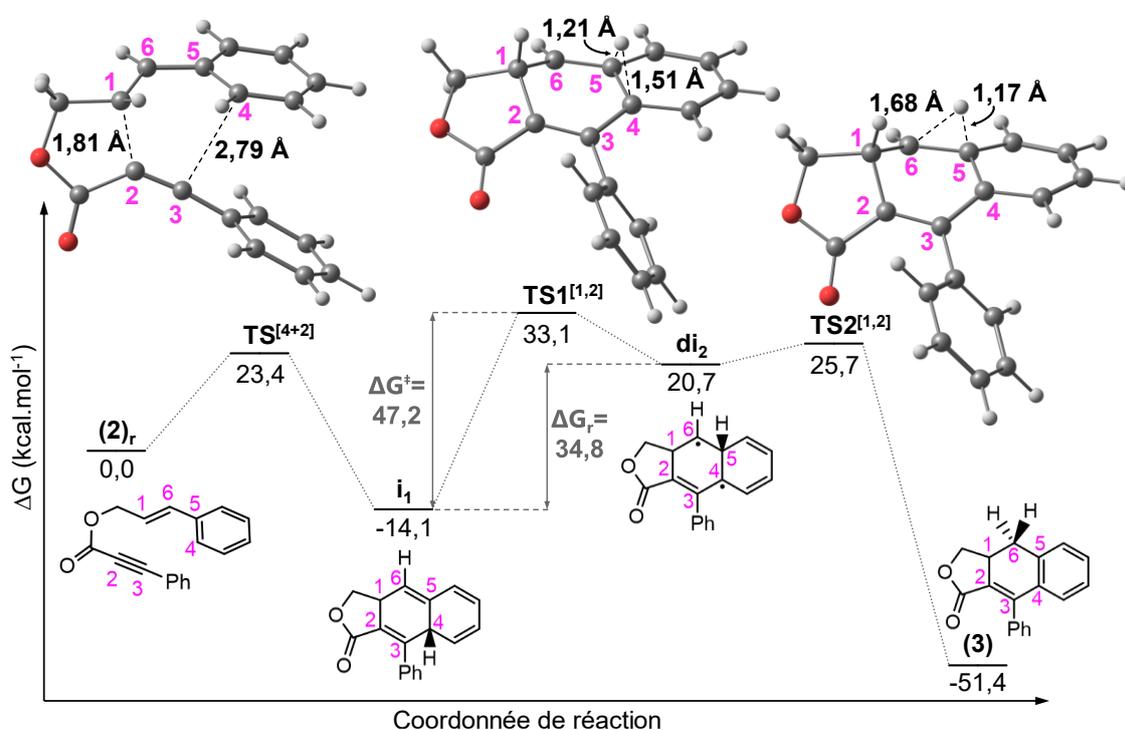
**Figure 35.** Mécanisme réactionnel calculé décrivant la cycloaddition [4+2] de façon concertée et le déplacement d'hydrogène [1,3] suprafacial.

Pour ces raisons, nous pouvons supposer l'existence d'autres mécanismes pouvant décrire le déplacement d'hydrogène [1,3] recherché. A ce sujet, parmi les réactifs mis en œuvre pour étudier le réarrangement [1,3], Berson a en outre pu observer des produits minoritaires prouvant l'existence d'un processus diradicalaire pertinent.<sup>[66]</sup>

## ii. Déplacements d'hydrogène [1,2] consécutifs

En parallèle du calcul de l'état de transition suprafacial précédemment entrepris pour décrire le déplacement d'hydrogène [1,3] de façon concertée, nous avons envisagé la possibilité de le réaliser en deux déplacements d'hydrogène [1,2] consécutifs par le biais d'états de transition suprafaciaux. Ce mécanisme est concevable étant donné que des déplacements d'hydrogène [1,2] sont connus pour exister dans le cadre d'un réarrangement de carbocation, pour des molécules de types carbène<sup>[67]</sup> ou encore lorsque des cycles aromatiques radicalaires sont pyrolysés.<sup>[68]</sup>

Le mécanisme diradicalaire calculé à couches ouvertes présente alors l'état de transition **TS1**<sup>[1,2]</sup> permettant le premier déplacement d'hydrogène entre les carbones C(4) et C(5) avec une barrière d'activation ( $\Delta G^\ddagger$ ) égale à 47,2 kcal.mol<sup>-1</sup> pour accéder à l'intermédiaire diradicalaire **i**<sub>2</sub>. Cette barrière d'activation étant plus élevée que celle correspondant à la cycloaddition [4+2] (23,4 kcal.mol<sup>-1</sup>), cette étape apparaît alors comme l'étape déterminante du processus (**Figure 36**). L'enthalpie libre de réaction ( $\Delta G_r$ ) résultante de cette étape affiche une valeur positive de 34,8 kcal.mol<sup>-1</sup>, décrivant ainsi ce processus comme endergonique. Le calcul du second état de transition **TS2**<sup>[1,2]</sup> correspondant au deuxième déplacement d'hydrogène entre les atomes de carbones C(5) et C(6) apparaît atteignable à 160°C avec une faible barrière d'activation égale à 39,8 kcal.mol<sup>-1</sup> et permet d'obtenir le produit de Diels-Alder (**3**).



**Figure 36.** Mécanisme réactionnel calculé du déplacement d'hydrogène [1,3] en deux déplacements d'hydrogène [1,2] consécutifs à la suite de la cycloaddition [4+2] concertée pour le système (**2**).

D'après les longueurs de liaisons entre l'atome d'hydrogène et les atomes de carbone C(4), C(5) et C(6), ces deux états de transition **TS1**<sup>[1,2]</sup> et **TS2**<sup>[1,2]</sup> sont, d'un point de vue structural, proches de l'intermédiaire diradicalaire **i**<sub>2</sub>. En effet, la liaison C(5)-H, caractérisant ce dernier, est toujours plus courte que les liaisons C(4)-H et C(6)-H, respectivement 1,21 Å contre 1,51 Å et 1,17 Å contre 1,68 Å, ce qui traduit l'état de transition **TS1**<sup>[1,2]</sup> comme tardif tandis que le **TS2**<sup>[1,2]</sup> est dit précoce.

En somme, ce mécanisme diradicalaire décrit ici semble être privilégié en termes de barrière d'activation en comparaison avec le mécanisme concerté calculé précédemment. En effet, à partir du produit de cycloaddition **i**<sub>1</sub>, l'état de transition concerté **TS**<sup>[1,3]</sup> présente une barrière de **77,3** kcal.mol<sup>-1</sup> contre **47,2** kcal.mol<sup>-1</sup> pour le premier état de transition du mécanisme diradicalaire **TS1**<sup>[1,2]</sup>, soit un abaissement non négligeable d'environ **30** kcal.mol<sup>-1</sup>. Bien que cette barrière de 47,2 kcal.mol<sup>-1</sup> soit dans l'ordre de grandeur de ce que l'on peut trouver dans la littérature,<sup>[69]</sup> notons que de telles barrières d'activation expérimentales reportées sont souvent déduites en utilisant des conditions drastiques et notamment des thermolyses à plusieurs centaines de degrés celsius.<sup>[68]</sup>

Par conséquent, il est une nouvelle fois admis que cette énergie d'activation calculée **TS1**<sup>[1,2]</sup> apparaît élevée face aux conditions expérimentales employées pour la synthèse du produit de la réaction de Diels-Alder (**3**), soit 160°C sous micro-ondes pendant trente minutes. De plus, cela signifierait que l'étape limitante de la réaction de Diels-Alder réside dans le premier déplacement d'hydrogène [1,2] avec une barrière activation doublement supérieure à celle de la cycloaddition [4+2] - respectivement **47,2** et **23,4** kcal.mol<sup>-1</sup> - alors que les observations expérimentales, qui seront développées plus loin, semblent indiquer le contraire.

### iii. Alternatives au calcul du déplacement d'hydrogène

Pour les raisons énoncées précédemment, nous avons évalué différentes options afin de vérifier l'efficacité de notre méthode de calcul. Dans un premier temps, deux autres fonctionnelles de la densité, TPSS-D3(BJ)<sup>[70,71]</sup> et B97D3<sup>[72]</sup>, ont été envisagées tout en conservant le niveau de théorie précédemment employé en termes de base d'orbitales atomiques et de systèmes décrits à couches ouvertes. Ainsi, les valeurs respectives de  $\Delta G^\ddagger_{(TPSS)}$  et  $\Delta G^\ddagger_{(B97D3)}$ , **42,7** et **42,2** kcal.mol<sup>-1</sup>, abaissent d'environ 5 kcal.mol<sup>-1</sup> l'énergie précédemment calculée avec la fonctionnelle B3LYP-D3(BJ). Ainsi, l'impact n'est pas assez significatif pour mettre en cause l'une ou l'autre des fonctionnelles.

Finalement, l'emploi (single point) de la méthode *ab-initio* de type MP2<sup>[73]</sup>, reconnue pour sa précision dans le cadre de calculs impliquant des mécanismes diradicalaires,<sup>[74]</sup> n'a permis d'obtenir qu'une estimation de l'ordre de **47,5 kcal.mol<sup>-1</sup>**.

Nous avons alors jugé que la présence d'une influence majeure des valeurs des barrières d'activation par le biais de ces premières alternatives semble très peu probable.

Dans ce contexte, il convient de rappeler que les calculs réalisés jusqu'à présent ne considéraient pas la présence de solvant et étaient entrepris à l'état gazeux. Par conséquent, nous avons recalculé l'ensemble du chemin réactionnel à l'aide d'un modèle de solvation continuum universel basé sur la densité (SMD). Un tel modèle simule la présence d'un solvant en créant un champ électrique basé sur ses propriétés intrinsèques et notamment sa constante diélectrique ( $\epsilon$ ) et son moment dipolaire ( $\mu$ ) ; dans ce modèle, il n'y a donc pas d'interactions directes entre molécules et solvant. Les calculs de  $\Delta G^\ddagger(\text{TS1})$  ont été mis en œuvre en présence de six solvants : éthanol (EtOH), eau, diméthylsulfoxyde (DMSO), diméthylformamide (DMF), diméthylacétamide (DMAc) et nitrobenzène (PhNO<sub>2</sub>) (**Tableau 1**).

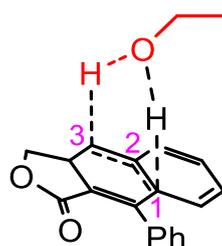
Solvant	-	EtOH	Eau	DMSO	DMF	DMAc	PhNO <sub>2</sub>
$\mu$	-	1,69	1,82	3,90	3,86	3,72	4,02
$\epsilon$	-	24,5	80,1	46,7	36,7	37,8	34,8
$\Delta G^\ddagger(\text{TS1}^{[1,2]})$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	47,2	45,6	44,7	46,2	45,9	46,2	46,1

**Tableau 1.** Barrières d'activation calculées pour le 1<sup>er</sup> déplacement d'hydrogène  $\Delta G^\ddagger(\text{TS1}^{[1,2]})$  pour différents solvants avec le modèle SMD.

Au regard des valeurs de  $\Delta G^\ddagger(\text{TS1}^{[1,2]})$  en fonction du solvant choisi, l'impact reste faible comparé aux valeurs obtenues lors des essais faisant varier la fonctionnelle de la densité. Lorsque la variation maximale de  $\Delta G^\ddagger(\text{TS1}^{[1,2]})$  est calculée dans le cas de l'eau, nous enregistrons un abaissement de seulement **2,5 kcal.mol<sup>-1</sup>**. Parmi les solvants étudiés aucune corrélation n'apparaît entre  $\Delta G^\ddagger(\text{TS1}^{[1,2]})$ ,  $\epsilon$  et  $\mu$ .

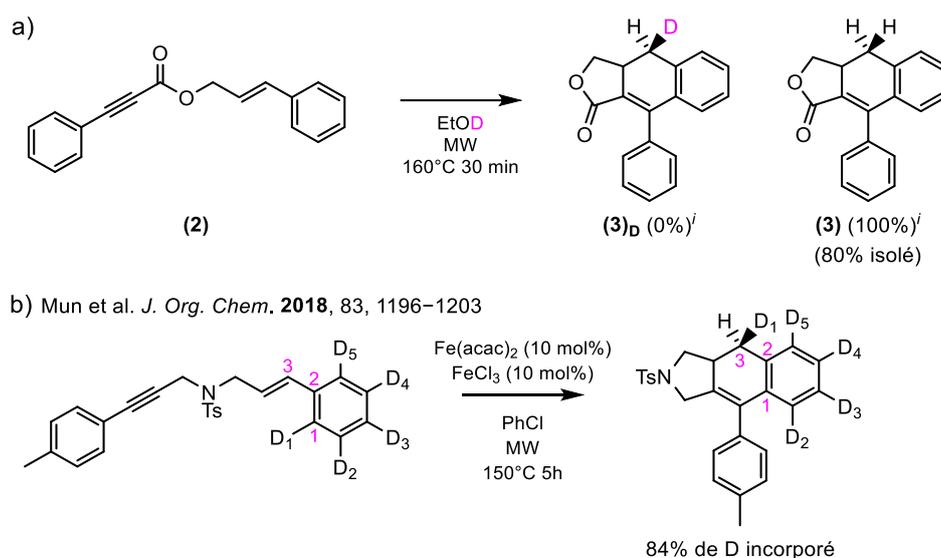
Etant donné le caractère implicite d'un tel modèle pour simuler la présence du solvant de réaction, la question du manque de précision vis-à-vis des phénomènes pouvant exister à l'état liquide se pose. Ainsi, l'ajout d'une molécule de solvant directement dans le calcul pourrait être envisagé, c'est-à-dire de façon explicite.

Par conséquent, en lien avec les conditions expérimentales et notamment la nature du solvant réactionnel, l'ajout d'une molécule d'éthanol dans le calcul nous permet d'imaginer un nouvel état de transition  $^{EtOH}TS^{[1,3]}$  de type navette décrivant un processus concerté d'échange d'atomes d'hydrogène entre  $i_1$  et  $EtOH$  (**Figure 37**). Plus précisément, tandis que l'atome d'oxygène de la molécule d' $EtOH$  récupère l'atome d'hydrogène de  $i_1$  (en noir) positionné sur C(1), il cède l'atome d'hydrogène (en rouge) auquel il était lié à l'atome de carbone C(3). Ainsi, ce mécanisme peut être assimilé à un déplacement d'hydrogène [1,3].



**Figure 37.** Etat de transition  $^{EtOH}TS^{[1,3]}$  décrivant un déplacement d'hydrogène [1,3] de type navette entre le produit de cycloaddition  $i_1$  et une molécule d'éthanol.

Néanmoins, l'apport de données expérimentales a contre-dit l'existence d'un tel processus et, par conséquent, il n'a pas été jugé nécessaire d'engager le calcul de cet état de transition. En effet, la vérification de l'existence du déplacement d'hydrogène [1,3] de type navette par l'éthanol a été entreprise en réalisant la réaction de Diels-Alder dans les conditions opératoires habituelles en remplaçant l' $EtOH$  par  $EtOD$  (**Figure 38a**).

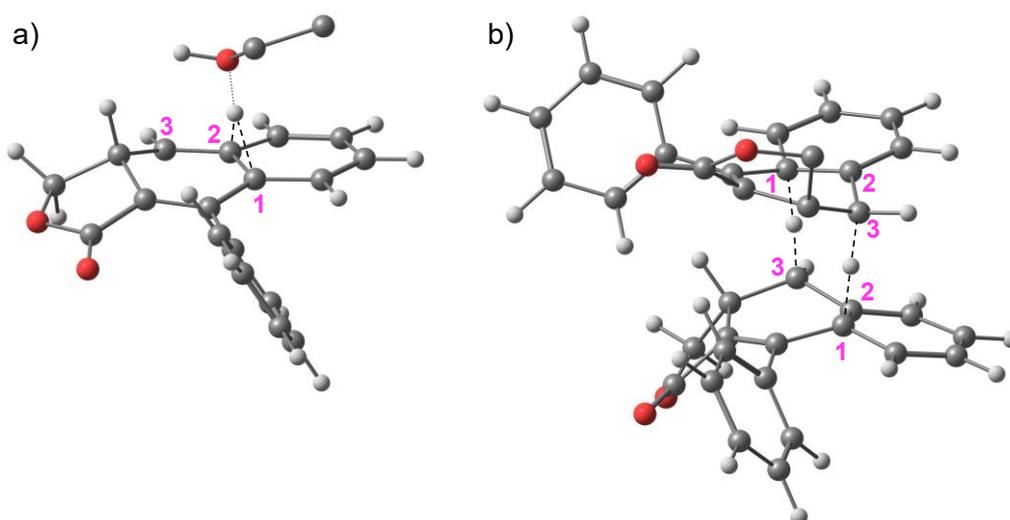


**Figure 38.** Expériences de marquage au deutérium pour l'étude du déplacement d'hydrogène [1,3]. **a)** échange intermoléculaire d'un atome de deutérium entre l'éthanol deutéré et le réactif de référence (**2**). **b)** déplacement intramoléculaire mis en évidence dans la littérature.<sup>[75]</sup> <sup>i</sup>sélectivité déterminée par RMN  $^1H$ .

Après recristallisation du solide et filtration, l'analyse RMN  $^1\text{H}$  du produit n'a confirmé que la présence du produit de Diels-Alder (**3**) avec une sélectivité de 100% puisqu'aucun atome de deutérium **D** n'a été observé, réfutant ainsi l'hypothèse d'un déplacement d'hydrogène [1,3] de type navette par l'éthanol.

Parallèlement, afin de démontrer que le déplacement d'hydrogène [1,3] est intramoléculaire, Mun et son équipe ont réalisé une expérience visant à deutérer les cinq protons du cycle aromatique en alpha de l'alcène (**Figure 38b**).<sup>[75]</sup> La mise en œuvre de la réaction de Diels-Alder leur a permis de confirmer le déplacement intramoléculaire de l'atome de deutérium **D**<sub>1</sub> du carbone C(**1**) au carbone C(**3**). Notons que d'après les auteurs, les catalyseurs au Fer permettent d'abaisser les barrières d'activation de la réaction de cycloaddition [4+2] et du déplacement d'hydrogène [1,3].

Cette nouvelle information pose alors la question de l'existence d'autres mécanismes concernant ce déplacement d'hydrogène. Dans un premier temps, l'idée d'une assistance par le solvant en termes d'interactions physique et non chimique peut être envisagée. En effet, la présence de l'atome d'oxygène dans l'éthanol laisse imaginer l'éventualité d'une assistance *via* des interactions de type liaison hydrogène, « accompagnant » le déplacement de l'atome d'hydrogène entre les atomes de carbone C(**1**) et C(**2**). La recherche d'un tel état de transition a été entreprise en ajoutant une molécule d'éthanol dans le calcul du **TS1**<sup>[1,2]</sup>, sans pour autant aboutir à un résultat viable (**Figure 39a**). Néanmoins, à travers l'application de contraintes, nous pouvons estimer une barrière d'activation de l'ordre de 58,9 kcal.mol<sup>-1</sup>.



**Figure 39.** Autres états de transition envisagés. **a)** assistance de l'éthanol. **b)** échange intermoléculaire entre deux produits de la cycloaddition [4+2] (**3**).

Aussi, en partant du principe que le déplacement d'hydrogène est intramoléculaire, une subtilité peut être mise en avant dans l'expérience de Mun précédemment affichée. En effet, au cours de la réaction de Diels-Alder, le produit de la cycloaddition [4+2] possède un atome d'hydrogène deutéré  $D_1$  sur l'atome de carbone C(1). Ainsi, le positionnement de deux produits de cycloaddition face à face permet d'imaginer l'existence d'un état de transition favorisant un échange intermoléculaire de ces atomes d'hydrogène deutérés (**Figure 39b**).

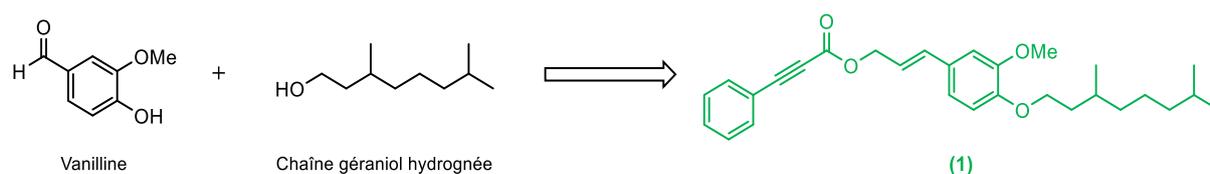
Le résultat serait en tout point identique à celui d'un déplacement d'hydrogène [1,3] intramoléculaire. Plus précisément, en termes de positionnement des produits de cycloaddition, les deux liaisons C(1)-H respectives sont orientées vers les atomes de carbone C(3). Le calcul de cet état de transition appliqué au produit de cycloaddition **1** n'a jamais abouti au résultat attendu bien que nous ayons tenté d'ajouter des contraintes afin d'estimer une barrière d'activation.

Finalement, de tous les mécanismes envisagés pour décrire le déplacement d'hydrogène [1,3], seul le mécanisme correspondant à deux déplacements d'hydrogène [1,2] consécutifs semble le plus raisonnable. Néanmoins, la 1<sup>ère</sup> barrière d'activation élevée calculée (47,2 kcal.mol<sup>-1</sup>) nous paraît un peu élevée étant donné les conditions expérimentales. Un transfert de proton par effet tunnel pourrait néanmoins être envisagé pour cette étape. En effet, alors que, de façon générale, les réactions chimiques opèrent *via* le procédé classique de passage d'une barrière d'activation par l'apport d'énergie thermique, des cas particuliers semblent exister, notamment lorsque ces barrières d'activation correspondent à des états de transition impliquant des mouvements d'atomes d'hydrogène tels que les réactions acide-base par exemple ou encore les réactions sigmatropiques comme dans notre cas. Plus précisément, ces cas particuliers opéreraient au moyen de l'effet tunnel décrit par la mécanique quantique, et expliquerait les divergences entre l'expérience et la théorie.<sup>[76]</sup> Pour ces raisons, différentes méthodologies calculatoires ont été développées avec pour objectif la prise en compte de cet effet tunnel pour la correction des barrières d'activation théoriques. De nombreuses études théoriques mettant en œuvre ces méthodologies dans le cadre de déplacements d'hydrogène semble ainsi démontrer l'existence de l'effet tunnel et, par la même occasion, l'abaissement significatif des barrières d'activation correspondant à ces processus.<sup>[67,77-79]</sup>

L'emploi de ces méthodologies permettant la prise en compte de l'effet tunnel fait partie d'un domaine à part entière de la chimie théorique et nécessite des outils dont la prise en main est en cours. Par conséquent, nous garderons à l'esprit que ce mécanisme subsidiaire pourrait expliquer les futures observations expérimentales mais, étant donné l'étude théorique réalisée, nous conserverons, pour le moment, le mécanisme réactionnel diradicalaire décrivant le déplacement d'hydrogène [1,3] comme deux déplacements d'hydrogène [1,2] consécutifs.

## B. Synthèse du précurseur du motif donneur d'électrons

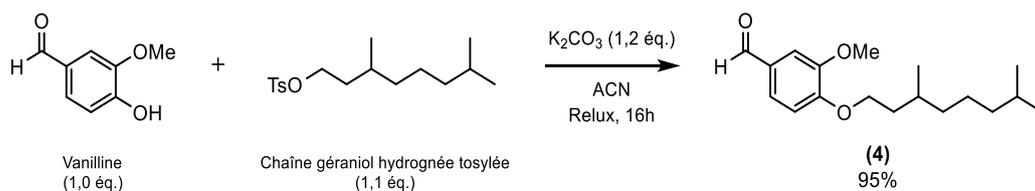
L'étude théorique réalisée pour la description du mécanisme réactionnel de la réaction de Diels-Alder appliquée à l'ester **(2)** nous servira de référence lors d'études supplémentaires impliquant d'autres réactifs, notamment l'ester modèle **(1)**. Nous avons donc, dans un premier temps, entrepris la synthèse de ce dernier en quatre étapes impliquant deux précurseurs biosourcés : la vanilline et la chaîne géraniol hydrogénée (**Figure 40**).



**Figure 40.** Schéma décrivant l'obtention de l'ester modèle **(1)** partiellement biosourcée à partir de la vanilline et de la chaîne géraniol hydrogénée.

### I. O-alkylation de la vanilline

La première étape consiste à synthétiser l'aldéhyde **(4)** en fonctionnalisant la vanilline avec la chaîne géraniol tosylée et préalablement hydrogénée. Pour ce faire, un équivalent de vanilline est mis en présence de  $K_2CO_3$  (1,2 éq.) dans l'acétonitrile (ACN). La chaîne alkyle tosylée (1,1 éq.) est ensuite ajoutée au milieu réactionnel et ce dernier est porté à reflux durant 16h. Une fois à température ambiante, le milieu réactionnel est filtré sur une « plug » de silice en utilisant le dichlorométhane comme éluant. Le filtrat est alors lavé avec une solution de NaCl saturée puis concentré sous pression réduite permettant l'obtention de l'aldéhyde **(4)** avec un rendement de 95% (**Figure 41**).

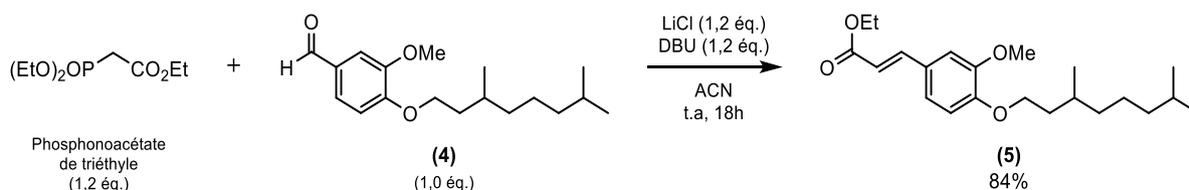


**Figure 41.** Schéma de synthèse de l'aldéhyde (4).

## II. Vinylation de Horner-Wadsworth-Emmons

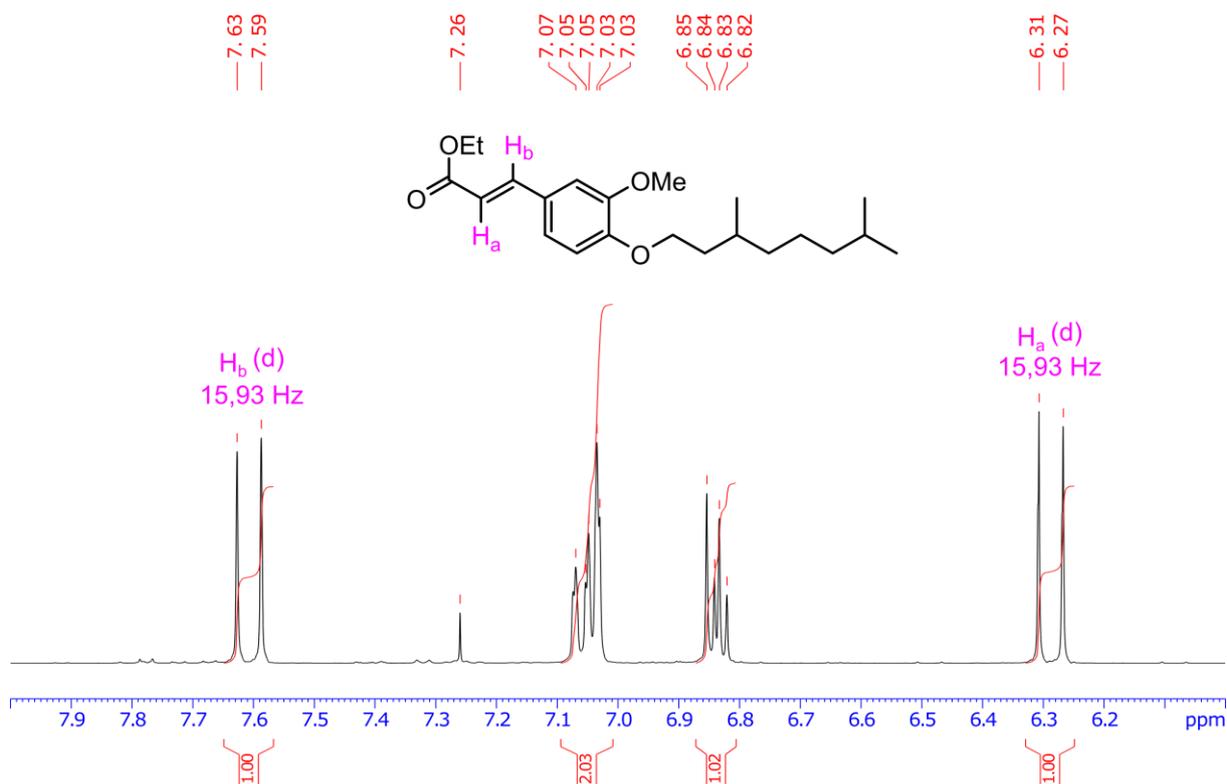
Ensuite, (4) est soumis à une réaction de vinylation de type Horner-Wadsworth-Emmons (HWE). Cette dernière est similaire à la réaction de Wittig mais utilise un alkylphosphonate plutôt qu'un ylure de phosphore, moins nucléophile.

La réaction d'HWE conduit sélectivement au diastéréoisomère *E* du produit (5). Sous atmosphère inerte, (4) est ajouté à une solution de chlorure de lithium (1,2 éq.), de DBU (1,2 éq.) et de phosphonate de triéthyle (1,2 éq.) dans l'acétonitrile. Après 18h sous agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est plongé dans une solution de NaCl saturée. Le traitement de cette phase à l'éther diéthylique permet d'extraire le produit souhaité. Après séchage sur  $\text{MgSO}_4$ , filtration et concentration sous atmosphère réduite, la molécule (5) est purifiée au moyen d'une « plug » de silice éluée au dichlorométhane et obtenue sous la forme d'une huile jaune clair avec un rendement isolé de 84% (Figure 42).



**Figure 42.** Schéma de synthèse de la molécule (5).

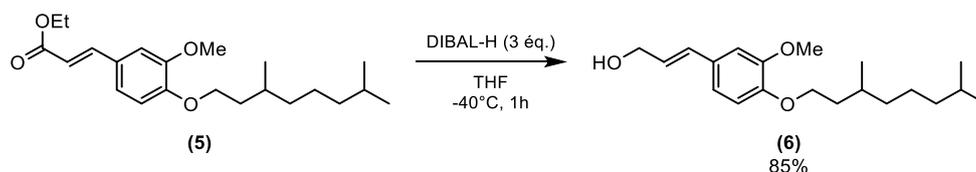
Sur le spectre RMN  $^1\text{H}$  de (5), la détermination de la constante de couplage des signaux correspondant aux protons de la liaison alcène met en évidence une valeur de 15,9 Hz caractérisant l'isomérisie *E* de cette double liaison (Figure 43).



**Figure 43.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  concentré sur les protons aromatiques et vinyliques de la molécule **(5)**.

### III. Réduction de la molécule **(5)**

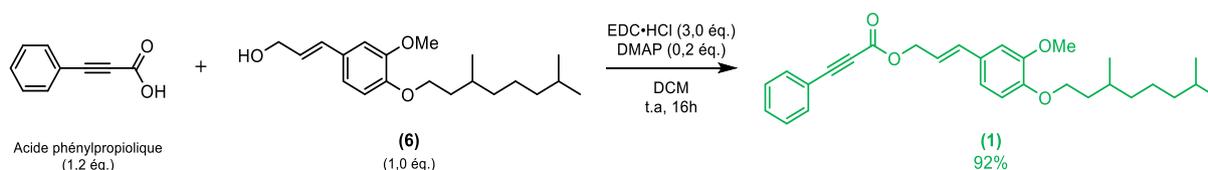
L'étape suivante consiste à réduire la molécule **(5)** dans le THF en présence d'un excès d'hydruure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) (3,0 éq.) ajouté goutte à goutte à  $-40^\circ\text{C}$  (bain d'acétonitrile refroidi à l'azote liquide). Après 1h d'agitation, les sels formés après traitement du milieu réactionnel avec du chlorure d'ammonium, sont filtrés sur büchner. Ensuite, l'extraction à l'éther diéthylique, le séchage sur  $\text{MgSO}_4$  et l'évaporation du solvant sous pression réduite permettent d'obtenir le produit désiré **(6)** sous la forme d'une huile jaune pâle avec un rendement de 85% (**Figure 44**). Cet alcool allylique tend à se dégrader rapidement à température ambiante même sous atmosphère inerte. Il est conservé au réfrigérateur.



**Figure 44.** Schéma de synthèse de l'alcool **(6)**.

#### IV. Estérification de **(6)** en présence d'acide phénylpropiolique

L'alcool **(6)** est donc rapidement engagé dans l'estérification avec l'acide phénylpropiolique en présence d'EDC·HCl (3,0 éq.) et de DMAP (0,2 éq.) dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 16h. Après lavage et extraction du milieu réactionnel, l'ester est purifié à l'aide d'une « plug » de silice éluée au dichlorométhane et l'évaporation du solvant permet l'obtention de **(1)** avec un rendement isolé de 92% (**Figure 45**).



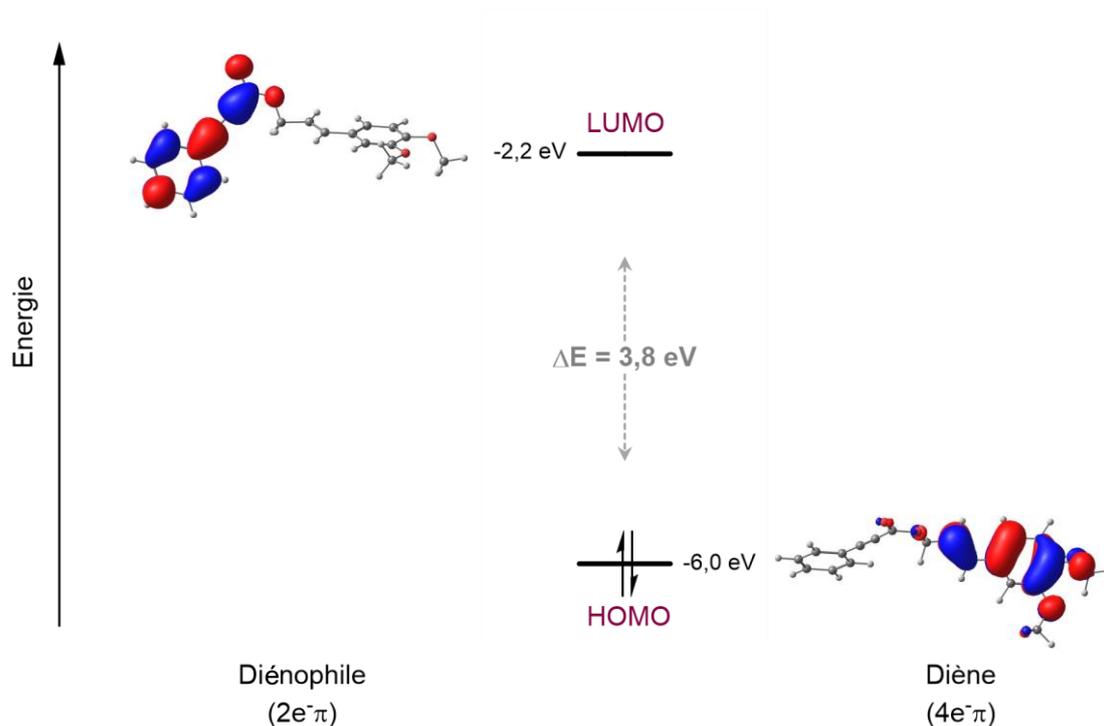
**Figure 45.** Schéma de synthèse de l'ester **(1)**.

Comme il a été dit précédemment, cet ester **(1)** dérivé de la vanilline n'est pas la molécule finale ciblée dans ce projet. En effet comme expliqué, le groupement phényle de la molécule **(1)** remplace le motif accepteur de la molécule cible qui sera également aromatique. Avec ce motif de remplacement phényle nous avons étudié, par souci de simplification et d'économie de matière, la faisabilité de la réaction de la cycloaddition [4+2].

#### C. Réaction de Diels-Alder sur le précurseur cible dérivé de la vanilline

Dans un premier temps, la réactivité de l'ester **(1)** dérivé de la vanilline peut être approchée par une étude théorique en analysant les niveaux énergétiques des orbitales frontières (**Figure 46**). Notons que, pour des raisons de simplification du calcul, la chaîne alcoyle dérivée du géraniol a été remplacée par un groupement méthoxyle. Par la suite, bien que les structures issues des calculs théoriques présentent un groupement méthoxyle en position *para*, nous conserverons l'appellation « alcoyle » dans cet exposé écrit.

Comme obtenu pour la molécule de référence non substituée, les orbitales HOMO et LUMO sont localisées, respectivement, sur le diène et le diénophile.



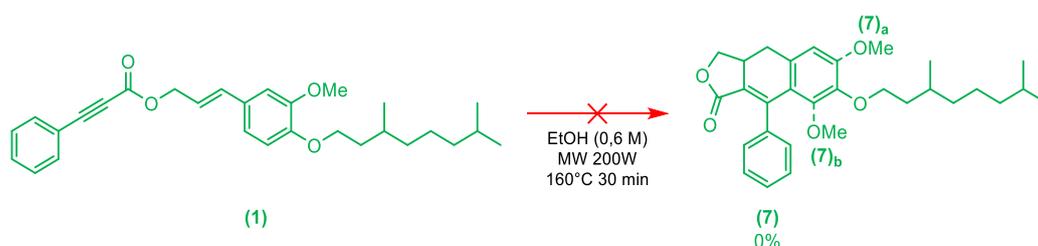
**Figure 46.** Positions énergétiques et tracé des orbitales moléculaires frontières de l'ester de référence **(1)** impliquées dans la réaction de cycloaddition [4+2].

Par comparaison avec la molécule de référence non-substituée **(2)**, le niveau énergétique de l'orbitale HOMO est plus élevé de 0,5 eV tandis que celui de la LUMO reste inchangé. La présence des groupements méthoxyle et alcoxyle sur le cycle aromatique du diène explique aisément cette évolution puisque leur effet mésomère +M augmente la densité électronique sur le diène. Ces effets mésomères n'atteignent pas le diénoophile et n'exercent donc aucune influence sur le niveau énergétique de l'orbitale LUMO.

Pour rappel, la différence d'énergie entre les orbitales HOMO et LUMO pour la molécule **(2)** était de 4,3 eV alors que celle de la molécule **(6)** présente un ΔE de 3,8 eV. Ainsi, nous pouvons supposer une barrière d'activation plus basse pour le processus de cycloaddition [4+2].

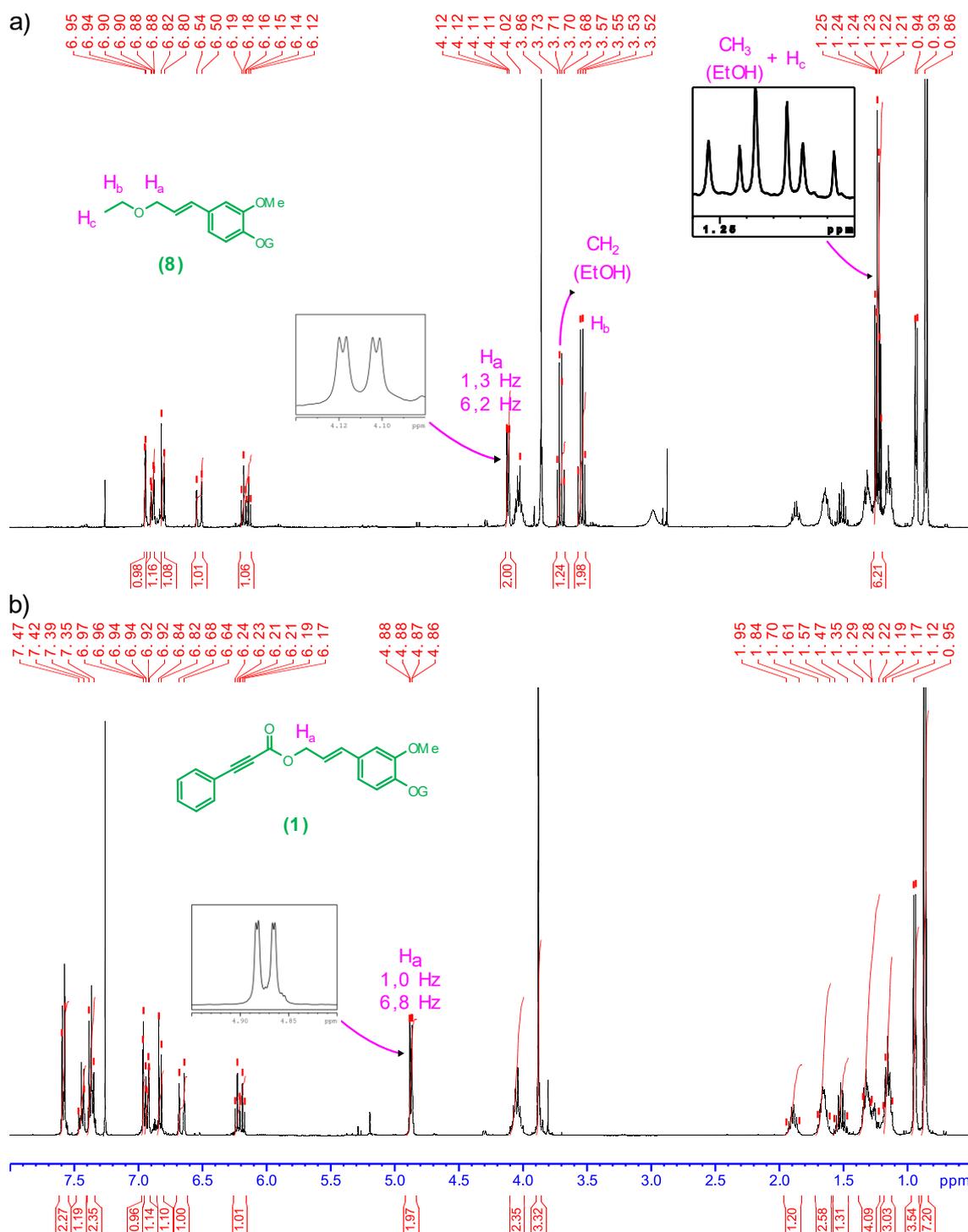
## I. Interférence de l'éthanol

En nous appuyant sur les résultats des calculs théoriques, nous devrions pouvoir synthétiser **(7)**. Ainsi, les conditions opératoires ayant déjà été mises au point précédemment, nous avons engagé **(1)** dans l'éthanol à 160°C pendant trente minutes sous activation micro-ondes à une puissance de 200W (**Figure 47**). **(7)** n'a pas été obtenu.



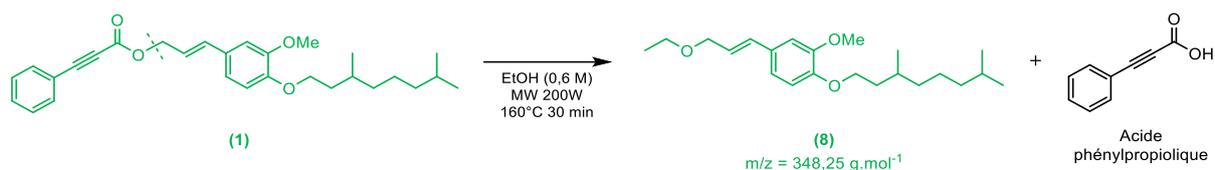
**Figure 47.** Schéma de synthèse dans l'éthanol des produits de Diels-Alder **(7)** à partir du réactif **(1)**.

Après trente minutes, le suivi réactionnel par chromatographie sur couche mince (CCM) et le spectre RMN  $^1\text{H}$  montrent que le réactif **(1)** est totalement consommé. Plus précisément, le spectre RMN  $^1\text{H}$  montre l'obtention de l'éther **(8)** qui résulte de la dégradation de l'ester **(1)** et du couplage du produit de dégradation avec une molécule d'éthanol (**Figure 48a**). En effet, sur le spectre de l'éther, le proton  $\text{H}_a$  résonne sous forme de doublet dédoublé à 4,87 ppm ( $J = 1,00$  et 6,80 Hz) au lieu de 4,12 ppm ( $J = 1,32$  et 6,20 Hz) dans **(1)** (**Figure 48b**). Nous pouvons également observer l'apparition des signaux  $\text{H}_b$  et  $\text{H}_c$  dont les intégrations supposent, respectivement, la présence d'un  $\text{CH}_2$  et d'un  $\text{CH}_3$  supplémentaires par rapport à ceux de l'éthanol résiduel. Enfin, les signaux aromatiques permettent de remarquer l'absence des cinq protons du phénylène tandis que les trois protons du cycle aromatique dérivé de la vanilline sont toujours présents.



**Figure 48.** Spectres RMN  $^1\text{H}$ . a) produit étheré (8) issu de la réaction secondaire. b) réactif (1).

De plus, l'analyse GC-MS, nous a permis de confirmer la structure de l'éther (8) par la masse molaire de  $348,25 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Parallèlement, le traitement du milieu réactionnel a permis de mettre en évidence la formation d'acide phénylpropiolique comme second produit de dégradation de l'ester (1) (Figure 49).

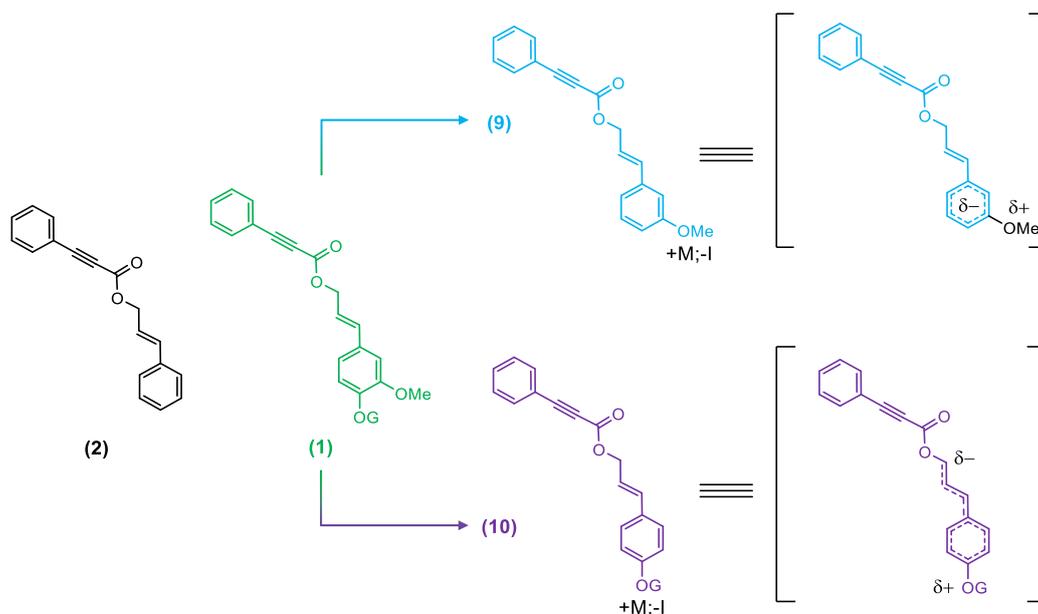


**Figure 49.** Schéma de synthèse proposé pour la réaction secondaire entre l'éthanol et le réactif **(1)**.

D'après les calculs réalisés précédemment, la réaction de Diels-Alder aurait dû pouvoir se faire, en tenant compte seulement des aspects orbitaux. Étant donné la faisabilité avérée de la synthèse du produit de Diels-Alder **(2)** à partir de l'ester **(1)**, ne présentant pas les substituants méthoxyle et alcoyle, la question de leur influence sur la réactivité de l'ester **(1)** se pose.

## II. Influence des substituants sur la réactivité des esters

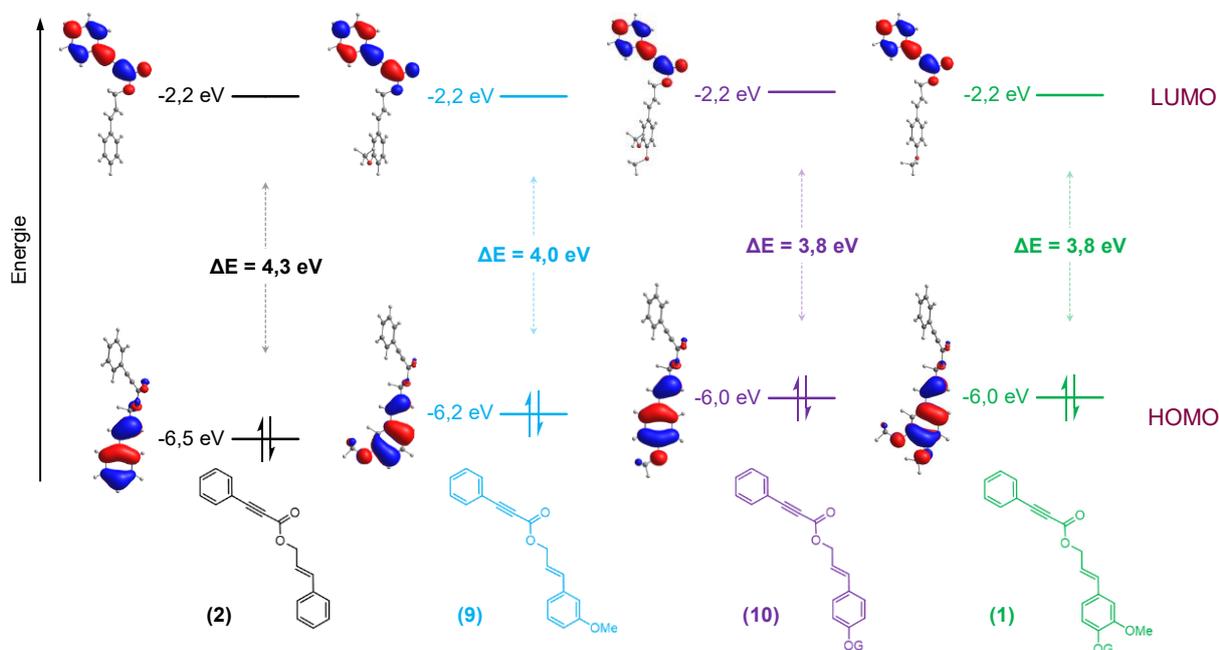
Du point de vue de la chimie organique, les substituants méthoxyle et alcoyle de l'ester **(1)** exercent sur le cycle aromatique des effets mésomère +M et inductif -I. Parmi ces effets, c'est l'effet mésomère +M de l'alcoyle en position *para* qui est prépondérant en termes d'influence sur la réactivité de l'ester **(1)**. En décomposant cet ester en deux molécules apparentées, **(9)** et **(10)**, ne possédant que l'un ou l'autre des deux substituants, nous pouvons mettre en avant la différence de l'influence de l'effet mésomère donneur de chacun d'eux d'après leurs hybrides de résonance respectifs (**Figure 50**).



**Figure 50.** Molécules monoalcoylées **(9)** et **(10)** et leur hybride de résonance.

L'ester **(9)** ne possédant que le groupement méthoxyle en position *mé*ta est caractérisé par un hybride de résonance dont la délocalisation des électrons se restreint au cycle aromatique tandis que celui de l'ester **(10)**, résultant du groupement alcoyle en position *para*, présente une délocalisation des électrons jusqu'au carbone en *alpha* de la fonction ester. L'ester **(10)** devrait donc être plus riche en électrons que l'ester **(9)**, lui-même plus riche que l'ester **(2)**.

D'un point de vue théorique, il est également possible d'appréhender l'influence de la position des substituants sur la réactivité des molécules **(9)** et **(10)**, tant par le calcul des niveaux d'énergie des orbitales frontières impliquées dans la réaction de Diels-Alder que par le calcul des chemins réactionnels et des énergies d'activation associées à ce même processus (**Figure 51**). Premièrement, notons que le niveau énergétique de l'orbitale LUMO reste inchangé, quelle que soit la substitution sur le cycle aromatique. Ceci concorde avec les hybrides de résonance de **(9)** et **(10)** pour lesquels la délocalisation des électrons induite par l'effet mésomère +M n'atteint pas le motif phénylacétylène terminal qui inclut le diénophile.



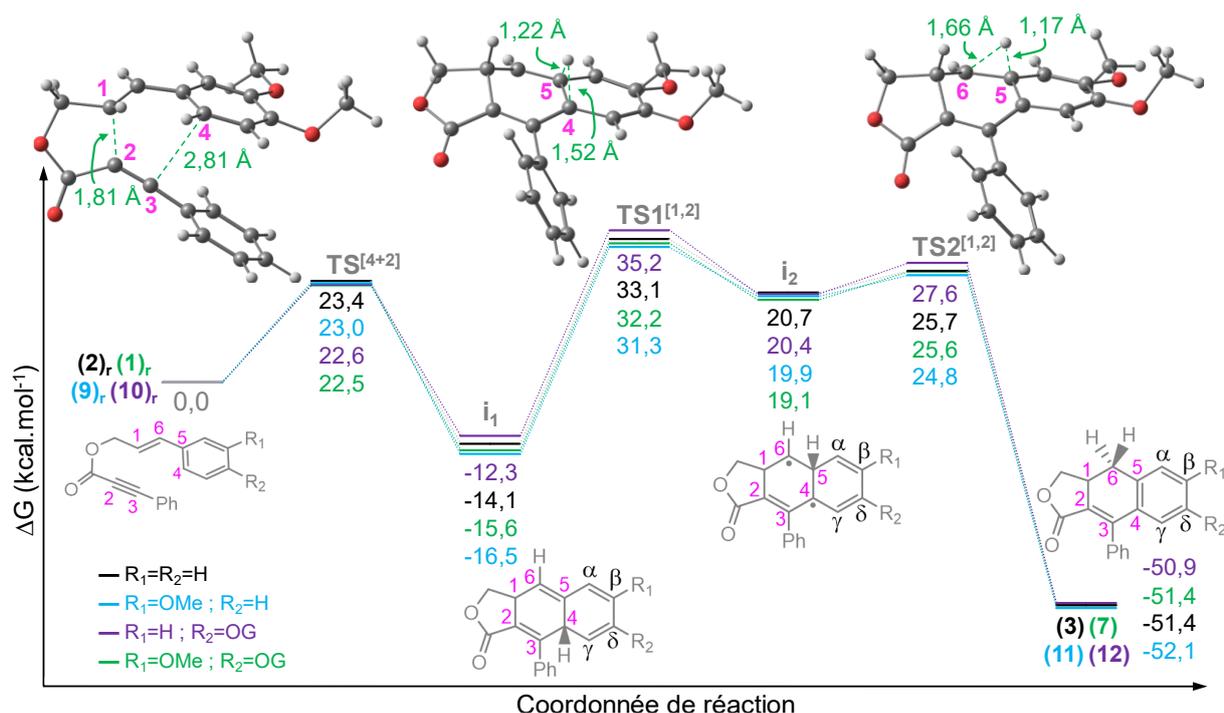
**Figure 51.** Positions énergétiques et tracé des orbitales moléculaires frontières impliquées dans la réaction de cycloaddition [4+2] pour les esters **(2)**, **(9)**, **(10)**, et **(1)**.

En comparaison avec la molécule non substituée **(2)**, l'ester **(9)** ne possédant que le substituant méthoxyle en position *mé*ta présente une orbitale HOMO plus haute en énergie de 0,3 eV. Cette observation peut s'expliquer par l'effet mésomère +M de l'oxygène favorisant une densité électronique plus importante sur le cycle aromatique, où est localisée l'orbitale HOMO. Le réactif **(10)** substitué en position *para* par le groupement alcoxyle affiche une orbitale HOMO à -6,0 eV, soit plus élevée que celle de **(2)** de 0,5 eV et majorée de 0,2 eV par rapport à celle de l'ester **(9)**.

Dans le cas de **(10)**, la délocalisation des électrons, engendrée par l'effet +M, jusqu'au carbone en alpha de la fonction ester apporte une densité électronique additionnelle sur l'orbitale  $\pi$  de la double liaison qui s'ajoute à celle du système  $\pi$  du cycle aromatique : il en résulte une élévation plus importante du niveau énergétique de l'orbitale HOMO.

En parallèle, le calcul des chemins réactionnels et donc des énergies d'activation associées à la réaction de Diels-Alder a également été envisagé au même niveau de théorie que celui employé pour l'ester de référence non substitué **(2)** (**Figure 52**). Notons que pour chacune des molécules substituées **(1)**, **(9)** et **(10)**, le réactif connecté au  $TS^{[4+2]}$ , présente également une forme recroquevillée, nommées **(1)<sub>r</sub>**, **(9)<sub>r</sub>** et **(10)<sub>r</sub>**, comme cela a été mis en évidence précédemment pour la molécule non substituée **(2)<sub>r</sub>**. De plus, pour les esters possédant le groupement méthoxyle en position *mé*ta ( $R_1$ ), malgré le fait que deux isomères résultent de cette réaction de Diels-Alder, seul le chemin réactionnel associé à l'isomère présentant le groupement méthoxyle en C( $\beta$ ) est reporté sur la figure. En effet l'isomère où le méthoxyle est porté par le carbone C( $\beta$ ) est privilégié par rapport à l'isomère où le méthoxyle est porté par le carbone C( $\gamma$ ) en termes d'énergie d'activation à cause de l'encombrement stérique (**Annexe 1, Page 100**). Un calcul reporté en annexe démontre la différence d'énergie pour accéder à ces deux isomères.

Dans un premier temps, nous pouvons remarquer que, quelle que soit la molécule étudiée, les ordres de grandeur des énergies d'activation des différents états de transition et la thermodynamique de chaque étape sont quasi similaires.



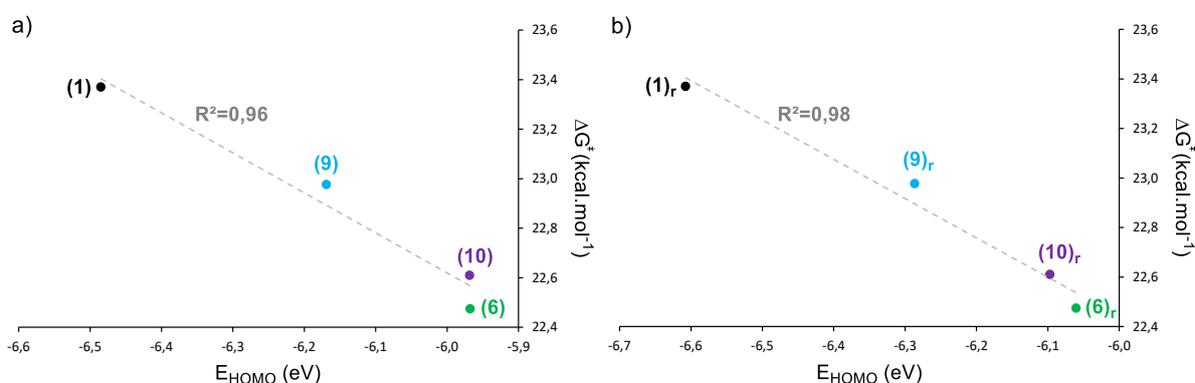
**Figure 52.** Profils énergétiques calculés pour le mécanisme concerté de la cycloaddition [4+2] suivie des deux déplacements d'hydrogène [1,2] pour les réactifs **(2)<sub>r</sub>**, **(9)<sub>r</sub>**, **(10)<sub>r</sub>**, et **(1)<sub>r</sub>**. Pour des raisons de clarté, seuls les états de transition associés au système dérivé de la vanilline **(1)<sub>r</sub>** sont reportés.

L'influence de la substitution sur le cycle aromatique joue un rôle significatif sur les énergies libres de formation des intermédiaires de type **i<sub>1</sub>**, l'écart entre ces énergies libres de formation des intermédiaires **i<sub>1</sub>** allant jusqu'à 4,2 kcal.mol<sup>-1</sup>. Sur l'ensemble des énergies libres de formation des intermédiaires reportés, c'est sur cette première étape que l'impact de la substitution est le plus significatif (**Figure 52**). Néanmoins, en comparaison avec les valeurs obtenues dans le mécanisme réactionnel correspondant au système non-substitué **(2)**, aucune différence majeure ne contre-indique la faisabilité de la réaction de Diels-Alder quel que soit le réactif envisagé.

En termes de faisabilité de la réaction de Diels-Alder et en comparant plus particulièrement les barrières d'activation associées à la cycloaddition [4+2] (**TS<sup>i</sup>[4+2]**), nous pouvons mettre en évidence une tendance similaire à celle observée lors du calcul des niveaux énergétiques des orbitales moléculaires HOMO de ces différentes molécules. En effet, la molécule substituée en position *mé*ta **(9)** affiche une barrière d'activation plus basse de 0,4 kcal.mol<sup>-1</sup> par rapport à **(2)** mais plus élevée de 0,4 kcal.mol<sup>-1</sup> que celle de l'ester substitué en position *para* **(10)** ; l'énergie d'activation de **(10)** est plus haute de 0,1 kcal.mol<sup>-1</sup> par rapport à celle de l'ester dérivé de la vanilline **(1)**.

Pour les deux molécules **(1)** et **(10)**, substituées en position *para*, le calcul des barrières d'activation est respectivement de 22,5 et 22,6 kcal.mol<sup>-1</sup>. Cette légère différence de 0,1 kcal.mol<sup>-1</sup> apparaît alors que les niveaux énergétiques des orbitales HOMO et LUMO sont égaux. Bien que cette différence ne soit pas significative, cela laisse supposer la présence d'un effet supplémentaire non pris en compte dans nos calculs des niveaux des orbitales frontières.

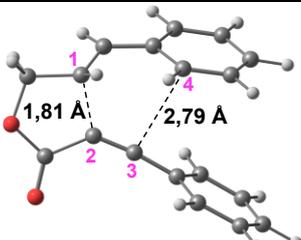
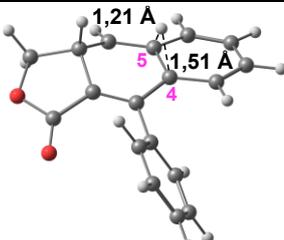
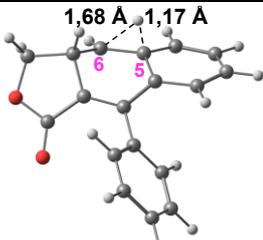
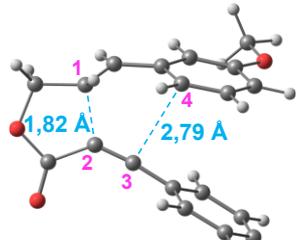
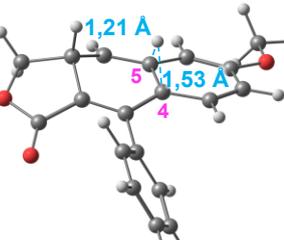
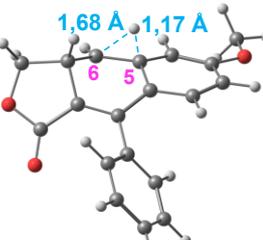
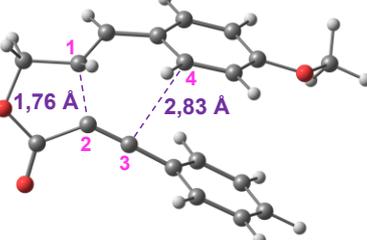
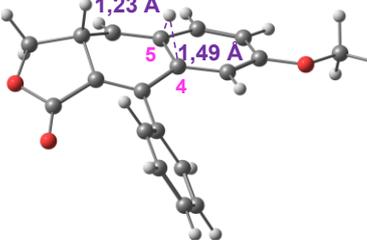
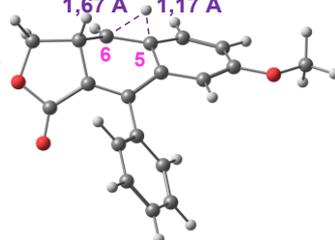
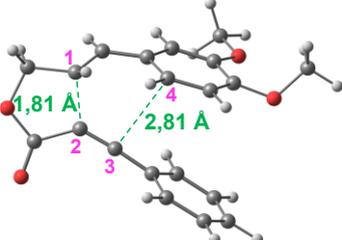
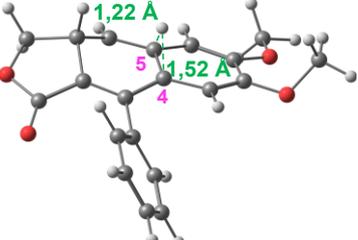
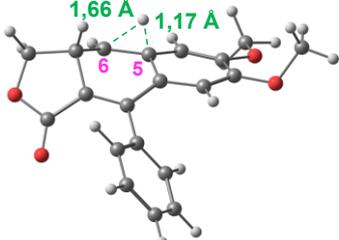
Pour autant, il est communément admis que le niveau énergétique de l'orbitale moléculaire HOMO, localisée sur le diène, dans le cas d'une réaction de Diels-Alder à demande normale, corrèle de façon satisfaisante avec les énergies d'activation de la cycloaddition [4+2].<sup>[80,81]</sup> A ce propos, un coefficient de corrélation linéaire de 0,96 a pu être obtenu en prenant en compte les niveaux énergétiques des orbitales HOMO de la forme linéaire et les barrières d'activation calculées, pour chacune des quatre molécules étudiées (**Figure 53a**). Etant donné que nous avons démontré précédemment que le véritable réactif par lequel évolue le système lors des calculs d'IRC possède une géométrie recroquevillée, la prise en compte des niveaux énergétiques des orbitales HOMO pour cette conformation recroquevillée conduit à un coefficient de corrélation linéaire de 0,98 (**Figure 53b**).



**Figure 53.** Comparaison de la corrélation entre la barrière d'activation et le niveau énergétique de l'orbitale HOMO calculés dans le cadre de la cycloaddition [4+2]. **a)**  $E_{HOMO}$  calculée pour les réactifs **(2)**, **(9)**, **(10)**, et **(1)**. **b)**  $E_{HOMO}$  calculée pour les réactifs **(2)<sub>r</sub>**, **(9)<sub>r</sub>**, **(10)<sub>r</sub>**, et **(1)<sub>r</sub>**.

Cette comparaison met en exergue une meilleure corrélation lors de la prise en compte du réactif connecté à l'état de transition (IRC). Pour autant, la géométrie linéaire apparaît satisfaisante pour approcher l'idée de la faisabilité de la réaction de Diels-Alder en fonction de la différence de réactivité de plusieurs molécules par le biais du calcul des niveaux énergétiques des orbitales moléculaires impliquées dans ce processus.

En s'intéressant de plus près aux trois états de transition respectifs et notamment à leur structure géométrique, nous pouvons noter : i) un mécanisme concerté asynchrone pour la cycloaddition [4+2] dans chacun des cas : les liaisons C(1)-C(2) sont toujours plus courtes, en moyenne de 36%, que les liaisons C(3)-C(4) (Tableau 2). ii) le caractère tardif (TS1<sup>[1,2]</sup>) et précoce (TS2<sup>[1,2]</sup>) des états de transition des déplacements d'hydrogène [1,2] successifs puisque les liaisons C(4)-H et C(6)-H sont toujours plus longues que les liaisons C(5)-H de, respectivement, 24% et 36% en moyenne. Comme nous l'avons vu précédemment, cela s'explique par leur proximité structurelle avec le diradical **i**<sub>2</sub> (Figure 52).

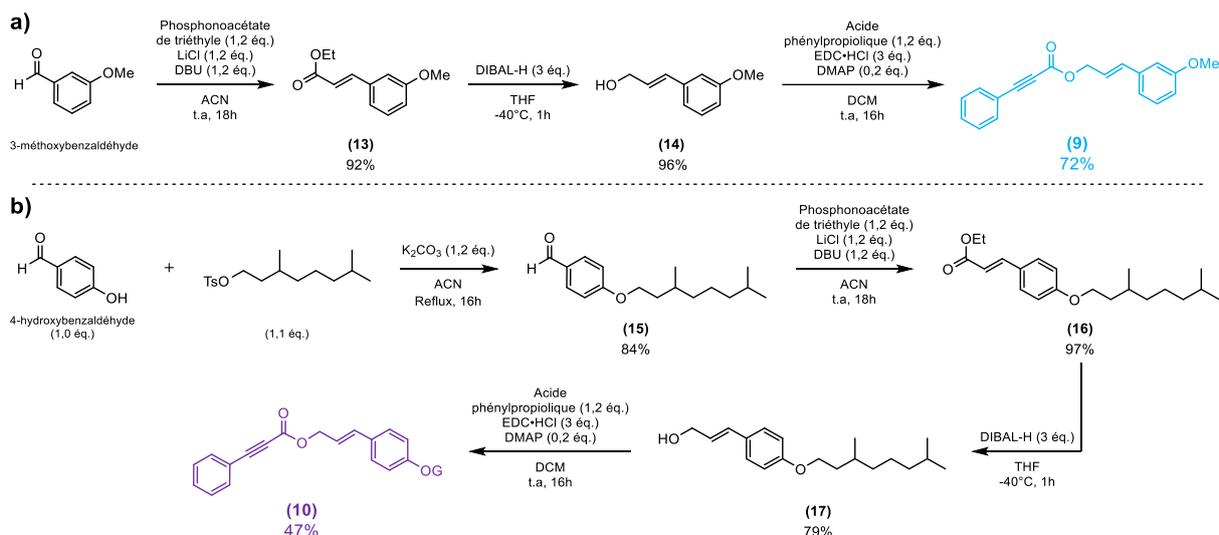
Réactif	TS <sup>[4+2]</sup>	TS1 <sup>[1,2]</sup>	TS2 <sup>[1,2]</sup>
(2) <sub>r</sub>	 $\Delta G^\ddagger = 23,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$	 $\Delta G^\ddagger = 47,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$	 $\Delta G^\ddagger = 5,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$
(9) <sub>r</sub>	 $\Delta G^\ddagger = 23,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$	 $\Delta G^\ddagger = 47,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$	 $\Delta G^\ddagger = 4,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$
(10) <sub>r</sub>	 $\Delta G^\ddagger = 22,6 \text{ kcal.mol}^{-1}$	 $\Delta G^\ddagger = 47,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$	 $\Delta G^\ddagger = 7,2 \text{ kcal.mol}^{-1}$
(1) <sub>r</sub>	 $\Delta G^\ddagger = 22,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$	 $\Delta G^\ddagger = 47,8 \text{ kcal.mol}^{-1}$	 $\Delta G^\ddagger = 6,0 \text{ kcal.mol}^{-1}$

**Tableau 2.** Structures des états de transition calculés pour la cycloaddition [4+2], TS<sup>[4+2]</sup>, ainsi que ceux des deux déplacements d'hydrogène [1,2] consécutifs TS1<sup>[1,2]</sup> et TS2<sup>[1,2]</sup> pour chacun des réactifs (2)<sub>r</sub>, (9)<sub>r</sub>, (10)<sub>r</sub>, et (1)<sub>r</sub>.  $\Delta G^\ddagger$ (TS2<sup>[1,2]</sup>) calculée à partir de **i**<sub>2</sub>.

Les énergies d'activation nécessaires pour atteindre les états **TS1**<sup>[1,2]</sup> sont équivalentes, ce qui indique l'absence d'influence majeure de la substitution du phénylène. En revanche, deux groupes semblent se distinguer en termes de barrière d'activation pour **TS2**<sup>[1,2]</sup> en fonction de la présence ou pas du substituant alcoyle en position *para*. Pour les états de transition **TS2**<sup>[1,2]</sup> ne présentant pas ce substituant, c'est-à-dire pour les réactifs **(2)** et **(9)**, les barrières d'activation sont plus basses en énergie de 1 à 2 kcal.mol<sup>-1</sup> par rapport à celles associées aux réactifs **(1)** et **(10)** possédants un groupement en position *para*. Par conséquent, dans le cas du **TS2**<sup>[1,2]</sup>, il semblerait que l'influence des substituants soit un peu plus importante au niveau des énergies d'activation.

Pour conclure, la modélisation indique dans tous les cas étudiés, que la réaction de Diels-Alder est envisageable. Cependant, d'un point de vue expérimental, la molécule dérivée de la vanilline **(1)** semblait réagir avec l'éthanol, solvant de réaction. Comme nous venons de le voir, la présence de substituants en position *mé*ta et *para* pourrait favoriser un changement de réactivité du fait de leur effet +M.

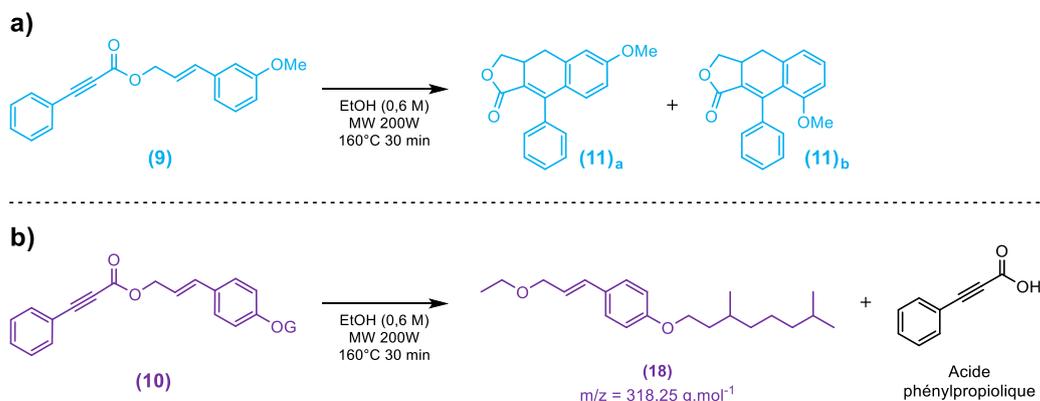
Afin d'approfondir l'influence de ces groupements sur la réactivité de la molécule vis-à-vis de la réaction de Diels-Alder, nous avons synthétisé les molécules **(9)** et **(10)** par des synthèses mutli-étapes similaires à la production de l'ester apparenté **(1)**. Le réactif **(9)** a ainsi pu être synthétisé à partir du 3-méthoxybenzaldéhyde en trois étapes successives en passant par la molécule **(13)** et l'alcool **(14)** avec un rendement total de 64% (**Figure 54a**). En ce qui concerne l'ester **(10)**, le 4-hydroxybenzaldéhyde a été fonctionnalisé par la chaîne géraniol hydrogénée au cours d'une réaction de Williamson pour atteindre l'aldéhyde **(15)**. Trois étapes visant à synthétiser la molécule **(16)** et l'alcool **(17)** ont été nécessaires afin d'aboutir au produit souhaité **(10)** pour un rendement total de 30% (**Figure 54b**). Au regard des rendements totaux et des observations expérimentales, la présence du groupement en position *para* semble affecter la stabilité des molécules synthétisées. Pour cette raison, et par précaution, chacune des molécules intermédiaires **(15)**, **(16)** et **(17)** étaient utilisées rapidement dans l'étape de synthèse subséquente ou stockées au réfrigérateur sous atmosphère inerte.



**Figure 54.** Schémas de synthèse des esters monoalcoylés. **a)** ester méta méthoxylé **(9)**. **b)** ester para alcoylé **(10)**.

Comme énoncé précédemment, la synthèse des molécules **(9)** et **(10)** ne possédant que l'un ou l'autre des substituants a pour objectif d'étudier leur comportement dans les conditions employées pour réaliser la réaction de Diels-Alder. Plus précisément, nous souhaitons vérifier lequel des deux substituants est responsable du changement de réactivité engendrant une réaction secondaire avec l'éthanol comme solvant de réaction. Pour ce faire, nous avons mis en jeu les deux réactifs monosubstitués sous activation micro-ondes dans les conditions de référence discutées précédemment au paragraphe A.I (**Figure 55**).

Notons que ces deux réactions de Diels-Alder ont été réalisées à l'échelle d'une vingtaine de milligrammes, ce qui était suffisant pour démontrer sa faisabilité suite aux analyses par RMN  $^1H$  ou GC-MS des milieux réactionnels.



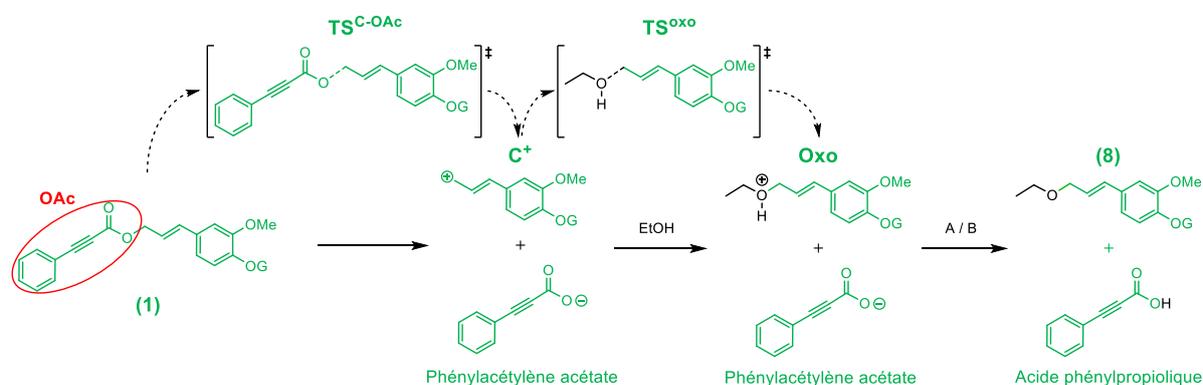
**Figure 55.** **a)** Schéma de synthèse de la réaction de Diels-Alder sur le réactif **(9)**. **b)** Schéma de la réaction secondaire entre l'éthanol et l'ester **(10)**.

Avec succès, nous avons pu atteindre les produits de Diels-Alder **(11)<sub>a</sub>** et **(11)<sub>b</sub>** avec une totale conversion de l'ester **(9)** (**Figure 55a**). En revanche, dans le cas du réactif **(10)**, le produit de Diels-Alder n'a pas été observé tandis que nous avons pu constater la présence d'acide phénylpropiolique (RMN) ainsi que celle du produit secondaire **(18)** (GC-MS) (**Figure 55b**). Nous faisons alors l'hypothèse que **(18)** doit être issu, de la même façon que pour l'ester dérivé de la vanilline **(1)**, d'une réaction secondaire entre le réactif **(10)** et l'éthanol.

Nous pouvons alors conclure que la substitution du cycle aromatique en position *para* par le groupement alcoyle est à l'origine d'un changement de réactivité du CH<sub>2</sub> situé entre l'oxygène de la fonction ester et la double liaison. En s'appuyant sur ces résultats expérimentaux, nous pouvons émettre des hypothèses quant au mécanisme de cette réaction secondaire, hypothèses que nous allons démontrer par une approche computationnelle.

### III. Etude théorique complémentaire pour la réaction secondaire

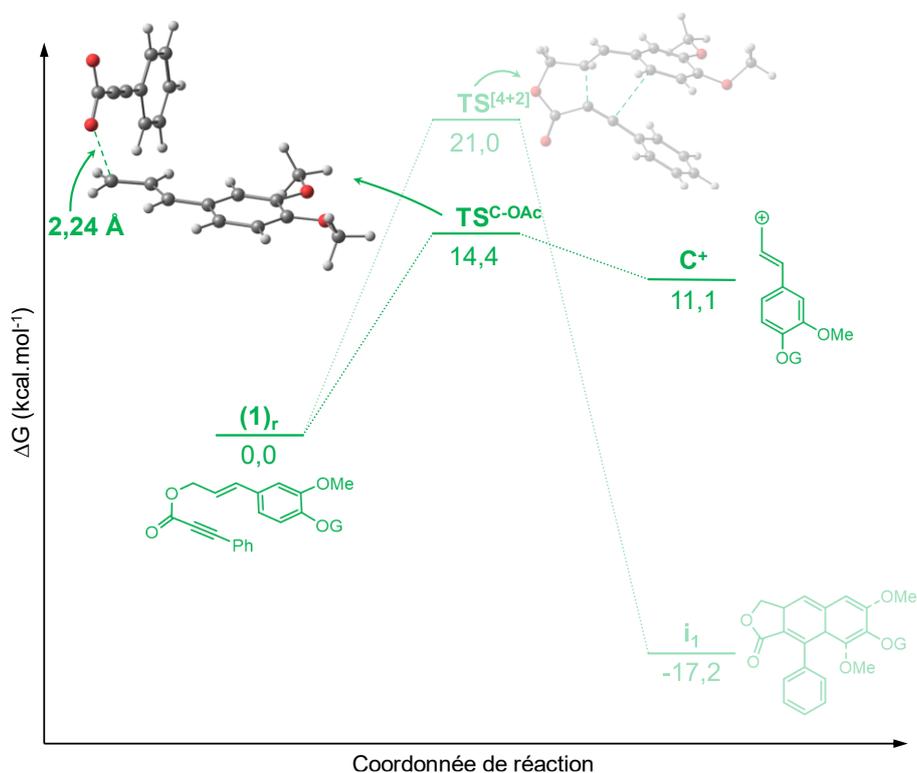
D'après les produits caractérisés à la suite de cette réaction secondaire entre les esters **(1)** et **(10)** portant un substituant en position *para* et l'éthanol, nous pouvons supposer que, dans un premier temps, une dissociation de la liaison H<sub>2</sub>C-OAc soit privilégiée face à la cycloaddition [4+2] à cause d'une substitution nucléophile (**Figure 56**). Dans le cadre de cette hypothèse et d'après des conditions opératoires, une substitution nucléophile du premier ordre (S<sub>N</sub>1) devrait être favorisée par rapport à une substitution nucléophile du second ordre (S<sub>N</sub>2). En effet, l'étape cinétique limitante d'une S<sub>N</sub>1 est la formation d'un carbocation intermédiaire qui résulte de la rupture hétérolytique de la liaison entre le groupement partant et le reste de la molécule. Le carbocation formé est d'autant plus stabilisé que le solvant est polaire et protique donc propice à la formation de liaisons hydrogènes et d'interactions électrostatiques.<sup>[82]</sup>



**Figure 56.** Mécanisme proposé pour la description de la réaction secondaire entre l'éthanol et l'ester **(1)**.

En outre, l'effet mésomère +M du groupement alcoyle en position *para*, conduit à une délocalisation électronique qui stabilise le carbocation issu de la rupture de la liaison  $\text{H}_2\text{C-OAc}$ . Dans la littérature, de nombreuses études théoriques sur l'hydrolyse du chlorure ou du bromure de tertiobutyle en milieu aqueux<sup>[83]</sup> ou en présence d'alcool<sup>[84]</sup> étayent notre étude de la réaction  $\text{S}_{\text{N}}1$  qui est à l'origine de notre réaction secondaire.

Le solvant étant un acteur majeur dans une réaction de type  $\text{S}_{\text{N}}1$ , il convient, logiquement, de le prendre en compte dans notre méthode de calcul *via* le modèle implicite SMD. Ainsi, nous avons entrepris la recherche de l'état de transition  $\text{TS}^{\text{C-OAc}}$  correspondant à la rupture hétérolytique de la liaison  $\text{H}_2\text{C-OAc}$  dans la molécule  $(1)_r$  avec la géométrie « recroquevillée » mise en évidence précédemment. L'objectif est d'être au plus proche du chemin réactionnel calculé pour la cycloaddition [4+2] et de pouvoir comparer les deux processus grâce aux énergies d'activation des états de transition. Le calcul de  $\text{TS}^{\text{C-OAc}}$  ainsi que celui des réactifs et produits connectés à l'état de transition indique bien la formation du carbocation  $\text{C}^+$  à partir de l'ester initial  $(1)_r$  (**Figure 57**). Notons que les valeurs des enthalpies libres relatives de  $\text{TS}^{[4+2]}$  et  $i_1$  de la réaction de cycloaddition [4+2] diffèrent par rapport aux valeurs précédemment obtenues du fait de l'ajout du solvant *via* le modèle SMD.

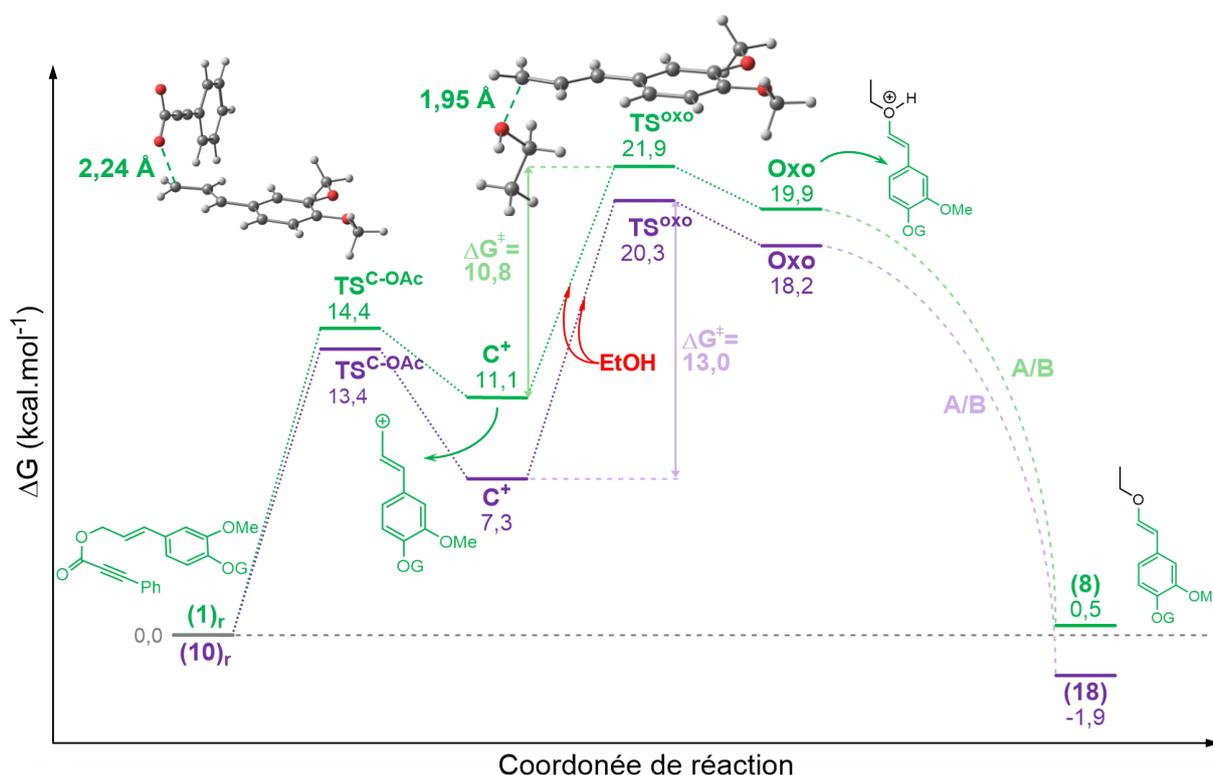


**Figure 57.** Comparaison des mécanismes réactionnels calculés décrivant la dissociation de la liaison C-O et la réaction de cycloaddition [4+2] à partir de l'ester  $(1)_r$ .

Par comparaison avec le processus de cycloaddition [4+2] ( $TS^{[4+2]}$ ) calculé auparavant, nous pouvons constater une barrière d'activation plus faible pour l'état de transition  $TS^{C-OAc}$  décrivant la dissociation de la liaison C-O. La rupture hétérolytique de la liaison C-O est endergonique à l'inverse de la cycloaddition [4+2], qui est exergonique. Malgré le fait que la première étape de la  $S_N1$  soit thermodynamiquement défavorable, l'aspect cinétique semble la privilégier. Ceci est cohérent avec les données de la littérature puisque la constante de vitesse décrivant la rupture hétérolytique d'une liaison C-O est de l'ordre de  $10^{11} \text{ s}^{-1}$  [85] tandis que la cycloaddition [4+2] d'un furane sur une triple liaison arbore des constantes de vitesse d'environ  $10^7 \text{ s}^{-1}$ . [86] Ainsi, ces données confortent les observations expérimentales.

Afin de compléter le chemin réactionnel aboutissant à l'éther (8) identifié expérimentalement, la poursuite des calculs a permis de localiser l'état de transition  $TS^{Oxo}$  décrivant l'attaque nucléophile de l'éthanol sur le carbone terminal chargé positivement (**Figure 58**). Cet état de transition conduit à l'oxonium **Oxo**. Enfin, une réaction acido-basique sur le composé **Oxo** conduit au produit éthéré (8) : seule sa formation a été investiguée pour finaliser le calcul du chemin réactionnel. Par ailleurs, le proton libéré à partir du composé **Oxo** a été capté par l'acétate formé intermédiairement ce qui explique la formation d'acide phénylpropionique détecté.

En parallèle, le calcul du chemin réactionnel impliquant l'ester (10), monosubstitué en position *para* a été entrepris. Pour des raisons de clarté, seules les structures associées au chemin réactionnel du réactif dérivé de la vanilline (1), sont reportées.



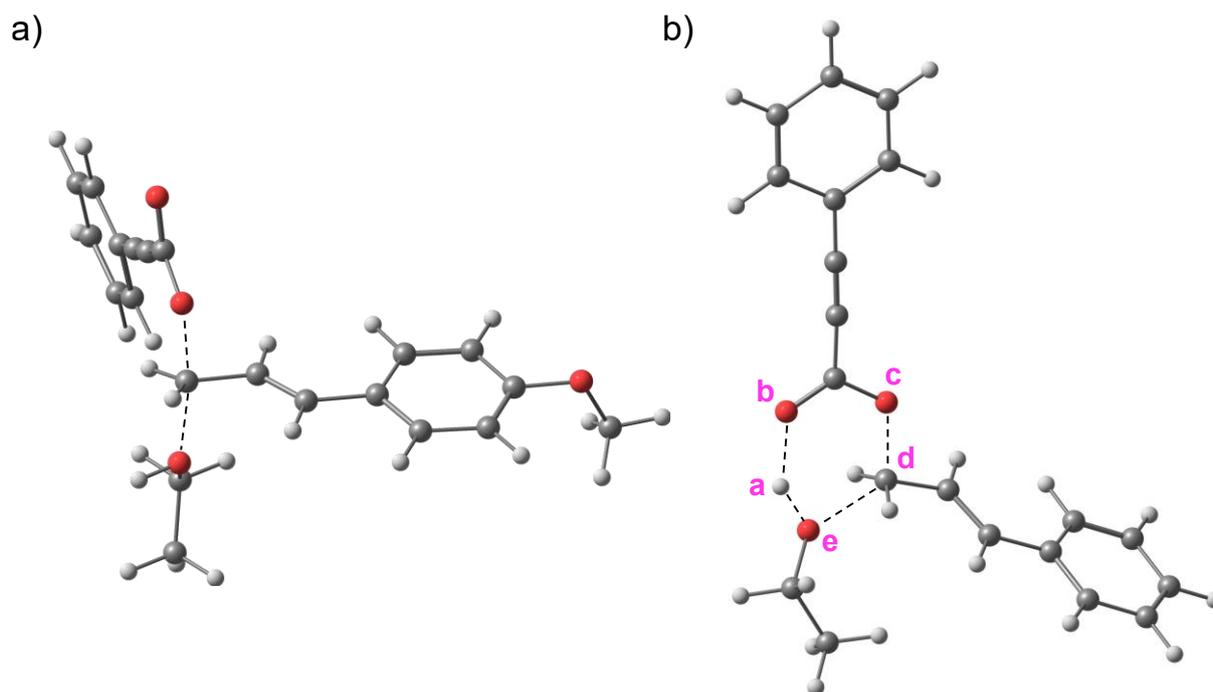
**Figure 58.** Profil énergétique calculé pour la réaction secondaire entre l'éthanol et les esters **(1)<sub>r</sub>** et **(10)<sub>r</sub>**. Pour des raisons de clarté, seules les structures du chemin réactionnel correspondant au réactif **(1)<sub>r</sub>** sont affichées.

De façon générale, le chemin réactionnel associé au réactif **(10)<sub>r</sub>** est plus favorable que celui de molécule **(1)<sub>r</sub>**. Dans le cadre de la rupture hétérolytique de la liaison H<sub>2</sub>C-OAc (**TS<sup>C-OAc</sup>**) conduisant à la formation du carbocation **C<sup>+</sup>**, l'unique substitution en position *para* de la molécule **(10)<sub>r</sub>** favorise ce processus cinétiquement et conduit à un carbocation plus stabilisé de 3,8 kcal.mol<sup>-1</sup> (**7,3 kcal.mol<sup>-1</sup>** versus **11,1 kcal.mol<sup>-1</sup>**). Ceci indique que la substitution en position *mé*ta sur le cycle aromatique semble réduire l'impact de la conjugaison électronique sur la stabilité du carbocation **C<sup>+</sup>**, due à la substitution en position *para* par l'alcoxy. De plus, une différence d'environ 1,0 kcal.mol<sup>-1</sup> entre les deux **TS<sup>C-OAc</sup>** est calculée pour des longueurs de liaison C-O de **2,24 Å** et **2,26 Å**.

A l'inverse, et pour les mêmes raisons d'effets électroniques, le **TS<sup>Oxo</sup>(10)**, [**13,0 kcal.mol<sup>-1</sup>**] est atteint plus difficilement que **TS<sup>Oxo</sup>(1)<sub>r</sub>**, [**10,8 kcal.mol<sup>-1</sup>**]. Par ailleurs, la formation des ions oxonium **Oxo(1)<sub>r</sub>** et **Oxo(10)<sub>r</sub>** est fortement exergonique, ce qui explique la rapidité de la mise en œuvre de la réaction acido-basique subséquente. Finalement, les produits éthers **(8)** et **(18)** sont obtenus avec une énergie libre de réaction légèrement positive de **0,5 kcal.mol<sup>-1</sup>** pour **(8)** à peine négative, **-1,9 kcal.mol<sup>-1</sup>**, pour **(18)**.

Maintenant que le chemin réactionnel de la réaction secondaire entre l'éthanol et les réactifs (1)<sub>r</sub> et (10)<sub>r</sub> a été calculé, il convient de l'envisager pour les molécules non substituées en position *para*, (2) et (9), afin de vérifier la corrélation avec les résultats expérimentaux, pour lesquels aucune réaction secondaire n'a été observée. En reprenant les structures géométriques des TS<sup>C-OAc</sup> et TS<sup>C-OAc</sup> comme références, les calculs des autres états de transition TS<sup>C-OAc</sup> et TS<sup>C-OAc</sup> n'ont jamais abouti malgré de nombreuses tentatives. Toutefois, en comparaison avec les carbocations C<sup>+</sup> et C<sup>+</sup>, le simple calcul des carbocations C<sup>+</sup> et C<sup>+</sup> nous permet de rendre compte de l'augmentation des énergies de réaction puisque les Δ<sub>r</sub>G de C<sup>+</sup> et C<sup>+</sup> sont respectivement égales à 14,7 et 14,6 kcal.mol<sup>-1</sup> contre, pour rappel, 7,3 et 11,1 kcal.mol<sup>-1</sup> pour les carbocations C<sup>+</sup> et C<sup>+</sup>. L'absence de l'effet +M du substituant en position *para*, qui contribue à la stabilisation des carbocations associés, pourrait expliquer ces résultats théoriques et constatations expérimentales d'autant plus que ces valeurs de Δ<sub>r</sub>G suggèrent des barrières d'activation ΔG<sup>‡</sup> encore plus élevées pour TS<sup>C-OAc</sup> et TS<sup>C-OAc</sup>, s'ils existent.

Comme énoncé plus haut, la réaction de type S<sub>N</sub>1 a été désignée comme plus probable dès le début des investigations étant donné les conditions opératoires employées. Bien entendu, une substitution nucléophile est plus précisément décrite comme une compétition entre la réaction de premier ordre et la réaction de second ordre.<sup>[87]</sup> La solvolysé régit alors cette compétition et même si, dans notre cas, tous les arguments privilégient la voie de la S<sub>N</sub>1, nous nous sommes attachés à tenter de localiser l'état de transition concerté de type S<sub>N</sub>2 en usant du même niveau de théorie (Figure 59a). Ce calcul n'a jamais abouti à la localisation de l'état de transition de type S<sub>N</sub>2 recherché ; cependant, lorsque des contraintes sont appliquées nous pouvons faire l'estimation d'une barrière d'activation avoisinant les 56,7 kcal.mol<sup>-1</sup>.



**Figure 59.** Autres états de transition envisagés pour décrire la réaction secondaire entre l'éthanol et l'ester (10), pris pour exemple ici. **a)** Etat de transition de type  $S_N2$ . **b)** Autre état de transition recherché.

Enfin, l'outil théorique peut ouvrir la voie à d'autres idées et la question de l'existence d'autres processus originaux peut se poser à l'image d'un mécanisme décrivant la formation de l'éther à partir de l'ester au moyen d'un seul et unique état de transition (**Figure 59b**). Plus précisément, le positionnement de l'éthanol avec l'atome d'hydrogène H(**a**) de la fonction alcool vers l'atome d'oxygène du carbonyle O(**b**) pourrait permettre le transfert du proton H(**a**) tout en dissociant la liaison AcO(**c**)-C(**d**) et, par la même occasion, former la liaison C(**d**)-O(**e**). Néanmoins, l'encombrement crée des contraintes non négligeables dans la mobilité des atomes les uns vis-à-vis des autres. Pour ces raisons, cet état de transition n'a jamais pu être correctement localisé.

Pour résumer, la mise en œuvre de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire souhaitée sur l'ester cible dérivé de la vanilline (**1**) a finalement abouti au produit secondaire (**8**). A travers des analyses RMN  $^1\text{H}$  et GC-MS, nous avons pu identifier et décrire ce produit inattendu en supposant qu'il était issu d'une réaction avec l'éthanol, qui est le solvant de réaction. Pour comprendre l'origine de ce mécanisme secondaire, nous nous sommes intéressés à la réactivité de l'ester (**1**) grâce à l'étude de deux molécules similaires (**9**) et (**10**) différemment substituées : (**9**) possède le groupement méthoxyle en position *mé*ta et (**10**) porte le groupement alcoyle en position *para*.

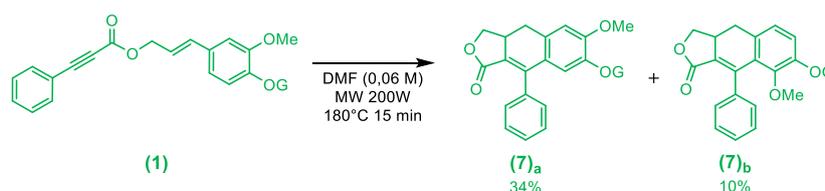
L'implication de ces substituants, et notamment de l'alcoyle en *para*, dans l'évolution de la réactivité de l'ester modèle **(1)** est apparue comme évidente lors de l'analyse des hybrides de résonance résultant de l'effet mésomère +M de l'atome d'oxygène présent dans ces structures. Une étude théorique a été envisagée afin d'évaluer i) les niveaux énergétiques des orbitales moléculaires frontières et ii) les chemins réactionnels mettant en jeu l'ester **(1)** et des molécules **(9)** et **(10)** associées. Ainsi, la présence du substituant en position *para* provoque une augmentation de la densité électronique jusqu'au carbone en alpha de la fonction ester et fragilise la liaison C-O. Expérimentalement, la décision de synthétiser les deux molécules et de les soumettre aux conditions opératoires précédemment élaborées a pu confirmer le rôle du substituant alcoyle en position *para* puisqu'une réaction similaire a eu lieu entre l'ester monosubstitué **(10)** et l'éthanol. En revanche, à partir de l'ester monosubstitué en position *méta* **(9)**, les deux isomères issus de la réaction de Diels-Alder ont été obtenus. Ceci a été confirmé par le calcul du mécanisme réactionnel de la réaction secondaire S<sub>N</sub>1 avec l'éthanol comme étant privilégiée face à la réaction de cycloaddition [4+2].

#### IV. Nouvelles conditions de synthèse pour la réaction de Diels-Alder

Au départ, l'éthanol comme solvant de réaction apparaissait comme adapté à la réaction et candidat remarquable pour une chimie plus respectueuse de l'environnement. En outre, la recristallisation du produit de Diels-Alder à l'intérieur du réacteur micro-ondes était d'autant plus intéressante, car cela facilitait la purification du brut réactionnel. Cependant, appliquée à l'ester cible dérivé de la vanilline **(1)**, cette recristallisation aurait sûrement été moins efficace étant donné la formation de deux isomères. Ainsi, l'éthanol étant à l'origine d'une réaction secondaire en lieu et place de la réaction de Diels-Alder attendue, il convient d'envisager l'emploi d'un autre solvant réactionnel.

D'après la littérature, l'utilisation du N, N-diméthylformamide (DMF) comme solvant permet d'aboutir aux produits de Diels-Alder pour des composés similaires malgré la présence de substituants sur un cycle aromatique, présentant un effet +M en position *para*.<sup>[88]</sup> En réalisant la réaction de cycloaddition [4+2] à 180°C pendant 15 minutes sous activation micro-ondes, les résultats obtenus montrent des rendements élevés pour des conditions opératoires proches de ce que nous réalisons dans l'éthanol.

Nous avons donc envisagé la réaction de Diels-Alder sur l'ester **(1)** dans ces mêmes conditions expérimentales (**Figure 60**). Après quinze minutes, le suivi CCM indiquant la consommation totale du réactif, le milieu réactionnel est versé dans de l'acide chlorhydrique (1M) et la phase organique est extraite grâce à l'éther diéthylique puis lavée avec une solution de chlorure de sodium saturée. Après avoir été séchée sur du sulfate de magnésium, la phase organique est concentrée sous vide. Au moyen d'une flash chromatographie éluée avec la composition cyclohexane/acétate d'éthyle (90/10), les produits **(7)<sub>a</sub>** et **(7)<sub>b</sub>** de Diels-Alder ont été isolés avec un rendement respectif de 34% et 10%, soit un rendement total de 44% avec un ratio **(7)<sub>a</sub>**:**(7)<sub>b</sub>** de 3:1; cette proportion peut s'expliquer par l'augmentation de l'encombrement stérique et de la proximité du groupement méthoxyle avec le groupement phényle dans la cas de la molécule **(7)<sub>b</sub>**. Etant donnés les facteurs de rétention relativement proches des deux isomères, la séparation difficile induit une évaluation plus modeste des rendements en produits isolés et, par conséquent, du rendement global de la réaction.



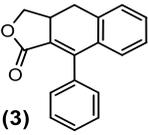
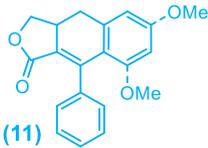
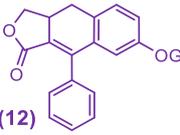
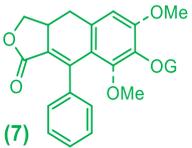
**Figure 60.** Schéma de synthèse des isomères **(7)<sub>a</sub>** et **(7)<sub>b</sub>** par la mise en œuvre de la réaction de Diels-Alder sur l'ester **(1)**.

Pour la suite, le DMF ( $T_{\text{éb}}=153^{\circ}\text{C}$ ,  $\mu=3,86$  D,  $\epsilon=36,7$ ) a été remplacé par le N,N-diméthylacétamide (DMAc) ( $T_{\text{éb}}=165^{\circ}\text{C}$ ,  $\mu=3,72$  D,  $\epsilon=37,8$ ), de structures et propriétés voisines, pour des raisons de plus faible toxicité relative<sup>[89]</sup> et de plus grande stabilité à haute température.

Puisque de nouvelles conditions opératoires de mise en œuvre de la réaction de Diels-Alder sur la molécule **(1)** ont été trouvées, nous avons convenu d'appliquer ces conditions sur les esters **(9)** et **(10)**. L'objectif était de vérifier les observations précédentes concernant l'évolution de la réactivité chimique de ces substrats en fonction de la position des substituants. Pour rappel, d'après les calculs des niveaux énergétiques des orbitales frontières impliquées dans la cycloaddition [4+2] et des barrières d'activation associées, la présence du substituant en position *para* est censée faciliter la réaction de Diels-Alder.

Comme la température de 180°C semble être suffisante pour convertir totalement les différents réactifs, nous nous sommes placés à 150°C pendant quinze minutes.

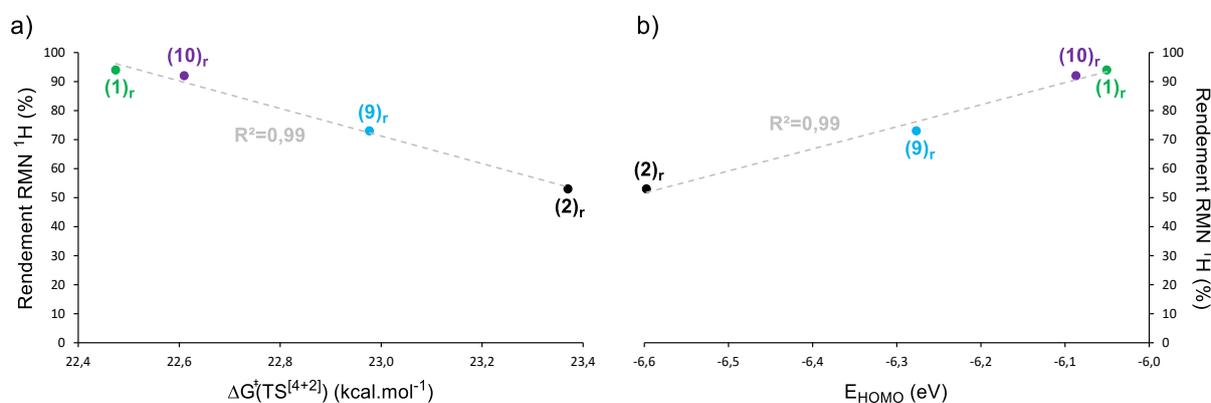
Après traitement du milieu réactionnel, des analyses par RMN du proton ont été réalisées (**Tableau 3**). Les « **Entrées** » **1** et **2** résument, respectivement, les résultats obtenus en lien avec les expériences réalisées précédemment dans l'éthanol et ceux issus des nouveaux essais réalisés en employant le DMAc comme solvant réactionnel. D'autre part, les « **Entrées** » **3** et **4** rappellent les valeurs théoriques des niveaux énergétiques des orbitales HOMO localisées sur le diène et celles des barrières d'activation associées à la cycloaddition [4+2].

Produits de la réaction de Diels-Alder					
Entrée	Solvant	Sélectivité en produit déterminée par RMN <sup>1</sup> H (%)			
1	EtOH ( $\mu=1,69$ ; $\epsilon=24,5$ )	44	70	Dégradation du réactif	Dégradation du réactif
2	DMAc ( $\mu=3,72$ ; $\epsilon=37,8$ )	53	73	92	94
3	$E_{HOMO}$ (eV)	4,3	4,0	3,8	3,8
4	$\Delta G^\ddagger$ (kcal.mol <sup>-1</sup> )	23,4	23,0	22,6	22,5

**Tableau 3.** Synthèse des produits **(3)**, **(11)**, **(12)**, et **(7)** par réaction de Diels-Alder sous activation micro-ondes. Conditions : MW 200W Solvant (0,06M) 150°C 15 min. Sélectivités par RMN <sup>1</sup>H (**Entrées 1** et **2**). Rappel des valeurs calculées de  $E_{HOMO}$  et des  $\Delta G^\ddagger$  associées à la cycloaddition [4+2] des composés **(3)**, **(11)**, **(12)**, et **(7)** (**Entrées 3** et **4**).

Lorsque l'éthanol est le solvant réactionnel (**Entrée 1**), une différence significative de rendement de 26% est observée entre les molécules **(3)** (44%) et **(11)** (70%), ce qui est cohérent avec les données théoriques. En effet, la faisabilité de la réaction de Diels-Alder est améliorée dans le cas de **(11)** grâce au groupement méthoxyle en position *mé*ta, apportant une densité électronique supplémentaire qui réhausse la valeur de  $E_{HOMO}$  et abaisse celle de  $\Delta G^\ddagger$  par rapport à celles du produit non-substitué **(3)** (**Entrées 3** et **4**). Cette différence passe à 20% lorsque l'éthanol est remplacé par le DMAc (**Entrée 2**). Même si la réaction impliquant la formation du produit **(3)** semble plus impactée par le changement de solvant (+9%), il serait hâtif de tirer des conclusions au sujet d'un éventuel effet de solvant.

Plus largement, en ne se concentrant que sur les rendements obtenus par le biais de conditions opératoires employant le DMAc (**Entrée 2**), nous constatons une nette amélioration de l'efficacité lorsque les réactifs sont substitués en position *para*, conduisant précisément à **(12)** et à **(7)**. Ainsi, l'expérience semble suivre les tendances montrées par l'approche théorique et, d'un point de vue général, confirme le lien entre la réactivité chimique des réactifs et la position de la substitution. Les régressions linéaires visant à étudier la corrélation entre les rendements expérimentaux (**Entrée 2**) et les valeurs des barrières d'activation (**Entrée 3**) d'une part ainsi que des niveaux énergétiques des orbitales HOMO (**Entrée 4**) d'autre part, affichent un coefficient de corrélation ( $R^2$ ) égale à 0,99 dans les deux cas (**Figure 61a** et **61b**). Cela démontre la précision et la fiabilité de l'outil de la modélisation.



**Figure 61.** Corrélation entre les rendements RMN <sup>1</sup>H de la réaction de Diels-Alder réalisée dans le DMAc avec les données calculées pour les réactifs **(2)<sub>r</sub>**, **(9)<sub>r</sub>**, **(10)<sub>r</sub>** et **(1)<sub>r</sub>**: **a)**  $\Delta G^\ddagger$  associées la cycloaddition [4+2] et **b)**  $E_{HOMO}$  du diène.

Ainsi, le calcul de ces données théoriques permet d'accéder à la faisabilité de la réaction de Diels-Alder et, de façon comparative, à l'évolution éventuelle de la réactivité au sein des molécules étudiées.

Afin de prévoir la faisabilité de la réaction de Diels-Alder sur de futurs substrats, les calculs de niveaux énergétiques des orbitales moléculaires seront privilégiés, car suffisants. De plus, le temps de calcul est plus court que celui du mécanisme réactionnel complet.

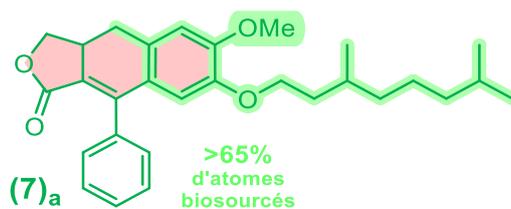
Pour remettre cette étude en perspective, la finalité de la mise en œuvre de la réaction de Diels-Alder se trouve dans la cyclisation et la fermeture du motif donneur d'électrons à partir d'un ester ciblé afin de nous rapprocher du produit biosourcé **D-A**.

En conclusion de cette première étude dans le cadre d'une démarche contrôlée, la recherche de conditions opératoires adéquates a commencé par la définition d'une molécule analogue possédant un groupement phényle à la place du motif accepteur d'électrons, c'est-à-dire l'ester **(1)**. Appuyée par la littérature et les travaux du Dr. Simon Cassegrin, des conditions opératoires avaient été mises au point pour l'obtention du produit de Diels-Alder **(3)** à partir de l'ester de référence non substitué **(2)**. Néanmoins, le transfert de ces conditions sur l'ester **(1)** n'a pas abouti aux produits de Diels-Alder **(7)<sub>a</sub>** et **(7)<sub>b</sub>** associés puisqu'une réaction secondaire a lieu entre le réactif et le solvant réactionnel, l'éthanol.

La modélisation moléculaire a permis de mieux décrire et appréhender les différentes réactions (réactions Diels-Alder et réaction secondaire en présence d'éthanol) et a montré qu'il y avait une corrélation entre le niveau énergétique de l'orbitale HOMO, la barrière d'activation et le rendement RMN <sup>1</sup>H de la réaction de Diels-Alder réalisée dans le DMAc. L'étude théorique comparative entre **(2)** et **(1)** visant à appréhender la faisabilité de la réaction de Diels-Alder par le calcul des niveaux énergétiques des orbitales moléculaires impliquées et des barrières d'activation associées à ce processus, ne permettait pas d'anticiper cette réaction secondaire.

Cependant, l'influence des substituants alcoxyle et méthoxyle présents en position *para* et *mé*ta de l'ester **(1)** n'étant que la seule différence avec l'ester de référence non substitué **(2)**, la décision de synthétiser les molécules **(9)** et **(10)**, ne possédant que l'un ou l'autre des deux substituants de **(1)** fut prise. Par conséquent, l'application des conditions opératoires initiales mirent en lumière une réaction secondaire similaire entre l'éthanol et l'ester **(10)** tandis que les produits de Diels-Alder issus de l'ester **(9)**, **(11)<sub>a</sub>** et **(11)<sub>b</sub>**, furent atteints. Brièvement, cette réaction secondaire, par le biais de la complémentarité des observations expérimentales et des calculs théoriques, a été définie comme étant une S<sub>N</sub>1.

Finalement, de nouvelles conditions opératoires dans le DMAc donnent la possibilité d'accéder aux produits de Diels-Alder associés aux quatre esters étudiés. Pour le moment, et à titre d'exemple, l'isomère **(7)<sub>a</sub>** présente un taux d'atomes biosourcés (zone surlignée en vert pâle) supérieur à 65% malgré le fait que le motif accepteur cible, en partie biosourcé également, soit remplacé par un phényle (**Figure 62**).

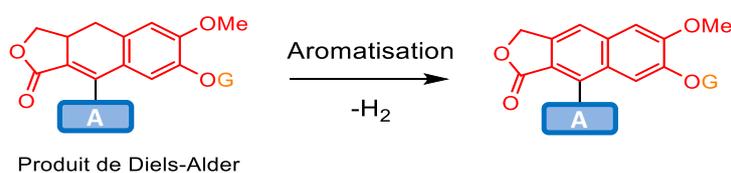


**Figure 62.** Isomère biosourcé (7)<sub>a</sub>.

Néanmoins, il convient de rappeler qu'à ce stade le motif donneur d'électrons **D** (cycles coloriés en rouge pâle) ne possède pas encore la conjugaison étendue escomptée, à cause de l'absence d'aromaticité au sein du cycle central à six carbones.

#### D. Aromatisation du produit de Diels-Alder

La réaction de Diels-Alder intramoléculaire suivie de l'aromatisation sont les deux dernières étapes clé pour l'acquisition du motif donneur d'électrons  $\pi$ -conjugué final **D**. Comme nous venons le voir, l'étape concernant la mise en œuvre de la réaction de Diels-Alder a été finalisée avec succès, restant ainsi l'étape d'aromatisation du cycle central à six carbones (**Figure 63**).



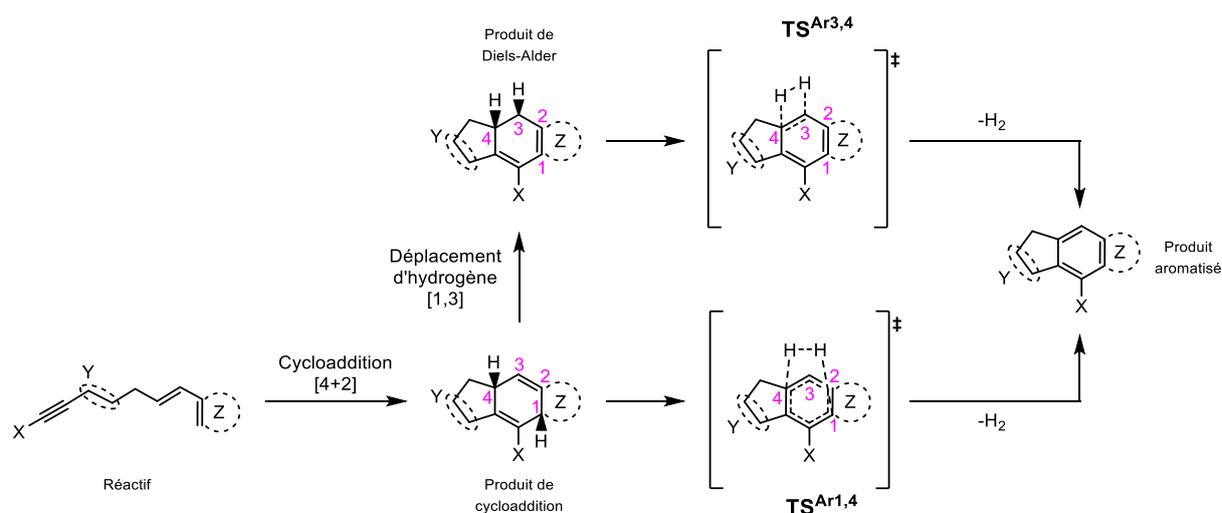
**Figure 63.** Schéma général de l'étape d'aromatisation des produits de Diels-Alder ciblés.

Tout comme l'étude visant à parfaire les conditions opératoires de la réaction de Diels-Alder, l'ester de référence (**2**), l'ester analogue (**1**) ainsi que les esters apparentés à ce dernier, (**9**) et (**10**), seront employés dans le cadre d'une démarche contrôlée et comparative pour la recherche de conditions expérimentales par activation micro-ondes.

##### I. Approche théorique de la déshydrogénation spontanée

D'après la littérature, en considérant des molécules très similaires à celles étudiées ici, la synthèse de produits aromatisés peut potentiellement être observée, sans l'assistance de catalyseurs ou d'agents oxydants, dans la mesure où les conditions opératoires sont réunies. En effet, sous activation thermique, des temps de réaction de l'ordre de plusieurs jours et des températures élevées, supérieures à 160°C sont nécessaires.<sup>[90]</sup>

D'autre part, l'activation par micro-ondes semble accélérer la cinétique de la déshydrogénation puisque les temps de réaction s'abaissent à l'échelle de quelques heures à plusieurs minutes pour des températures comprises entre 180 et 300°C.<sup>[91]</sup> Néanmoins, étant donné la grande variabilité de la sélectivité entre le produit de Diels-Alder et le produit aromatisé, les conditions opératoires, à elles seules, ne peuvent pas l'expliquer. Plus précisément, l'analyse des résultats issus de la littérature démontre que deux mécanismes de déshydrogénation peuvent exister en fonction des substituants X, Y et Z (**Figure 64**).

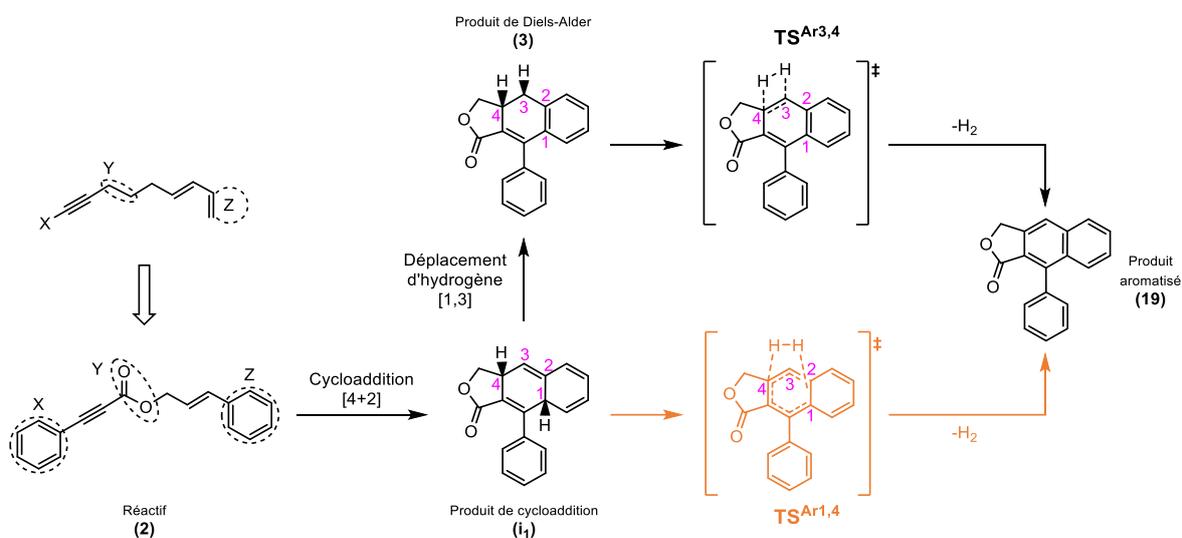


**Figure 64.** Mécanismes réactionnels de déshydrogénation spontanée envisageable.

Pour résumer, **X** apparaît comme le groupement influençant la sélectivité majoritaire du produit aromatisé. En effet, pour **Y** et **Z** constants, si **X** est un substituant de type H, Ph ou COOEt, le produit de Diels-Alder sera privilégié malgré la présence significative du produit aromatisé.<sup>[92]</sup> Ainsi, ces observations semblent indiquer l'existence d'un état de transition (**TS<sup>Ar3,4</sup>**) permettant le départ des deux atomes d'hydrogène positionnés sur les atomes de carbones voisins C(3) et C(4) du produit de Diels-Alder. D'après les temps de réaction choisis, de l'ordre de la journée et plus, ce chemin réactionnel devrait présenter une barrière d'activation élevée du fait de sa cinétique lente. D'autre part, toujours pour **Y** et **Z** constants, si **X** est un dérivé silylé de type triméthylsilyle (**TMS**), le produit aromatisé est obtenu de façon très sélective puisque moins de 1% de produit de Diels-Alder est observé.<sup>[90]</sup> Pour expliquer cela, les auteurs proposent, avec l'appui de calculs théoriques, un second mécanisme réactionnel de déshydrogénation impliquant un état de transition (**TS<sup>Ar1,4</sup>**) permettant le départ des deux atomes d'hydrogène positionnés sur les atomes de carbone C(1) et C(4) à partir du produit de cycloaddition.

Plus précisément, leurs calculs indiquent que les réactions de cycloaddition [4+2], associées à des réactifs pour lesquels **X** est un substituant de type **TMS**, sont des réactions endergoniques ( $\Delta G_r > 0$ ), thermodynamiquement défavorisées. Par conséquent, la réaction de déshydrogénation subséquente serait directement privilégiée du fait de sa grande exothermicité *via* le **TS<sup>Ar1,4</sup>**. A l'inverse, lorsque **X** est un substituant de type **H**, **Ph** ou **COOEt**, la stabilité thermodynamique des produits de cycloaddition ( $\Delta G_r < 0$ ) privilégie le déplacement d'hydrogène [1,3] pour accéder aux produits de Diels-Alder correspondants. De ce fait, la réaction de déshydrogénation devrait passer par le **TS<sup>Ar3,4</sup>**.

En appliquant ce raisonnement à nos réactifs et en prenant l'exemple de l'ester de référence (**2**), cela revient à considérer les groupements **X** et **Y** comme étant des groupements phényles alors que le groupement **Y** est une fonction ester (**Figure 65**). Ainsi, **X** étant un groupement phényle, la réaction de déshydrogénation devrait emprunter le chemin réactionnel passant par le produit de Diels-Alder et le **TS<sup>Ar3,4</sup>**, ce qui corrobore les résultats expérimentaux obtenus précédemment.

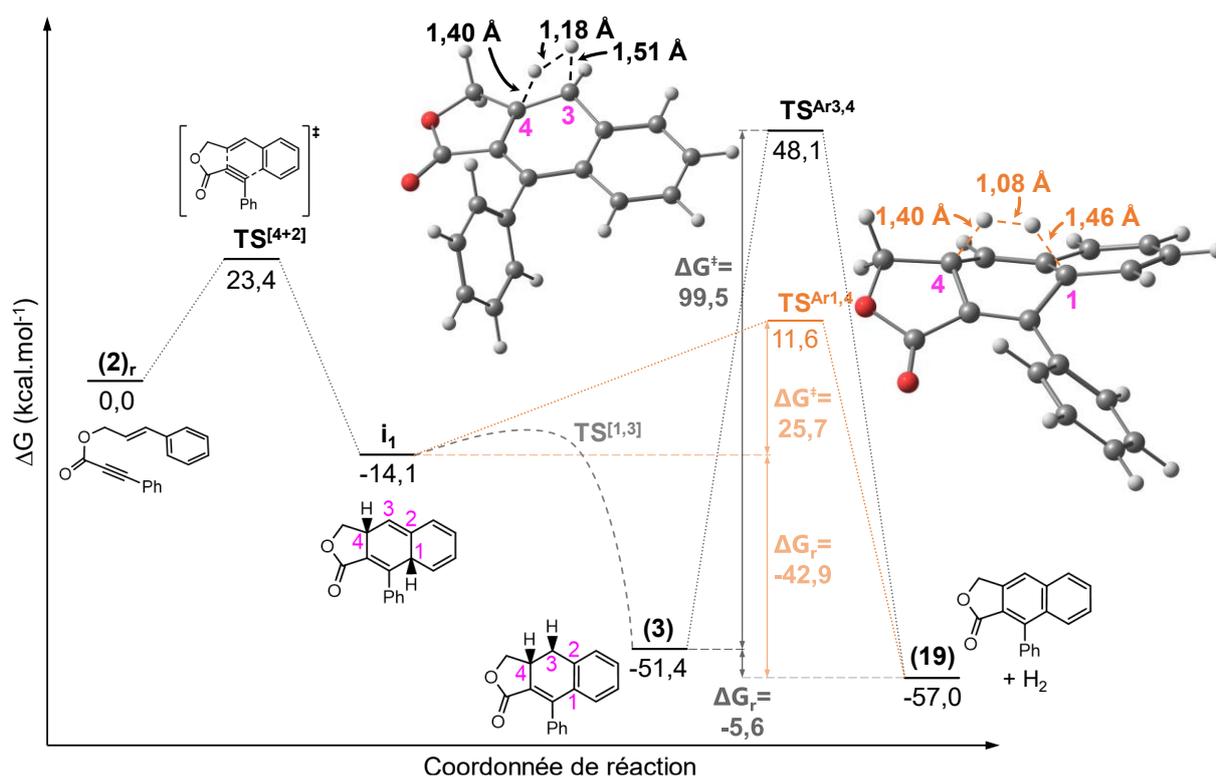


**Figure 65.** Schéma résumant les deux mécanismes réactionnels d'hydrogénation spontanée envisagés dans l'étude théorique impliquant le réactif (**2**).

En effet, pour rappel, la mise en œuvre du réactif (**2**) dans le DMAc sous activation par micro-ondes à 180°C durant quinze minutes permet de convertir complètement l'ester (**2**) en produit de Diels-Alder (**3**). Par ailleurs, un essai réalisé sous activation thermique pendant trois jours à 180°C a montré la présence de 11% de produit aromatisé (**19**).

Le réactif **(2)** étant complètement converti en produit de Diels-Alder **(3)** en quinze minutes, cette observation semble donc confirmer la cinétique lente de la réaction de déshydrogénation passant par le **TS<sup>Ar3,4</sup>**. Afin d'évaluer cette cinétique, des calculs théoriques ont été entrepris en vue d'obtenir la barrière d'activation associée. Bien que, d'après la littérature, le second chemin réactionnel ne soit pas favorisé, nous nous sommes également employés à calculer l'état de transition **TS<sup>Ar1,4</sup>** dans une démarche comparative (**Figure 66**).

D'une part, l'étude du chemin réactionnel décrivant la réaction de déshydrogénation *via* le **TS<sup>Ar3,4</sup>** indique une barrière d'activation très élevée de 99,5 kcal.mol<sup>-1</sup>. Au regard des conditions expérimentales employées, cette valeur apparaît inaccessible. D'autre part, le chemin réactionnel passant par le **TS<sup>Ar1,4</sup>** pour accéder au produit aromatisé **(19)** à partir du produit de cycloaddition **(i<sub>1</sub>)** présente une barrière d'activation de 25,7 kcal.mol<sup>-1</sup>, soit presque quatre fois inférieure à celle permettant d'accéder au **TS<sup>Ar3,4</sup>**.



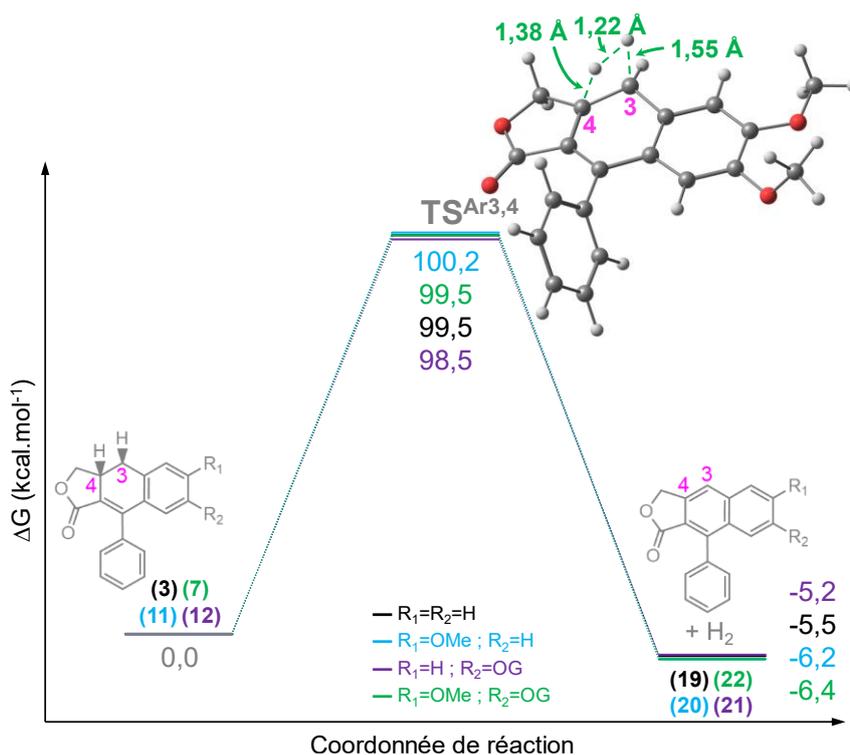
**Figure 66.** Mécanismes réactionnels d'hydrogénation spontanée calculés à partir du réactif **(2)**.

De plus, la réaction de déshydrogénation *via* le **TS<sup>Ar1,4</sup>** est fortement exergonique en comparaison avec celle se réalisant à partir de **(3)** : -42,9 kcal.mol<sup>-1</sup> versus -5,6 kcal.mol<sup>-1</sup>.

En somme, d'après ces calculs, la réaction de déshydrogénation privilégiée semble correspondre au chemin réactionnel passant par le  $TS^{Ar1,4}$ , tant sur l'aspect cinétique que sur l'aspect thermodynamique : barrière d'activation plus faible et énergie de réaction plus favorable. Par conséquent, alors que la modélisation nous indique que le  $TS^{Ar1,4}$  devrait être accessible expérimentalement, nos résultats vont à l'encontre de ce chemin réactionnel d'après la présence systématique du produit de Diels-Alder (**3**) lors des synthèses entreprises dans le DMAc.

Une explication peut être proposée puisqu'à partir du produit de cycloaddition **i**, la réaction de déshydrogénation passant par le  $TS^{Ar1,4}$  est en concurrence avec le déplacement d'hydrogène [1,3] ( $TS^{[1,3]}$ ), permettant d'accéder au produit (**2**). En effet, comme nous l'avons déjà présenté lors de l'étude théorique complète de la réaction de Diels-Alder, ce déplacement d'hydrogène [1,3] – que nous avons calculé comme étant deux déplacements d'hydrogène [1,2] successifs – pourrait finalement être considéré comme un processus plus rapide que ce que les calculs théoriques semblent indiquer. Etant donné la sélectivité systématique du produit de Diels-Alder (**3**) au détriment du produit aromatisé (**19**), le déplacement d'hydrogène [1,3] doit, en réalité, posséder une barrière d'activation encore plus faible que celle de la déshydrogénation spontanée décrit par le  $TS^{Ar1,4}$ . D'après cette observation, l'hypothèse de l'effet tunnel pour expliquer la faible barrière d'activation du  $TS^{[1,3]}$  gagne en crédibilité et c'est pourquoi il est représenté de la sorte dans la **Figure 66**.

Partant du principe que, dans le cadre des molécules étudiées ici, nous formons tout d'abord le produit de Diels-Alder et que la réaction de déshydrogénation se fait à partir de ce dernier, nous avons localisé l'état de transition  $TS^{Ar3,4}$  ainsi que calculé les barrières d'activation et les énergies libres de réaction à partir du produit de Diels-Alder (**7**) et de ses molécules apparentées (**11**) et (**12**) afin d'évaluer l'influence des substituants (**Figure 67**). Dans un premier temps, les énergies libres de réaction affichant une valeur négative, le caractère exergonique de la réaction de déshydrogénation est confirmé quelle que soit la molécule prise en compte. Des différences faibles apparaissent en fonction du nombre et de la position des substituants méthoxyle et alcoyle. En effet, l'absence de substituants ou la seule présence du groupement alcoyle ( $R_2$ ), associé respectivement aux molécules (**19**) et (**21**), conduisent à des énergies libres de réaction similaires, égales à  $-5,5$  et  $-5,2$  kcal.mol<sup>-1</sup>. Dès lors que le groupement méthoxyle ( $R_1$ ) est présent sur la molécule seule ou additionné au groupement alcoyle, dans le cadre des molécules (**20**) et (**22**), ces énergies libres de réaction sont abaissées à  $-6,2$  et  $-6,4$  kcal.mol<sup>-1</sup>.



**Figure 67.** Profils énergétiques calculés de la déshydrogénation à partir des produits de Diels-Alder **(3)**, **(11)**, **(12)** et **(3)**.

Du point de vue des états de transition, les barrières d'activation semblent également très peu influencées par le nombre et la position des substituants. D'après les valeurs affichées, toutes sont comprises entre 98,5 et 100,2 kcal.mol<sup>-1</sup>, avec aux extrêmes de cet intervalle les états de transition **TS<sup>Ar3,4</sup>** et **TS<sup>Ar3,4</sup>** associés aux deux molécules apparentées tandis que les barrières d'activation correspondantes à **TS<sup>Ar3,4</sup>** et **TS<sup>Ar3,4</sup>** sont égales.

En somme, cette étude computationnelle complétée par l'appui de la littérature a permis de définir un chemin réactionnel privilégié pour la réaction de déshydrogénation. Cette dernière affiche alors une barrière d'activation élevée, expliquant à la fois sa cinétique lente ainsi que la non-observation des produits aromatisés **(19)**, **(20)**, **(21)** et **(22)**, lors des expériences précédemment menées pour la mise en œuvre de la réaction de Diels-Alder. Toutes ces informations suggèrent alors la nécessité de trouver une voie de synthèse assistant ou catalysant la réaction de déshydrogénation.

## II. Le nitrobenzène comme solvant réactionnel

Comme nous venons de le voir, le processus d'aromatisation consiste en l'élimination d'une molécule de dihydrogène à partir des produits de Diels-Alder. A ce sujet, l'apport de la littérature semble offrir la possibilité d'atteindre le produit de Diels-Alder aromatisé **(19)**, en une seule étape, à partir de l'ester **(2)** en utilisant le nitrobenzène (PhNO<sub>2</sub>) comme solvant réactionnel.<sup>[88]</sup> Plus précisément, les conditions expérimentales sont en tout point égales à celles définies pour la réalisation de la réaction de Diels-Alder sous micro-ondes mais en présence de PhNO<sub>2</sub> plutôt que de DMAc. Alors que les propriétés intrinsèques de ces deux solvants présentent des similitudes bien que PhNO<sub>2</sub> affiche un moment dipolaire plus élevé, ce dernier est reconnu pour son caractère oxydant.<sup>[93,94]</sup> Au cours de cette réaction, PhNO<sub>2</sub> est alors réduit en aniline PhNH<sub>2</sub>.

Premièrement, la reproductibilité des conditions expérimentales publiées a été confirmée par la synthèse du produit de Diels-Alder aromatisé **(19)** avec un rendement isolé de 79%. Avant d'engager le réactif **(1)**, l'emploi des esters **(9)** et **(10)** avait pour objectif la vérification de la faisabilité de cette réaction étant donné la réaction secondaire rencontrée précédemment au cours de l'étude expérimentale de la réaction de Diels-Alder. En somme, à partir de ces quatre esters, le choix d'une température de réaction fixée à 180°C permet de convertir la totalité des réactifs engagés pour des rendements isolés respectifs de 79%, 63% et 57% (**Tableau 4**).

De façon inattendue, la mise en jeu de l'ester **(9)** n'a permis d'atteindre que le produit de Diels-Alder **(11)** et non le produit aromatisé attendu **(20)**, malgré les différents essais menés (**Tableau 4, Entrée 2**). Une fois de plus, au regard des structures moléculaires et de façon purement comparative, l'hypothèse de l'influence de la position de la substitution peut être avancée avec, cette fois-ci, la mise en cause du groupement méthoxyle en position *mé*ta, possédant un effet mésomère +M. D'après les données à notre disposition, aucun élément particulier ne semble contre-indiquer la faisabilité de la réaction de déshydrogénation. Pour aller plus loin, le calcul du chemin réactionnel décrivant précisément le mécanisme de déshydrogénation assisté par PhNO<sub>2</sub> aurait pu être entrepris. Cependant, l'appui de la littérature indique que le mécanisme originalement établi par F. Haber en 1898 est encore sujet à débat.<sup>[95-97]</sup> En effet, malgré la multitude d'études réalisées visant à identifier ce mécanisme réactionnel, les conclusions divergent et ne permettent pas de le clarifier distinctement.<sup>[98-101]</sup>

MW 200W  
PhNO<sub>2</sub> (0,06M)  
180°C 15 min

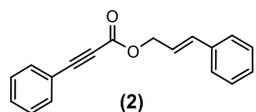
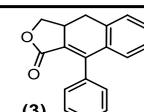
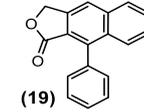
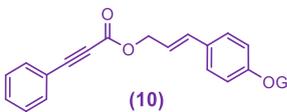
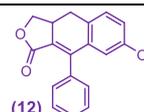
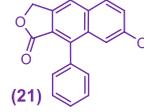
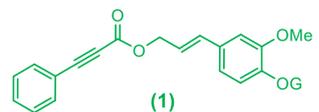
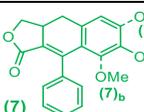
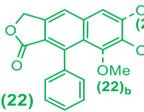
Entrée	Réactifs	Produits	Rendement isolé (%)
1	(2)	(19)	79
2	(9)	(11) (11) <sub>a</sub> , (11) <sub>b</sub>	19 (11) <sub>a</sub> :(11) <sub>b</sub> 1,2:1
3	(10)	(21)	63
4	(1)	(22) (22) <sub>a</sub> , (22) <sub>b</sub>	57 (22) <sub>a</sub> :(22) <sub>b</sub> 1,8:1

**Tableau 4.** Produits obtenus et leur rendement isolé à partir des réactifs **(2)**, **(9)**, **(10)**, et **(1)** en utilisant PhNO<sub>2</sub> comme solvant de réaction.

Finalement, grâce à l'analyse par RMN <sup>1</sup>H du milieu réactionnel brut, nous soupçonnons, sans pouvoir le confirmer, la présence des deux isomères aromatisés **(20)<sub>a</sub>** et **(20)<sub>b</sub>** à hauteur de 12%, lorsque la réaction est réalisée à 180°C pendant quinze minutes. Ce pourcentage atteint une valeur contre-intuitive de 9% lorsque le temps de réaction est allongé à trente minutes. Additionné à ce résultat, les analyses par RMN <sup>1</sup>H du milieu réactionnel brut mettent également en évidence la présence de nouveaux signaux non identifiables. Pour ces raisons, et étant donné que notre objectif principal était déjà rempli vis-à-vis de la synthèse des produits aromatisés dérivés de la vanilline **(22)<sub>a</sub>** et **(22)<sub>b</sub>**, aucune démarche supplémentaire n'a été entreprise pour tenter de synthétiser et isoler les isomères **(20)<sub>a</sub>** et **(20)<sub>b</sub>**.

En ne considérant que les réactifs **(2)**, **(1)** et **(21)**, l'étude de l'influence du solvant réactionnel peut être réalisée. En effet, toutes conditions expérimentales étant égales, la comparaison des rendements obtenus par RMN <sup>1</sup>H en fonction du solvant employé met en exergue la sélectivité du processus (**Tableau 5**). Lorsque le DMAc est choisi, le produit de Diels-Alder est toujours obtenu tandis que PhNO<sub>2</sub> permet d'atteindre exclusivement le produit aromatisé.

Plus précisément, même lorsque la température et le temps de réaction sont réglés à 120°C pendant quinze minutes, les produits de Diels-Alder n'ont jamais été observés lors d'analyses par RMN <sup>1</sup>H des milieux réactionnels bruts. D'après cette observation et en se rappelant l'étude théorique réalisée précédemment, la question de la déshydrogénation assistée par PhNO<sub>2</sub> à partir du produit de cycloaddition **(3)** plutôt que du produit de Diels-Alder **(19)**, peut se poser. Quoi qu'il en soit, cela suggère que l'étape de déshydrogénation assistée par PhNO<sub>2</sub> doit présenter une barrière d'activation relativement faible et, par conséquent, une cinétique rapide. A ce sujet, les études cinétiques menées par Cristiano et son équipe dans le cadre de la conversion du 9,10-dihydroanthracène en anthracène, en faisant varier la concentration d'acide dans le nitrobenzène, donnent un intervalle d'énergie d'activation compris entre 12,8 et 22,8 kcal.mol<sup>-1</sup>.<sup>[97]</sup> Ajouté à cela, la force motrice de l'hydrogénation de PhNO<sub>2</sub> est également à prendre en compte étant donné son fort caractère exothermique reconnu.<sup>[102]</sup>

Conditions : MW 200W Solvant (0,06M) 150°C 15 min				
Entrée	Réactifs	Solvants	Produits	Rendement RMN <sup>1</sup> H (%)
1		DMAc		53
		PhNO <sub>2</sub>		52
2		DMAc		92
		PhNO <sub>2</sub>		90
3		DMAc		94
		PhNO <sub>2</sub>		91

**Tableau 5.** Comparaison des produits obtenus et de leur rendement <sup>1</sup>H en fonction du solvant de réaction dans lequel les réactifs **(2)**, **(9)**, **(10)**, et **(1)** sont mis en œuvre.

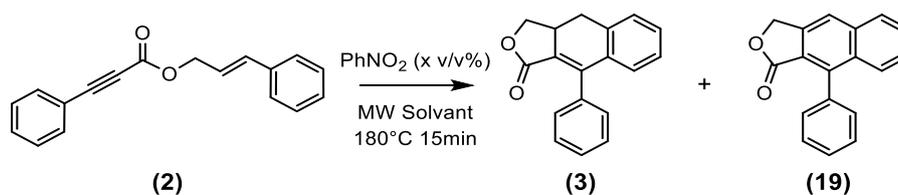
D'après nos résultats expérimentaux, la comparaison des rendements obtenus dans le DMAc et dans le PhNO<sub>2</sub> du point de vue d'un seul et même réactif montre une très grande similarité entre eux alors qu'une étape de déshydrogénation supplémentaire a lieu lorsque PhNO<sub>2</sub> est choisi. Ces rendements semblent donc être toujours influencés par la présence des groupements méthoxyle et alcoxyle comme nous l'avons précédemment démontré dans le cadre de l'étude de la réaction de Diels-Alder et plus précisément de la cycloaddition [4+2], confirmant ainsi le fait qu'elle soit l'étape limitante de cette réaction.

Malgré l'efficacité de l'utilisation de PhNO<sub>2</sub> en tant que solvant réactionnel pour la synthèse des produits aromatisés, il convient de rappeler que ce dernier présente une toxicité importante et un danger pour la santé. Appuyé par le fait que, dans notre cas, PhNO<sub>2</sub> est employé en tant que solvant, *i.e* manipulé en relativement grande quantité, la recherche d'alternatives a été entreprise.

### III. Alternatives au nitrobenzène

#### 1. Diminution de la quantité de PhNO<sub>2</sub>

L'équipe à l'origine de l'article dont nous nous sommes inspirés pour le choix de PhNO<sub>2</sub> comme solvant réactionnel indique avoir tenté de considérer PhNO<sub>2</sub> en tant que co-solvant mineur avec le 1,2-dichlorobenzène (*o*-DCB) en raison du caractère oxydant de PhNO<sub>2</sub>.<sup>[88]</sup> Dans leur cas, ils ont montré qu'un pourcentage volumique *minimum* de 20% de PhNO<sub>2</sub> dans l'*o*-DCB était nécessaire pour la complète sélectivité du produit aromatisé **(19)** à partir de l'ester **(2)** (**Tableau 6, Entrée 1**). En se positionnant à leur concentration molaire de 0,06M, cela équivaut à 33 équivalents de PhNO<sub>2</sub> par rapport à **(2)**. De plus, l'application de ce pourcentage volumique à notre échelle revient tout de même à considérer des volumes de quelques millilitres. Malgré le fait que, théoriquement, PhNO<sub>2</sub> peut être considéré comme un réactif à part entière, ces résultats semblent indiquer la nécessité d'un large excès de PhNO<sub>2</sub> pour améliorer la sélectivité du produit réactionnel.



Entrée	PhNO <sub>2</sub> (x v/v%)	Solvant	Ratio <b>(3):(19)</b>	
1	20	<i>o</i> -DCB	0	1
2	10	<i>o</i> -DCB	1	13
3	5	<i>o</i> -DCB	1	7
4	4	DMAc	41	1

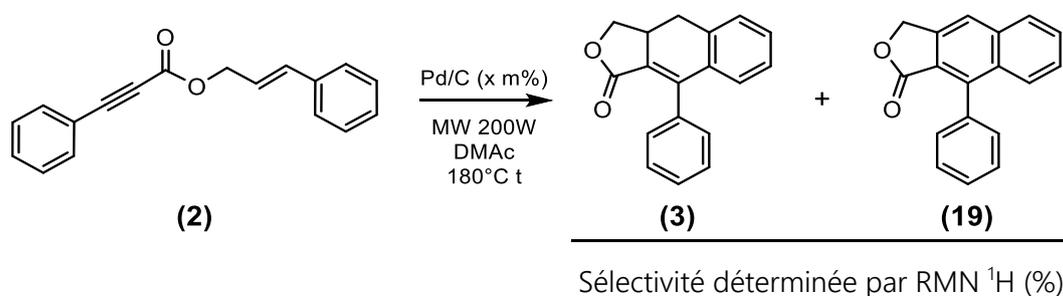
**Tableau 6.** Expériences tirées de la littérature<sup>[88]</sup> (**Entrées 1-3**) et essai réalisé (**Entrée 4**) dans l'objectif de diminuer la quantité de PhNO<sub>2</sub> introduite dans milieu réactionnel et garantir la sélectivité du produit aromatisé (**19**).

Malgré ces remarques, l'idée de considérer PhNO<sub>2</sub> comme réactif à part entière et diminuer la quantité utilisée a été portée à son *maximum* en décidant d'introduire PhNO<sub>2</sub> et (**2**) en mélange stœchiométrique dans le DMAc, le solvant que nous utilisons pour la mise en œuvre de la réaction de Diels-Alder. Pour comparaison avec les données de la publication, cela équivaut à 4% de PhNO<sub>2</sub> dans le DMAc. Avec un pourcentage similaire de 5% dans l'*o*-DCB, ils avaient obtenu un ratio **(3):(19)** égal à 1:7, soit une majorité de produit aromatisé (**Tableau 6, Entrée 3**). A l'inverse, notre tentative s'est conclue par l'obtention quasi sélective du produit de Diels-Alder avec un ratio **(3):(19)** égal à 41:1, calculé à partir de l'analyse RMN <sup>1</sup>H du milieu réactionnel brut (**Tableau 6, Entrée 4**). Ce résultat semble donc corroborer le fait que nous pouvons difficilement considérer PhNO<sub>2</sub> comme réactif autrement qu'à part entière et qu'il doit être présent en large excès.

## 2. Catalyse au palladium sur charbon

Afin d'éviter l'usage de PhNO<sub>2</sub>, nous nous sommes tournés vers des conditions opératoires impliquant l'utilisation de palladium (Pd) en tant que catalyseur de la réaction de déshydrogénation. En effet, l'emploi de métaux de transition tels que le Pd<sup>[103,104]</sup>, le platine (Pt)<sup>[105]</sup> ou de catalyseurs plus complexes associant, par exemple, du Pd et du phosphate de zirconium (ZrP)<sup>[106]</sup> est largement reconnu pour ce type de réaction. A ce sujet, Simon Cassegrain avait commencé à utiliser du palladium sur charbon (Pd/C) dans le cadre de la réaction visant à synthétiser le produit (**19**) à partir de l'ester (**2**).

Néanmoins, le solvant utilisé étant l'éthanol, ses conditions ne peuvent pas être transférées sur les molécules d'intérêts dérivées de la vanilline à cause de l'existence de la réaction secondaire présentée précédemment. Comme nous avons optimisé les conditions opératoires de la réaction de Diels-Alder dans le DMAc, ce dernier a été choisi comme solvant réactionnel auquel nous avons ajouté du Pd/C (**Tableau 7**). Nous avons fixé la température de travail à 180°C, le réactif **(2)** étant totalement converti. Dans un premier temps, l'ajout de 5% de Pd/C dans le milieu réactionnel n'a permis d'obtenir que 11% de produit aromatisé **(19)** (**Entrée 1**). Si l'on double la quantité de Pd/C, la conversion de **(3)** en **(19)** ne s'améliore pas (8%) (**Entrée 2**). Pour cette raison, l'allongement du temps réactionnel à trente minutes a été envisagé sans apporter d'amélioration significative (**Entrée 3**). Etant donné les faibles pourcentages obtenus après les quelques essais entrepris, nous voulions vérifier l'efficacité du Pd/C à catalyser la réaction de déshydrogénation en choisissant directement le produit de Diels-Alder **(3)** comme réactif plutôt que l'ester **(2)**. A conditions expérimentales égales, le changement de réactif a permis de faire passer le rendement de **(19)** de 11% (**Entrée 1**) à 68% (**Entrée 4**). Cette observation pose alors la question d'une perte d'efficacité du Pd/C lorsque le réactif choisi est l'ester **(2)**. A ce sujet, la possibilité que l'étape de cycloaddition [4+2] soit catalysée au Pd(0) pourrait apporter un élément de réponse.<sup>[107,108]</sup>



Entrée	Réactifs	x (%)	t (min)	<b>(3)</b>	<b>(19)</b>
1	<b>(2)</b>	5	15	89	11
2	<b>(2)</b>	10	15	92	8
3	<b>(2)</b>	10	30	78	22
4	<b>(3)</b>	5	15	32	68
5	<b>(3)</b>	5	30	3	97

**Tableau 7.** Etude de l'influence du pourcentage massique de Pd/C et du temps réactionnel sur la sélectivité du produit aromatisé **(19)** en fonction du réactif choisi.

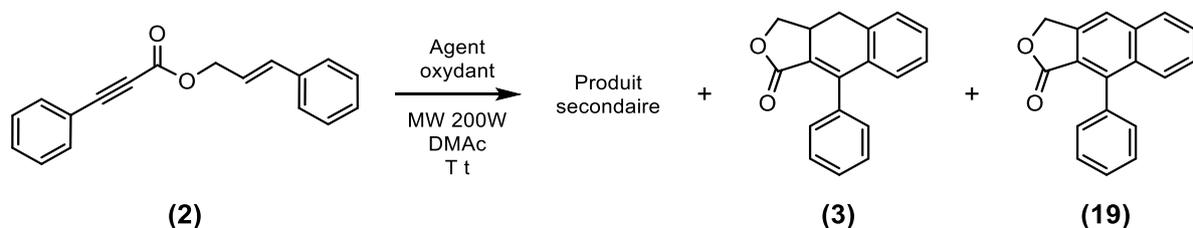
Pour cette raison, nous avons envisagé de scinder cette synthèse en deux étapes successives. Plus précisément, la première consiste à mettre en œuvre de la réaction de Diels-Alder pour la totale conversion de **(2)** en **(3)** tandis que la seconde vise à ajouter le Pd/C au milieu réactionnel afin d'engager la déshydrogénation de **(3)** en **(19)**. Malgré les essais entrepris, la sélectivité du produit aromatisé **(19)** n'était toujours pas maîtrisée tant que la présence du produit de Diels-Alder demeurait.

### 3. Le Chloranile et le Tempol en tant qu'agent oxydant

Par conséquent, nous nous sommes intéressés à l'utilisation d'un autre type d'oxydant largement employé dans le cadre des réactions de déshydrogénation et plus précisément de transfert d'hydrogène, les quinones.<sup>[109]</sup> Parmi elles, la tétrachloro-1,4-benzoquinone, nommée Chloranile, a montré son efficacité lors de la déshydrogénation de dérivés de cyclohexadiène<sup>[110]</sup> ou encore la conversion de dérivés de thiophane en thiophène.<sup>[111]</sup> Conscient de la toxicité de ce type de quinone, il convient de noter que la quantité employée au cours des expériences menées est relativement faible en comparaison avec celles mettant en jeu le PhNO<sub>2</sub>. En effet, d'un point de vue théorique, une seule molécule de Chloranile peut récupérer deux atomes d'hydrogène pour se transformer en hydroquinone correspondante. La littérature le confirme au regard de l'emploi suffisant de un à un équivalent et demi de Chloranile pour l'obtention de produits aromatisés.<sup>[110,111]</sup>

En considérant toujours les conditions expérimentales définies pour la réaction de Diels-Alder sous activation micro-ondes dans le DMAc, l'utilisation d'un équivalent de Chloranile a montré, dès le début, l'apparition récurrente d'un produit secondaire dans des proportions non négligeables (**Tableau 8, Entrées 1 à 5**). Plus précisément, les signaux des protons du CH<sub>2</sub> et de la double liaison présents dans le milieu réactionnel brut affichaient un déplacement chimique différent du réactif **(2)**. Pour cette raison, nous pensons à un mécanisme secondaire modifiant le réactif **(2)**, sans pour autant confirmer la structure exacte de cette molécule. Du point de vue de la synthèse du produit aromatisé **(19)**, le passage d'une température de 140°C à 150°C affichait une nette amélioration du rendement : de 2 à 32% (**Entrées 1 et 2**). Le choix d'une température réactionnelle de 180°C pendant quinze minutes porte ce rendement à 51% (**Entrée 3**) tandis que le doublement du temps réactionnel semble favoriser l'obtention d'un produit secondaire non identifié (signaux de protons récurrents en RMN <sup>1</sup>H) au détriment de **(19)** (**Entrée 4**).

Enfin, le résultat issu de l'augmentation du nombre d'équivalents du Chloranile poursuit l'abaissement de ce rendement à 33% tandis que le rendement du produit secondaire est porté à 49% (**Entrée 5**). En somme, l'utilisation du Chloranile en tant qu'agent oxydant pour la déshydrogénation du produit de Diels-Alder aurait pu être une méthode efficace si la réaction s'était avérée sélective.



Sélectivité déterminée par RMN <sup>1</sup>H (%)

Entrée	Agent oxydant	x (éq.)	T (°C)	t (min)	Produit secondaire	(3)	(19)
1		1	140	30	37	61	2
2	 Chloranile	1	150	30	37	31	32
3		1	180	15	27	22	51
4		1	180	30	36	23	41
5		2	180	15	49	18	33
6	 Tempol	2	180	15	3	24	73
7		3	180	15	5	17	78
8		3	180	30	4	11	84

**Tableau 8.** Etude de la sélectivité du produit aromatisé (**19**) en fonction de l'agent oxydant choisi, de son nombre d'équivalents, de la température et du temps réactionnels.

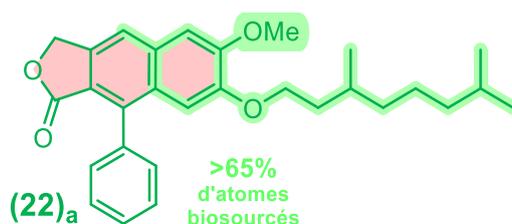
Finalement, un dernier agent oxydant a été envisagé : le 4-hydroxy-TEMPO, surnommé Tempol (**Tableau 8, Entrées 6-8**). Contrairement au Chloranile, nous avons choisi d'engager, au *minimum*, deux équivalents de Tempol puisque chaque molécule ne peut récupérer qu'un seul atome d'hydrogène. A la fin de la réaction, le produit secondaire est également observé dans le milieu mais en bien moindre quantité. En effet, à conditions opératoires égales, le pourcentage du produit secondaire chute à 3% lorsque le Tempol est employé (**Entrée 6**) alors qu'une valeur de 49% est atteinte quand le Chloranile est choisi (**Entrée 5**).

Au regard des pourcentages de **(2)** et **(19)**, cette diminution est contrebalancée par l'augmentation du produit de Diels-Alder aromatisé **(19)**, élevant ainsi son pourcentage de 33 à 73%. La conversion de **(2)** en **(19)** n'étant pas complète, le choix de porter le nombre d'équivalents de Tempol à trois a été pris (**Entrée 7**). Pour autant, les pourcentages des produits de la réaction restent similaires à ceux obtenus pour deux équivalents de Tempol (**Entrée 6**). Le nombre d'équivalents ne semblant pas influencer la cinétique de la réaction de déshydrogénation, le temps de réaction a été porté à trente minutes (**Entrée 8**). Les pourcentages résultants de cette expérience montrent une amélioration de 6% du rendement **(19)**. Néanmoins, cette faible augmentation ne permet pas d'affirmer l'existence d'une influence significative concernant l'allongement du temps de réaction. Bien que les résultats obtenus à travers l'utilisation du Tempol soient encourageants, l'optimisation des conditions opératoires n'a pas été entreprise étant donné la présence du produit secondaire.

Plus précisément, l'abandon du Chloranile et du Tempol en tant qu'agent oxydant a été appuyé par la présence d'autres signaux de protons sur les spectres RMN  $^1\text{H}$ , suggérant la présence d'impuretés parmi les produits de la réaction. En effet, cette observation fait suite à l'absence de tels signaux lors des précédents travaux mettant en œuvre le Pd/C et pose la question de processus parallèles encore incontrôlés. A ce sujet, malgré le fait que les mécanismes de déshydrogénation impliquant des quinones telles que le Chloranile ne soient pas clairement définis, la voie radicalaire est une possibilité à ne pas exclure.<sup>[112]</sup> Additionné à cela le fait que le Tempol soit un radical, la présence de telles espèces radicalaires, très réactives, pose la question de leur responsabilité vis-à-vis de l'observation de ces phénomènes incontrôlés. Par ailleurs, le produit secondaire apparaît lorsque le Chloranile et le Tempol sont utilisés : sa proportion est dix fois plus importante en présence de Chloranile. Ainsi, la présence de phénomènes concurrents dès lors que le Chloranile ou le Tempol sont employés, nous a décidé à abandonner ces agents oxydants en tant qu'alternatives à  $\text{PhNO}_2$ .

Pour résumer, parmi ces alternatives, seul le Pd/C semble présenter un intérêt particulier malgré la nécessité d'optimiser les conditions opératoires pour améliorer la sélectivité en produit aromatisé. En effet, la diminution de la quantité de  $\text{PhNO}_2$  n'a pas permis de synthétiser exclusivement le produit aromatisé tandis que l'utilisation d'autres agents oxydants tels que le Chloranile et le Tempol engendrent des réactions parallèles dégradant le réactif engagé.

En somme, les conditions opératoires définies avec PhNO<sub>2</sub> en tant que solvant réactionnel représentent les conditions les plus efficaces en termes de temps de réaction, de sélectivité et d'efficacité de synthèse en produit aromatisé. C'est pourquoi ces conditions expérimentales seront employées pour la suite du projet. Finalement, elles ont permis de confirmer la construction du motif donneur  $\pi$ -conjugué **D** (cycles coloriés en rouge pâle) biosourcé avec le cycle central aromatisé (**Figure 68**).

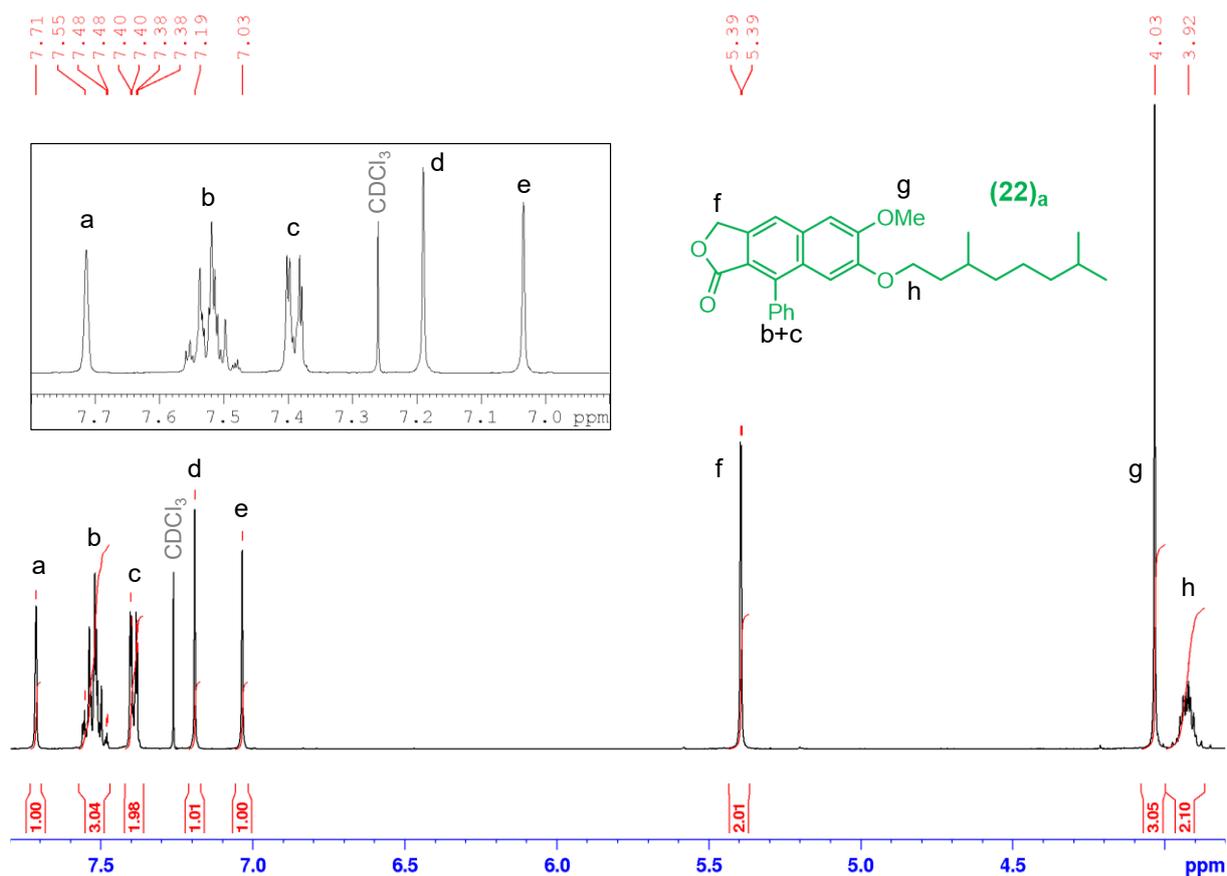


**Figure 68.** Isomère aromatisé biosourcé (22)<sub>a</sub>.

A ce sujet, la confirmation de l'obtention du motif donneur d'électrons **D** tel que nous l'avions ciblé a été possible à l'aide de plusieurs expériences complémentaires de spectroscopie RMN (voir ci-dessous).

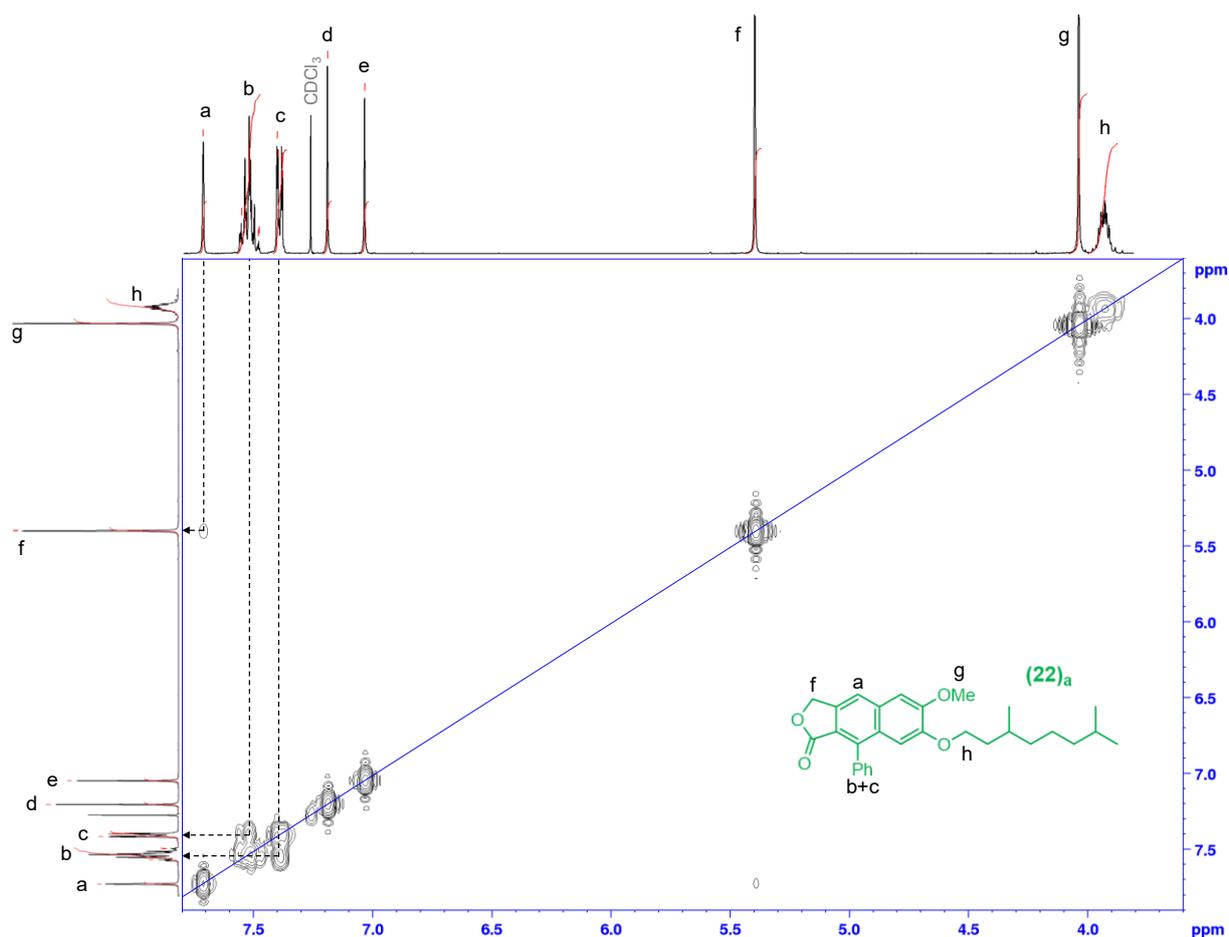
#### IV. Caractérisation du produit aromatisé par spectroscopie RMN

Le produit **(19)** étant connu dans la littérature<sup>[113]</sup>, la caractérisation des produits aromatisés **(21)**, **(22)<sub>a</sub>** et **(22)<sub>b</sub>** a été entreprise au moyen d'analyses par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C, couplées aux méthodes de spectroscopie RMN bidimensionnelles (2D) : COSY, HSQC et HMBC. Par exemple, si l'on prend le cas de la molécule **(22)<sub>a</sub>** et que l'on se concentre sur les signaux aromatiques et déblindés de type -O-R ( $\delta > 3$  ppm), quelques signaux de protons peuvent rapidement être identifiés à l'aide du spectre RMN <sup>1</sup>H (**Figure 69**). En effet, d'après leur aspect « multiplet » et la valeur de leur intégration, les signaux des protons H<sub>b</sub> et H<sub>c</sub> peuvent rapidement être attribués aux protons aromatiques du groupement phényle.



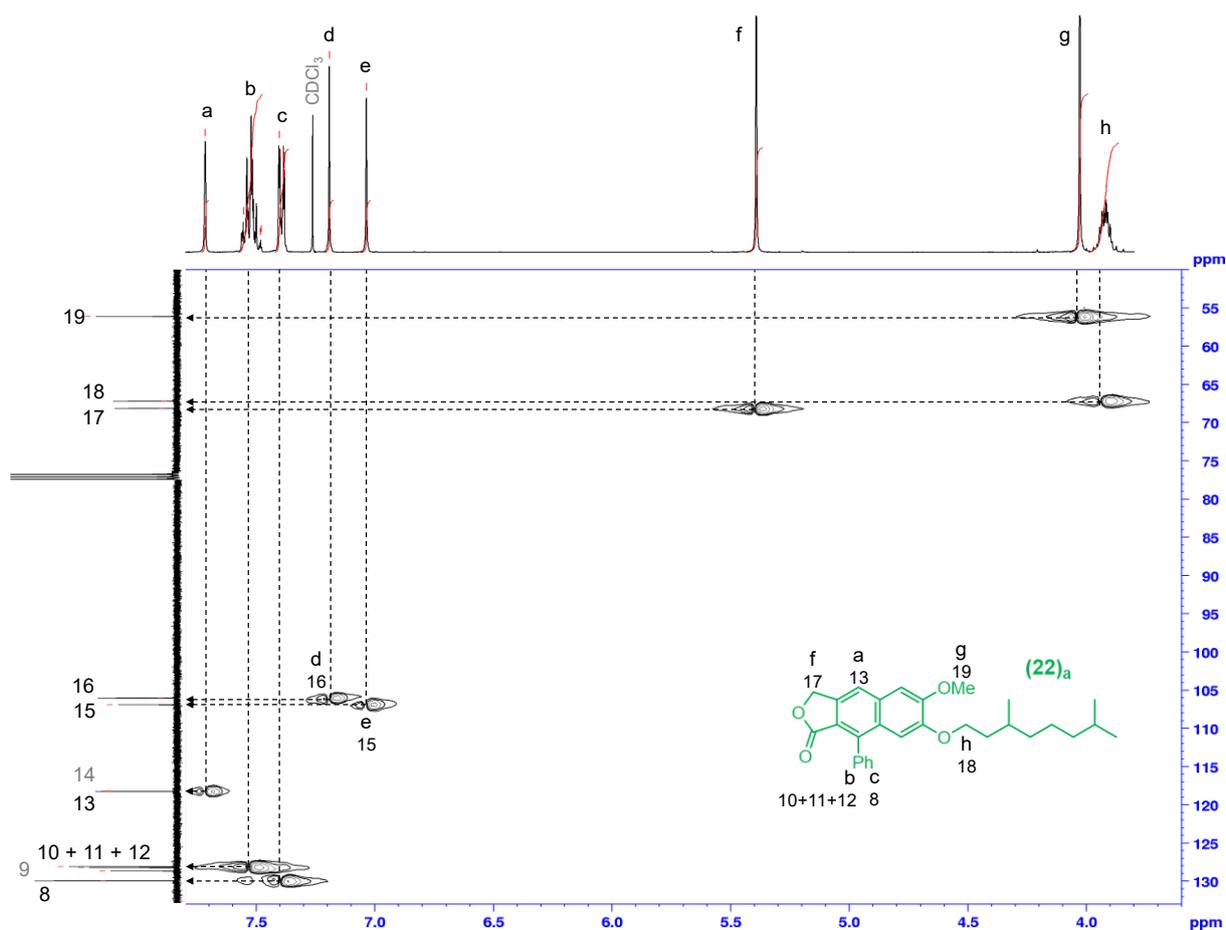
**Figure 69.** Spectre RMN  $^1\text{H}$  de l'isomère aromatisé biosourcé  $(22)_a$ .

Ensuite, les signaux des protons  $\text{H}_g$  et  $\text{H}_h$  sont attribués, respectivement, aux protons du groupement méthoxyle et aux protons du groupement  $-\text{O}-\text{CH}_2-$  de la chaîne géraniol. L'aspect multiplet de ce dernier est dû à la libre rotation du dièdre  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ . Le signal des deux protons  $\text{H}_f$  correspond aux protons de la lactone et son déplacement chimique s'explique par la fonction ester à proximité. Ce signal présente une constante de couplage d'environ 1 Hz et doit correspondre à un couplage à longue distance  $^4J_{HH}$  avec le proton aromatique du cycle central. Pour autant, parmi les trois signaux de protons aromatiques  $\text{H}_a$ ,  $\text{H}_d$  et  $\text{H}_e$ , aucun ne possède cette constante de couplage, trop faible, et empêche l'attribution d'un des trois signaux. Néanmoins, l'expérience de spectroscopie RMN 2D dite COSY apporte une réponse à cette question grâce à l'apparition du couplage à longue distance entre le signal  $\text{H}_f$  et le proton aromatique  $\text{H}_a$  (**Figure 70**). Ce spectre permet également de confirmer les couplages entre les protons aromatiques du groupement phényle  $\text{H}_b$  et  $\text{H}_c$ .



**Figure 70.** Spectre RMN 2D COSY de l'isomère aromatisé biosourcé **(22)<sub>a</sub>**.

Par la suite, l'expérience de spectroscopie RMN, dite HSQC, permet d'attribuer les signaux des atomes de carbones aux signaux des protons qu'ils portent (couplage  $^1J_{CH}$ ). Ainsi, aux protons  $H_a$ ,  $H_f$ ,  $H_g$  et  $H_h$ , ont pu être associés les signaux des carbones  $C_{13}$ ,  $C_{17}$ ,  $C_{18}$  et  $C_{19}$  (**Figure 71**). De la même façon, une corrélation hétéronucléaire apparaît entre les signaux des carbones  $C_{15}$  et  $C_{16}$  et les protons  $H_d$  et  $H_e$  sans pouvoir, pour le moment, identifier leur position au sein de la molécule. Concernant les protons  $H_b$  et  $H_c$  localisés sur le groupe phényle, nous observons une large tâche de corrélation entre les signaux des protons  $H_b$  et les signaux des carbones  $C_{10}$ ,  $C_{11}$  et  $C_{12}$ , alors que la corrélation entre les protons  $H_c$  et le signal du carbone  $C_8$  est plus évidente.

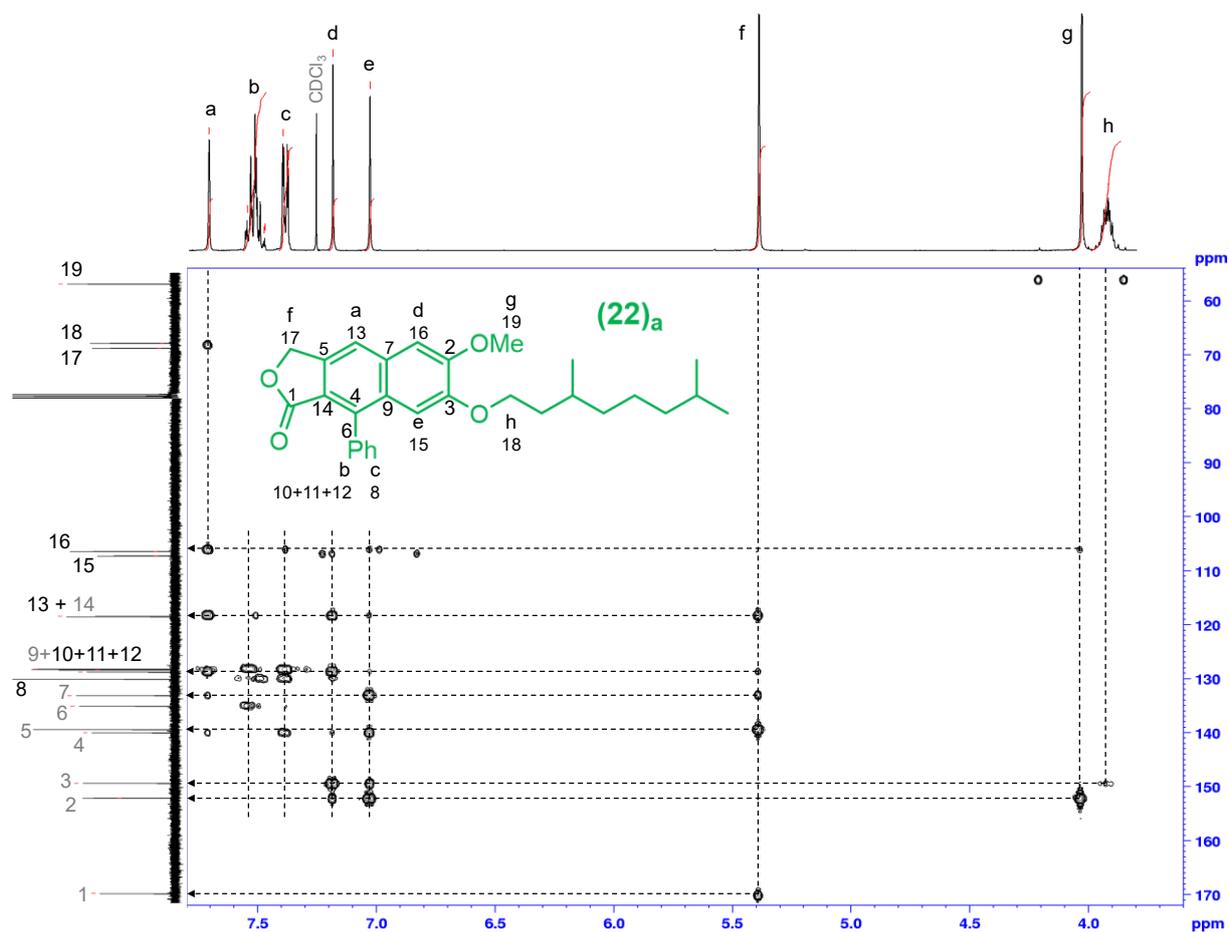


**Figure 71.** Spectre RMN 2D HSQC de l'isomère aromatisé biosourcé **(22)<sub>a</sub>**.

La dernière expérience de spectroscopie RMN 2D, dite HMBC, affiche les corrélations hétéronucléaires à longue distance : de  $^2J_{CH}$  à  $^4J_{CH}$  qui peuvent être plus étendues dans certains cas. Pour des raisons de clarté, nous prendrons l'exemple des protons H<sub>f</sub>, H<sub>g</sub> et H<sub>h</sub>. Dans un premier temps, l'étude des signaux des protons H<sub>g</sub> et H<sub>h</sub> indique que nous pouvons attribuer les signaux des carbones C<sub>2</sub> et C<sub>3</sub> (couplage  $^2J_{CH}$ ) comme étant, respectivement, les carbones des liaisons C<sub>Ph</sub>-OMe et C<sub>Ph</sub>-O-CH<sub>h</sub>- (**Figure 72**). Plus précisément, le cas de H<sub>g</sub> montre l'existence d'un couplage  $^3J_{CH}$  avec le signal du carbone C<sub>16</sub>, portant le proton H<sub>d</sub> comme nous l'avons vu précédemment lors de l'expérience HSQC. Par élimination, nous pouvons alors définir la localisation du carbone C<sub>15</sub> et du proton aromatique H<sub>e</sub> en alpha du groupement alcoyle. L'existence d'un couplage  $^3J_{CH}$  entre H<sub>a</sub> et C<sub>16</sub> et l'absence d'un couplage  $^4J_{CH}$  entre H<sub>a</sub> et C<sub>15</sub> vient confirmer les positions de C<sub>16</sub>, C<sub>15</sub> et de leurs protons respectifs. Enfin, comme attendu, le signal des protons H<sub>f</sub> présente un couplage avec C<sub>1</sub>, le signal le plus déblindé correspondant à l'atome de carbone du groupement carbonyle.

Un grand nombre de corrélations hétéronucléaires sont mises en évidence entre le signal  $H_f$  et les signaux des atomes de carbone tels que  $C_4$ ,  $C_5$ ,  $C_{13}$ ,  $C_{14}$ ,  $C_7$  et  $C_9$ .

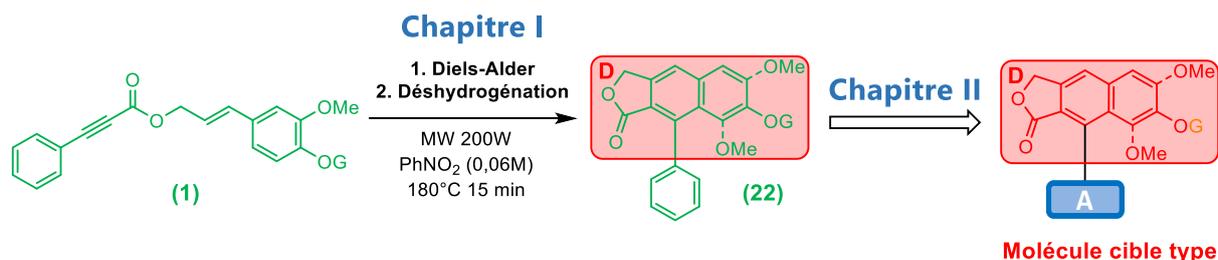
Complétées par l'étude de l'ensemble de ces corrélations au cas par cas, ces données nous ont permis de proposer une attribution de la totalité des signaux.



**Figure 72.** Spectre RMN 2D HMBC de l'isomère aromatisé biosourcé **(22)a**.

## Conclusion

Dans ce premier chapitre, le sujet était la construction d'un motif donneur d'électrons **D** à partir de précurseurs biosourcés tels que la vanilline et la chaîne géraniol hydrogénée. Les étapes clés permettant d'accéder à ce motif **D** biosourcé correspondaient à une réaction de Diels-Alder suivie d'une réaction de déshydrogénation à partir de précurseurs esters tels que l'ester modèle **(1)**, défini dans le cadre de l'optimisation des conditions opératoires (**Figure 73**).



**Figure 73.** Résumé du **Chapitre I** concernant la construction du motif donneur d'électrons **D**.

Une première approche théorique de la réaction de Diels-Alder a été réalisée afin d'appréhender les mécanismes réactionnels en présence. Plus précisément, cette réaction de Diels-Alder se décompose en une réaction de cycloaddition [4+2] suivie d'un déplacement d'hydrogène [1,3].

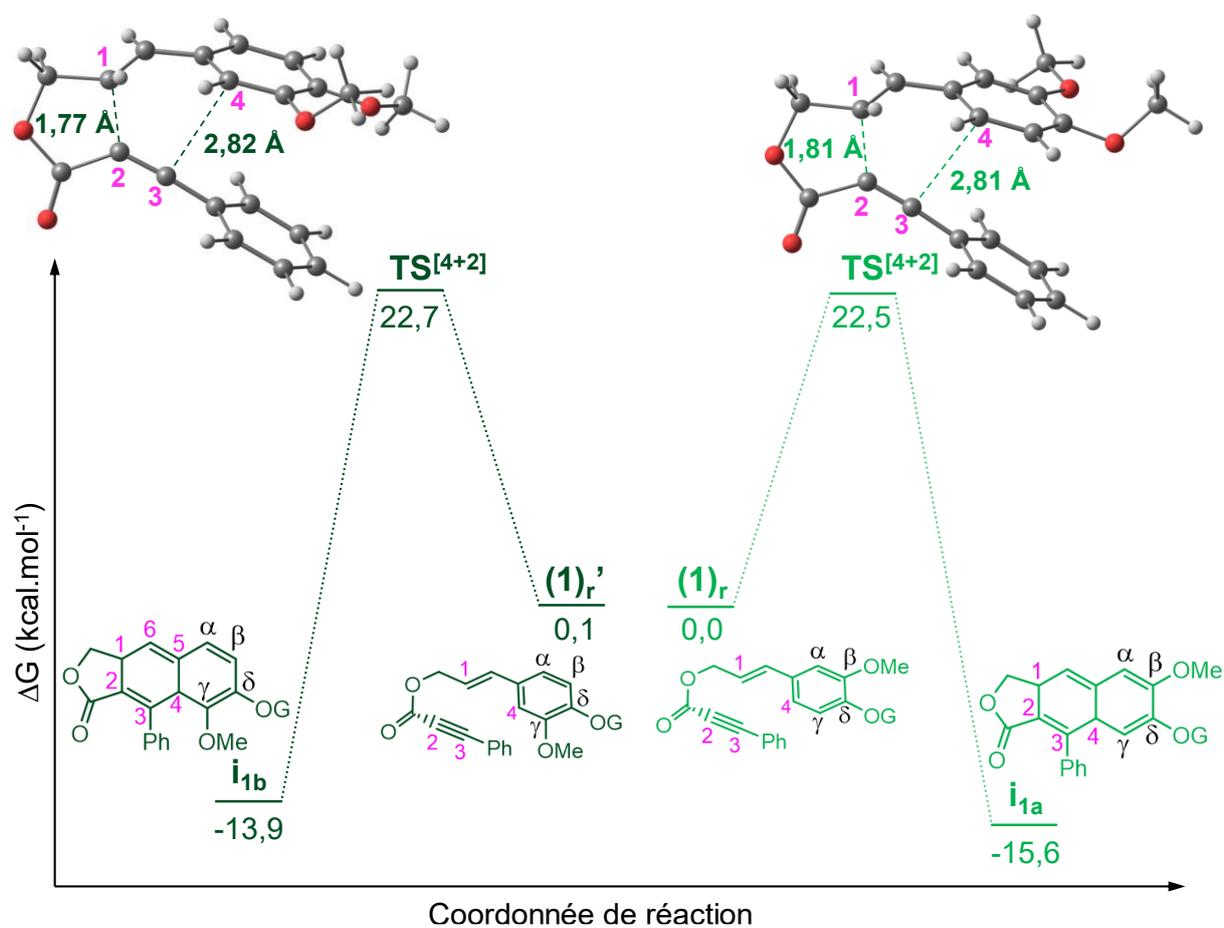
Après avoir envisagé des mécanismes diradicalaire et concerté, nous avons rapidement conclu que la cycloaddition [4+2] s'opérait *via* un mécanisme concerté présentant une barrière d'activation de 22-23 kcal.mol<sup>-1</sup>. En revanche, la compréhension du mécanisme réactionnel du déplacement d'hydrogène [1,3] n'est toujours pas entièrement élucidée. En effet, alors qu'un mécanisme décrivant le déplacement d'hydrogène [1,3] en deux déplacements d'hydrogène [1,2] successifs semblait privilégié, sa barrière d'activation supérieure à 40 kcal.mol<sup>-1</sup> n'est pas en accord avec les données expérimentales, qui suggèrent que l'étape limitante de la réaction de Diels-Alder devrait correspondre à la cycloaddition [4+2]. D'autre part, le mécanisme concerté du déplacement d'hydrogène [1,3] calculé présente une barrière d'activation encore moins plausible, de l'ordre de 77 kcal.mol<sup>-1</sup>. Ces barrières d'activation n'étant pas atteignables dans des conditions opératoires dites classiques de synthèse organique, des investigations supplémentaires sont nécessaires et laissent pressentir un transfert de proton procédant par effet tunnel.

Quoi qu'il en soit, d'après les conditions expérimentales initialement proposées par Dr. Simon Cassegrain, le choix de l'éthanol en tant que solvant de réaction pour la mise en œuvre de la réaction de Diels-Alder sous activation micro-ondes a rapidement présenté des difficultés. Ainsi, à partir de la mise en évidence expérimentale d'une réaction secondaire entre l'ester **(1)** et l'éthanol ainsi que de l'appui des travaux de modélisation réalisés sur la réaction de Diels-Alder et la réaction secondaire, nous avons pu suggérer que cette réaction secondaire était favorisée par la présence du groupement alcoyle (OG) et correspondait à une réaction de type  $S_N1$ . Sa barrière d'activation décrivant la formation du carbocation a été évaluée à  $14,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$  : cette énergie est inférieure à celle de la cycloaddition [4+2] qui est supérieure à  $20 \text{ kcal.mol}^{-1}$ .

Avec succès, la recherche de nouvelles conditions opératoires nous a encouragés à employer le DMAc en tant que solvant de réaction pour la mise en œuvre de la réaction de Diels-Alder. Néanmoins, l'objectif étant la synthèse d'un motif donneur d'électrons **D**  $\pi$ -conjugué, une réaction de déshydrogénation était nécessaire afin d'apporter l'aromaticité au cycle central. Ainsi,  $\text{PhNO}_2$  est rapidement apparu comme le bon solvant pour accéder sélectivement et efficacement au produit de Diels-Alder aromatisé, sous activation micro-ondes pendant 15 min à  $180^\circ\text{C}$ . Toutefois, il faut émettre des réserves sur ses usages à cause de sa toxicité, des quantités non négligeables à utiliser et des difficultés de séparation des produits formés dans ce milieu. Ainsi d'autres alternatives à  $\text{PhNO}_2$  ont été étudiées en vain comme le Chloranile ou le Tempol, qui sont apparus insatisfaisants car propices à des processus secondaires. L'utilisation de Pd/C a montré une bonne sélectivité mais des performances trop modestes en produit de Diels-Alder aromatisé. Par conséquent, des travaux complémentaires devront être menés pour proposer des alternatives suffisantes à l'emploi de  $\text{PhNO}_2$ .

Au stade de notre travail  $\text{PhNO}_2$  nous permet toutefois d'envisager la synthèse de la molécule cible en remplaçant le groupe phényle du substrat **(22)** par un motif accepteur d'électrons **A**.

## Annexe



**Annexe 1.** Comparaison des profils énergétiques associés à l'étape de la cycloaddition [4+2] calculé pour l'obtention des isomères  $i_{1a}$  et  $i_{1b}$ .



## **Chapitre II : Motif accepteur et lien avec le motif donneur**



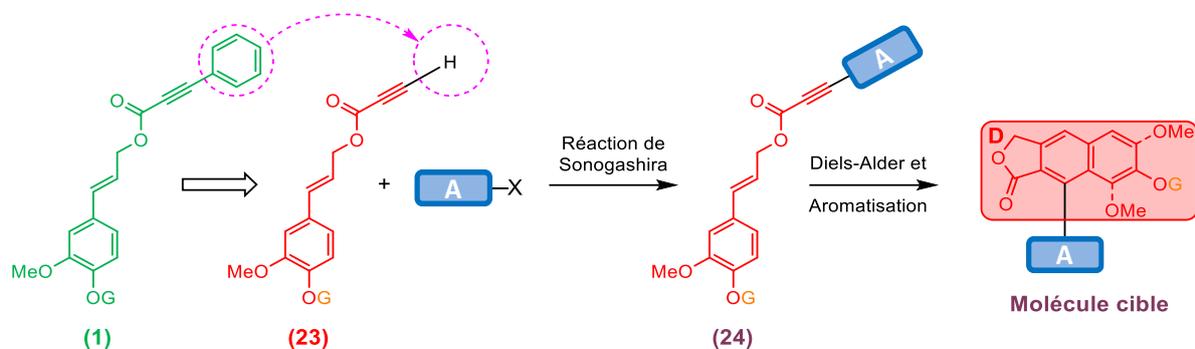
# Table des matières

<i>Chapitre II : Motif accepteur et lien avec le motif donneur</i> .....	102
Introduction .....	106
A. Synthèse de l'ester acétylénique dérivé de la vanilline .....	107
B. Synthèse du motif accepteur biosourcé.....	109
I. Préparation de l'ylure d'iodonium.....	109
II. Synthèse de la 1,2-dicétone bromée .....	109
III. Réaction de condensation entre la 1,2-dicétone et une 1,2-diamine.....	110
C. Création du lien entre les motifs donneur et accepteur d'électrons .....	112
I. Couplage croisé de Sonogashira .....	113
1. Importance du choix de la base .....	114
2. Diminution de la concentration stationnaire du nucléophile.....	115
3. Conditions d'ajout du co-catalyseur au cuivre(I).....	116
4. Autres conditions expérimentales testées.....	118
5. Mise en œuvre des esters acétyléniques d'intérêts.....	120
II. Couplage de Negishi .....	121
III. Autres stratégies de synthèse envisagées.....	126
1. Couplage de Sonogashira en amont de l'estérification.....	126
2. Réactions de carboxylation d'arylcynylsilanes .....	130
i. Littérature .....	130
ii. Adaptation à nos cibles.....	131
B. L'alcyne vrai : de la fonction ester à la fonction éther .....	133
I. Approche théorique de la faisabilité de la réaction de Diels-Alder .....	134
II. Synthèse des éthers acétyléniques.....	136
III. Couplage de Sonogashira en présence de bromobenzène .....	136
IV. Vérification de la faisabilité de la réaction de Diels-Alder .....	137
E. Synthèse des motifs Donneur-Accepteur (D-A) .....	138
I. Molécule cible biosourcée .....	139
II. Le TBTD comme motif accepteur .....	142
	104

F. Propriétés optoélectroniques .....	145
I. Spectroscopie d'absorption dans l'UV-Visible.....	146
II. Spectroscopie de fluorescence.....	148
III. Approche théorique pour l'évaluation de la propriété de TADF.....	150
1. Evaluation de la contrainte géométrique .....	151
2. Localisation des orbitales moléculaires frontières .....	152
3. Donnée clé pour la TADF, le $\Delta E_{\text{sys}}$ .....	154
Conclusion.....	156
Annexe.....	159

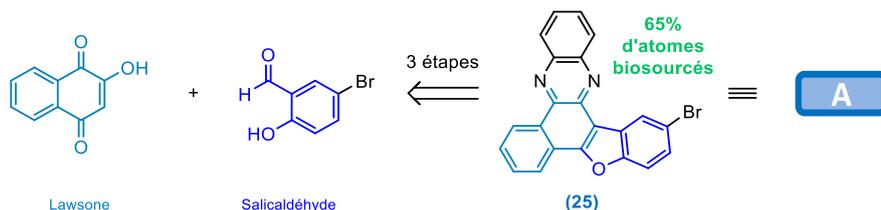
## Introduction

L'objectif de la seconde partie de cette thèse consiste à finaliser la synthèse de la molécule ciblée dans l'introduction. Pour ce faire, notre stratégie de synthèse vise à s'inspirer de l'ester modèle **(1)** pour lequel nous avons imaginé le remplacement du groupement phényle terminal par un atome d'hydrogène (**Figure 74**). Cet ester acétylénique **(23)** présente alors l'avantage de pouvoir être mis en jeu avec divers motifs accepteurs halogénés de type **A-X** au moyen d'une réaction de Sonogashira. En effet, cette réaction devrait permettre la formation de la liaison **C-C** clé entre les deux parties. La réalisation de la réaction de Diels-Alder et l'étape d'aromatisation subséquente nous donne alors l'opportunité d'envisager l'obtention de la molécule **D-A** finale ciblée.



**Figure 74.** Stratégie de synthèse pour l'obtention de la molécule cible de type **D-A**.

Parmi les motifs accepteurs d'électrons **A** pouvant être employés, rappelons que nous avons ciblé un motif pouvant être obtenu à partir de deux précurseurs biosourcés, la lawsone et le salicylaldéhyde, pour un total de 65% d'atomes biosourcés (**Figure 75**).

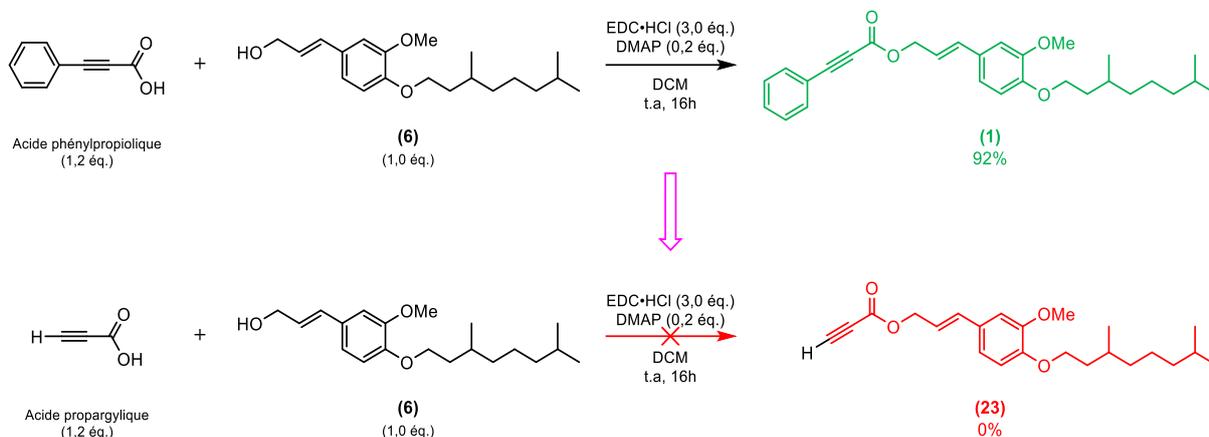


**Figure 75.** Rappel du motif accepteur **A** biosourcé cible.

Dans un premier temps, nous aborderons la synthèse de l'ester acétylénique **(23)** et de l'unité acceptrice d'électrons **A** biosourcée **(25)**, puis nous exposerons la recherche de conditions expérimentales pour la création du lien entre les unités **D** et **A** *via* la synthèse de l'ester **(24)**. Enfin, les propriétés optoélectroniques des molécules cibles types seront étudiées.

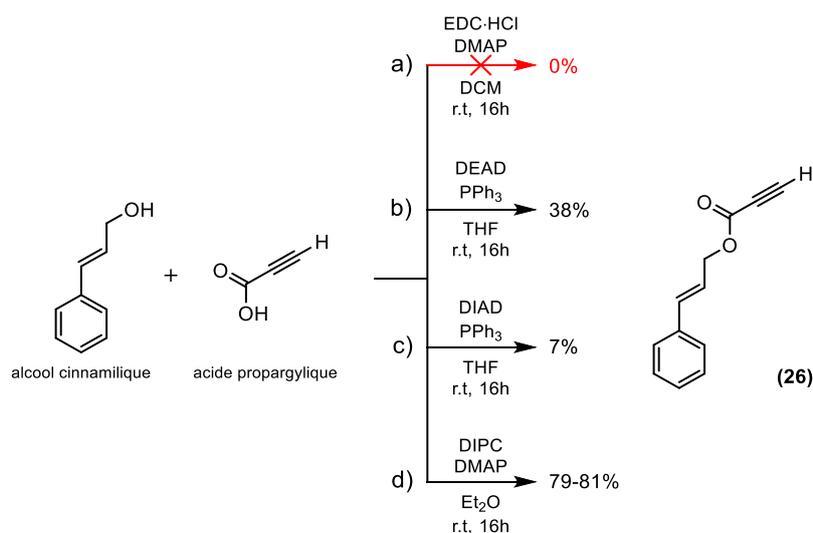
## A. Synthèse de l'ester acétylénique dérivé de la vanilline

La synthèse l'ester acétylénique **(23)** avait premièrement été envisagée en transférant les conditions expérimentales employées pour la synthèse de l'ester **(1)** entre l'acide phénylpropionique et l'alcool dérivé de la vanilline **(6)** (**Figure 76**).



**Figure 76.** Transposition des conditions des expérimentales pour la synthèse de l'ester **(23)**.

Néanmoins, l'ester **(23)** n'ayant pas été obtenu à l'aide de ces conditions opératoires, notre stratégie de synthèse consistait, dans premier temps, à mettre en œuvre l'estérification de Steglich entre l'alcool cinnamique disubstitué et l'acide propargylique afin de produire l'ester acétylénique **(26)** correspondant (**Figure 77**). L'objectif a été d'utiliser des réactifs commerciaux disponibles pour la recherche de nouvelles conditions opératoires plus adaptées à l'emploi de l'acide propargylique.

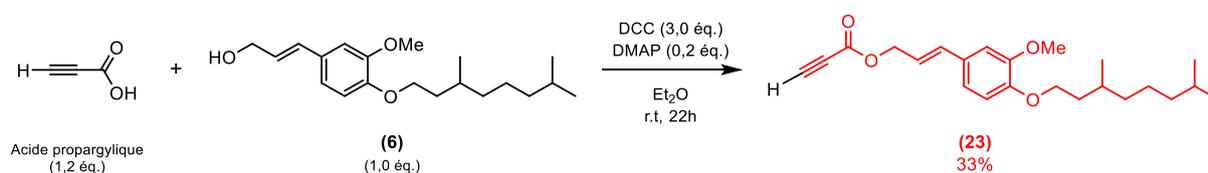


**Figure 77.** Résumé des conditions opératoires envisagées pour la réaction d'estérification entre l'alcool cinnamique et l'acide propargylique.

Les conditions opératoires employant l'EDC·HCl ne permettant pas d'atteindre l'ester **(26)** non substitué (**Figure 77a**), nous avons envisagé de mettre en œuvre la réaction de Mitsunobu au moyen de la triphénylphosphine (PPh<sub>3</sub>) et de l'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD)<sup>[114,115]</sup> ou de l'azodicarboxylate de diisopropyle (DIAD) (**Figure 77b et 77c**). Malgré la possibilité de former l'ester **(26)**, les rendements résultants, égaux à 38 et 7% selon les conditions, permettent de rendre compte de difficultés concernant cette synthèse. En effet, nous avons perdu notre produit de réaction pendant la purification et plus précisément pendant l'évaporation du solvant réactionnel.

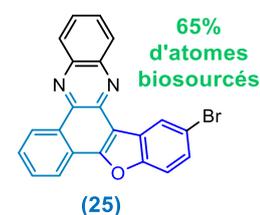
En parallèle, des conditions opératoires pour la mise en œuvre de la réaction de Steglich pouvaient encore être confortées en remplaçant l'EDC·HCl par un autre agent de couplage tel que le *N,N'*-diisopropylcarbodiimide, plus connu sous le nom de DIPC.<sup>[116]</sup> Ainsi, l'ester **(26)** a été obtenu à l'échelle de plusieurs grammes avec un rendement de 81%. Notons que l'éther diéthylique est un solvant facilitant le traitement du milieu réactionnel puisque la *N,N'*-diisopropylurée, le sous-produit du DIPC, issue de la réaction, est insoluble dans ce solvant.

De ce fait, nous avons pu entreprendre la synthèse de l'ester **(23)** au moyen, non pas du DIPC pour des raisons de disponibilité, mais du *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) avec un rendement de 33% à l'échelle du gramme (**Figure 78**).



**Figure 78.** Schéma de synthèse de l'ester acétylénique **(23)**.

Finalement, la synthèse de l'ester acétylénique **(23)**, précurseur du motif donneur **D**, cible biosourcée, nous permet alors d'envisager la synthèse de l'autre partie, c'est-à-dire l'unité acceptrice d'électrons **(25)**, également biosourcée (**Figure 79**).



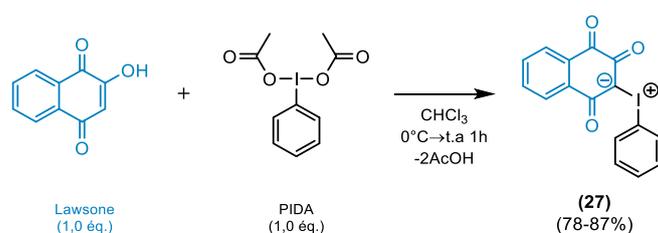
**Figure 79.** Rappel du motif accepteur biosourcé cible.

## B. Synthèse du motif accepteur biosourcé

Etant donné que la lawsone et le salicyaldéhyde représentent les précurseurs biosourcés à partir desquels une partie du motif accepteur **(25)** est synthétisée, trois étapes sont nécessaires.

### I. Préparation de l'ylure d'iodonium

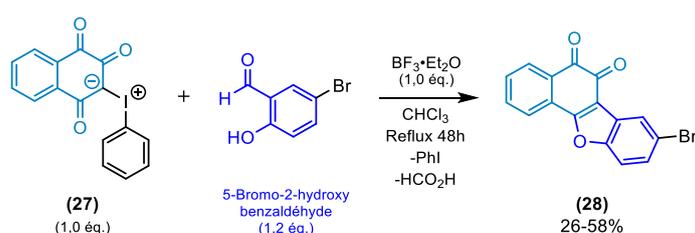
La première étape vise à synthétiser l'ylure d'iodonium **(27)** en présence de lawsone et de diacétate d'iodobenzène (PIDA).<sup>[117]</sup> Le mélange stœchiométrique des deux réactifs se fait à 0°C dans le chloroforme et est suivi d'1h d'agitation magnétique au terme de laquelle le mélange réactionnel doit être soumis à décantation pendant quatre heures au *minimum*. Ainsi, la filtration et le séchage du solide obtenu permet d'isoler **(27)** avec des rendements compris entre 78 et 87% (**Figure 80**). Notons que l'ylure d'iodonium **(27)** apparaît stable dans le temps, même à température ambiante et soumis à la lumière du jour.



**Figure 80.** Schéma de synthèse de l'intermédiaire **(27)**.

### II. Synthèse de la 1,2-dicétone bromée

Dans un second temps, une suspension d'ylure d'iodonium **(27)** dans le chloroforme (CHCl<sub>3</sub>), est mis en présence d'un équivalent molaire de diéthyléthérate de trifluorure de bore (BF<sub>3</sub>·Et<sub>2</sub>O) et d'un léger excès de salicyaldéhyde bromé commercialement disponible, le 5-bromo-2-hydroxybenzaldéhyde (**Figure 81**). Après avoir été porté à reflux pendant 48h, la 1,2-dicétone **(28)** a pu être isolée par flash chromatographie avec des rendements variables allant de 26 à 58%.<sup>[118,119]</sup>



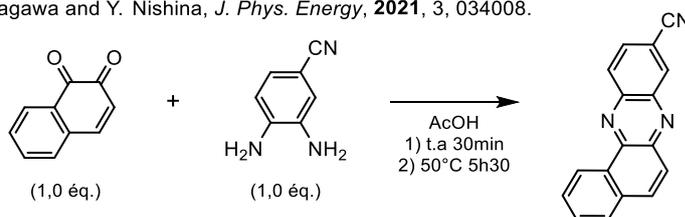
**Figure 81.** Schéma de synthèse de la 1,2-dicétone **(28)**.

D'après les rendements obtenus, cette réaction de couplage par l'intermédiaire de  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  semble présenter des aspects que nous ne maîtrisons pas entièrement. En effet, malgré la réalisation simultanée de plusieurs réactions dans des conditions opératoires identiques, les rendements résultants peuvent être très variables. Nos observations mettent en évidence l'importance de ne pas réaliser la réaction sous atmosphère inerte et de ne pas employer de chloroforme anhydre. Les temps de réaction, la quantité de réactifs introduite semblent également influencer l'obtention du produit (**28**). Pour ces raisons, l'optimisation des conditions opératoires devra être approfondie.

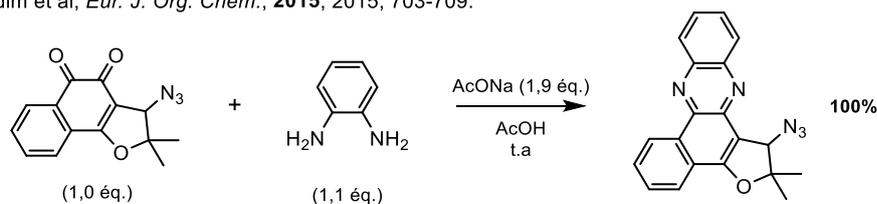
### III. Réaction de condensation entre la 1,2-dicétone et une 1,2-diamine

D'après la littérature, ce type de condensation présente un attrait particulier étant donné le nombre de conditions opératoires et de pistes d'améliorations proposées (**Figure 82**). De façon générale, la présence d'un milieu acide semble systématique, que ce soit par l'utilisation d'un catalyseur et/ou d'un solvant remplissant ce rôle.

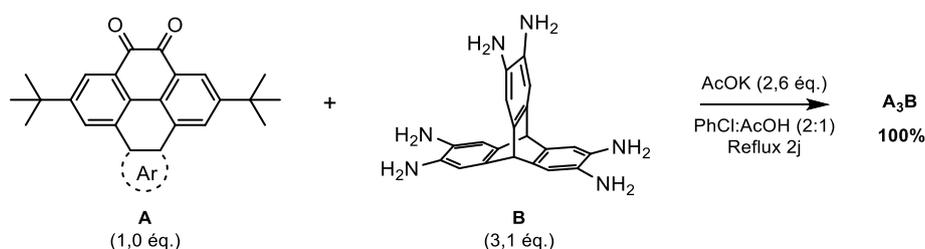
a) R. Nakagawa and Y. Nishina, *J. Phys. Energy*, **2021**, 3, 034008.



b) Z. Cheng et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2019**, 27, 3938-3946.  
Jardim et al, *Eur. J. Org. Chem.*, **2015**, 2015, 703-709.



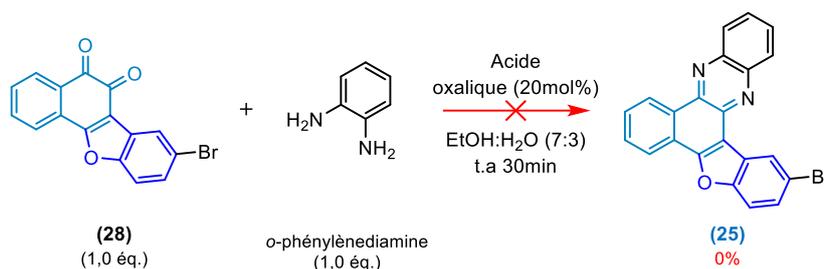
c) Z. Cheng et al, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2019**, 27, 3938-3946.



**Figure 82.** Exemples de conditions opératoires issues de la littérature pour la mise en œuvre de la réaction de condensation entre une 1,2-diamine et une 1,2-dicétone.

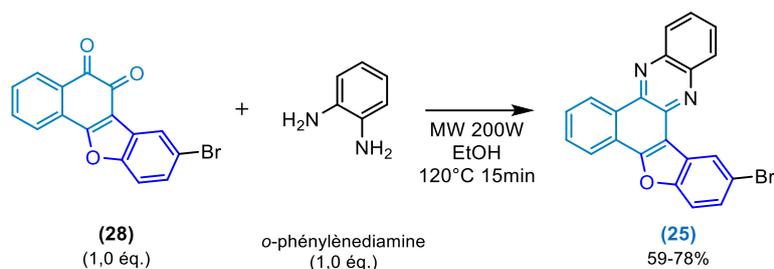
Par exemple, l'acide acétique (AcOH) est le solvant le plus utilisé dans les protocoles de synthèse. Il peut être employé seul<sup>[120]</sup> (**Figure 82a**) ou associé à des bases inorganiques telles que l'acétate de sodium (AcONa)<sup>[121,122]</sup> (**Figure 82b**) ou encore à de l'acétate de potassium (AcOK) dans un mélange PhCl:AcOH (2:1)<sup>[123]</sup> (**Figure 82c**). Quelques cas, liés à la synthèse de molécules 2D étendues, démontrent le choix de la triéthylamine en tant que base organique.<sup>[124,125]</sup> Notons que ces conditions présentent des temps de réaction relativement élevés pouvant aller jusqu'à plusieurs jours.

Ainsi, Sajjadifar *et al.* proposent de nouvelles conditions avec des temps de réaction pouvant, dans certains cas, être raccourcis à une dizaine de minutes environ et fournissant des rendements très satisfaisants.<sup>[126]</sup> Les réactions de condensation sont opérées à température ambiante dans un mélange EtOH:H<sub>2</sub>O (7:3) en présence de phénol ou d'acide oxalique (20 mol%). Pour ces raisons, nous avons réalisé un premier essai en utilisant l'acide oxalique comme catalyseur (**Figure 83**). Néanmoins, aucune formation du produit **(25)** n'a été observée et les analyses par CCM et RMN <sup>1</sup>H indiquaient toujours la présence des réactifs.



**Figure 83.** Essai réalisé pour la synthèse du motif accepteur cible **(25)**.

Nous aurions pu envisager l'augmentation du temps et/ou de la température de réaction ; néanmoins, de nouvelles conditions utilisant simplement de l'éthanol à reflux ont parallèlement été trouvées.<sup>[127,128]</sup> Etant donné les temps de réaction relativement longs et la contrainte des températures de réaction induites par les températures d'ébullition des solvants tels que l'acide acétique ( $T_{\text{éb}}=118^\circ\text{C}$ ), l'éthanol ( $T_{\text{éb}}=78^\circ\text{C}$ ) ou encore l'eau ( $T_{\text{éb}}=100^\circ\text{C}$ ), nous avons entrepris, avec succès, la réaction de condensation par activation micro-ondes du *o*-phénylènediamine sur **(28)** dans l'éthanol absolu à  $120^\circ\text{C}$  durant 15 min (**Figure 84**).



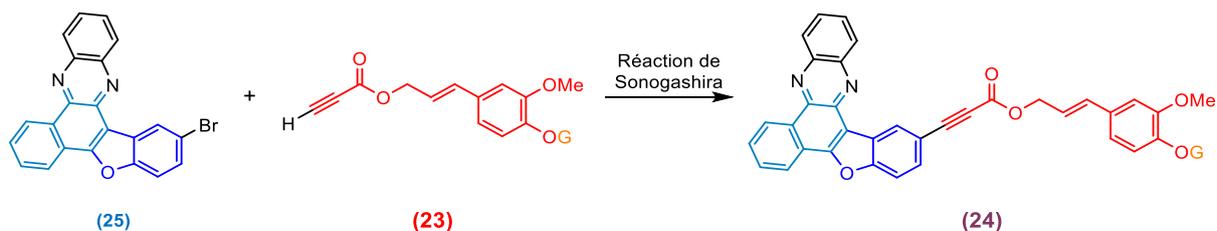
**Figure 84.** Schéma de synthèse du motif accepteur cible **(25)**.

Au cours de la réaction, un solide jaune pâle se forme dans le réacteur et l'analyse du milieu réactionnel par CCM a confirmé la consommation totale de la 1,2-dicétone **(28)**. La pyrazine **(25)** a été isolée par filtration avec des rendements compris entre 59 et 78%. A notre connaissance, **(25)** est une nouvelle molécule non décrite dans la littérature. Pour autant, si l'on remplace l'atome de brome par un atome d'hydrogène, nous revenons à une molécule décrite dans les années 1950 par Chatterjea.<sup>[129]</sup> De plus, malgré l'existence de conditions opératoires utilisant l'activation par micro-ondes pour la mise en œuvre de réactions de condensations similaires,<sup>[130-133]</sup> nous proposons ici l'une des voies les plus « vertes » pour réaliser ce type de réaction grâce à l'emploi de ce mode d'activation et de l'éthanol comme solvant de réaction.

L'obtention de l'ester acétylénique **(23)**, précurseur du motif donneur d'électrons **D**, et celle de la pyrazine bromée **(25)**, motif accepteur **A**, permet d'envisager la recherche de conditions opératoires pour la création du lien entre **(23)** et **(25)** *via* la synthèse de l'ester **(24)**.

### C. Création du lien entre les motifs donneur et accepteur d'électrons

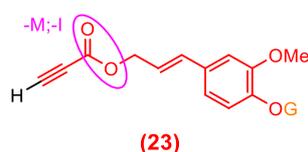
Pour élaborer des enchaînements  $\pi$ -conjugués 1D, la mise en œuvre d'un couplage croisé de Sonogashira entre un alcyne vrai et un dérivé aromatique halogéné est une méthode pertinente et largement employée.<sup>[134,135]</sup> Nous allons appliquer cette méthode à notre cas où la cible n'est pas linéaire : cela revient à réaliser la réaction de Sonogashira entre la pyrazine bromée **(25)** et l'ester acétylénique **(23)** (**Figure 85**).



**Figure 85.** Stratégie de synthèse envisagée pour l'obtention de l'ester **(24)**.

## I. Couplage croisé de Sonogashira

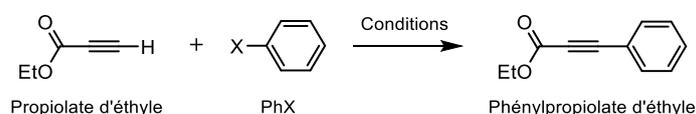
D'après la structure de l'ester acétylénique **(23)**, nous convenons aisément de la mauvaise nucléophilie du carbone terminal de l'alcyne vrai (**Figure 86**). En effet, la présence de la fonction ester en  $\alpha$  de la triple liaison appauvrit grandement la densité électronique du carbone terminal par le biais, notamment, des effets mésomère et inductif,  $-M$  et  $-I$ , de la fonction ester.



**Figure 86.** Description des effets mésomère et inductif de la fonction ester.

La littérature ne manque pas de proposer des conditions opératoires pour les couplages de Sonogashira. En général, ceux-ci utilisent une base organique de type amine, des quantités catalytiques d'halogénure de cuivre(I) et de palladium (0) ou (II) dans un solvant organique.<sup>[136]</sup>

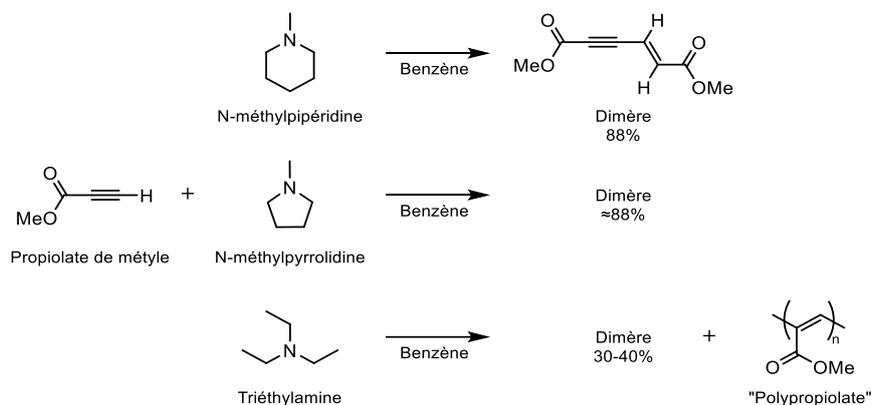
La mise en œuvre de ce type de conditions opératoires pour la synthèse de l'ester **(24)** a rapidement présenté des difficultés. A ce sujet, la littérature rend compte de toute la complexité quant à l'emploi d'alcynes terminaux comportant des groupements attracteurs d'électrons même lorsque le substrat électrophile engagé dans la réaction de couplage est un dérivé iodé.<sup>[137]</sup> Nos recherches spécifiques à ce type d'alcyne vrai, possédant une fonction ester en  $\alpha$  de la triple liaison, nous ont amenés à considérer une réaction largement décrite dans la littérature comme réaction modèle afin de définir les conditions opératoires avant d'engager nos réactifs d'intérêts **(23)** et **(25)** (**Figure 87**).



**Figure 87.** Réaction modèle pour l'optimisation des conditions opératoires de la réaction de Sonogashira.

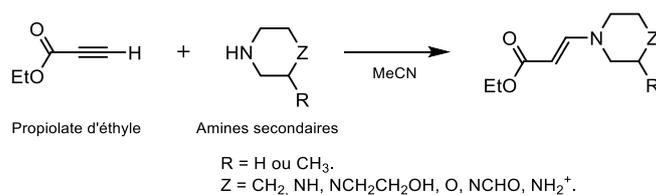
## 1. Importance du choix de la base

Dans un premier temps, l'emploi d'une base organique de type amine tertiaire a rapidement été rejeté. En effet, la seule mise en présence du propiolate de méthyle dans la *N*-méthylpipéridine a permis d'isoler le produit de dimérisation avec un rendement de 88%<sup>[138]</sup> (**Figure 88**). Des résultats similaires sont observés lors du remplacement de la *N*-méthylpipéridine par la *N*-méthylpyrrolidine alors que l'utilisation de la triéthylamine baisse le rendement du dimère à 30-40%. Dans ce dernier cas, la présence de « polypropiolate » a été évoquée pour expliquer cette diminution.



**Figure 88.** Dimérisation du méthyl propiolate en présence de base organique de type amine tertiaire.<sup>[138]</sup>

En 1998, Eckert *et al.*, confirment ces résultats en précisant que la triéthylamine et la *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA) favorisent bien la dimérisation du propiolate de méthyle tandis que la diéthylamine, une amine secondaire, semble privilégier une réaction d'addition de type Michael de l'amine sur le propiolate de méthyle.<sup>[139]</sup> Cette addition a été confirmée lors d'une étude cinétique approfondie de la réaction entre des amines secondaires alicycliques et le propiolate d'éthyle dans l'acétonitrile (**Figure 89**).<sup>[140]</sup> Dans cette situation, le carbone terminal de la triple liaison joue le rôle d'électrophile face à des amines secondaires possédant un caractère nucléophile plus fort que des amines tertiaires.



**Figure 89.** Réaction d'addition de type Michaël d'amines secondaires sur le propiolate d'éthyle.<sup>[140]</sup>

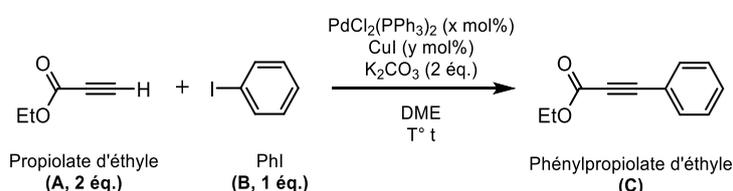
Pour ces raisons, ce sont les bases inorganiques qui sont privilégiées telles que le carbonate de potassium ( $K_2CO_3$ ) ou de césium ( $Cs_2CO_3$ ), comme nous le verrons.

En ce qui concerne le solvant de réaction, les choix semblent se porter sur des solvants organiques habituellement employés pour ce type de réaction tels que le tétrahydrofurane (THF), le diméthoxyéthane (DME) ou encore le N,N-diméthylformamide (DMF). De plus, des catalyseurs sont communément utilisés dans les réactions de couplages croisés de Sonogashira à savoir un précurseur de palladium(II) et de l'iodure de cuivre(I) (CuI) comme co-catalyseur.

Cependant, la spécificité de ces alcynes désactivés par la fonction ester en  $\alpha$  de la triple liaison semble nécessiter des conditions opératoires particulières.

## 2. Diminution de la concentration stationnaire du nucléophile

Puisque la réactivité particulière de ce type d'alcyne terminal appauvri en électrons par une fonction ester en  $\alpha$  de la triple liaison semble favoriser leur instabilité dans le milieu réactionnel, l'idée de la diminution de la concentration stationnaire du propiolate d'éthyle **A** au cours de la réaction a été proposée. Plus précisément, le nucléophile **A** est préparé dans le solvant réactionnel et peut être ajouté lentement dans le réacteur, soit manuellement au moyen d'une ampoule à brome,<sup>[141]</sup> soit à l'aide d'un pousse-seringue (**Tableau 9**).<sup>[142,143]</sup>



Entrée	$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (mol%)	CuI (mol%)	$c_\alpha(\text{A})$ (M)	Méthode d'ajout	Durée de l'ajout	T (°C)	t (heure)	Rendement (%)
1 <sup>[141]</sup>	5	5	0,5	Ampoule à brome	1 goutte/20 sec	70	18	Non renseigné
2 <sup>[142]</sup>	2	4	2	Pousse seringue	21h	40	22	86
3 <sup>[143]</sup>	2	4	0,45	Pousse seringue	12h	40	13	99

**Tableau 9.** Exemples tirés de la littérature de réactions de Sonogashira en diminuant la concentration stationnaire du propiolate d'éthyle **A**, utilisé comme nucléophile.<sup>[141–143]</sup>

La première méthode visant à utiliser une seringue classique et à faire l'ajout manuellement n'aborde pas le rendement de la réaction car elle est employée pour la synthèse de molécules de départ (**Tableau 9, Entrée 1**).

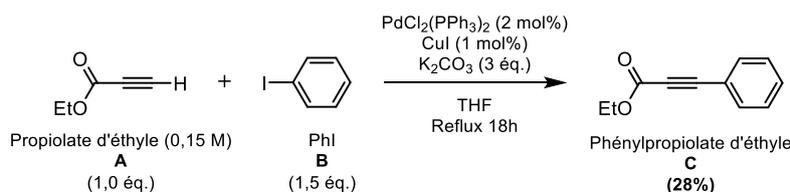
Les inconvénients de cette méthode résident dans le manque de précision concernant la fréquence du goutte à goutte, le volume des gouttes injectées ainsi que les durées d'ajouts de plusieurs heures qui le rendent fastidieux. De plus, la répétition de ces conditions opératoires s'est conclue par l'absence de formation du produit **C**.

Pour ces raisons, deux autres protocoles ont attiré notre attention par l'emploi d'un pousse-seringue. L'utilisation d'un tel équipement présente notamment l'avantage de l'automatisation de l'ajout (**Tableau 9, Entrée 1 et 2**). Malgré la possession d'un tel d'instrument, nous n'avons pas pu atteindre des rendements similaires à ceux présentés. En effet, le produit **C** n'a pu être observé qu'à l'état de traces dans le milieu réactionnel (CCM et GC-MS). Etant donné que le pousse-seringue disponible était un pousse-seringue mécanique, la vitesse n'était pas réglable et la durée de l'ajout ne dépassait pas 1h. Au mieux, ce pousse-seringue avait l'avantage de pouvoir automatiser l'ajout du nucléophile.

### 3. Conditions d'ajout du co-catalyseur au cuivre(I)

Des conditions opératoires très similaires à celles précédemment présentées sont également mises en œuvre pour la synthèse du phénylpropiolate d'éthyle **C** à partir du propiolate d'éthyle **A** et de l'iodobenzène (PhI) **B** avec des rendements de l'ordre de 72-83%.<sup>[144]</sup> Ces résultats encourageants semblent provenir d'une action particulière correspondant à l'ajout du CuI comme dernier réactif, après plusieurs minutes d'agitation du milieu réactionnel et juste avant le lancement du reflux.

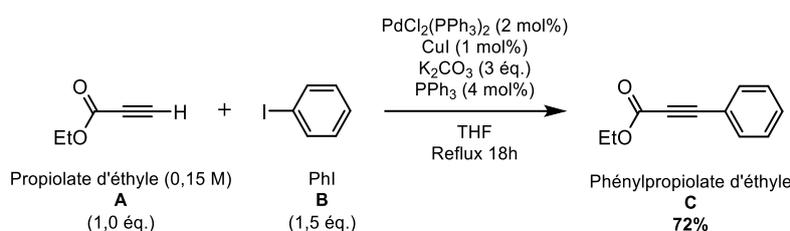
Afin de vérifier la répétabilité de ces conditions opératoires, nous avons reproduit à l'identique le couplage de Sonogashira entre **A** et **B** et avons obtenu un rendement isolé de 28% seulement (**Figure 90**). Malgré le fait que ces conditions opératoires semblent être validées par la littérature, les nombreux essais pour reproduire cette synthèse n'ont jamais abouti aux rendements annoncés de l'ordre de 72-83%.



**Figure 90.** Reprise des conditions expérimentales de la littérature pour la mise en œuvre de la réaction de Sonogashira modèle.<sup>[144]</sup>

Néanmoins, le rendement de 28% représentant le meilleur résultat obtenu jusqu'à présent, nous avons travaillé autour de ces conditions pour tenter de les améliorer.

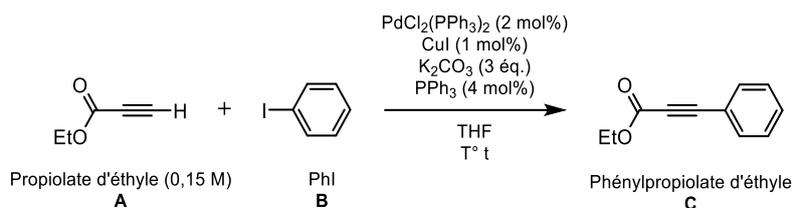
Dès la reprise des conditions expérimentales de la littérature, la question de l'absence de triphénylphosphine ( $\text{PPh}_3$ ) se posait. En effet, ce réactif est pourtant largement reconnu en tant que ligand lors d'un couplage de Sonogashira puisqu'il permet de préparer in situ l'espèce catalytiquement active de  $\text{Pd}(0)$  à partir de  $\text{Pd}(\text{II})$ .<sup>[145]</sup> L'ajout de  $\text{PPh}_3$  a permis de synthétiser le produit **C** avec un rendement isolé de 72% (**Figure 91**). Cependant, ces conditions expérimentales ont démontré des problèmes de répétabilité puisque la répétition de cette synthèse ne s'est conclue que par l'observation de très faibles quantités du produit **C** lors des suivis réactionnels par CCM et par GC-MS.



**Figure 91.** Reprise des conditions expérimentales de la littérature<sup>[144]</sup> et ajout de  $\text{PPh}_3$  pour la mise en œuvre de la réaction de Sonogashira modèle.

En somme, nous avons apporté d'autres modifications à ces conditions opératoires sans jamais pouvoir obtenir de rendements satisfaisants. En effet, dans la majorité des essais menés le produit de couplage **C** n'était que très faiblement observé (**Tableau 10**). L'objectif n'est pas de détailler tous les essais réalisés mais de montrer les plus représentatifs.

Par exemple, il est communément admis que le nucléophile, **A** ici, doit se trouver en léger excès par rapport au substrat pour permettre sa conversion totale : cet excès représente deux fois la concentration introduite en palladium puisqu'il correspond à la fabrication de l'espèce catalytiquement active de  $\text{Pd}(0)$  à partir du précurseur de  $\text{Pd}(\text{II})$ .<sup>[146]</sup> Ainsi, l'essai visant à intervertir les équivalences molaires de **A** et **B** a démontré la présence majoritaire de produits secondaires dès la deuxième heure de réaction et favorise l'idée qu'un excès de propiolate d'éthyle **A** ne suffit pas pour améliorer les rendements obtenus jusqu'à présent (**Tableau 10, Entée 1**).



Entrée	A / B (éq.)	Activation	T (°C)	t	Cul	Commentaire
1	1,5 / 1	Δ	Reflux	2h	Oui	Produits secondaires majoritaires
2	1 / 1,5	Δ	Reflux	24h	Non	Absence de <b>C</b>
3	1 / 1,5	MW	80	1h	Oui	4% isolé

**Tableau 10.** Récapitulatif des essais réalisés non significatifs pour la mise en œuvre du couplage de Sonogashira entre le propiolate d'éthyle **A** et l'iodobenzène **B**.

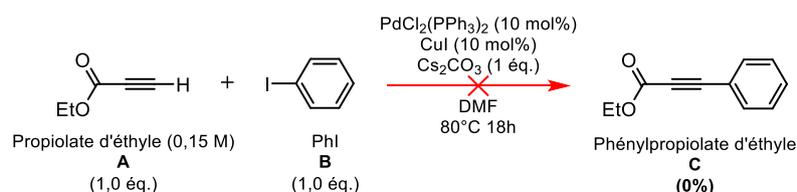
Comme énoncé précédemment, l'une des raisons pouvant expliquer l'apparition de produits secondaires réside dans la réaction d'homocouplage, plus connue sous le nom de couplage de Glaser-Hay. Ce couplage est notamment favorisé par la présence d'oxygène résiduel dans le milieu réactionnel.<sup>[147]</sup> Bien que la présence de Cul soit d'une grande utilité pour la formation et la stabilisation de l'acétylure nécessaire à l'étape de transmétallation, nous avons réalisé un essai en le supprimant des conditions opératoires (**Tableau 10, Entrée 2**).

Après les essais réalisés sous activation thermique conventionnelle (Δ), l'utilisation du micro-ondes a également été envisagée (**Tableau 10, Entrée 3**). Pour autant, le rendement *maximum* obtenu de 4% ; additionné aux autres essais, l'activation sous micro-ondes ne s'avère pas concluante malgré les changements de temps et de température de réaction. D'après ces observations, nous avons donc écarté l'utilisation de l'activation sous micro-ondes de nos stratégies.

#### 4. Autres conditions expérimentales testées

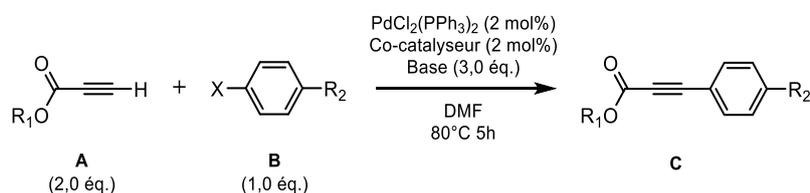
En 2015, Rajanarendar et son équipe ont employé le carbonate de césium (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) pour fonctionnaliser des dérivés bromés imidazoles avec des réactifs acétyléniques par le biais d'un couplage de Sonogashira.<sup>[148]</sup> L'emploi de nucléophiles plus ou moins activés ne semble pas affecter les rendements puisqu'ils sont tous compris entre 68 et 81%.

Malgré ces résultats encourageants, ces conditions n'ont pas pu être reproduites avec succès pour la réalisation du couplage de Sonogashira entre l'iodobenzène et le propiolate d'éthyle **A** car le produit de couplage **C** attendu n'a pas été observé (**Figure 92**).



**Figure 92.** Reprise des conditions exp\u00e9rimentales de la litt\u00e9rature pour la mise en \u00e9uvre de la r\u00e9action de Sonogashira mod\u00e8le.<sup>[148]</sup>

Avec l'utilisation du  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  comme base inorganique, Panda et Sarkar proposent de modifier le syst\u00e8me de catalyseur. En effet, alors que l'emploi de  $\text{CuI}$  ne leur a pas permis de synth\u00e9tiser le produit de couplage entre le bromobenz\u00e8ne et le propiolate de m\u00e9thyle (**Tableau 11, Entr\u00e9e 1**), son remplacement par un catalyseur d'Or(I),  $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ , donne un rendement de produit **C** isol\u00e9 de 70% (**Tableau 11, Entr\u00e9e 2**).<sup>[149]</sup> Leur hypoth\u00e8se repose sur le fait que le cuivre(I) poss\u00e8de une plus faible acidit\u00e9 de Lewis que l'Or(I), affectant ainsi la formation et la stabilisation de l'ac\u00e9tylure impliqu\u00e9 dans l'\u00e9tape de transm\u00e9tallation du m\u00e9canisme r\u00e9actionnel du couplage crois\u00e9 de Sonogashira. Par la m\u00eame occasion, Panda et Sarkar pr\u00e9sentent \u00e9galement une meilleure efficacit\u00e9 du  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ , de l'ordre de 10% de rendement, en comparaison avec le  $\text{K}_2\text{CO}_3$  dans les m\u00eames conditions exp\u00e9rimentales (**Tableau 11, Entr\u00e9e 3**).



Entr\u00e9e	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	X	Co-catalyseur	Base	Rendement isol\u00e9 (%)
1	Me	Me	Br	CuI	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0
2	Me	Me	Br	AuCl(PPh <sub>3</sub> )	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	70
3	Me	Me	Br	AuCl(PPh <sub>3</sub> )	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	60
4	Et	H	I	AuCl(PPh <sub>3</sub> )	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	0

**Tableau 11.** Exemples de r\u00e9actions de Sonogashira tir\u00e9s de la litt\u00e9rature<sup>[149]</sup> (**Entr\u00e9es 1 \u00e0 3**). Essai r\u00e9alis\u00e9 (**Entr\u00e9e 4**).

Ces conditions employant le  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  et l' $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$  ont \u00e9t\u00e9 appliqu\u00e9es sans succ\u00e8s pour la mise en \u00e9uvre de la r\u00e9action de Sonogashira entre **A** et **B** (**Tableau 11, Entr\u00e9e 4**).

Malgré la multitude des conditions expérimentales exposées dans la littérature et le nombre d'essais réalisés, le manque de répétabilité confirme la difficulté de la mise en œuvre de ces alcynes désactivés en tant que nucléophile dans un couplage croisé de Sonogashira.

## 5. Mise en œuvre des esters acétyléniques d'intérêts

En parallèle de toutes les tentatives menées pour optimiser le protocole expérimental de la réaction modèle, nous avons tout de même réalisé des essais avec l'ester acétylénique dérivé de la vanilline **(23)** et l'ester acétylénique non-substitué **(26)** en présence de PhI pour la synthèse des produits **(1)** et **(2)** (**Tableau 12**).

Dans un premier temps, les deux conditions opératoires ayant permis l'obtention des rendements de 72 et 28% pour la réaction modèle, respectivement avec et sans PPh<sub>3</sub>, ont été mises en jeu pour le couplage de l'ester **(26)** avec l'iodobenzène (**Tableau 12, Entrées 1 et 2**). Nous remarquons alors l'inversion de la tendance puisque les conditions sans PPh<sub>3</sub> semblent plus favorables : 28% de produit isolé **(2)** contre 1% avec PPh<sub>3</sub>. Par ailleurs, l'utilisation de l'ester acétylénique **(23)** donne des résultats encore moins encourageants puisque nous n'avons jamais observé la présence du produit de couplage **(1)** (**Tableau 12, Entrées 3 et 4**).

**(26)** : R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H  
**(23)** : R<sub>1</sub>=OG, R<sub>2</sub>=OMe  
**(2)** : R<sub>1</sub>=R<sub>2</sub>=H  
**(1)** : R<sub>1</sub>=OG, R<sub>2</sub>=OMe

Entrée	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Ligand	Rendement isolé (%)	Commentaire
1	H	H	-	28	Consommation de l'alcyne
2	H	H	PPh <sub>3</sub>	1	Consommation de l'alcyne
3	OG*	OMe	-	0	Consommation de l'alcyne Absence de produit (CCM/RMN)
4	OG*	OMe	PPh <sub>3</sub>	0	Consommation de l'alcyne Absence de produit (CCM/RMN)

**Tableau 12.** Récapitulatif des essais réalisés pour la mise en œuvre du couplage de Sonogashira entre l'iodobenzène et les esters acétyléniques **(26)** et **(23)**. \*« OG » = géranyl éther hydrogéné.

Etant donné l'observation de la consommation des réactifs **(26)** et **(23)** lors des suivis réactionnels *via* les analyses par CCM et RMN <sup>1</sup>H, nous pouvons supposer la présence de processus concurrents qui prennent le pas sur la réaction souhaitée.

Pour conclure, Anastasia et son équipe confirment également rencontrer des difficultés pour reproduire des résultats issus de la littérature.<sup>[150]</sup> Par exemple, la réaction entre le propiolate de méthyle et l'iodobenzène affiche un rendement de 15% contre 98% attendus dans les mêmes conditions que la littérature.<sup>[139]</sup>

Finalement, d'autres conditions opératoires adaptées à ces alcynes défavorables en utilisant l'eau ou l'éthanol comme solvant de réaction ainsi que des catalyseurs particuliers au palladium permettant d'accéder à des rendements supérieurs à 80%.<sup>[151,152]</sup> Cependant, d'après la mise en évidence de la réaction secondaire entre l'éthanol et l'ester dérivé de la vanilline **(1)** présentée dans le **Chapitre I-C.III** lors de l'étude de la réaction de Diels-Alder, nous avons écarté ce type de conditions expérimentales. Quoiqu'il en soit, il semble que nous opérons dans un cas particulier du couplage croisé de Sonogashira dont la maîtrise de tous les paramètres apparaît comme difficile.

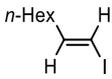
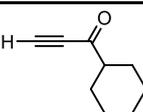
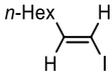
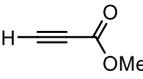
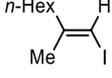
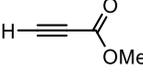
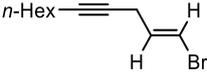
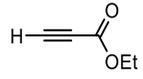
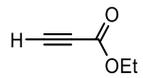
## II. [Couplage de Negishi](#)

Malgré le fait que le couplage de Sonogashira soit une stratégie couramment employée pour la formation d'une liaison carbone-carbone entre un alcyne terminal et un dérivé aromatique halogéné, le cas nous concernant semble confirmer les limites de cette réaction. Pour ces raisons, nous nous sommes intéressés à une réaction capable d'apporter la même fonctionnarisation : le couplage de Negishi.<sup>[153,154]</sup>

En 2003, Negishi et son équipe montrent que le couplage portant son nom représente une voie de synthèse très satisfaisante dans le cas précis où l'alcyne terminal contient un substituant attracteur d'électrons.<sup>[155]</sup> Un second avantage concernant l'utilisation du couplage de Negishi réside dans la plus faible proportion de réactions secondaires conduisant à des produits d'homocouplage ou des réactions d'addition de type Michael lorsque des nucléophiles acétyléniques carbonyles sont mis en jeu.

Les auteurs ont alors comparé les performances du couplage de Negishi vis-à-vis du couplage de Sonogashira en utilisant des alcynes dont le caractère nucléophile est affaibli (**Tableau 13**).

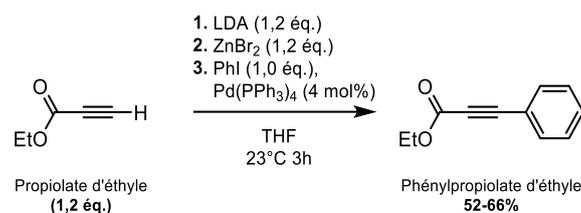
En moyenne, lorsque le couplage de Negishi est employé avec ce type d'alcynes, les rendements obtenus dépassent 80%, soient des rendements plus de deux fois supérieurs à ceux résultant du couplage de Sonogashira.

Entrée	Dérivé halogéné	Alcyne	Rendement isolé (%)	
			Negishi	Sonogashira
1			71	32
2			87	53
3			84	25
4			84	31
5			83	37

**Tableau 13.** Etude tirée de la littérature comparant l'efficacité des réactions de Negishi et Sonogashira lorsque le nucléophile est un composé acétylénique vrai en alpha d'un ester.<sup>[155]</sup>

La variété de structures des électrophiles permet de mettre en avant la pertinence du couplage de Negishi avec une grande variété de dérivés halogénés aromatiques ou vinyliques (**Tableau 13, Entrée 4**).

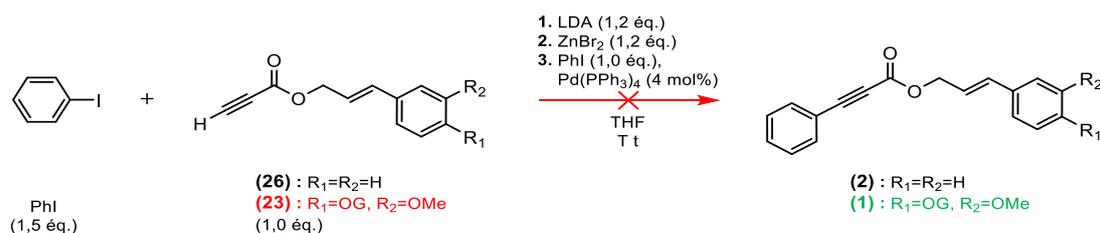
Le couplage de Negishi apparaît alors comme une potentielle solution pouvant résoudre les difficultés rencontrées pour la synthèse de nos molécules cibles. La mise en œuvre des conditions opératoires issues de la littérature<sup>[150]</sup> sur la réaction modèle entre le propiolate d'éthyle et l'iodobenzène a permis d'isoler le produit de couplage avec 58% de rendement. Après avoir répété cette synthèse trois fois, nous pouvons confirmer sa reproductibilité avec des rendements compris entre 52 et 66% (**Figure 93**).



**Figure 93.** Mise en œuvre du couplage de Negishi à partir des conditions expérimentales de la littérature.<sup>[150]</sup>

Plus précisément, ces conditions expérimentales consistent à préparer du diisopropylamide de lithium (LDA) en présence de la diisopropylamine (DIPA) et de butyllithium (*n*-BuLi) dans le THF à -78°C sous atmosphère inerte. Après une dizaine de minutes, le propiolate d'éthyle en solution dans le THF est injecté au milieu réactionnel. Dix minutes de réaction supplémentaires suffisent à métaller le propiolate d'éthyle. L'introduction d'une solution de bromure de zinc (ZnBr<sub>2</sub>) se fait ensuite dans le THF à -78°C. L'iodobenzène (PhI) est ajouté, suivi du tétrakis(triphénylphosphine)palladium(0) (Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>). Le bain à -78°C est enlevé afin de porter le réacteur à température ambiante durant trois heures jusqu'à la consommation totale du réactif limitant, l'iodobenzène.

Notre intérêt s'est ensuite porté sur l'emploi des alcynes **(23)** et **(26)** en présence de l'iodobenzène dans les mêmes conditions opératoires que la réaction modèle (**Figure 94**). Après plusieurs heures de réaction, aucune trace des produits **(1)** et **(2)** n'a été observée tandis que les esters acétyléniques **(23)** et **(26)** étaient totalement consommés.



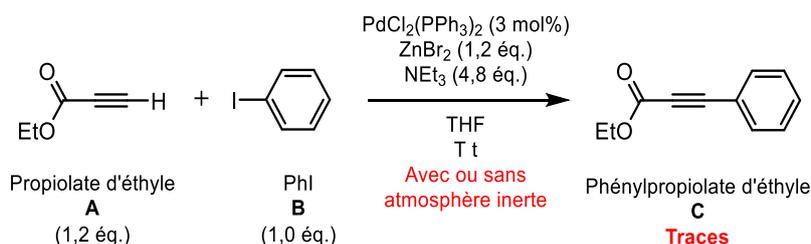
**Figure 94.** Essais réalisés pour la mise en œuvre du couplage de Negishi sur les esters acétyléniques d'intérêt **(23)** et **(26)** à partir des conditions expérimentales de la littérature.<sup>[150]</sup>

Notons que dès l'ajout des nucléophiles **(23)** et **(26)** à la solution de LDA, l'apparition d'un précipité foncé posait déjà des questions concernant l'étape de lithiation de l'alcyne préalable à celle de la formation du dérivé organozincique. Ainsi, la décomposition des esters acétyléniques **(23)** et **(26)** semble justifier une réactivité différente de nos motifs élaborés comparée au propiolate d'éthyle dont nous nous sommes servis dans la réaction modèle.

A la lumière de la littérature, d'autres conditions expérimentales ont suscité notre intérêt<sup>[156]</sup> en jouant sur deux leviers : l'utilisation d'un nouveau catalyseur de Pd(0) tel que le tris(dibenzylidèneacétone)dipalladium-chloroforme ( $\text{Pd}_2\text{dba}_3\cdot\text{CHCl}_3$ ) associé à la ferrocényl phosphine (1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène (dppf) ) et l'utilisation du LDA pour préparer le réactif organozincique. Ce dernier outil s'est révélé inefficace et a mis le couplage de Negishi en échec entre l'iodobenzène et nos alcynes d'intérêt **(23)** et **(26)**.

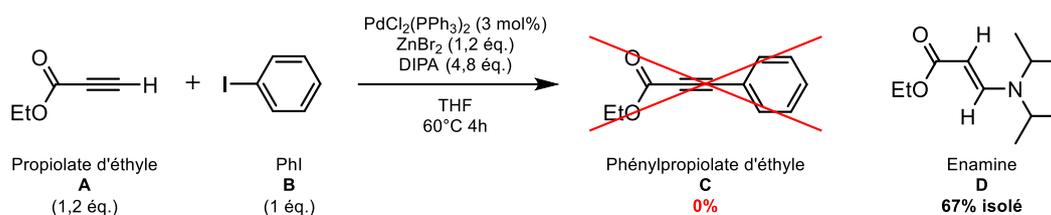
Par conséquent, nous avons exploré d'autres conditions expérimentales pour la réalisation du couplage de Negishi sans LDA pour préparer le dérivé organozincique. D'ailleurs, Anastasia et son équipe ont élaboré une seconde procédure afin de simplifier la mise en œuvre du couplage de Negishi.<sup>[150]</sup> En effet, ils supposent que les exigences concernant l'exclusion de toute humidité et oxygène par des processus de séchage sous pression réduite, ou de mise sous atmosphère inerte ne sont pas si importantes du fait de l'absence de sel de cuivre et donc, de potentielles réactions d'homocouplage. Pour autant, le choix de la triéthylamine ( $\text{NEt}_3$ ) dans leurs conditions opératoires interroge dans la mesure où, comme nous l'avons déjà évoqué plus haut, les amines tertiaires sembleraient être tout aussi responsables de réaction de dimérisation ou même de polymérisation. Le rendement en produit isolé obtenu pour le couplage entre le propiolate de méthyle et l'iodobenzène dans ces nouvelles conditions est annoncé à 75%.

En reprenant le protocole de façon identique pour la mise en œuvre du couplage de Negishi entre le propiolate d'éthyle **A** et l'iodobenzène **B**, nous n'avons pu observer que des traces du produit de couplage **C**, que ce soit sous atmosphère contrôlée ou pas (**Figure 95**).



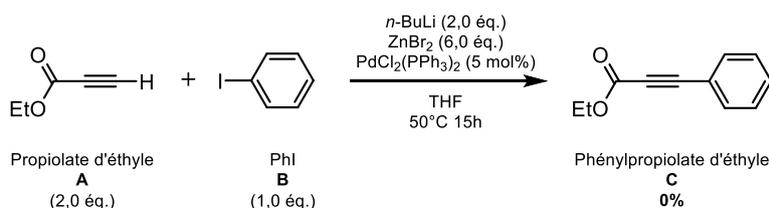
**Figure 95.** Nouveaux essais préalables de mise en œuvre du couplage de Negishi sur des substrats et réactifs modèles à partir des conditions expérimentales de la littérature.<sup>[150]</sup>

Lors d'une tentative supplémentaire, le changement de  $\text{NEt}_3$  par DIPA a permis de rendre compte et de confirmer le mécanisme privilégié d'une addition type Michael d'une amine secondaire sur un alcyne dont la nucléophilie est désactivée par la présence du groupement ester, attracteur d'électrons (**Figure 96**). Le produit d'addition a été involontairement obtenu avec un rendement isolé de 67%. L'énamine **D** a été confirmée à l'aide du spectre RMN  $^1\text{H}$  en accord avec la littérature.<sup>[157]</sup>



**Figure 96.** Essais réalisés pour la mise en œuvre du couplage de Negishi entre le propiolate d'éthyle **A** et l'iodobenzène **B** en remplaçant  $\text{NEt}_3$  par DIPA.<sup>[150]</sup>

Dans un autre protocole expérimental, le LDA, qui était utilisé comme base pour métalliser l'alcyne, est remplacé par l'emploi du *n*-butyllithium, bien plus basique :  $\text{pK}_a(\text{LDA}) \approx 38$  et  $\text{pK}_a(n\text{-BuLi}) \approx 50$ . Même si Sakamoto *et al.* s'accordent à dire que ces conditions ne sont pas idéales, leurs évaluations indiquent des rendements allant jusqu'à 56% pour le couplage du propiolate d'éthyle **A** avec l'iodobenzène **B**.<sup>[158]</sup> Ce résultat n'a pas été confirmé lors d'essais reprenant les conditions de la littérature puisqu'aucun produit **C** n'a été observé (**Figure 97**).



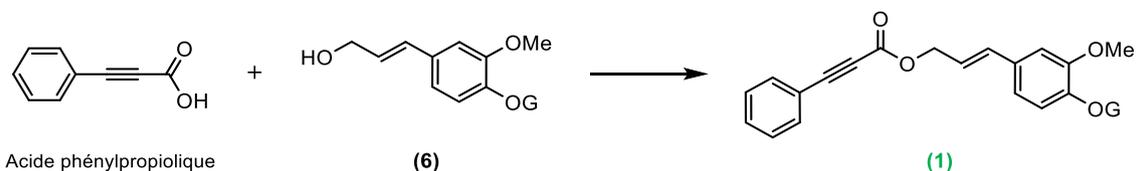
**Figure 97.** Essais réalisés pour la mise en œuvre du couplage de Negishi entre le propiolate d'éthyle **A** et l'iodobenzène **B** d'après les conditions expérimentales tirées de la littérature.<sup>[158]</sup>

Pour conclure, la recherche et la mise en œuvre des conditions expérimentales permettant de réaliser le couplage de Negishi entre les esters acétyléniques (**23**) et (**26**) cibles n'ont jamais abouti. Ainsi, d'autres stratégies de synthèse ont été envisagées pour répondre à l'objectif que nous nous sommes fixés.

### III. Autres stratégies de synthèse envisagées

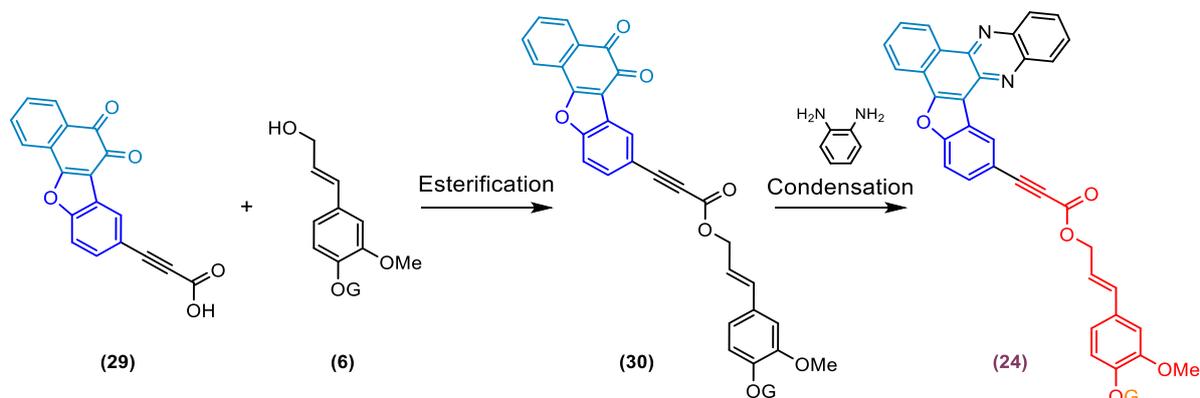
#### 1. Couplage de Sonogashira en amont de l'estérification

Pour rappel, lors de la synthèse des esters **(1)** pour l'étude de la réaction de Diels-Alder, nous avons respectivement fait réagir l'alcool **(6)** avec l'acide phénylpropiolique (**Figure 98**).



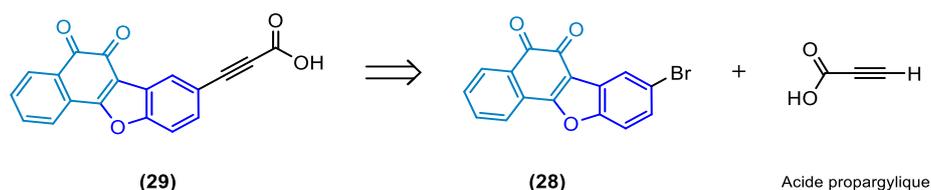
**Figure 98.** Rappel de la synthèse de l'ester **(1)**.

De façon analogue, nous pouvons aisément imaginer une nouvelle voie de synthèse permettant d'obtenir l'ester **(30)** à partir de l'acide **(29)** et de l'alcool **(6)** correspondants, tout en s'affranchissant des difficultés rencontrées lors des couplages de Sonogashira et Negishi envisagés avec les esters acétyléniques d'intérêt (**Figure 99**). Après la synthèse de l'ester **(30)** la condensation de la 1,2-diamine nous permettra de construire le motif accepteur ciblé.



**Figure 99.** Nouvelle stratégie de synthèse pour l'obtention de l'ester cible **(24)**.

Ainsi, la synthèse de l'acide **(29)** revient à rechercher des conditions opératoires pouvant réaliser le couplage entre l'acide propargylique et la 1,2-dicétone **(28)** (**Figure 100**). La recherche de conditions opératoires s'est donc portée sur des dérivés aromatiques bromés ou iodés.



**Figure 100.** Schéma rétrosynthétique de l'acide **(29)**.

Notons que nous avons choisi la 1,2-dicétone **(28)** bromée plutôt que la pyrazine **(25)** pour des raisons de solubilité.

Dans un premier temps, des conditions expérimentales pour la mise en œuvre d'un couplage de Sonogashira entre l'acide propargylique et l'iodobenzène ont été trouvées. Elles mettent en jeu l'emploi du système catalytique Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/CuI, la diisopropylamine (DIPA) comme base et le DMF comme solvant de réaction à température ambiante pendant quelques heures.<sup>[159]</sup> Les rendements ne sont pas spécifiés mais cette synthèse a été entreprise pour produire des molécules de départ.

Avant de se lancer dans la nouvelle mise en œuvre de ces conditions expérimentales, nous avons pu remarquer l'existence de protocoles variés en termes de catalyseurs, de base et de solvant.<sup>[160-162]</sup> Par ailleurs, il est intéressant de noter que ces articles cherchent à améliorer et proposer de nouvelles conditions opératoires de Sonogashira en souhaitant, notamment, éviter l'utilisation de co-catalyseurs au cuivre. Notons également qu'aucune mention particulière n'est faite au sujet du caractère nucléophile de l'acide propargylique.

Ces dix dernières années, les conditions expérimentales proposées dans la littérature convergent vers des protocoles très similaires. En 2012, Park a fait réagir l'iodobenzène et l'acide propargylique pour l'obtention de l'acide phénylpropiolique avec un rendement de 92% en utilisant le catalyseur Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> en présence de dppb (1,4-bis(diphénylphosphino)butane), du DBU (1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène) comme base organique et du DMSO comme solvant de réaction à 50°C pendant 5h (**Tableau 14, Entrée 1**).<sup>[163]</sup> Les rendements obtenus lorsque le dérivé aromatique possède un groupement méthoxy, donneur d'électrons, en position *ortho* et *para*, démontrent l'affaiblissement du caractère électrophile de l'atome de carbone de la liaison C-I, rendant l'étape d'addition oxydante plus difficile et aboutissant à des rendements de 67% et 48% respectivement pour les dérivés monosubstitués (**Tableau 14, Entrées 1ii et 1iii**). Ces résultats sont à comparer à 92% pour le dérivé non-substitué (**Tableau 14, Entrée 1i**).

L'année suivante, Park et son équipe ont également démontré avec succès la possibilité de mettre en œuvre de nouvelles conditions pour le couplage de l'acide propargylique avec des dérivés aromatiques bromés en modifiant le catalyseur ainsi que la température et le temps de réaction (**Tableau 14, Entrée 2**).<sup>[164]</sup>

L'avantage de ces conditions opératoires réside dans leur tolérance face à l'emploi de dérivés aromatiques bromés pouvant être défavorisés par la présence de groupements donneurs d'électrons. En effet, en n'utilisant que Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> comme catalyseur, les électrophiles bromés possédant un groupement donneur en électrons présentent de très bons rendements (78 et 77%) (**Tableau 14, Entrées 2ii et 2iii**) les substrats iodés donnant des performances moindres (67 et 48%) (**Tableau 14, Entrées 1ii et 1iii**).

$\text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} + \text{ArX} \xrightarrow[\text{DMSO, T, t}]{\text{Pd, L, DBU}} \text{HO}-\text{C}(=\text{O})-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ar}$

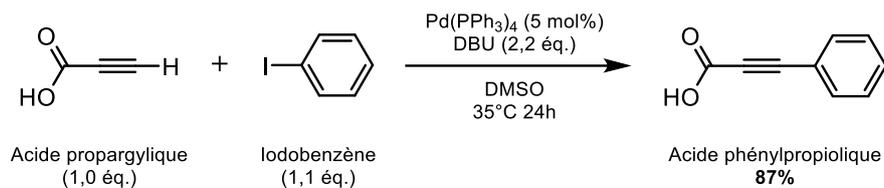
Propiolate d'éthyle (A)      B      Acide phénylpropiolique (C)

Entrée	A / B (ég.)	ArX	Pd (mol%)	L (mol%)	DBU (ég.)	T (°C)	t (heure)	Rendement isolé (%)	Autres réf.
i								92	
1 <sup>[163]</sup>	ii 1 / 1		Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (2,5)	dppb (5)	5	50	5	67	[165]
	iii							48	
	i							93	
2 <sup>[164]</sup>	ii 1 / 1,1		Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (5)	-	2,2	35	24	78	[166-168]
	iii							77	
3 <sup>[169]</sup>	1 / 1,2		Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (2,5)	-	2,4	25	12	NR	[170-172]
4 <sup>[173]</sup>	1 / 1,2		Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> (2,6)	-	2,4	25	12	NR	[174]

**Tableau 14.** Récapitulatif des conditions opératoires tirées de la littérature. NR = Non renseigné.

Enfin, Park modifie légèrement ses conditions opératoires en divisant par deux la quantité de catalyseur et en réalisant la réaction à température ambiante (**Tableau 14, Entrée 3 et 4**).<sup>[169]</sup>

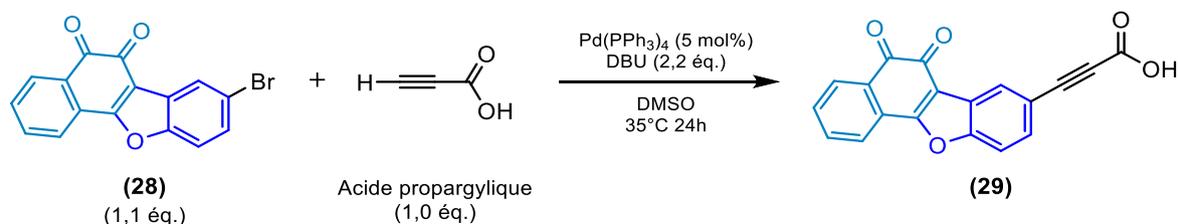
Ainsi, des essais ont été réalisés pour le couplage de l'iodobenzène avec l'acide propargylique : l'acide phénylpropiolique a pu être synthétisé avec un rendement isolé de 87% (**Figure 101**).



**Figure 101.** Mise en \u00e9uvre des conditions op\u00e9ratoires issues de la litt\u00e9rature.<sup>[164]</sup>

Plus pr\u00e9cis\u00e9ment, une solution d'acide propargylique est pr\u00e9par\u00e9e dans le DMSO et est ajout\u00e9e, sous atmosph\u00e8re inerte, au m\u00e9lange contenant Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>, l'iodobenz\u00e8ne, DBU ainsi que le DMSO. Le milieu r\u00e9actionnel est alors port\u00e9 \u00e0 35°C pendant 24h. Le traitement du milieu r\u00e9actionnel pr\u00e9voit de verser le milieu r\u00e9actionnel dans l'ac\u00e9tate d'\u00e9thyle et d'extraire le produit de couplage sous sa forme ac\u00e9tate en milieu basique, avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium (NaHCO<sub>3</sub>). La phase aqueuse est ensuite port\u00e9e \u00e0 pH \u2248 2 \u00e0 l'aide d'une solution refroidie d'HCl 1M afin de retrouver la forme acide du produit de couplage. Ce dernier est ensuite extrait en phase organique au cours du lavage de la phase aqueuse par du dichlorom\u00e9thane.

Ce r\u00e9sultat nous a permis d'envisager la synth\u00e8se de l'acide **(29)** en r\u00e9alisant le couplage entre la 1,2-dic\u00e9tone **(28)** et l'acide propargylique dans les m\u00eames conditions (**Figure 102**). De fa\u00e7on encourageante, le suivi par CCM a mis en \u00e9vidence la consommation de **(28)** et l'apparition d'une nouvelle esp\u00e8ce de couleur rouge que nous supposons \u00eatre le produit de couplage.



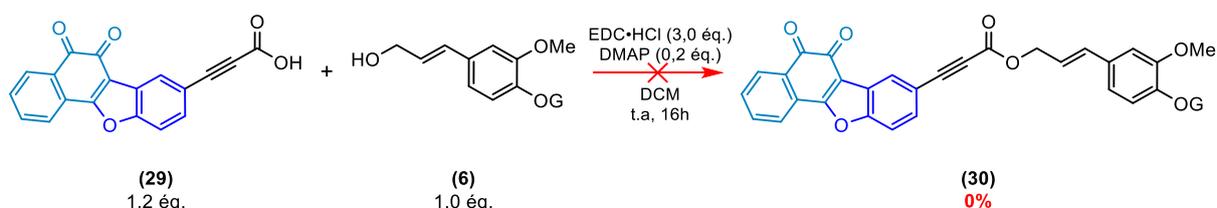
**Figure 102.** Application des conditions op\u00e9ratoires issues de la litt\u00e9rature<sup>[164]</sup> pour la synth\u00e8se de **(29)**.

Cependant, le traitement du milieu r\u00e9actionnel n'a pas permis d'isoler ais\u00e9ment **(29)** \u00e0 la fois peu soluble en milieu organique et en milieu aqueux. En outre, d'apr\u00e8s nos observations visuelles, la solubilit\u00e9 de **(28)** apparaissait d\u00e9j\u00e0 relativement faible dans certains solvants organiques \u00e0 temp\u00e9rature ambiante.

A ce stade nous avons tent\u00e9 de r\u00e9cup\u00e9rer l'acide **(29)** en acidifiant le milieu r\u00e9actionnel par ajout de HCl (1M) ; nous avons voulu contr\u00f4ler la pr\u00e9sence de **(29)** par une analyse RMN <sup>1</sup>H du milieu r\u00e9actionnel brut apr\u00e8s concentration de celui-ci.

Le spectre montre des signaux aromatiques similaires à ceux de **(28)**, la présence de protons acides, malgré la présence d'impuretés.

Malgré le fait que nous n'ayons pas réussi à purifier le milieu réactionnel correctement et à identifier l'acide **(29)**, nous avons tenté de mettre en œuvre la réaction d'estérification en présence de l'alcool **(6)** (**Figure 103**). L'ester **(30)** n'a pas été observé.



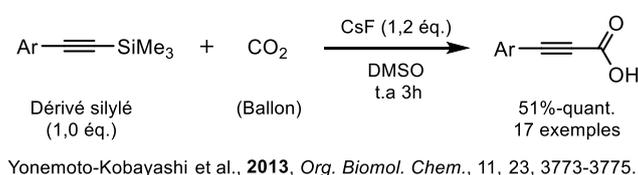
**Figure 103.** Essai réalisé pour la synthèse de l'ester **(30)**.

## 2. Réactions de carboxylation d'arylcynnylsilanes

### i. Littérature

Face à notre difficulté de synthétiser l'acide carboxylique **(29)** nous allons tenter une nouvelle voie d'accès à ces acides arylpropioliques en utilisant les ressources de la chimie d'alcynnylsilanes intermédiaires. L'avantage de cette stratégie réside dans l'affranchissement de la réactivité particulière de nos composés acétyléniques de type propiolate vis-à-vis des couplages de Sonogashira et Negishi.

En effet, les conditions opératoires consistent à réaliser la substitution électrophile d'un dérivé aromatique silylé déprotégé par le fluorure de césium (CsF), sur du CO<sub>2</sub> en le faisant barboter dans le milieu réactionnel (**Figure 104**).<sup>[175]</sup>

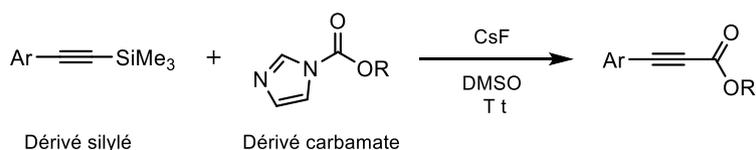


**Figure 104.** Exemple de réaction de carboxylation d'arylcynnylsilanes tirées de la littérature pour la préparation d'acides carboxyliques.<sup>[175]</sup>

Néanmoins, ces conditions opératoires ne résoudre pas les difficultés rencontrées lors de purification de l'acide **(29)**.

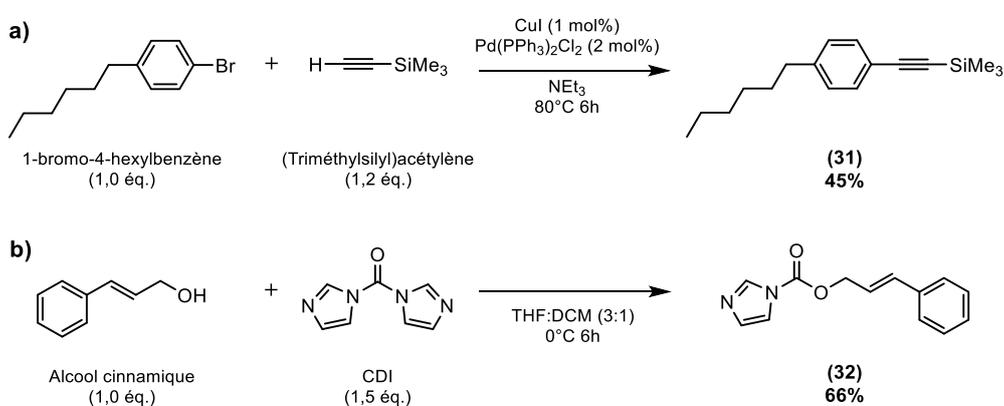
## ii. Adaptation à nos cibles

Ainsi, plutôt que d'employer le CO<sub>2</sub> comme électrophile, nous avons imaginé l'utilisation d'un dérivé carbamate (**Figure 105**). Cette stratégie présente plusieurs avantages tels que (i) éviter la synthèse de l'acide et (ii) s'affranchir de la réactivité particulière de nos composés acétyléniques de type propiolate vis-à-vis des couplages de Sonogashira et Negishi et (iii) la synthèse directe d'un ester.



**Figure 105.** Nouvelles stratégie : adaptation des conditions opératoires à partir des données de la littérature.<sup>[175]</sup>

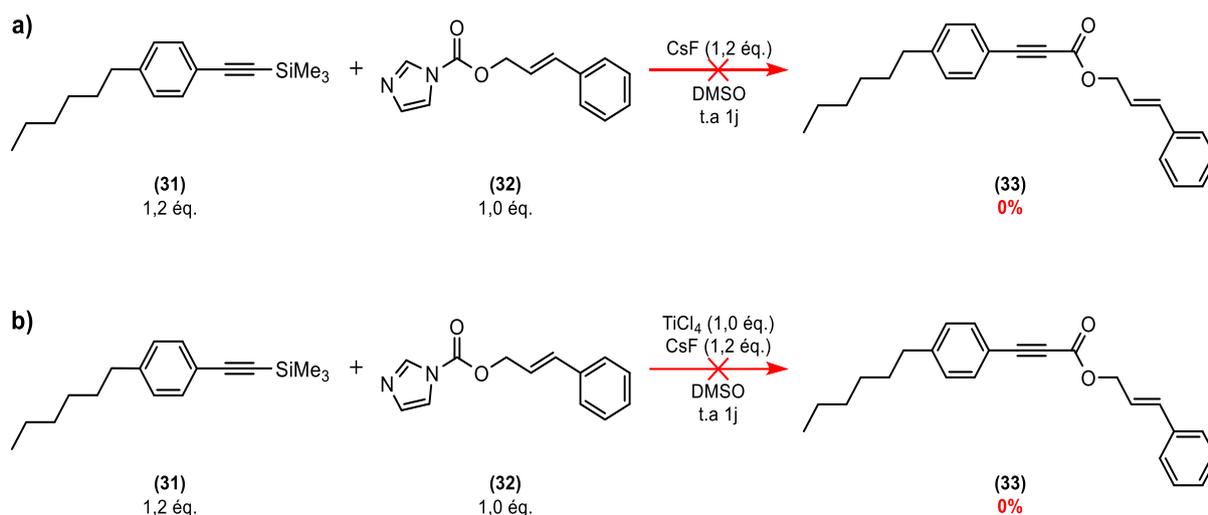
Dans notre cas, afin d'ajuster plus efficacement les conditions expérimentales, nous avons choisi de synthétiser le dérivé aromatique silylé (**31**) à partir du 1-bromo-4-hexylbenzène et du (triméthylsilyl)acétylène grâce à un couplage de Sonogashira<sup>[176]</sup> avec 45% de rendement à l'échelle de plusieurs centaines de milligrammes (**Figure 106a**).



**Figure 106. a)** Schéma de synthèse du dérivé aromatique silylé (**31**). **b)** Schéma de synthèse du dérivé carbamate (**32**).

En outre, la mise en présence de l'alcool cinnamique et du 1,1'-Carbonyldiimidazole (CDI) dans une mélange de THF:DCM (3:1) pendant 6h à 0°C a permis d'obtenir le produit (**31**) avec 66% de rendement en produit isolé (**Figure 106b**).<sup>[177]</sup>

Ainsi, nous avons engagé les réactifs (**31**) et (**32**) en appliquant les conditions expérimentales de la littérature<sup>[175]</sup> pour tenter de mettre en œuvre de la substitution électrophile sur l'alcynylsilane (**Figure 107**).



**Figure 107.** Essais réalisés en reproduisant les conditions de la littérature<sup>[175]</sup> pour la synthèse de l'ester **(33)**. **a)** Sans  $\text{TiCl}_4$ . **b)** Avec  $\text{TiCl}_4$ .

Lors un premier essai reproduisant exactement les conditions opératoires, le produit attendu n'a été observé alors que le suivi réactionnel par CCM indiquait la faible présence d'une nouvelle molécule et la consommation totale du dérivé carbamate **(32)** (**Figure 107a**). Après avoir isolé le nouveau composé, ne représentant que quelques milligrammes, le spectre RMN  $^1\text{H}$  obtenu correspond seulement au réactif **(32)** modifié de telle sorte que le groupement imidazole n'est plus présent. D'après ces observations, le dérivé carbamate **(32)** semble donc avoir réagi selon un autre processus que celui de la substitution électrophile attendue.

Pour cette raison, l'un des leviers envisagés correspondait à l'emploi d'un acide de Lewis afin d'augmenter le caractère électrophile de l'atome de carbone de la liaison carbonyle du dérivé carbamate **(32)** (**Figure 107b**). Néanmoins, l'utilisation de tétrachlorure de titane ( $\text{TiCl}_4$ ) n'a pas permis d'obtenir le produit attendu **(33)**. En effet, les analyses RMN  $^1\text{H}$  du milieu réactionnel brut ont permis de confirmer, une nouvelle fois, la dégradation du dérivé carbamate **(32)** alors que le dérivé silylé **(31)** semble bien avoir été déprotégé, d'après l'absence des signaux caractéristiques des groupements méthyle du TMS.

L'observation de la déprotection du dérivé silylé **(31)** et de la réactivité du dérivé carbamate **(32)** nous paraissent encourageantes pour envisager de multiplier les essais afin de faire évoluer les conditions expérimentales. En effet, la température de réaction, l'ordre d'ajout des réactifs ainsi que la présence et le choix de l'acide de Lewis par exemple auraient mérité d'être approfondis néanmoins cela n'a pas été matériellement possible dans le temps imparti.<sup>[177]</sup>

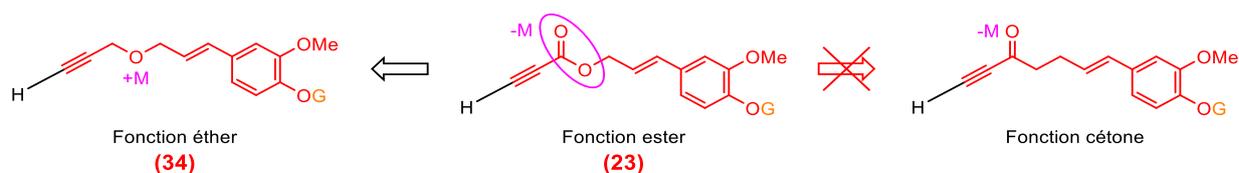
Néanmoins, malgré la multiplication des tentatives visant à synthétiser l'ester cible **(24)** à travers les différentes stratégies de synthèses envisagées telles que les couplages de Sonogashira et Negishi, ainsi que l'exploration alternative de carboxylations *via* des intermédiaires alcynylsilanes aromatiques, le manque de résultats convaincants pour préparer l'ester cible **(24)** et la contrainte de temps nous a conduit à reconsidérer notre approche concernant le réactif acétylénique **(23)** (**Figure 108**).



**Figure 108.** Rappel des molécules **(23)** et **(24)**.

## B. L'alcyne vrai : de la fonction ester à la fonction éther

En termes de modification du réactif acétylénique **(23)**, deux possibilités sont envisageables dans la mesure où nous souhaitons conserver la structure globale tout en faisant le moins de changements possibles. La fonction ester rendant la réaction de couplage de Sonogashira difficile, une première stratégie consiste à la remplacer par la fonction éther correspondante tandis que la seconde vise à la transformer en fonction cétone (**Figure 109**).



**Figure 109.** Possibilités de modifications de l'ester **(23)**.

Pour autant, au cours de la recherche de conditions expérimentales spécifiques pour la mise en œuvre du couplage de Sonogashira employant des nucléophiles défavorisés à cause de la présence d'un groupement attracteur d'électrons en  $\alpha$  de la triple liaison, nous pouvons anticiper que la fonction cétone ne serait pas un bon choix car son effet -M défavoriserait le caractère nucléophile de l'alcyne vrai.<sup>[140,155]</sup>

D'un autre côté, aucune contre-indication concernant l'utilisation d'alcyne vrai possédant une fonction éther en  $\beta$  de la triple liaison n'est reportée dans la littérature et l'usage de ces motifs ne sera pas défavorable dans des réactions de couplage Sonogashira.<sup>[178]</sup>

Ainsi, les synthèses des éthers **(34)** dérivé de la vanilline et de son homologue non-substitué **(35)** peuvent être envisagées (**Figure 110**).



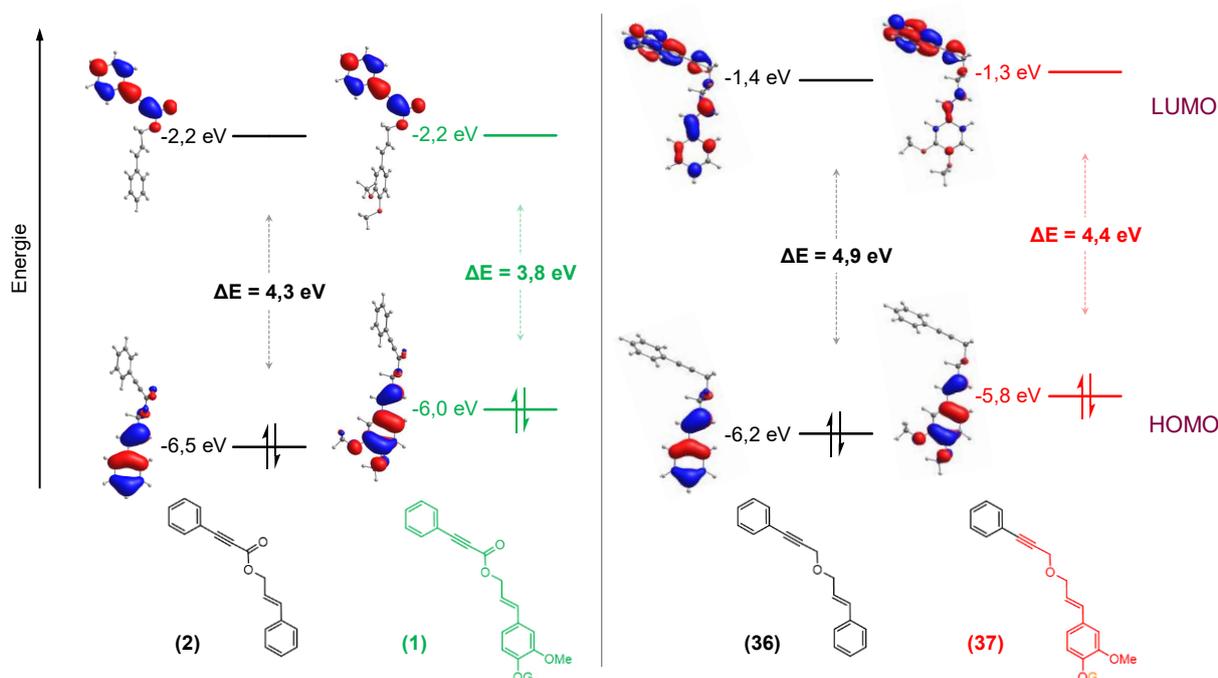
**Figure 110.** Ether acétylénique dérivé de la vanilline **(34)** et son homologue non-substitué **(35)**.

### I. [Approche théorique de la faisabilité de la réaction de Diels-Alder](#)

Avant d'entreprendre la synthèse des éthers acétyléniques **(34)** et **(35)** il convient d'évaluer l'influence de la suppression du groupement carbonyle sur la faisabilité de la réaction de Diels-Alder afin de vérifier que cette modification ne mette pas en péril le travail déjà accompli.

Ainsi, comme nous avons pu le décrire précédemment, l'information de la faisabilité de la réaction de Diels-Alder, et plus précisément de la cycloaddition [4+2], est accessible *via* le calcul du gap énergétique entre les orbitales HOMO et LUMO impliquées dans cette cycloaddition. Dans une démarche comparative, le calcul des éthers **(36)** et **(37)** nous permet de mettre en évidence l'élévation des valeurs des niveaux énergétiques des orbitales HOMO et LUMO (**Figure 111**). Cette élévation correspond bien à la suppression d'un groupement attracteur d'électrons tel que le groupement carbonyle. Parmi ces orbitales moléculaires frontières, ceux sont les orbitales non-occupées qui semblent être les plus impactées par la suppression du groupement carbonyle puisqu'elles apparaissent presque 1 eV au-dessus des orbitales vacantes des esters **(1)** et **(2)** : -2,2 eV pour les deux esters contre -1,4 et -1,3 eV pour les éthers.

De façon moins importante, les orbitales HOMO sont également rehaussées à hauteur de 0,3 eV dans le cas des motifs non substitués **(2)** et **(36)** tandis qu'un écart de 0,2 eV est observé entre les substrats **(1)** et **(37)**.



**Figure 111.** Positions énergétiques et tracé des orbitales moléculaires frontières impliquées dans la réaction de cycloaddition [4+2] pour les esters **(1)** et **(2)** ainsi que les éthers **(36)** et **(37)**.

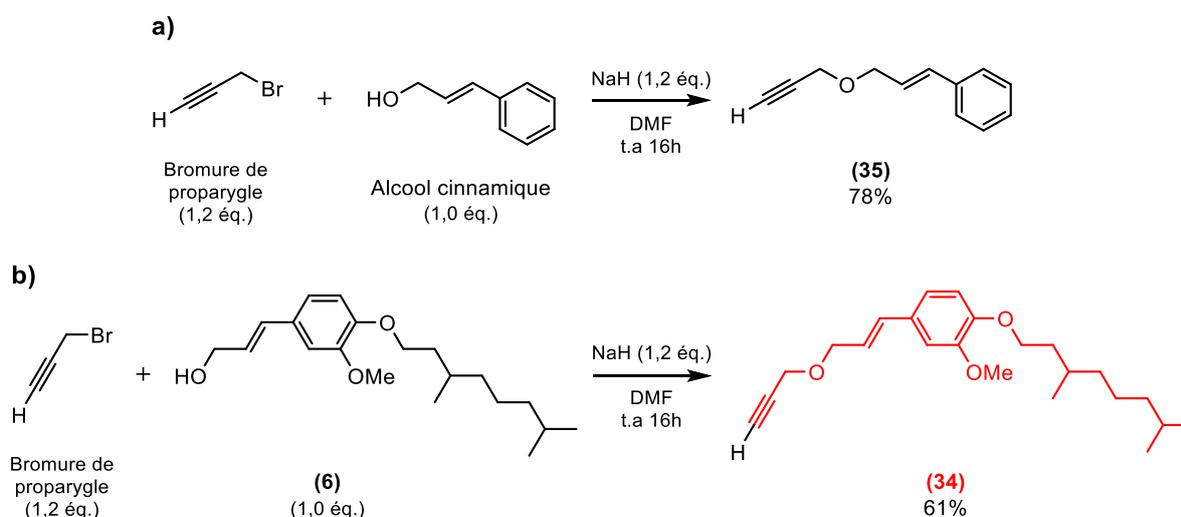
Cette différence d'impact entre les orbitales HOMO et LUMO peut s'expliquer par l'analyse de l'implication du groupement carbonyle dans les orbitales moléculaires frontières des esters **(2)** et **(1)**. Dans les orbitales HOMO, un faible poids orbitalaire correspondant aux doublets électroniques de l'atome d'oxygène peut être observé, ce qui implique que l'interaction avec le système  $\pi$  du diène prépondérant apparaît très faible. En revanche, nous pouvons constater que le groupement carbonyle fait partie intégrante des orbitales LUMO et plus précisément du système  $\pi$  du diénophile, expliquant ainsi la raison pour laquelle l'orbitale LUMO est plus impactée.

Pour résumer, dans les deux cas, les gaps énergétiques sont augmentés de 0,6 eV : de 4,3 et 3,9 eV pour les esters **(2)** et **(1)** à 4,9 et 4,4 eV pour les éthers **(36)** et **(37)**. Par conséquent, nous pouvons supposer que la mise en œuvre de la réaction de cycloaddition [4+2] sur les substrats éthers apparaît moins favorable et pourrait nécessiter des temps et/ou des températures de réaction plus élevés.

## II. Synthèse des éthers acétyléniques

En termes de synthèse, l'avantage du remplacement de la fonction ester par la fonction éther réside dans la conservation du réactif **(6)** dérivé de la vanilline et du nombre d'étapes de synthèse en comparaison avec la première stratégie visant à produire l'ester acétylénique.

Ainsi, par le biais d'une réaction de type Williamson, les éthers acétyléniques **(35)** et **(34)** ont été synthétisés avec, respectivement, 78 et 61% de rendement isolé en présence de bromure de propargyle (**Figure 112**).<sup>[179]</sup>

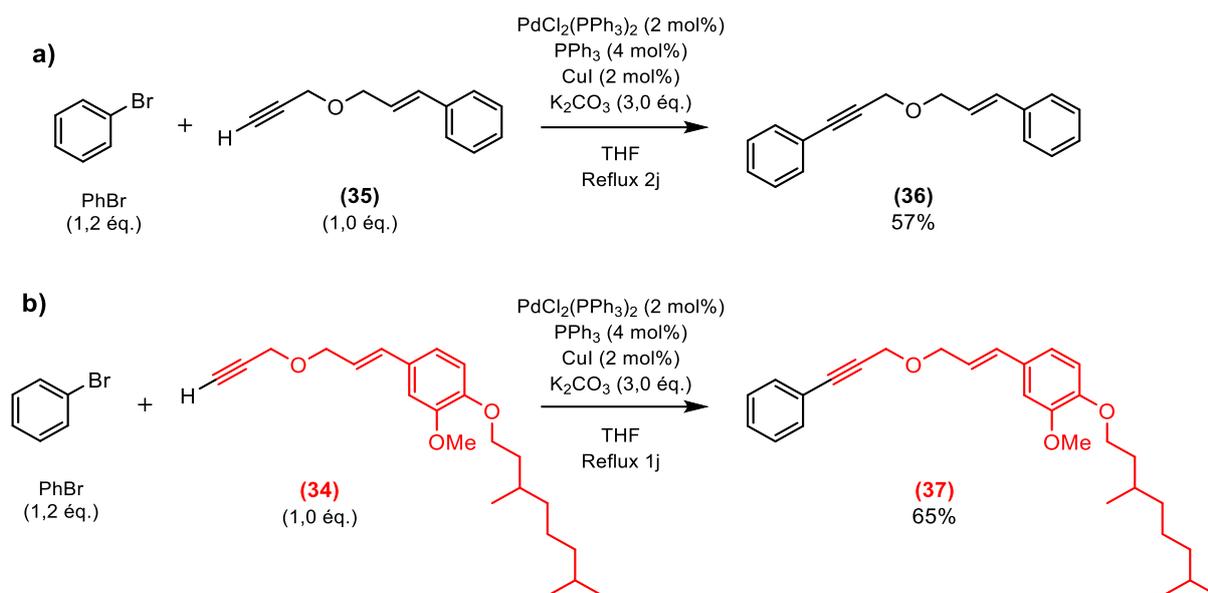


**Figure 112.** Schémas de synthèse de **a)** l'éther **(35)** et **b)** l'éther **(34)**.

## III. Couplage de Sonogashira en présence de bromobenzène

Les éthers acétyléniques **(34)** et **(35)** étant synthétisés, nous avons souhaité vérifier la possibilité de mettre en œuvre un couplage de Sonogashira en présence de bromobenzène (PhBr). Pour cela, nous nous sommes inspirés de conditions opératoires précédemment observées dans la littérature.<sup>[144]</sup> Malgré avoir employé l'iodobenzène lors des essais antérieurs lorsque nous utilisions les esters acétyléniques, nous avons choisi de mettre en œuvre le bromobenzène en tant qu'électrophile étant donné que les futurs motifs accepteurs ciblés sont des dérivés bromés.

Très rapidement et sans difficulté particulière nous avons pu obtenir les produits de couplage attendus **(36)** et **(37)** avec des rendements satisfaisants (**Figure 113**). En effet, l'emploi du  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  en présence de triphénylphosphine ( $\text{PPh}_3$ ) et d'iodure de cuivre (I) ( $\text{CuI}$ ) dans le THF avec  $\text{K}_2\text{CO}_3$  comme base a permis de synthétiser l'éther non-substitué **(36)** et l'éther dérivé de la vanilline **(37)** avec, respectivement, 57 et 65% de rendement en produit isolé.



**Figure 113.** Schémas de synthèse de **a)** l'éther **(36)** et **b)** l'éther **(37)**.

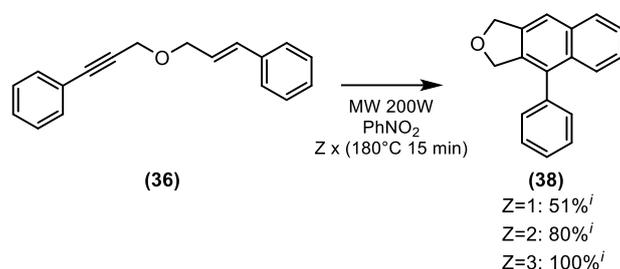
Notons qu'une différence de réactivité semble intervenir au cours du couplage d'après les temps de réaction nécessaires à la consommation du réactif limitant, l'alkyne vrai. Plus précisément, deux jours sont nécessaires pour la consommation de l'éther acétylénique **(35)** tandis qu'un seul jour suffisait pour la consommation du réactif **(34)**. Par conséquent, l'éther **(34)** apparaît comme un meilleur nucléophile et cela peut s'expliquer par la présence des effets électroniques donneurs d'électrons des substituants alcoyle et méthoxyle du phénylène.

#### IV. Vérification de la faisabilité de la réaction de Diels-Alder

D'après les calculs réalisés précédemment afin d'évaluer la faisabilité de la réaction de Diels-Alder, les éthers **(36)** et **(37)** devraient nécessiter des temps et/ou des températures plus élevées du fait de l'augmentation de l'écart énergétique entre les orbitales HOMO et LUMO impliquées dans la réaction de cycloaddition [4+2]. Néanmoins, d'après la littérature, cet écart paraît accessible expérimentalement puisque des exemples de réaction Diels-Alder sur des composés étherés sont décrits.<sup>[90,91,180]</sup>

Dans un objectif purement comparatif, l'éther **(36)**, le moins réactif, a d'abord été mis en œuvre dans les conditions opératoires identiques à celles établies lors de l'optimisation de ces conditions sous activation micro-ondes dans le nitrobenzène ( $\text{PhNO}_2$ ) : 200W 180°C 15min (**Figure 114**).

Pour rappel, avec ces conditions, la totalité des esters était complètement convertie en produit de Diels-Alder aromatisé.<sup>[181-183]</sup> La réaction étant sélective vis-à-vis du produit aromatisé **(38)**, la conversion du réactif **(36)** a pu être suivie par spectroscopie RMN du proton.



**Figure 114.** Conversion du réactif **(36)** en produit aromatisé **(38)** en fonction du nombre de répétitions *Z* des conditions expérimentales. <sup>i</sup>déterminées par RMN <sup>1</sup>H.

Pour *Z*=1, seul 51% du réactif étheré **(36)** était converti, confirmant ainsi les résultats obtenus précédemment par l'approche théorique. Deux répétitions supplémentaires, soit 45 min, ont été nécessaires afin de convertir la totalité du réactif en produit aromatisé **(38)**.

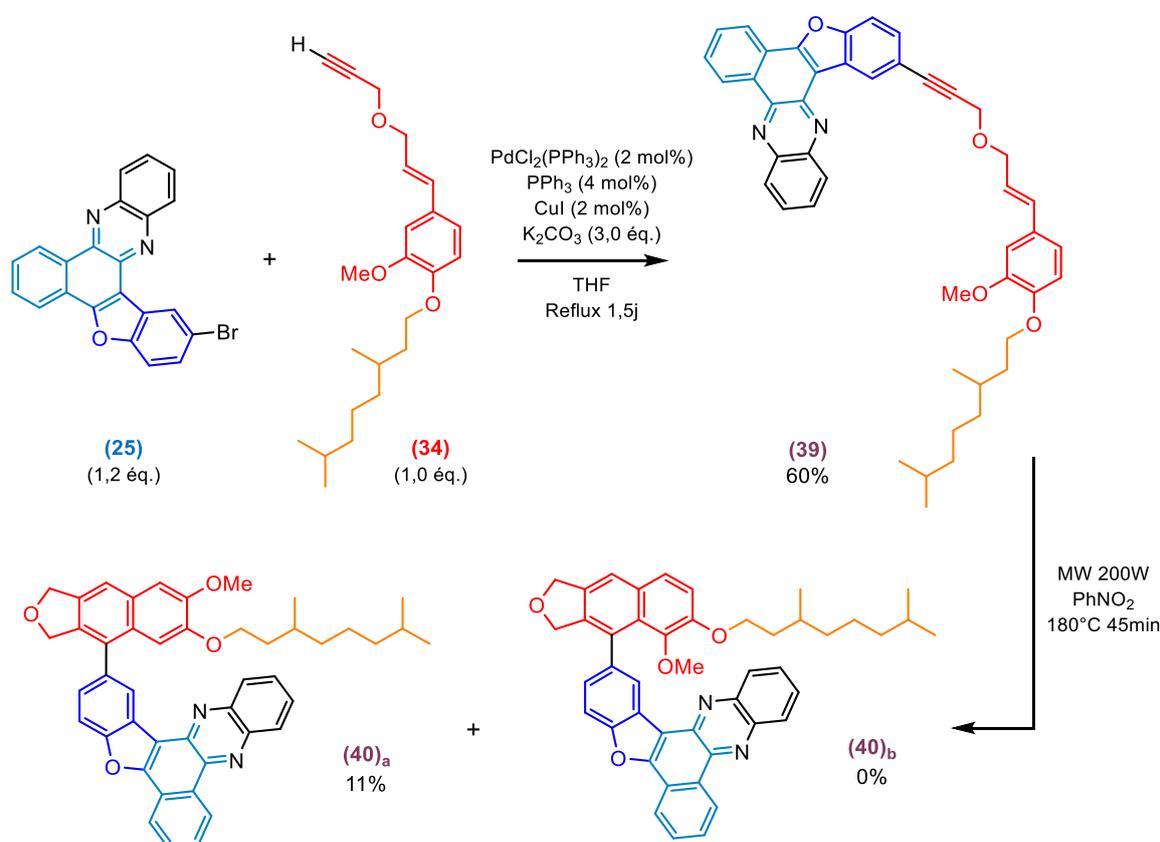
Après purification et recristallisation, seulement 18% du produit **(38)** ont pu être isolés à l'issue de cette réaction sélective. Ce faible rendement peut s'expliquer par les difficultés rencontrées au cours de l'élimination de PhNO<sub>2</sub> du milieu réactionnel et de l'étape de recristallisation, qui ne s'est pas révélée efficace dans le sens où le produit semble, d'après des observations visuelles, bien moins cristallin que son homologue possédant le carbonyle. Cependant, la quantité était suffisante pour l'identification, appuyée par la littérature,<sup>[184]</sup> des nouveaux signaux caractéristiques des protons du CH<sub>2</sub> remplaçant le groupement carbonyle.

## E. Synthèse des motifs **Donneur-Accepteur (D-A)**

Le succès de la mise en œuvre du couplage de Sonogashira entre l'éther acétylénique biosourcé **(34)** et le bromobenzène nous permet d'envisager l'utilisation de motifs accepteurs d'électrons. Plus généralement, bien qu'une légère modification du réactif acétylénique ait dû être faite, la synthèse de motifs **D-A** tels que nous les avons imaginés est envisageable.

## I. Molécule cible biosourcée

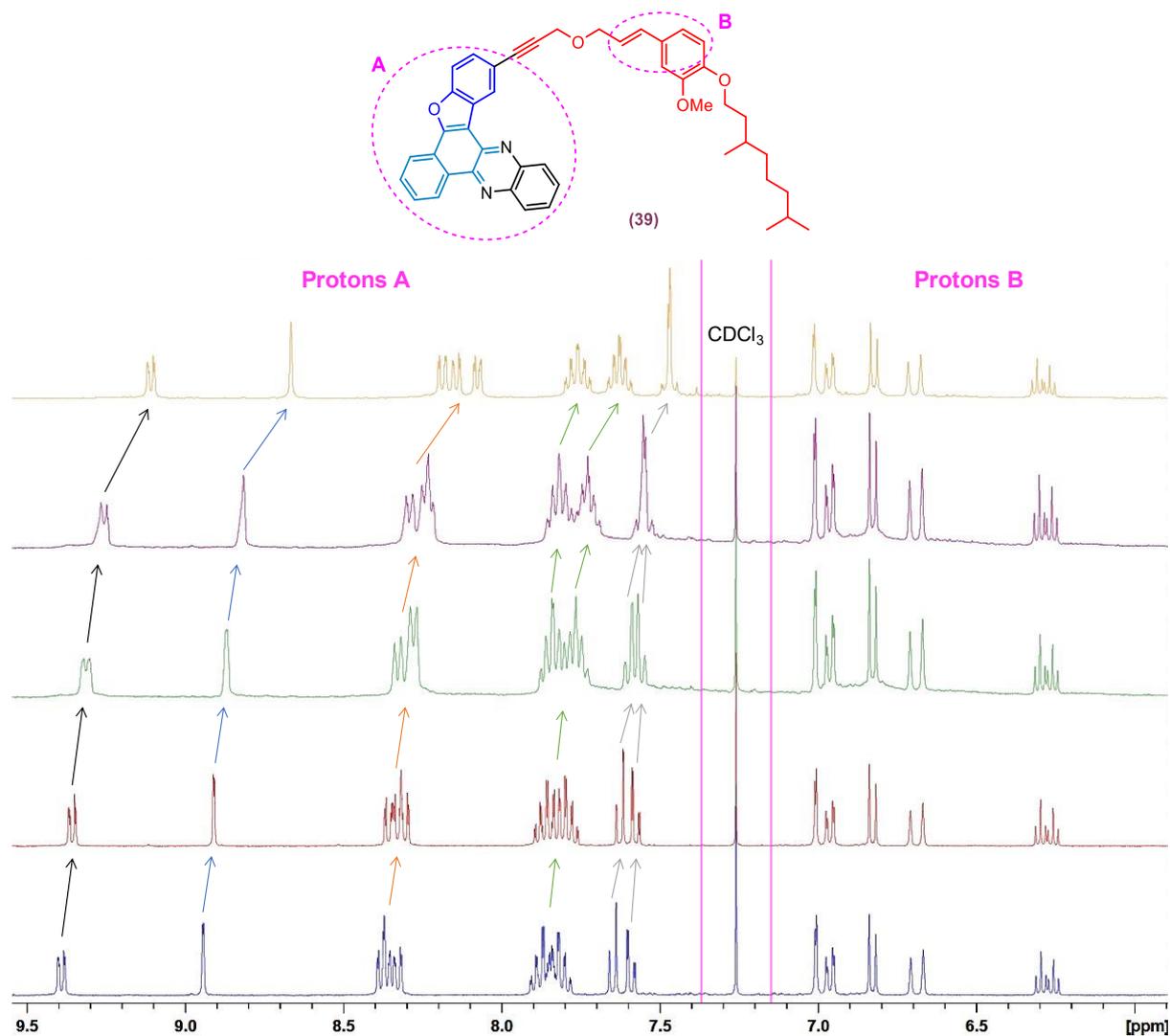
Pour rappel, le motif accepteur d'électrons ciblé est la molécule biosourcée **(25)** synthétisée précédemment. Sa mise en œuvre dans le couplage de Sonogashira en présence de l'éther **(34)** a permis d'obtenir l'éther cible **(39)** avec 60% de rendement isolé (**Figure 115**). Pour des raisons de taille relative et de vitesse de diffusion des substrats considérés, cette réaction de couplage de Sonogashira conduite à reflux dans le THF est beaucoup plus lente que celle impliquant le bromobenzène en tant qu'électrophile, réaction qui nécessitait un jour de transformation. En effet, **(25)** qui est beaucoup plus complexe, est complètement converti en produit attendu au bout d'un jour et demi, toutes choses égales par ailleurs.



**Figure 115.** Schéma de synthèse l'éther **(39)** et des motifs biosourcés **D-A** cibles **(40)<sub>a</sub>** et **(40)<sub>b</sub>**.

Notons que la caractérisation de l'éther cible **(39)**, et notamment l'analyse de plusieurs de ses spectres RMN <sup>1</sup>H, nous a permis de mettre en évidence l'évolution des déplacements chimiques des signaux des protons aromatiques du groupe **A** correspondant à l'unité acceptrice d'électrons, la phénazine (**Figure 116**). Plus précisément, les spectres ont été réalisés à partir du même tube soumis, dans une démarche purement qualitative, à des températures et des temps de repos variables.

La réalisation d'analyses RMN en température, entre  $-50^{\circ}\text{C}$  et  $100^{\circ}\text{C}$  par exemple, devrait permettre de tirer, ou non, des conclusions plus précises.

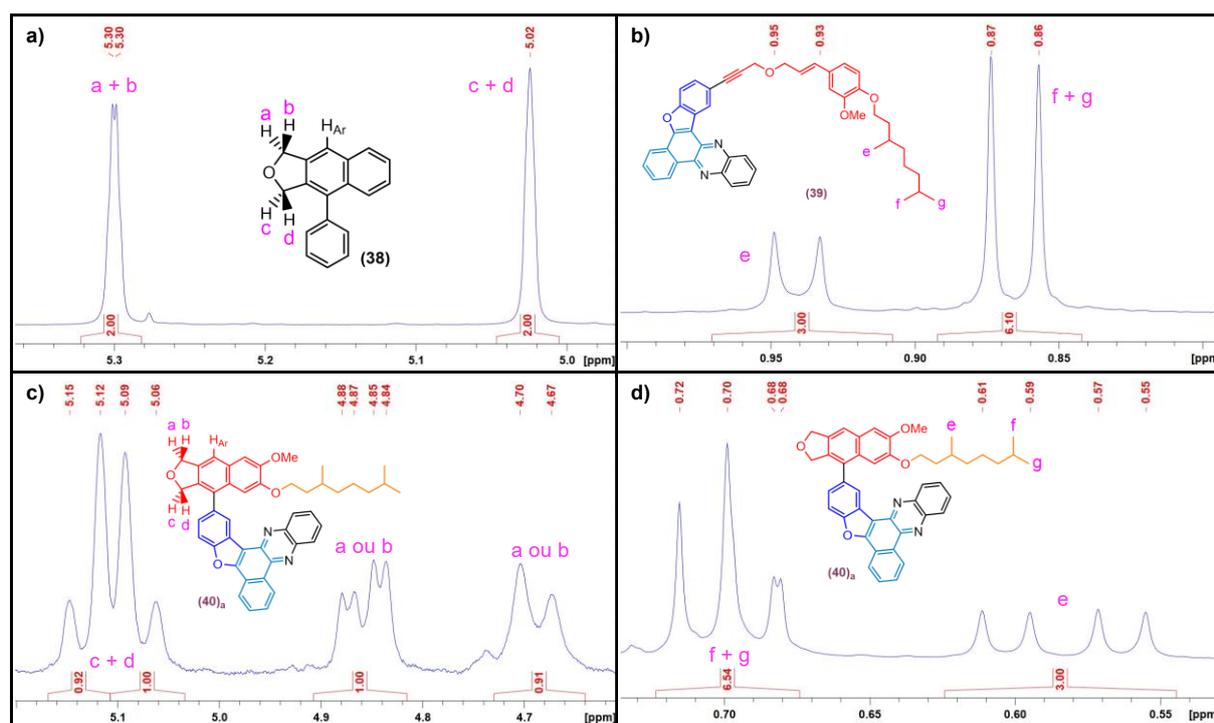


**Figure 116.** Spectres RMN  $^1\text{H}$  de l'éther (39), réalisés à des temps d'intervalles et températures variables dans une démarche purement qualitative. Les flèches indiquent l'évolution du déplacement chimique des signaux correspondants aux protons aromatiques A de la phénazine.

Après avoir isolé et caractérisé l'éther (39), la réalisation de la réaction de Diels-Alder et de l'aromatization subséquente en une seule étape dans  $\text{PhNO}_2$  sous activation micro-ondes, n'a permis d'obtenir qu'une faible fraction de quelques milligrammes de ce que nous pensons être l'isomère (40)<sub>a</sub>. En effet, bien que le suivi réactionnel par CCM indiquait la complète consommation de l'éther (39), plusieurs tâches étaient révélées alors que nous n'attendions que les deux isomères (40)<sub>a</sub> et (40)<sub>b</sub>.

Ainsi, la purification de ce produit de réaction qui portait sur une petite quantité a été très difficile : elle n'a pas pu être optimisée et nous avons cherché à repérer et à identifier les composés attendus dans les différentes fractions recueillies par la mise œuvre d'analyses par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ .

En s'appuyant notamment sur la forme des signaux des protons des deux  $\text{CH}_2$  du cycle oxygéné et des trois  $\text{CH}_3$  de la chaîne alcoyle, nous avons pu remarquer qu'elles n'étaient pas habituelles (**Figure 117**). En effet, dans le produit aromatisé (**38**), les deux signaux correspondant aux protons des  $\text{CH}_2$  sont des singulets distincts dont l'intégration est bien égale à deux, avec une particularité concernant le signal des protons **a** et **b** à 5,30 ppm causée par la présence d'un couplage avec  $\text{H}_{\text{Ar}}$  (**Figure 117a**). Dans le cas du motif **D-A** biosourcé (**40**)<sub>a</sub>, ces deux signaux se différencient en quatre doublets car les protons des  $\text{CH}_2$  ne sont pas équivalents (**Figure 117c**). Le doublet de doublets à 4,86 ppm s'explique par la présence du couplage avec  $\text{H}_{\text{Ar}}$ .

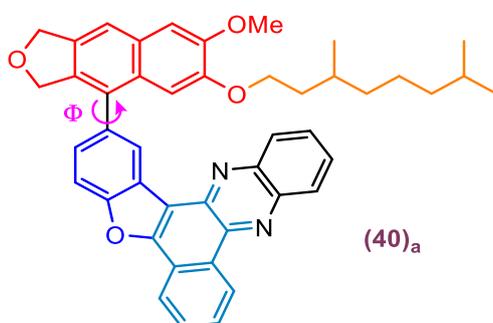


**Figure 117.** Spectres RMN  $^1\text{H}$ . **a)**  $\text{CH}_2$  du cycle oxygéné de (**38**). **b)**  $\text{CH}_3$  de la chaîne alcoyle de (**39**). **c)**  $\text{CH}_2$  du cycle oxygéné de (**40**)<sub>a</sub>. **d)**  $\text{CH}_3$  de la chaîne alcoyle de (**40**)<sub>a</sub>.

D'un autre côté, les signaux des trois  $\text{CH}_3$  de la chaîne alcoyle sont habituellement décrits par deux doublets, l'un pour le groupement méthyle de la chaîne (**e**) et l'autre pour les deux groupements méthyles en bout de chaîne (**f+g**) tel que le démontre le spectre RMN  $^1\text{H}$  issu de l'éther (**39**) (**Figure 117b**).

Cependant, l'analyse du spectre de l'isomère **(39)<sub>a</sub>** suppose que les trois protons du groupement méthyle **e** ne sont pas équivalents car le doublet semble s'être dédoublé (**Figure 117d**). Un phénomène similaire apparaît pour les signaux des protons **f** et **g** qui résonnent à 0,70 ppm.

En s'appuyant sur les observations issues des spectres RMN <sup>1</sup>H, nous pouvons émettre l'hypothèse que la non-équivalence des protons se justifie par une occupation particulière et quasi unique des groupements dans l'espace, ce qui revient à supposer l'existence d'une conformation préférentielle. Etant donné que dans l'isomère **(40)<sub>a</sub>** la phénazine est un groupement très encombrant, nous pouvons soupçonner que cette conformation préférentielle peut être causée par une libre rotation rendue plus difficile autour de l'angle dièdre  $\Phi$  de la liaison C-C séparant les unités **D** et **A** (**Figure 118**).



**Figure 118.** Motif biosourcé **D-A** **(40)<sub>a</sub>**.

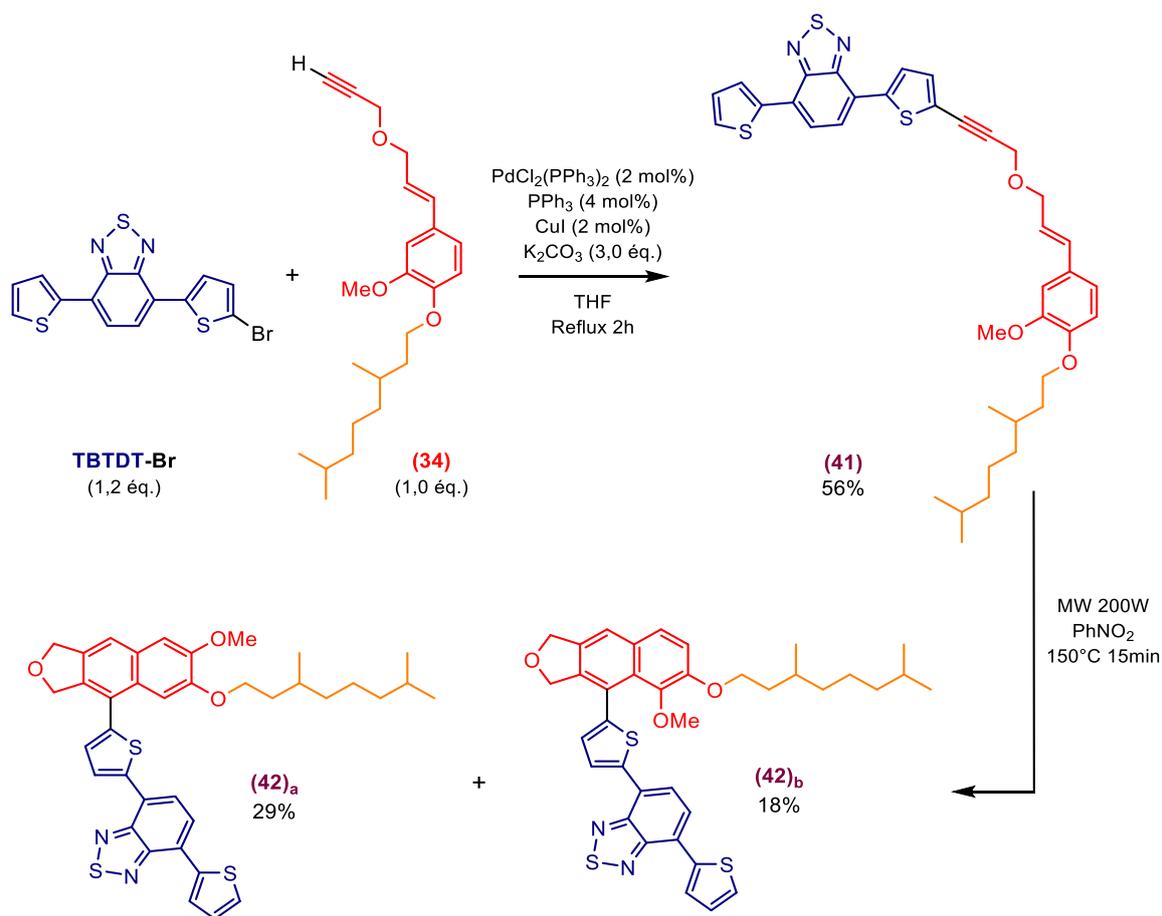
En somme, l'objectif concernant la synthèse du motif biosourcé **D-A** cible à plus de 70% semble avoir été atteint en dépit de précisions complémentaires qu'il faudra apporter.

Néanmoins, d'après les difficultés rencontrées lors de la purification de ce motif, nous avons souhaité explorer la réaction de création de l'enchaînement **D-A** en utilisant un autre motif accepteur disponible au laboratoire.

## II. Le TBTDT comme motif accepteur

Au-delà du fait qu'il soit disponible, le motif Thiophène-Benzothiadiazole-Thiophène (**TBTDT**), et plus précisément l'unité 2,1,3-benzothiadiazole centrale, est reconnue pour ses propriétés acceptrices d'électrons.<sup>[185-187]</sup> D'après les calculs réalisés, en comparaison avec la pyrazine **(25)** biosourcée, le motif **TBTDT** devrait être un meilleur motif accepteur dans la mesure où son orbitale LUMO est abaissée de 0,3 eV (**Annexe 2, Page 159**).

La mise en œuvre du couplage de Sonogashira entre **TBTD**-Br et l'alcyne (**34**) a permis de synthétiser l'éther (**41**) avec 56% de rendement isolé (**Figure 119**). Notons que 2h de temps sont nécessaires à la réaction tandis qu'il faut 1,5j lorsque l'électrophile était la phénazine biosourcée (**25**). Cette observation semble confirmer le caractère plus électrophile du carbone de la liaison C-Br motif **TBTD**-Br qui est impliqué dans le couplage de Sonogashira.

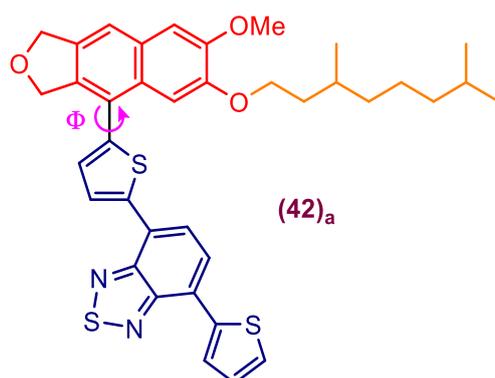


**Figure 119.** Schéma de synthèse de l'éther (**41**) et des motifs **D-A** cibles (**42**)<sub>a</sub> et (**42**)<sub>b</sub>.

Après sa caractérisation, l'éther (**41**) a été placé en solution dans le nitrobenzène et soumis à 150°C pendant 15min sous activation micro-ondes. L'utilisation d'une température et d'un temps de réaction plus faible en comparaison avec la précédente synthèse des isomères (**40**)<sub>a</sub> et (**40**)<sub>b</sub>, semble corroborer le caractère plus accepteur d'électrons de l'unité **TBTD** qui doit abaisser le niveau énergétique de l'orbitale moléculaire localisée sur le diénophile et, par conséquent, rendre d'autant plus favorable la réaction de cycloaddition [4+2].

Cela est conforté, d'après la modélisation, par une différence de gap énergétique d'1 eV entre les orbitales moléculaires impliquées dans les réactions de réaction de cycloaddition [4+2] pour les éthers **(39)** et **(41)** :  $\Delta E=5,0$  eV pour **(30)** contre 4,0 eV pour **(41)** (**Annexe 3, Page 159**).

Les isomères résultants **(42)<sub>a</sub>** et **(42)<sub>b</sub>** ont pu être isolés avec, respectivement, 29 et 18% de rendement isolé. Plus précisément, en se basant sur les analyses par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$ , nous ne pouvons que fortement supposer que les 18% isolés correspondent à l'isomère **(42)<sub>b</sub>**, étant donné la présence de nombreux signaux parasites. En revanche, les 29% de l'isomère **(42)<sub>a</sub>** présentent une pureté relativement élevée qui nous a permis de réaliser des analyses de spectroscopie RMN bidimensionnelle et de confirmer sa structure. Cette fois, les signaux caractéristiques des  $\text{CH}_2$  du cycle oxygéné et des  $\text{CH}_3$  de la chaîne alcoyle possèdent des formes habituelles, démontrant que ces protons ne perdent pas leur équivalence, ce qui suggère une libre rotation autour de l'angle dièdre  $\Phi$  (**Figure 120**).



**Figure 120.** Motif **D-A** **(42)<sub>a</sub>**.

Finalement, la synthèse de motifs **D-A** tels que l'isomère biosourcée **(40)<sub>a</sub>** et l'isomère **(42)<sub>a</sub>**, nous permet d'envisager l'étude des propriétés optoélectroniques recherchées dans le cadre de la **fluorescence retardée activée thermiquement (TADF)**.

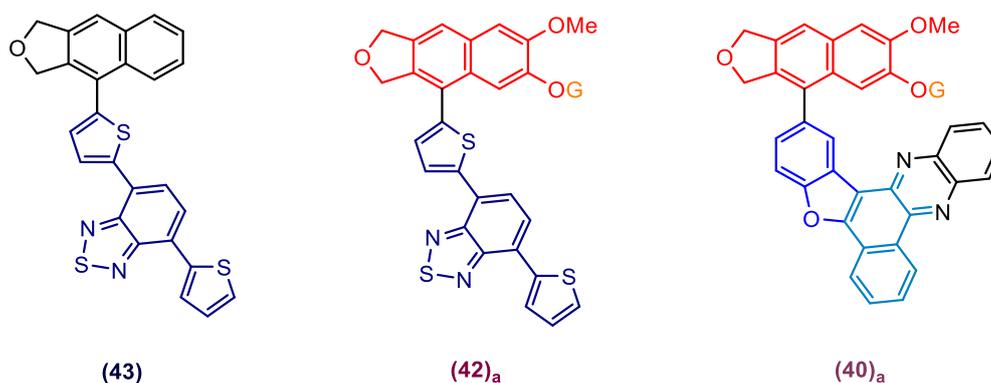
## F. Propriétés optoélectroniques

L'évaluation des propriétés optoélectroniques des enchaînements finaux donneur-accepteur (**D-A**) n'a pu se faire qu'en toute fin de ce travail, en particulier après avoir démontré comment créer le lien entre ces deux sous-structures. Après avoir pris la décision d'élaborer le motif **D** à partir d'un précurseur éther et non plus ester, il a ensuite fallu isoler les composés cibles pour en évaluer les propriétés physico-chimiques, étape qui, en fonction des motifs, a réservé des difficultés pas encore complètement résolues selon les cas.

Ces deux éléments justifient que l'évaluation des propriétés physico-chimiques des motifs **D-A** élaborés ne représente, dans ce travail que le début de l'étude, qui sera poursuivie par la suite.

Mettre en évidence des propriétés de TADF des enchaînements **D-A** nécessite de collaborer avec des chercheurs spectroscopistes spécialistes de cet aspect des propriétés d'émission. Ainsi, dans le cadre de ce travail, nous avons seulement procédé aux premières évaluations d'absorption et de fluorescence, complétées par des travaux de modélisation préliminaires pour tenter de remonter aux propriétés de TADF recherchées.

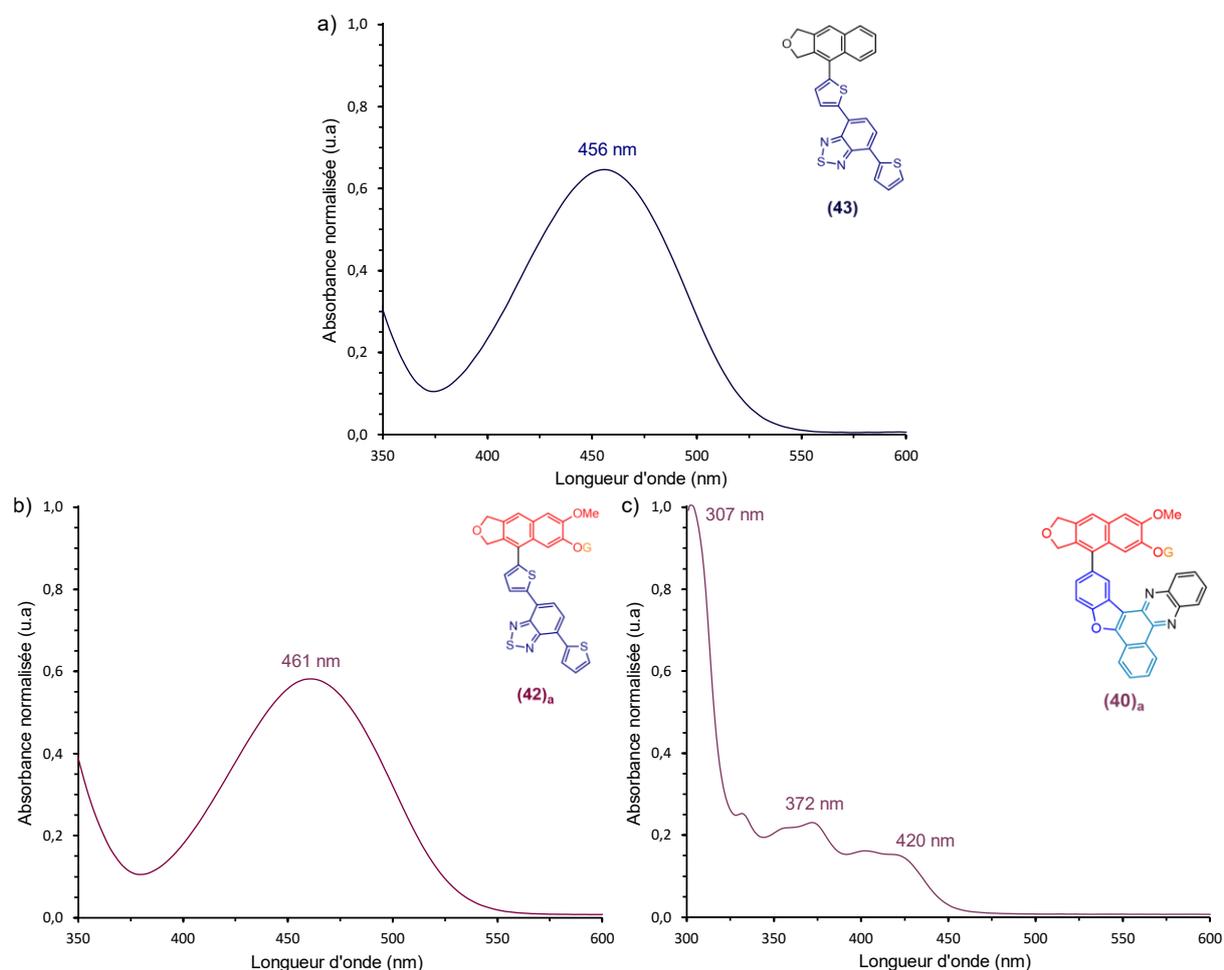
Au cours de cette étude des propriétés optoélectroniques, le composé **(43)** a également été synthétisé en tant que système intermédiaire permettant d'étudier l'évolution des propriétés entre les motifs **D-A** d'intérêt **(42)<sub>a</sub>** et **(40)<sub>a</sub>** (**Figure 121**).



**Figure 121.** Composés pris en compte dans l'étude des propriétés optoélectroniques.

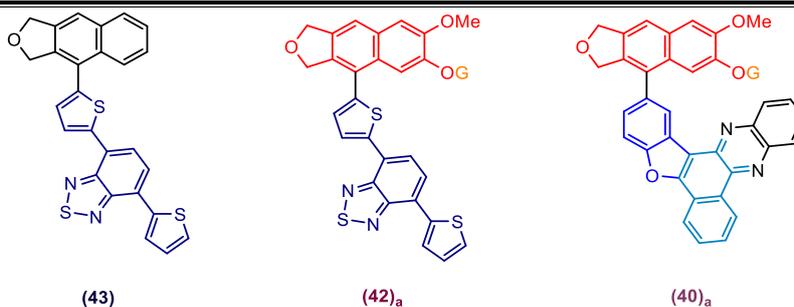
## I. Spectroscopie d'absorption dans l'UV-Visible

L'enregistrement des spectres d'absorption UV-Visible expérimentaux des composés **(43)**, **(42)<sub>a</sub>** et **(40)<sub>a</sub>** a été réalisé à partir de solutions préparées à  $10^{-5}$  M dans le chloroforme à une température de 22°C (**Figure 122**).



**Figure 122.** Spectres d'absorption de **(43)**, **(42)<sub>a</sub>** et **(40)<sub>a</sub>** en solution dans le chloroforme.

Bien que dans le cadre d'applications OLED le stimuli soit d'origine électrique, l'obtention de ces spectres UV-Vis consistent en une première évaluation qualitative des propriétés optoélectroniques de nos composés en fonction des motif donneurs et accepteurs d'électrons (**Tableau 15**). Par exemple, la comparaison des  $\lambda_{\max}^{\text{exp}}$  de **(43)** et **(42)<sub>a</sub>**, respectivement 456 et 461 nm, ne présente qu'une faible différence de 5 nm alors que le coefficient d'absorption molaire  $\epsilon$  a plus que doublé, passant de  $9,4 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  pour **(43)**, à  $20,9 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$  pour **(42)<sub>a</sub>**. Ainsi, la présence des groupements méthoxyle et alcoxyle semble exercer une influence majeure sur l'amélioration du coefficient d'absorption molaire plutôt que sur la longueur d'onde d'absorption.



ABSORPTION	Expérimentale			Théorique <sup>i</sup>		Ecart $\lambda_{\max}^{\text{exp}} - \lambda_{\max}^{\text{th}}$ (nm)
	Molécule	$\lambda_{\max}^{\text{exp}}$ (nm)	$\epsilon$ (.10 <sup>3</sup> M <sup>-1</sup> .cm <sup>-1</sup> )	$\lambda_{\max}^{\text{th}}$ (nm)	Force d'oscillateur	
(43)	456	9,4	419	0,586	H>L (0,677) H-1>L (-0,159)	37
(42) <sub>a</sub>	461	20,9	420	0,600	H>L (0,686) H-1>L (-0,127)	41
(40) <sub>a</sub>	420	5,3	353	0,147	H>L (0,135) H-1>L (0,666)	67

**Tableau 15.** Propriétés optiques d'absorption, expérimentales et théoriques, de (43), (42)<sub>a</sub> et (40)<sub>a</sub> en solution dans chloroforme. <sup>i</sup>déterminée au niveau de théorie CAM-B3LYP/6-311G\*\*. <sup>ii</sup>H pour HOMO et L pour LUMO ; f correspond à la force d'oscillateur.

Aussi, l'influence du motif accepteur peut être étudiée en comparant les résultats obtenus pour les composés (43) et (40)<sub>a</sub>. En effet, la présence de la phénazine (25) en lieu et place de motif TBTDT abaisse  $\lambda_{\max}^{\text{exp}}$  à 420 nm ainsi que  $\epsilon$  à 5,3.10<sup>3</sup> M<sup>-1</sup>.cm<sup>-1</sup>.

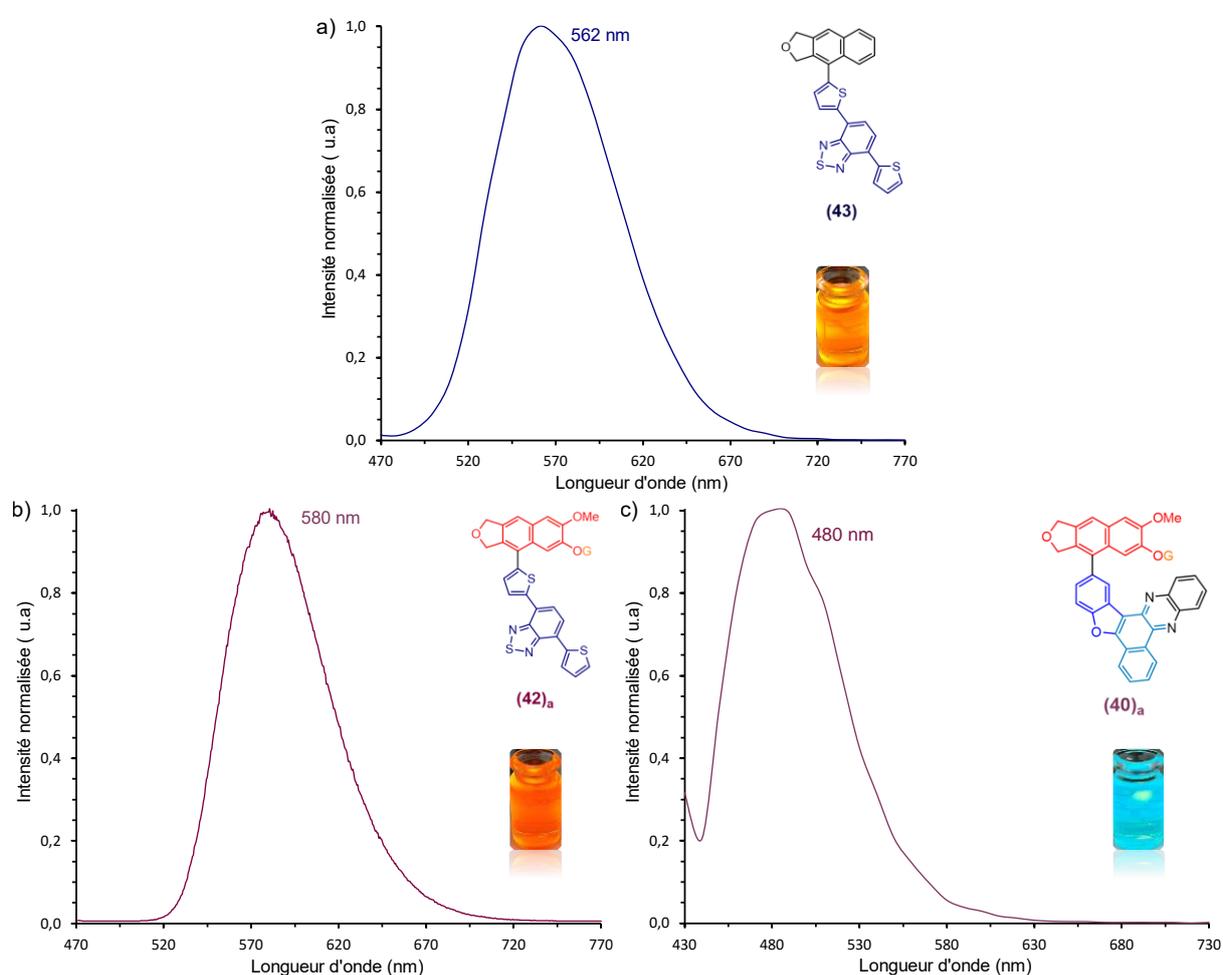
Additionnée à l'obtention des spectres expérimentaux, la mise en œuvre de calculs utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité dépendante du temps (TDDFT) permet d'accéder aux spectres théoriques de ces composés (Annexe 4, Page 160). D'après le signe positif de l'écart entre les valeurs théorique et expérimentale de  $\lambda_{\max}$  pour chacun des composés, nous pouvons remarquer une sous-estimation générale des valeurs théoriques.

Plus précisément, dans le cadre des composés (43) et (42)<sub>a</sub>, les valeurs de  $\lambda_{\max}^{\text{th}}$  calculées à 419 et 420 nm sont respectivement inférieures de 37 et 41 nm par rapport aux valeurs expérimentales  $\lambda_{\max}^{\text{exp}}$  établies à 456 et 461 nm, écart classiquement observé. Malgré cet écart, la modélisation semble corrélérer l'absence de l'influence de la modification du motif donneur entre les composés (43) et (42)<sub>a</sub> sur l'évolution des  $\lambda_{\max}^{\text{th}}$  respectifs, puisque pour ces substrats, la différence des  $\lambda_{\max}^{\text{th}}$  est égale à 1 nm contre 5 nm pour les valeurs expérimentales.

En ce qui concerne le composé **(40)<sub>a</sub>**, l'écart de 67 nm entre les valeurs théorique et expérimentale de  $\lambda_{\text{max}}$  est plus significatif tandis que la valeur de la force d'oscillateur semble retranscrire le faible coefficient d'absorption molaire obtenu.

## II. Spectroscopie de fluorescence

L'enregistrement des spectres d'émission a été réalisé à partir des solutions préparées pour l'obtention des spectres UV-Visible (**Figure 123**). Comme le témoignent les images des solutions soumises à un rayonnement ultraviolet (395 nm), les composés **(42)** et **(42)<sub>a</sub>** émettent dans l'orange tandis que le composé biosourcé **(40)<sub>a</sub>** émet dans le bleu.



**Figure 123.** Spectres d'émission de **(43)**, **(42)<sub>a</sub>** et **(40)<sub>a</sub>** en solution dans le chloroforme.

Dans le cadre de ces enregistrements, chacun des composés a été porté à l'état excité en étant exposé à un rayonnement électromagnétique ( $\lambda_{\text{exc}}$ ) correspondant à la longueur d'onde d'absorption  $\lambda_{\text{max}}^{\text{exp}}$  définie précédemment.

Ainsi, les données expérimentales ont pu être obtenues tandis que la modélisation a également été utilisée dans une démarche comparative (**Tableau 16**).

Premièrement, alors que les  $\lambda_{\text{exc}}$  sont similaires dans le cadre de **(42)** et **(42)<sub>a</sub>**, respectivement 456 et 461 nm, leur  $\lambda_{\text{em}}^{\text{exp}}$  associée présente une différence de 18 nm : 562 pour **(43)** contre 580 pour **(42)<sub>a</sub>**. La seule modification entre ces deux composés étant le motif donneur, nous pouvons invoquer une influence de celui-ci sans pour autant le confirmer. Deuxièmement, le remplacement du motif **TBTD** par la phénazine **(25)** abaisse la longueur d'onde d'émission  $\lambda_{\text{em}}^{\text{exp}}$  à 480 nm, démontrant ainsi l'influence de cette modification.

FLUORESCENCE				
Molécule	Expérimentale		Théorique <sup>i</sup>	Ecart
	$\lambda_{\text{exc}}$ (nm)	$\lambda_{\text{em}}^{\text{exp}}$ (nm)	$\lambda_{\text{em}}^{\text{th}}$ (nm)	$\lambda_{\text{em}}^{\text{exp}} - \lambda_{\text{em}}^{\text{th}}$ (nm)
<b>(43)</b>	456	562	551	11
<b>(42)<sub>a</sub></b>	461	580	554	26
<b>(40)<sub>a</sub></b>	420	480	414	66

**Tableau 16.** Propriétés optiques de fluorescence, expérimentales et théoriques, de **(43)**, **(42)<sub>a</sub>** et **(40)<sub>a</sub>** en solution dans chloroforme. <sup>i</sup>déterminée au niveau de théorie CAM-B3LYP/6-311G\*\*.

La comparaison des  $\lambda_{\text{em}}^{\text{exp}}$  avec les  $\lambda_{\text{em}}^{\text{th}}$  obtenues à travers les travaux de modélisation permet de mettre en évidence une sous-estimation générale des valeurs calculées par rapport aux valeurs expérimentales. Plus précisément, concernant les composés **(43)** et **(42)<sub>a</sub>**, les valeurs des  $\lambda_{\text{em}}^{\text{th}}$  calculées présentent une précision relativement correcte vis-à-vis de l'expérience, notamment dans le cas du composé **(43)** avec 11 nm de différence seulement.<sup>[188]</sup>

Finalement, l'enregistrement des spectres d'absorption et de fluorescence pour la caractérisation des propriétés optiques des motifs **D-A** élaborés ne représentent qu'une première évaluation. Comme il a été énoncé précédemment, l'accès aux données expérimentales concernant l'existence d'éventuelles propriétés de TADF n'a, pour le moment, pas pu être réalisé. Néanmoins, la mise en œuvre de travaux de modélisation préliminaires offre la possibilité d'acquies des informations utiles à l'évaluation de ces propriétés de TADF.

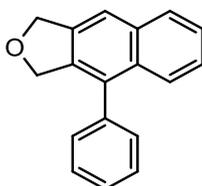
### III. Approche théorique pour l'évaluation de la propriété de TADF

Malgré l'absence de données expérimentales, définissant ces travaux de modélisation comme une première évaluation qualitative, l'application de ces travaux à plusieurs systèmes moléculaires nous permet, dans une démarche comparative, d'apprécier l'influence des motifs donneurs et accepteurs employés sur les propriétés optoélectroniques des motifs **D-A** finaux.

Pour rappel, dans le cadre des propriétés de TADF, l'amélioration de la compréhension des phénomènes en présence a permis d'établir des directives pour la conception efficace de systèmes moléculaires de type **D-A** visant ces propriétés :

- Contrainte géométrique entre **D** et **A** (angle dièdre, centre spiro, ...),
- HOMO et LUMO respectivement localisées sur les motifs **D** et **A**,
- $\Delta E_{\text{sys}}$ , c'est-à-dire l'écart entre les états excités  $S_1$  et  $T_1$ , de l'ordre de 0,1 eV.<sup>[8]</sup>

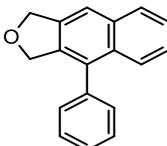
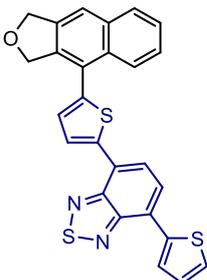
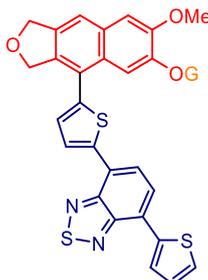
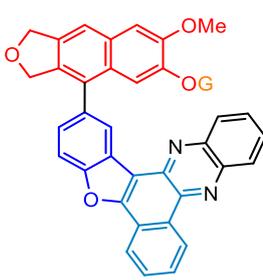
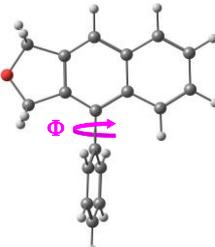
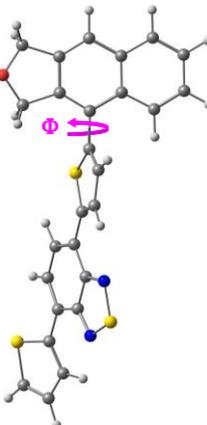
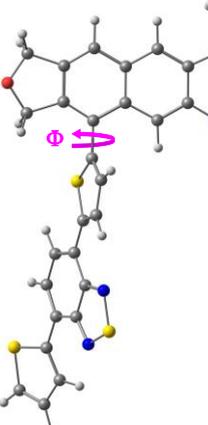
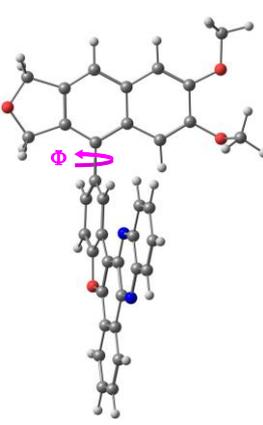
Ainsi, ces trois points vont être développés en incluant la molécule **(38)** en tant que molécule de référence ne possédant pas de substituants méthoxyle et alcoxyle sur le motif **D** et présentant un groupement phényle en lieu et place du motif **A** (**Figure 124**).



**Figure 124.** Rappel de la molécule **(38)**.

## 1. Evaluation de la contrainte géométrique

Dans notre cas, étant donné que les motifs donneurs et accepteurs des motifs **D-A** finaux sont séparés par une liaison simple, l'évaluation de la contrainte géométrique entre **D** et **A** revient à accéder à la valeur de l'angle dièdre  $\Phi$  autour de cette liaison simple, par la mise en œuvre du calcul d'optimisation de chacun des composés (**Tableau 17**).

Molécules				
	(38)	(43)	(42) <sub>a</sub>	(39) <sub>a</sub>
				
Structure optimisée				
Angle dièdre $\Phi$	70°	69°	71°	68°

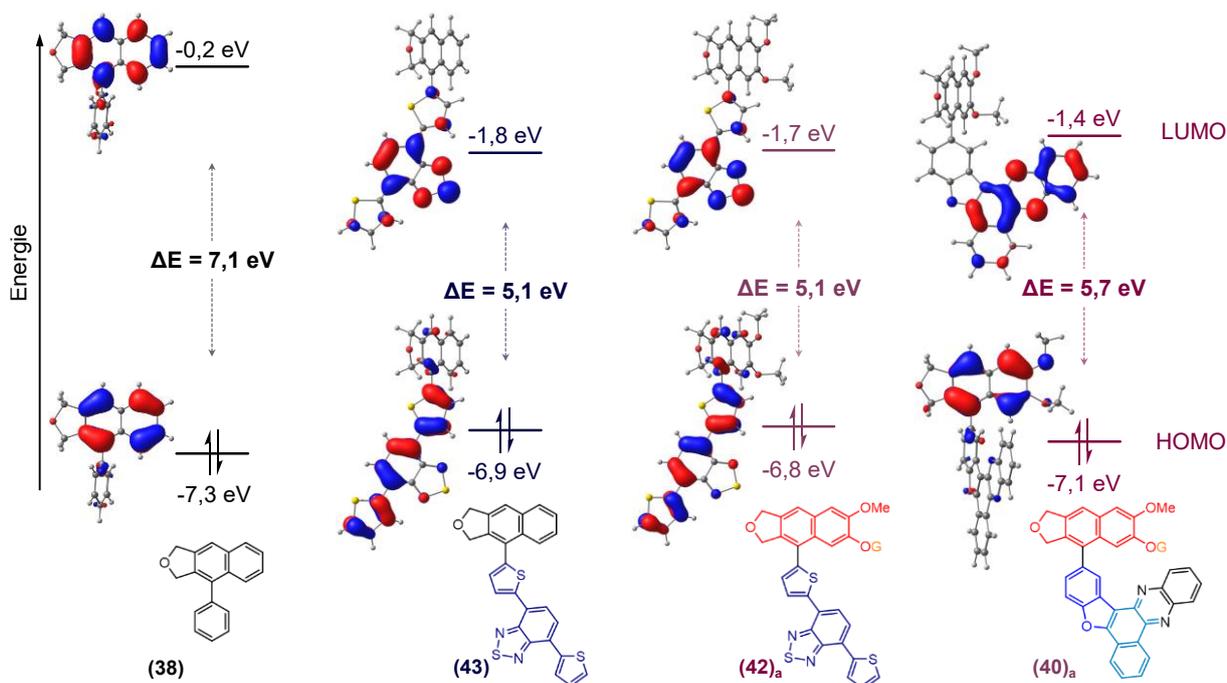
**Tableau 17.** Angle dièdre  $\Phi$  calculé pour les composés **(38)**, **(43)**, **(42)<sub>a</sub>** et **(40)<sub>a</sub>**, déterminées au niveau de théorie CAM-B3LYP/6-311G\*\*.

D'après les valeurs calculées des angles dièdres  $\Phi$ , comprises entre 68° et 71°, nous pouvons confirmer l'existence de la contrainte stérique recherchée entre les motifs donneurs et accepteurs. Par ailleurs, au regard de l'évolution des valeurs de  $\Phi$  en fonction des motifs **D** et **A** composant les différentes molécules, aucune influence ne semble intervenir étant donné que les variations de l'angle dièdre, de l'ordre du degré, ne sont pas significatives.

Pour rappel, l'objectif de cette contrainte géométrique vise à empêcher le recouvrement spatial des orbitales moléculaires frontières, HOMO et LUMO, des motifs **D-A** finaux.

## 2. Localisation des orbitales moléculaires frontières

En effet, additionné à la contrainte géométrique, c'est l'emploi de motifs donneur **D** et accepteur **A** d'électrons qui devrait d'autant plus favoriser, respectivement, la localisation des orbitales moléculaires frontières, HOMO et LUMO, sur **D** et **A**. Ainsi, la conduite de travaux de modélisation a permis d'accéder à la forme et aux niveaux énergétiques des HOMO et LUMO pour chacun des composés **(38)**, **(43)**, **(41)<sub>a</sub>** et **(39)<sub>a</sub>** (**Figure 125**).



**Figure 125.** Positions énergétiques<sup>1</sup> et tracés des orbitales moléculaires frontières des composés **(38)**, **(43)**, **(42)<sub>a</sub>** et **(40)<sub>a</sub>**. <sup>1</sup>déterminées au niveau de théorie CAM-B3LYP/6-311G\*\*.

D'un point de vue de la localisation des orbitales frontières, le cas du composé « neutre » **(38)** démontre bien que l'absence de groupements donneur et accepteur d'électrons favorise le schéma classique d'une molécule  $\pi$ -conjuguée, dont les HOMO et LUMO correspondent respectivement aux orbitales  $\pi$  (liante) et  $\pi^*$  (anti-liantes) localisées sur la partie de la molécule possédant la conjugaison la plus étendue, c'est-à-dire la partie aromatique de type naphthalène puisque le cycle à cinq chaînons oxygéné n'intervient pas dans cette conjugaison.

En ce qui concerne les composés **(43)** et **(42)<sub>a</sub>**, composés du motif **TBTD** en tant que motif accepteur **A**, nous pouvons remarquer que les orbitales moléculaires frontières sont toutes les deux localisées sur la partie **TBTD** et, par conséquent, se recouvrent. D'un côté, l'objectif visant à favoriser la localisation de la LUMO sur le motif accepteur était rempli puisque l'orbitale  $\pi^*$  du **TBTD** est plus basse en énergie que la LUMO du composé **(38)** :  $-1,8 \text{ eV}$  vs  $-0,2 \text{ eV}$ .

D'un autre côté, l'orbitale  $\pi$  de **TBTDT**, dont le niveau d'énergie est calculé à **-6,9 eV**, apparaît plus haute en énergie que l'orbitale HOMO du composé **(38)**, située à **-7,3 eV** ; cela explique la diminution du gap HOMO/LUMO (LUMO très stabilisée) à l'échelle du composé **(43)**.

Etant donné que dans le cadre du composé **(42)<sub>a</sub>**, les orbitales moléculaires frontières sont également positionnées sur la partie **TBTDT**, nous pouvons supposer que les substituants donateurs d'électrons méthoxyle et alcoxyle ont très peu d'influence.

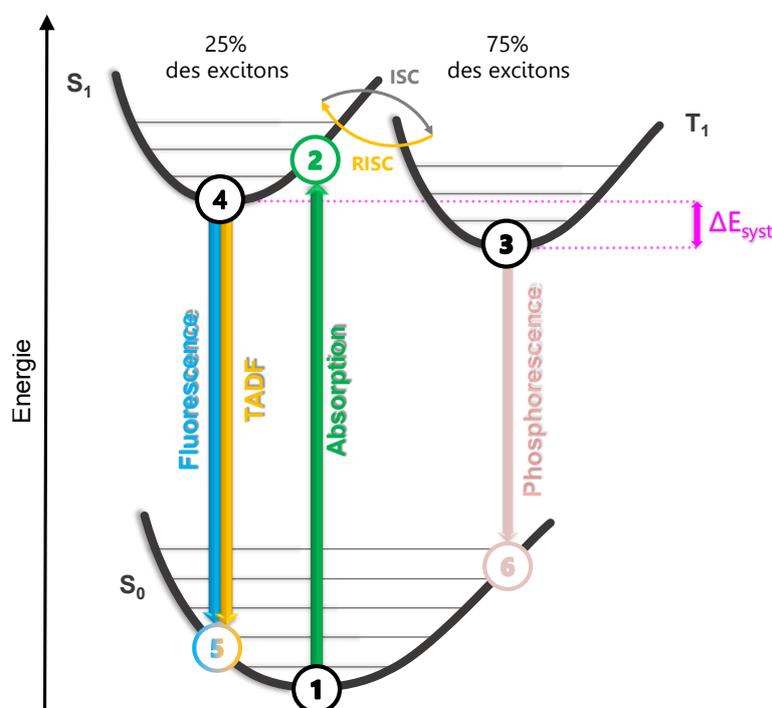
Par ailleurs, dans cette étude de la localisation des orbitales moléculaires frontières, le composé biosourcée **(40)<sub>a</sub>**, possédant la phénazine **(25)** en tant que motif accepteur **A**, fait exception dans la mesure où ses HOMO et LUMO ne se recouvrent pas. En effet, additionné à la localisation de la HOMO sur le motif **D**, la LUMO apparaît localisée sur la phénazine **(25)**, et plus particulièrement sur sa partie centrale.

Plus précisément, en comparaison avec la HOMO de **(38)**, l'étude de la HOMO du composé **(40)<sub>a</sub>** permet de mettre en évidence que l'orbitale  $\pi$  du motif aromatique de type naphthalène passe de **-7,3 eV** à **-7,1 eV** lorsqu'il est doublement substitué, soit une élévation de 0,2 eV. La présence des substituants méthoxyle et alcoxyle semble donc améliorer le caractère donneur d'électrons néanmoins cela reste insuffisant pour dépasser l'orbitale  $\pi$  de motif accepteur **TBTDT** du composé **(42)<sub>a</sub>**, située à **-6,8 eV**.

Finalement, d'après les travaux de modélisation réalisés, il semblerait que les substrats **(43)** et **(42)<sub>a</sub>** ne possèdent pas une localisation idéale des orbitales moléculaires frontières puisqu'elles sont toutes les deux situées sur le motif accepteur **TBTDT**. Par conséquent, l'existence d'un large recouvrement entre les HOMO et LUMO ne devrait pas favoriser les propriétés de TADF recherchées. A l'inverse, d'un point de vue théorique, les orbitales moléculaires frontières du composé **(40)<sub>a</sub>** semblent présenter un positionnement plus adapté, qui devrait se traduire par un  $\Delta E_{\text{sys}}$  plus faible que pour les molécules **(43)** et **(42)<sub>a</sub>**.

### 3. Donnée clé pour la TADF, le $\Delta E_{\text{sys}}$

Pour rappel, dans le cadre des propriétés de TADF recherchées, le  $\Delta E_{\text{sys}}$  correspondant à la différence d'énergie entre les états excités singulet  $S_1$  et triplet  $T_1$  doit être de l'ordre de 0,1 eV (**Figure 126**).

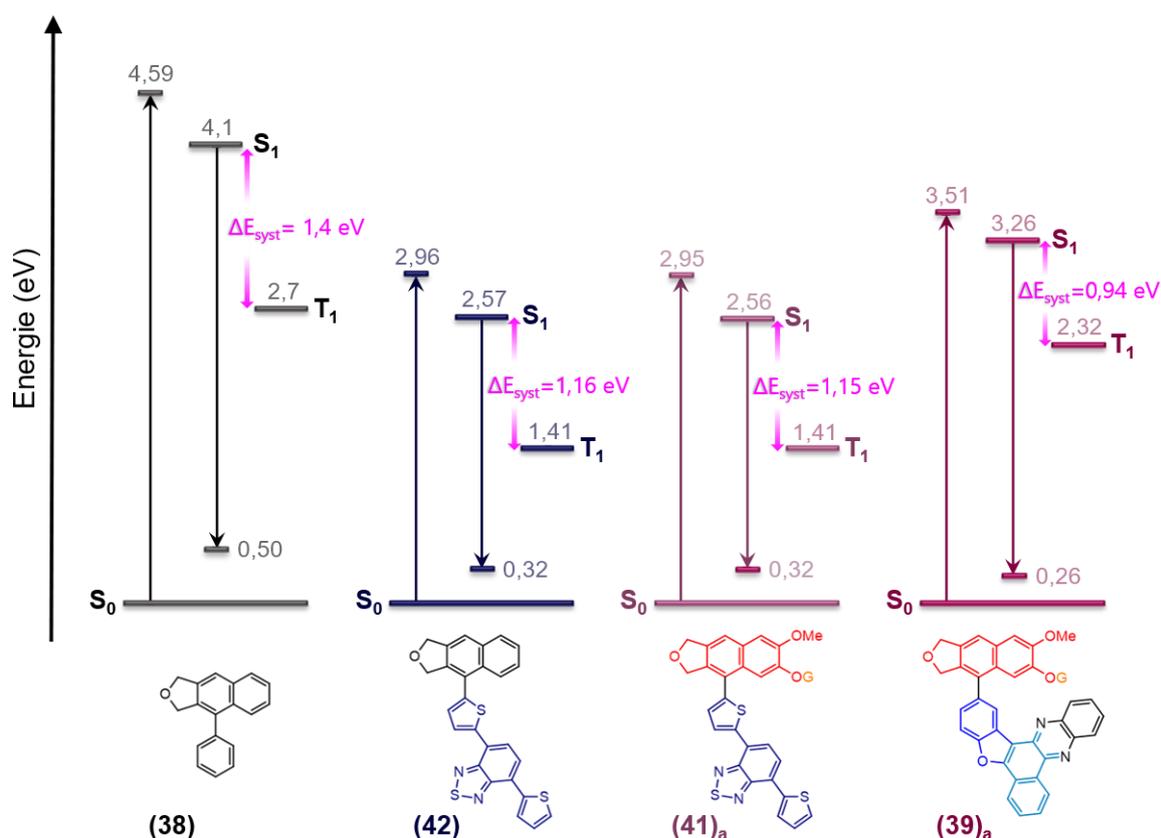


**Figure 126.** Diagramme de Jablonski dans le cadre d'une molécule organique aux propriétés de TADF.

En considérant une molécule organique à son état fondamental  $S_0$ , son excitation *via* l'absorption d'un photon d'énergie adéquate permet la transition de l'état singulet  $S_0$  à l'état excité singulet  $S_1$  (1→2). Ensuite, la présence du couplage spin-orbite entre les états excités singulet  $S_1$  et triplet  $T_1$  favorise un croisement inter-système (ISC) qui définit 75% des excitons comme étant des triplets (2→3), tandis que par un processus non-radiatif de relaxation vibrationnel, 25% des excitons restants sont relaxés (2→4). Ces excitons singulets peuvent alors retourner vers l'état singulet  $S_0$  en émettant un photon, c'est le phénomène de fluorescence (4→5). D'un autre côté, dans le cadre d'un  $\Delta E_{\text{sys}}$  de l'ordre de 0,1 eV, les excitons triplets sont autorisés à retourner à l'état  $S_1$  (3→4) par un croisement inter-système inverse (RISC) permettant, à travers la désexcitation de la molécule (4→5), l'émission de photons et par conséquent l'augmentation du rendement quantique de photoluminescence.

Notons que dans le cadre des propriétés de TADF, étant donné que les excitons triplet sont théoriquement reconvertis en excitons singulet, le processus de phosphorescence ( $3 \rightarrow 6$ ) ne devrait pas s'opérer.

A travers les travaux de modélisation mis en œuvre, la construction des diagrammes de Jablonski des composés **(38)**, **(43)**, **(42)<sub>a</sub>** et **(40)<sub>a</sub>** a pu être réalisée en nous intéressant aux calculs des niveaux d'énergie des états fondamentaux  $S_0$  ainsi que ceux des états excités singulet  $S_1$  et triplet  $T_1$  respectifs dans l'objectif d'accéder aux valeurs de  $\Delta E_{\text{sys}}$  (**Figure 127**).



**Figure 127.** Diagrammes de Jablonski calculés pour les composés **(38)**, **(43)**, **(42)<sub>a</sub>** et **(40)<sub>a</sub>**.

D'un point de vue général, les valeurs de  $\Delta E_{\text{sys}}$  sont comprises entre 1,0 et 1,4 eV, ce qui correspond à des valeurs classiques pour des molécules organiques alors que l'ordre de grandeur recherché dans le cadre de la propriété de TADF se trouve autour des 0,1 eV.

Plus précisément, la comparaison du composé **(38)** ne possédant pas de motifs donneur et accepteur avec les autres composés **(43)**, **(42)<sub>a</sub>** et **(40)<sub>a</sub>** démontrent l'influence des motifs accepteurs, **TBTD** et la phénazine **(25)**, sur l'abaissement états excités. En effet, malgré le changement de motif donneur entre les composés **(43)** et **(42)<sub>a</sub>**, les diagrammes énergétiques apparaissent identiques et présentent un  $\Delta E_{\text{sys}}$  égal à 1,2 eV.

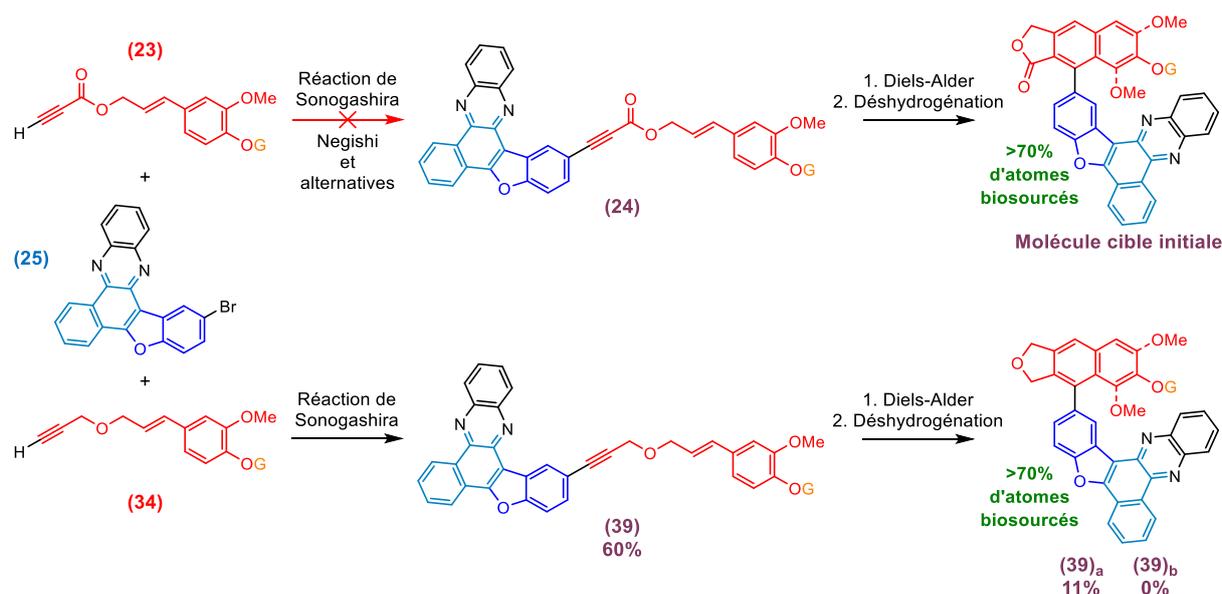
Cela peut notamment s'expliquer par l'existence du large recouvrement entre les orbitales moléculaires frontières localisées sur le motif **TBTD** qui ne favorise pas le rapprochement des niveaux énergétiques des états excités  $S_1$  et  $T_1$ , sujet que nous avons abordé dans le point précédent.

L'existence de ce recouvrement n'étant pas favorable dans le cas des molécules **(43)** et **(42)<sub>a</sub>**, nous pouvions espérer que le cas du composé biosourcé **(40)<sub>a</sub>** serait plus adapté pour présenter une faible valeur de  $\Delta E_{\text{sys}}$  puisque les orbitales frontières HOMO et LUMO étaient respectivement bien situées sur les motifs **D** et **A**. En outre, **(40)<sub>a</sub>** représente tout de même le composé possédant le  $\Delta E_{\text{sys}}$  le plus bas avec une valeur de 1,0 eV.

Finalement, d'après ces travaux de modélisation préliminaires, aucun des composés étudiés ne semblent adaptés pour présenter des propriétés de TADF étant donné que les valeurs de  $\Delta E_{\text{sys}}$  reste encore trop éloignées des 0,1 eV recherchés.

## Conclusion

Après avoir établi, dans un premier chapitre, les conditions opératoires pour la construction du motif donneur d'électrons **D**, le second chapitre avait pour ambition la synthèse de la molécule **D-A** cible présentant plus de 70% d'atomes biosourcés, grâce au couplage croisé de Sonogashira entre l'ester acétylénique **(23)** et la phénazine **(25)** (**Figure 128**).

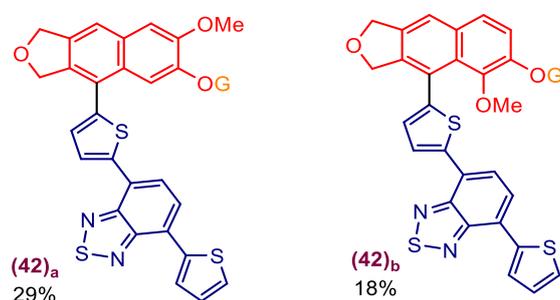


**Figure 128.** Changement de stratégie concernant la fonctionnalisation du réactif acétylénique.

Cependant, la présence de la fonction ester en *alpha* de la triple liaison du réactif **(23)** affaiblit d'une part la nucléophile du carbone terminal et, d'autre part, semble plus généralement affecter la réactivité de la molécule. En effet, malgré avoir tenté de remplacer la réaction de Sonogashira par un couplage de Negishi ou par d'autres alternatives, il n'a jamais été possible d'obtenir le produit de couplage attendu.

Par conséquent, nous avons envisagé de modifier notre substrat acétylénique le plus simplement possible en supprimant la fonction carbonyle, ce qui revenait à synthétiser l'éther **(34)**. Additionné à la modification minimale de la structure de notre réactif, l'avantage de cette stratégie réside dans la conservation du nombre d'étapes de synthèse en remplaçant l'étape d'estérification en présence d'acide propargylique pour obtenir l'ester **(23)**, par une réaction de type Williamson utilisant le bromure de propargyle pour accéder à l'éther **(34)**. Ainsi, la mise en œuvre du nouveau substrat étheré **(34)** dans un couplage de Sonogashira avec la phénazine **(25)** s'est conclue par l'obtention de l'éther **(39)<sub>a</sub>** qui, sous activation micro-ondes à 180°C pendant 15 min, a donné l'isomère **(40)<sub>a</sub>** avec seulement 11% de rendement. En effet, lors du suivi réactionnel, plusieurs tâches étaient révélées alors que nous n'attendions que les deux isomères **(40)<sub>a</sub>** et **(40)<sub>b</sub>**. Etant donné que l'isomère **(40)<sub>b</sub>** est supposé être minoritaire par rapport à l'isomère **(40)<sub>a</sub>**, sa séparation a été rendue d'autant plus difficile que l'élimination du solvant de réaction, PhNO<sub>2</sub>, est fastidieuse.

Outre la synthèse du motif **D-A** biosourcé **(40)<sub>a</sub>**, nous avons souhaité employer un autre motif accepteur disponible en laboratoire, le **TBTDT**. Ainsi, les isomères **(42)<sub>a</sub>** et **(42)<sub>b</sub>** ont été obtenus avec respectivement 29% et 18% de rendement (**Figure 129**).



**Figure 129.** Isomères **(42)<sub>a</sub>** et **(42)<sub>b</sub>**.

Dans une démarche comparative, une première évaluation des propriétés optoélectroniques des composés synthétisés a été réalisée en termes de spectroscopie d'absorption et d'émission.

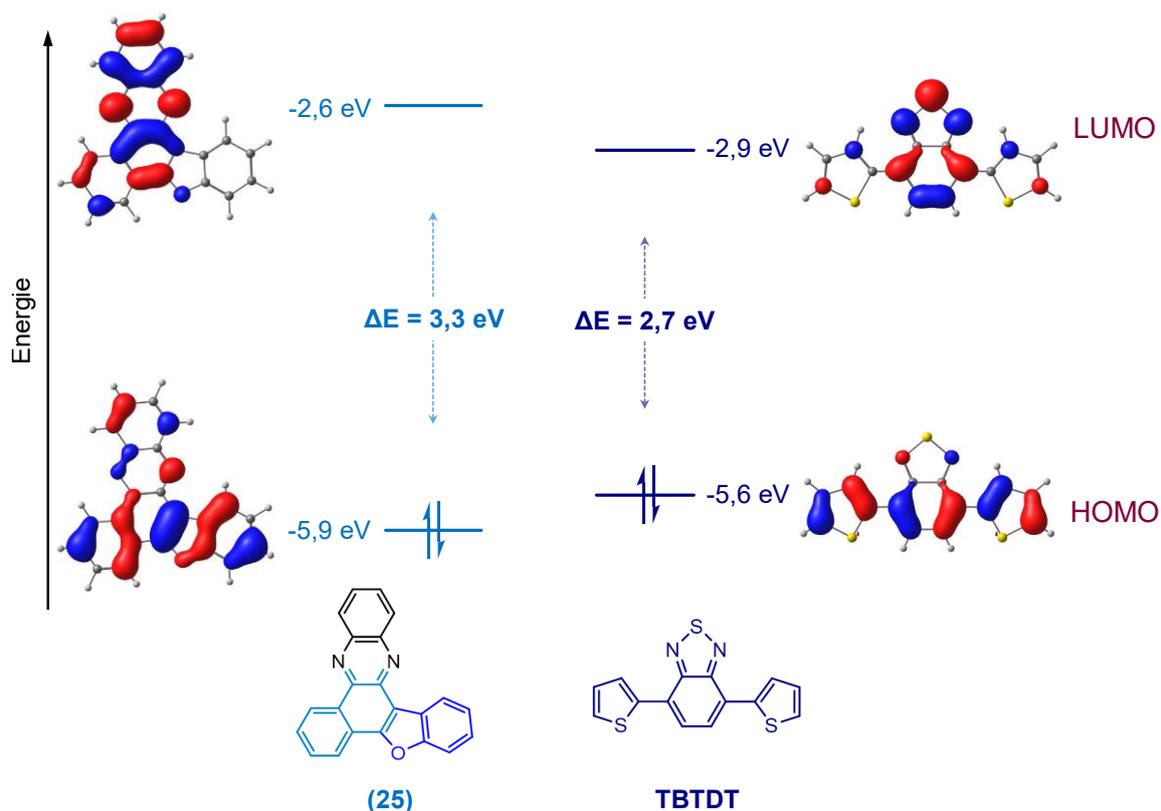
Néanmoins, concernant les propriétés de TADF recherchées, il conviendra d'apporter des analyses complémentaires nécessitant des collaborations avec des chercheurs spectroscopistes spécialistes, ce qui n'a pas pu être entrepris dans le temps imparti.

Au-delà des premières évaluations d'absorption et de fluorescence, des travaux de modélisation ont été mis en œuvre afin de **(i)** étudier la justesse du niveau de théorie employant la fonctionnelle CAM-B3LYP<sup>[189]</sup> associée à la base d'orbitales atomiques 6-31G\*\* vis-à-vis des données expérimentales ; **(ii)** réaliser une étude qualitative nous permettant de calculer la valeur des  $\Delta E_{\text{sys}}$ , c'est-à-dire la différence d'énergie entre les états excités singulet et triplet de chacun des composés, étant donné que de bonnes propriétés de TADF devraient être observées lorsque  $\Delta E_{\text{sys}}$  est de l'ordre de 0,1 eV.

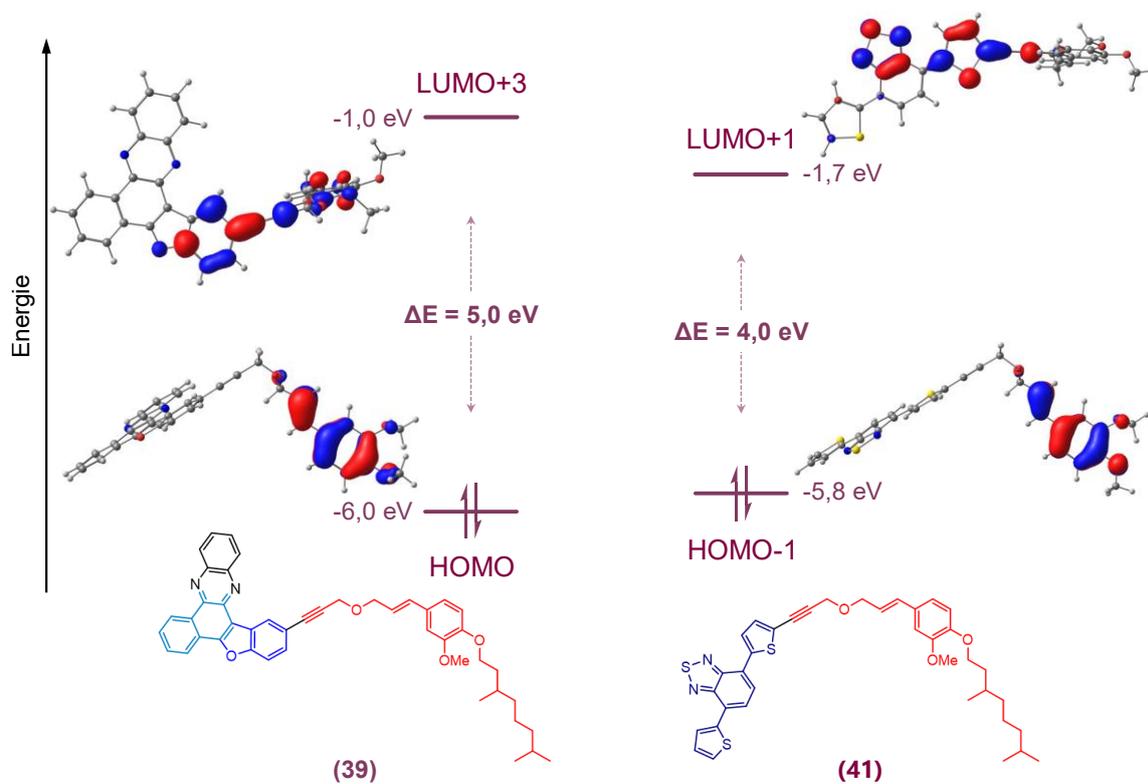
D'après ces calculs préliminaires, la comparaison des données théoriques aux données expérimentales, en termes de longueur d'onde d'absorption et d'émission, a permis de mettre en évidence un relativement bon accord avec l'expérience. Par ailleurs, le plus faible  $\Delta E_{\text{sys}}$  a été obtenu pour le motif biosourcé **(40)<sub>a</sub>** avec une valeur égale à 1,0 eV, ce qui ne devrait pas lui conférer la propriété de TADF recherchée.

Quoi qu'il en soit ces travaux de modélisation préliminaires, notamment entrepris afin d'évaluer le  $\Delta E_{\text{sys}}$ , ne peuvent pas remplacer les analyses expérimentales qui devront être menées et constitueront finalement un système modèle visant à tester la fiabilité du niveau de théorie employée, à savoir la fonctionnelle CAM-B3LYP associée à la base d'orbitales atomiques 6-31G\*\*, pour la modélisation des propriétés TADF.

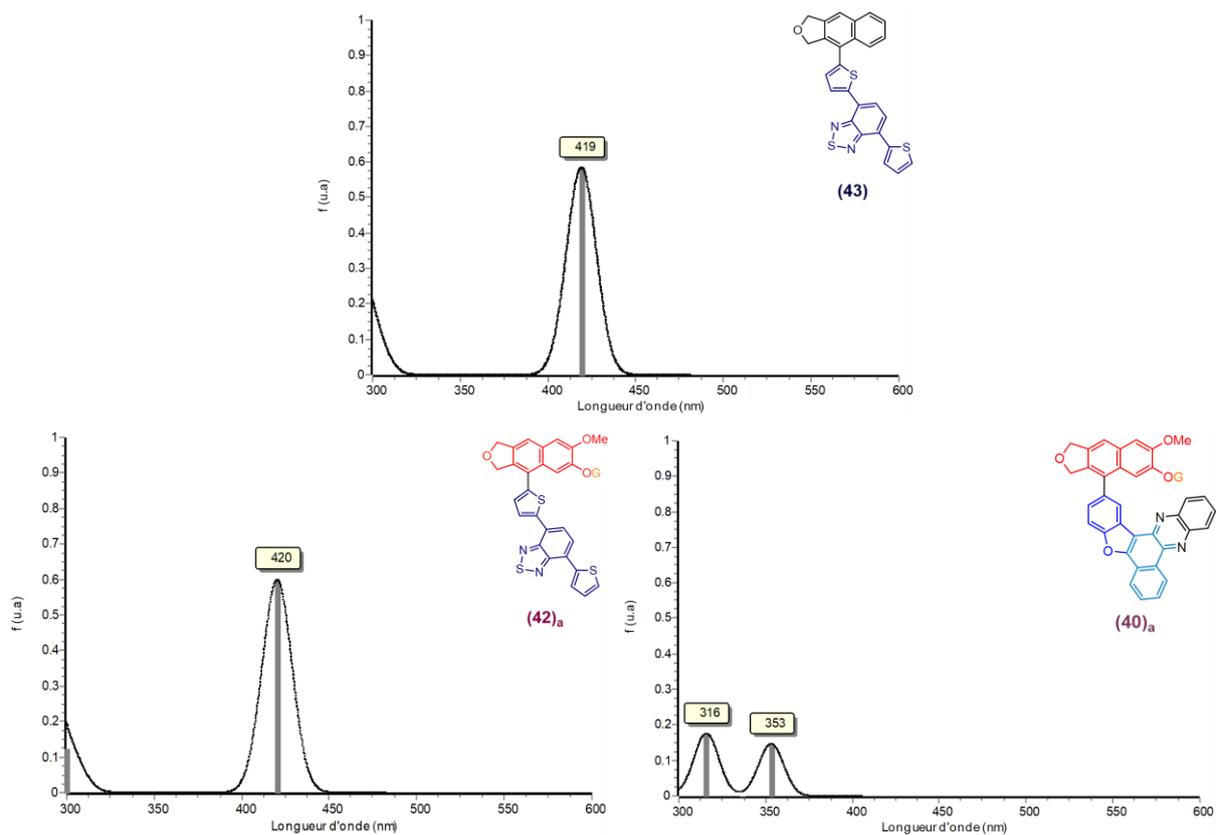
## Annexe



**Annexe 2.** Positions énergétiques et tracé des orbitales moléculaires frontières des unités acceptrices d'électrons (25) et TBTDT.



**Annexe 3.** Positions énergétiques et tracé des orbitales moléculaires impliquées dans la réaction de cycloaddition [4+2] des éthers (39) et (41).



**Annexe 4.** Spectres UV-Vis calculées des composés **(43)**, **(42)<sub>a</sub>** et **(40)<sub>a</sub>**. *i* déterminés au niveau de théorie CAM-B3LYP/6-311G\*\*.



**Chapitre III : Propriétés  
optoélectroniques de motifs  $\pi$ -  
conjugués pour des applications  
dans le domaine du  
photovoltaïque organique**



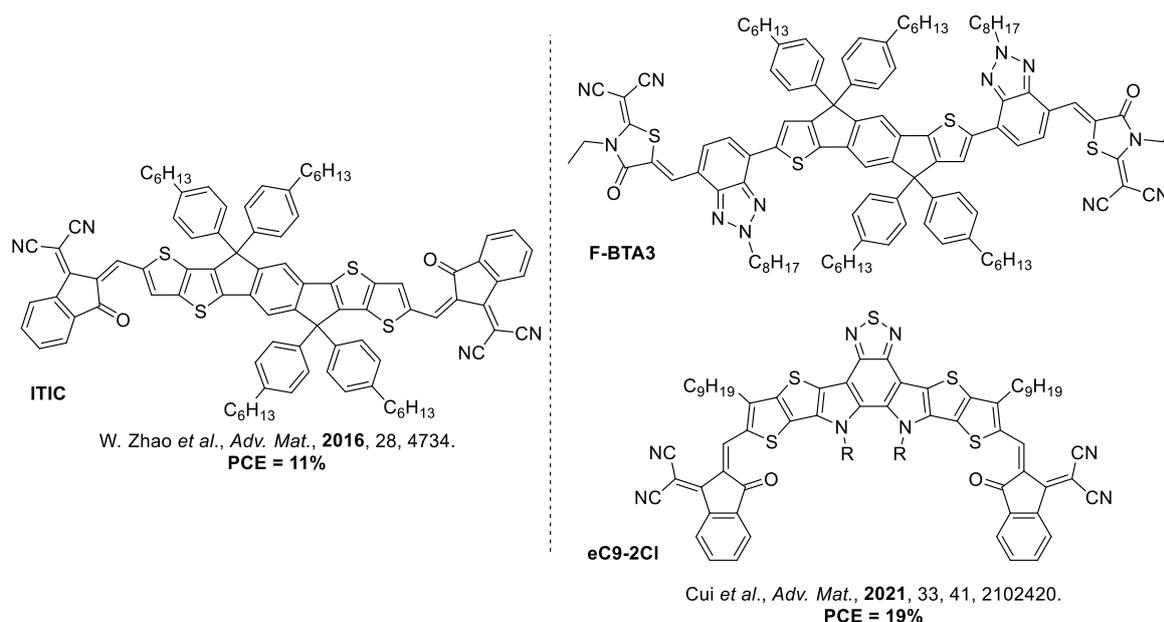
# Table des matières

<i>Chapitre III : Propriétés optoélectroniques de motifs <math>\pi</math>-conjugués pour des applications dans le domaine du photovoltaïque organique</i> .....	162
Introduction .....	166
A. NFAs envisagés.....	169
I. Dérivé de l'ITIC .....	169
II. TBT .....	170
III. TTBTT.....	171
IV. 2TB2T.....	171
B. Approche théorique pour la conception des NFAs.....	172
I. Choix de la fonctionnelle et de la base des orbitales atomiques.....	172
II. Comparaison des motifs donneur et accepteur d'électrons sélectionnés .....	174
1. Les motifs donneurs .....	174
2. Influence du motif accepteur : étude de cas appliqué au TBT .....	176
III. Exemples représentatifs de NFAs envisagés face à l'ITIC.....	178
C. Propriétés optoélectroniques des NFAs : Expérience <i>vs</i> Théorie.....	179
I. Longueur d'onde d'absorption maximale .....	180
II. HOMO .....	182
III. LUMO .....	184
Conclusion.....	186
Annexe.....	189



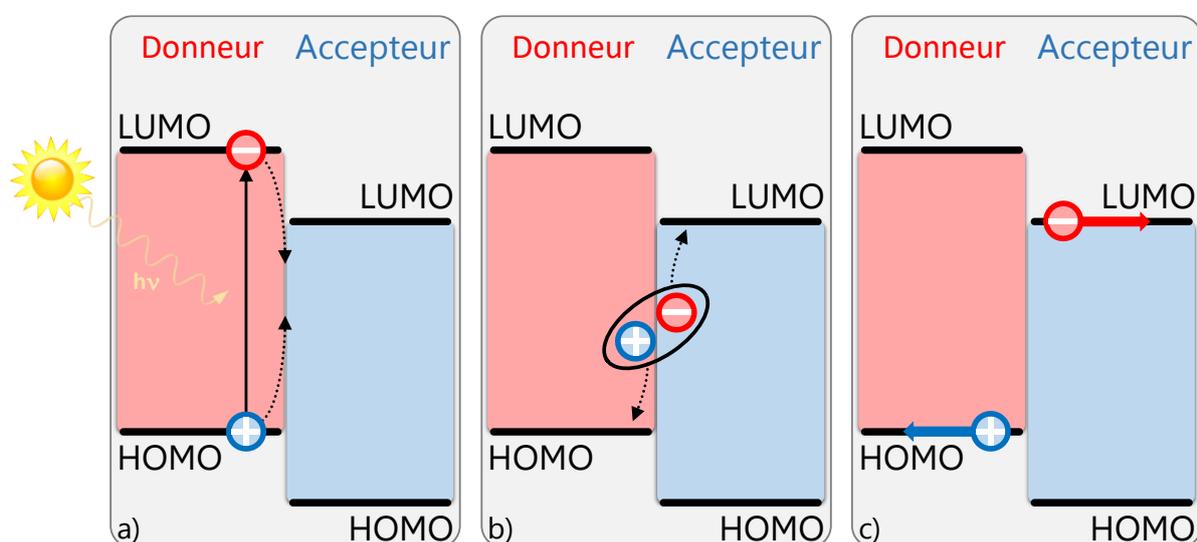
## Introduction

Le développement des ressources énergétiques renouvelables telles que l'énergie solaire est un défi de haut niveau pour la communauté scientifique dans le but de contribuer à la transition énergétique. Une gamme importante de matériaux semi-conducteurs inorganiques a été largement développée depuis des décennies amenant à des panneaux photovoltaïques produits industriellement. Malgré leur efficacité et leur coût attractif, il apparaît essentiel d'apporter des solutions à certains problèmes liés à l'utilisation de matériaux inorganiques comme les coûts de fabrication (très énergivores) et le traitement des déchets additionnés à l'apparence, souvent opaque et sombre, ainsi qu'à leur poids et rigidité. Depuis le début du siècle, le champ des cellules photovoltaïques organiques (OPV) a émergé pour réaliser des dispositifs quasi-transparents, à faible coût et à moindre impact environnemental. Malgré de nombreux travaux, la difficulté cruciale de cette approche attractive qui utilise des semi-conducteurs organiques (molécules ou polymères) comme matière active, reste des rendements inférieurs à ceux rapportés dans le domaine plus ancien des cellules solaires inorganiques. Néanmoins, les percées dans les jeunes secteurs de l'OPV font état de gains d'efficacité significatifs augmentant leur intérêt avec, notamment, les 11%<sup>[190]</sup> de rendement (PCE) obtenu en 2016 grâce à la mise en œuvre de l'**ITIC** (**Figure 130**). Depuis, les recherches actives qui sont menées ont par exemple permis d'atteindre un PCE de 19% en mélangeant une molécule dérivée de l'**ITIC**, nommée **F-BTA3**, et une seconde appelée **eC9-2Cl**.<sup>[191]</sup>



**Figure 130.** Exemple de structures de NFAs.

Plus précisément, ces molécules sont considérées comme des **accepteurs** d'électrons qui appartiennent à la classe des « Non-Fullerene Acceptors » (NFAs). Ainsi, à l'échelle d'une cellule solaire photovoltaïque et plus particulièrement de la couche active, ces NFAs sont donc associés à des systèmes moléculaires, souvent polymères, dits **donneurs** d'électrons afin de permettre la génération d'un courant électrique à la suite de l'absorption de la lumière du soleil (**Figure 131**). Dans le cadre d'une cellule fonctionnelle, toute la problématique réside alors dans l'association adéquate des matériaux **Donneur** et **Accepteur** d'électrons. En effet, afin de favoriser la séparation des charges de l'exciton (étape b), l'orbitale la plus haute occupée (HOMO) du **Donneur** doit être supérieure à celle de l'**Accepteur** tandis que l'orbitale la plus basse vacante (LUMO) de l'**Accepteur** doit être inférieure à celle du **Donneur**.

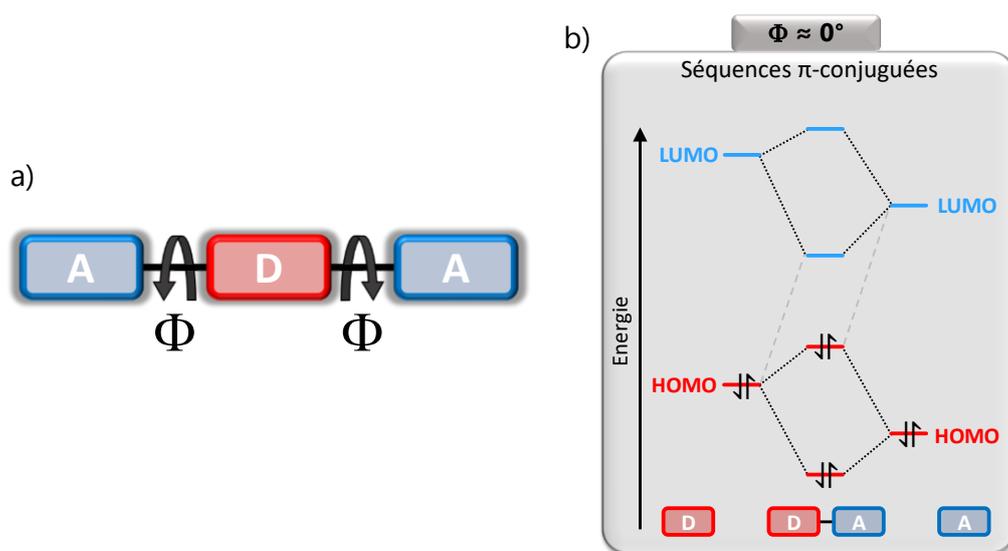


**Figure 131.** Principe d'un matériau photovoltaïque : **a)** Génération des charges, **b)** Formation de l'exciton, **c)** Séparation des charges.

A travers le projet NOMAC OPV, le consortium scientifique est soucieux d'améliorer les performances des cellules OPV à travers l'élaboration de nouveaux matériaux organiques de type NFAs.

Pour répondre à cette problématique, une approche théorique employant les outils de la modélisation (DFT et TDDFT) a été entreprise afin de concevoir «finement» des séquences organiques pertinentes et ainsi guider efficacement l'étape d'élaboration tout en permettant une économie de temps et de coûts. Parallèlement à cette étude théorique, la synthèse de ces NFAs a été réalisée par Mathilde DUFOUR, doctorante de l'équipe de recherche du Pr. Françoise SEREIN-SPIRAU de l'Institut Charles GERHARDT (BALARD – Montpellier).

Plus précisément, l'élaboration de ces NFAs consiste en la combinaison de motifs donneurs et accepteurs d'électrons selon des séquences **Accepteur-Donneur-Accepteur (A-D-A)** (**Figure 132**). Cet assemblage permet, à travers l'existence d'un angle dièdre proche de zéro, le recouvrement des orbitales moléculaires frontières et ainsi, l'obtention de nouveaux niveaux énergétiques HOMO et LUMO à l'échelle du NFA. En somme, c'est la présence majoritaire de motifs **Accepteur** qui a pour fonction de favoriser l'abaissement du niveau énergétique de la LUMO du NFA.



**Figure 132.** a) Type de NFAs envisagé dans ces travaux ; b) Principe de base pour l'élaboration de séquences  $\pi$ -conjuguées pour l'OPV.

Pour commencer, la synthèse d'un premier NFA a été réalisée et a constitué une source initiale de données expérimentales utiles à la sélection d'un niveau de théorie précis. Plus précisément, une huitaine de fonctionnelles de la densité ont été testées pour évaluer la longueur d'onde d'absorption maximale théorique ( $\lambda_{\max}^{\text{theo}}$ ) et cette donnée a été confrontée au  $\lambda_{\max}^{\text{exp}}$ , tout en conservant une base d'orbitales atomiques constantes. Outre les propriétés optoélectroniques, les niveaux énergétiques des HOMO et LUMO ainsi que l'écart énergétique entre ces orbitales frontières ont également été déterminés et analysés pour différents NFAs.

Notons que certains NFAs pourront être conceptualisés en incorporant des sous-structures biosourcés.

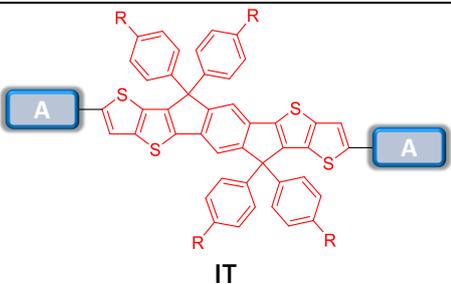
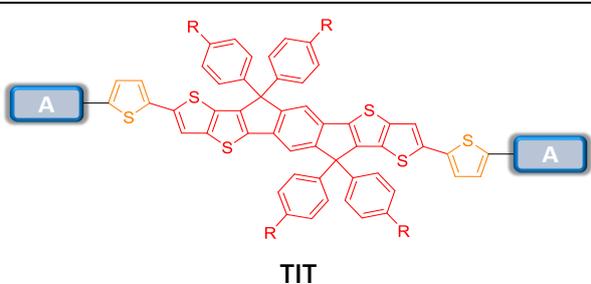
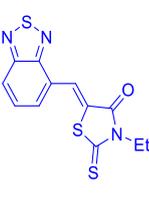
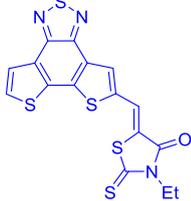
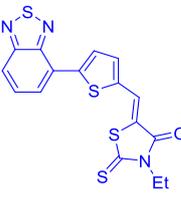
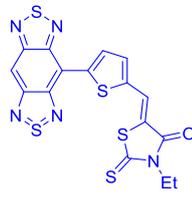
Finalement, ces composés organiques seront préparés par l'équipe Montpellieraine et leurs propriétés physiques seront évaluées. Les données expérimentales seront alors confrontées aux propriétés électroniques calculées en amont.

## A. NFAs envisagés

Etant donné que la conception de ces nouveaux NFAs est réalisée à travers l'assemblage de séquences **A-D-A**, nous les classerons en plusieurs familles, dépendantes du motif donneur d'électrons **D** centrale. Ensuite, ce motif **D** pourra être fonctionnalisé de façon symétrique par des motifs accepteur d'électrons **A**.

### I. Dérivé de l'ITIC

Tout comme la littérature l'indique, depuis la découverte de l'**ITIC** les recherches continuent de l'employer tout en lui apportant des modifications afin d'améliorer ses performances.<sup>[191,192]</sup> Ainsi, quatre dérivés de l'**ITIC**, que nous classerons en tant que « DITIC », ont été imaginés (**Tableau 18**).

	 IT	 TIT
	 	 
NFA :	IT-1                      IT-2	TIT-1                      TIT-2

**Tableau 18.** Famille de NFAs « **DITIC** ». R=chaîne alkyle.

Dans le cas de **IT-1** et **IT-2**, le motif donneur correspond à celui utilisé dans la molécule d'**ITIC** tandis que pour les **TIT-1** et **TIT-2**, un thiophène intermédiaire (en orange) a été ajouté. Sinon, nous pouvons remarquer que les motifs accepteurs sont particulièrement construits sur la base de groupements dérivés du 2,1,3-benzothiadiazole et de la rhodanine.

*Remarque : tout au long de ce chapitre, R correspond à de longues chaînes alkyles linéaires ou ramifiées.*

## II. TBT

Le consortium scientifique étant familier du motif Thiophène-Benzène-Thiophène dans le cadre d'autres recherches (**TBT**),<sup>[193]</sup> une grande partie des travaux ont été consacrés à la mise en œuvre du **TBT** comme motif donneur d'électrons (**Tableau 19**).

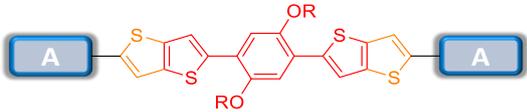
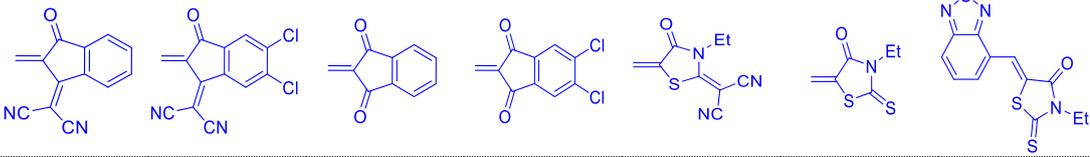
<b>D</b>	 <b>TBT</b>				
<b>A</b>					
<b>TBT</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>
<b>A</b>					
<b>TBT</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	<b>9</b>	<b>10</b>
<b>A</b>					
<b>TBT</b>	<b>11</b>	<b>12</b>	<b>13</b>	<b>14</b>	<b>15</b>
<b>A</b>					
<b>TBT</b>	<b>16</b>	<b>17</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	

**Tableau 19.** Famille de NFAs « **TBT** ». R=chaîne alkyle.

Comme nous pouvons le remarquer, la plupart des motifs accepteurs sont des dérivés du motif indane-1,3-dione (**TBT-7**). Dans certains cas, il peut être fonctionnalisé avec des groupements nitriles et/ou des halogènes. Nous retrouvons également des motifs accepteurs dérivés du 2,1,3-benzothiadiazole et de la rhodanine.

### III. TTBT

Dans une approche comparative à la famille **TBT**, la famille **TTBT**, pour ThiénoTiophène-Benzène-ThiénoTiophène, a été envisagée (**Tableau 20**).

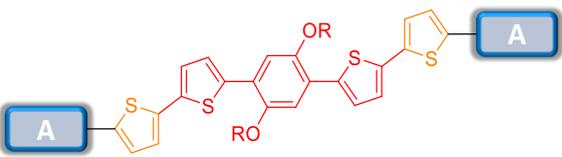
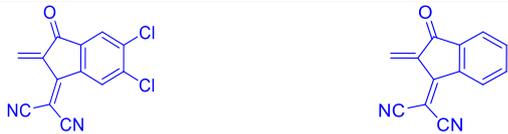
<b>D</b>	 <b>TTBT</b>						
<b>A</b>							
<b>TTBT</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>

**Tableau 20.** Famille de NFAs « **TTBT** ». R=chaîne alkyle.

En effet, l'objectif était de vérifier comment l'ajout d'un thiophène fusionné (en orange) va influencer les niveaux énergétiques des HOMO et LUMO du motif **TTBT**.

### IV. 2TB2T

Etant donné que dans le motif **TTBT** les cycles thiophènes sont fusionnés, un motif similaire a pu être proposé en incorporant une liaison simple entre ces deux cycles pour donner une nouvelle famille nommée BisThiophène-Benzène-BisThiophène (**2TB2T**) (**Tableau 21**).

<b>D</b>	 <b>2TB2T</b>	
<b>A</b>		
<b>2TB2T</b>	<b>1</b>	<b>2</b>

**Tableau 21.** Famille de NFAs « **2TB2T** ». R=chaîne alkyle.

Etant donné que chronologiquement cette famille de NFAs a été imaginée tardivement, seulement deux motifs accepteurs d'intérêts ont été envisagés.

Bien qu'individuellement, les motifs donneur et accepteur présentés correspondent à des briques élémentaires connues de la littérature, notons que l'aspect novateur de ces NFAs réside dans leur combinaison nouvelle appuyée par une veille scientifique pertinente.

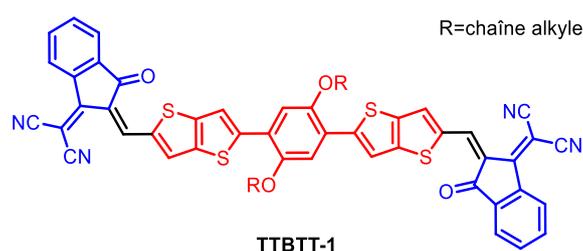
Ainsi, les travaux de modélisation réalisés dans l'objectif de calculer les propriétés optoélectroniques de ces quatre familles de NFAs, nommées **DITIC**, **TBT**, **TTBTT** et **2TB2T**, devrait nous permettre de construire une base de données conséquente qui, à travers une démarche comparative, nous devrions pouvoir étudier l'influence des motifs donneur et accepteur choisis sur leurs propriétés optoélectroniques et élaborer efficacement des séquences  $\pi$ -conjuguées **A-D-A**. Par conséquent, la 1<sup>ère</sup> étape a été de définir un niveau de théorie adéquat.

## B. Approche théorique pour la conception des NFAs

La synthèse d'un premier NFA a servi de référence pour déterminer le niveau de théorie le plus adapté pour reproduire au mieux la longueur d'onde d'absorption maximale.

### I. Choix de la fonctionnelle et de la base des orbitales atomiques

Après que Mathilde ait synthétisé un premier NFA, le **TTBTT-1**, l'enregistrement de son spectre absorption en solution dans le chloroforme a permis de déterminer la valeur expérimentale de la longueur d'onde d'absorption maximale ( $\lambda_{\max}^{\text{exp}}$ ) de ce composé : 629 nm (**Figure 133**).



**Figure 133.** Premier NFA synthétisé.

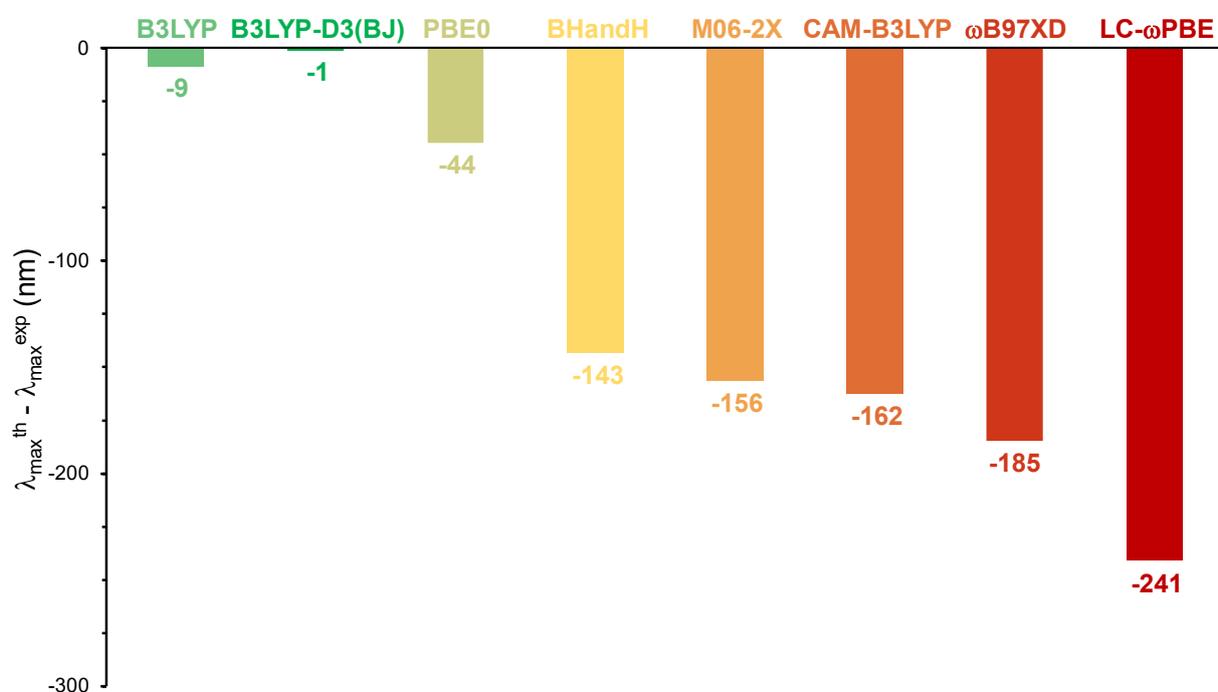
En s'inspirant de travaux de Fahim *et al.* visant à étudier l'influence du choix de la fonctionnelle de la densité et de la base des orbitales atomiques sur le calcul de la géométrie, du niveau énergétique des orbitales moléculaires frontières ou encore de la longueur d'onde d'absorption maximale d'une molécule donnée, nous avons décidé de sélectionner huit fonctionnelles et deux bases d'orbitales atomiques.<sup>[194]</sup>

Plus précisément, en ce qui concerne l'optimisation de la géométrie du composé et le calcul des niveaux énergétiques des HOMO et LUMO, la base d'orbitales atomiques 6-31+G\*\* est apparue comme une base efficace donnant des résultats relativement précis dans un intervalle de temps très acceptable. Nous l'avons donc utilisée pour nos systèmes.

En revanche dans le cadre du calcul des longueurs d'onde d'absorption maximale théorique ( $\lambda_{\max}^{\text{th}}$ ), Fahim *et al.* ont montré que la base d'orbitales d'atomiques devait être allégée afin d'éviter les risques de sur- ou sous-estimations des valeurs des  $\lambda_{\max}^{\text{th}}$ . Par conséquent, la base 6-31G a été employée pour le calcul de cette donnée.

Le panel de fonctionnelles pris en compte dans cette étude comprend les fonctionnelles usuelles B3LYP<sup>[56]</sup>, B3LYP-D3(BJ)<sup>[195]</sup>, PBE0<sup>[196]</sup>, BHandH<sup>[197]</sup>, M06-2X<sup>[198]</sup>,  $\omega$ B97D<sup>[199]</sup>, CAM-B3LYP<sup>[189]</sup> et LC- $\omega$ PBE<sup>[200]</sup>.

L'impact des fonctionnelles sur la longueur d'onde d'absorption maximale est résumé dans la **Figure 134**. Nous pouvons noter une sous-estimation générale des valeurs calculées (-1 à 240 nm) en comparaison avec la valeur expérimentale de 629 nm puisque, comme l'indique l'histogramme, l'écart entre ces deux valeurs apparaît négatif.



**Figure 134.** Ecarts des  $\lambda_{\max}^{\text{th}}$ , calculés à partir de plusieurs fonctionnelles en utilisant la base 6-31G, par rapport à la valeur expérimentale de 629 nm obtenue pour le NFA **TTBT-1**.

D'autre part, nous remarquons une grande disparité des résultats en fonction du panel de fonctionnelles testées avec d'un côté les deux premières, **B3LYP** et **B3LYP-D3(BJ)**, qui donnent des résultats très satisfaisants avec des écarts respectifs de **-9** et **-1** nm. D'un autre côté la fonctionnelle **PBE0**, présentant un écart de **-44** nm moins satisfaisant, apparaît comme une fracture puisqu'à partir de celle-ci, les écarts vont de **-143** à **-241** nm avec les fonctionnelles **BHandH** et **LC- $\omega$ PBE**.

Finalement, c'est donc la fonctionnelle **B3LYP-D3(BJ)** qui sera retenue pour la mise en œuvre des calculs visant à obtenir les longueurs d'ondes d'absorption maximales ainsi que les niveaux énergétiques des orbitales moléculaires frontières. Plus précisément, cette fonctionnelle sera associée à la base d'orbitales atomiques 6-31+G\*\* dans le cadre du calcul de la structure géométrique et des niveaux HOMO et LUMO tandis que la base 6-31G sera employée pour le calcul  $\lambda_{\max}^{\text{th}}$ .

Dans une approche prédictive, une première évaluation peut être réalisée afin de comparer l'impact du choix des motifs donneur et accepteur.

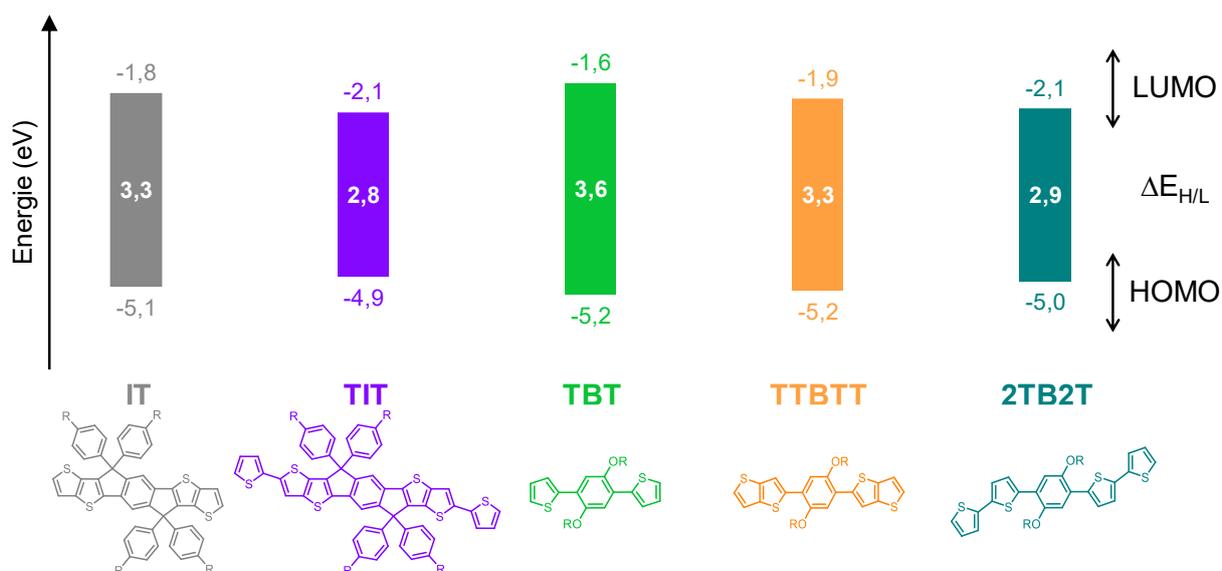
## II. Comparaison des motifs donneur et accepteur d'électrons sélectionnés

D'après les motifs donneurs et accepteurs envisagés il est possible, à travers leur comparaison, d'observer l'évolution des propriétés opto-électroniques. Plus particulièrement ici, nous comparerons les motifs donneurs et accepteurs entre eux, en termes de niveaux énergétiques des orbitales moléculaires frontières.

### 1. Les motifs donneurs

Les différentes familles de NFAs envisagées étant dépendantes du motif donneur, nous pouvons comparer les niveaux énergétiques des HOMO et LUMO des motifs **IT**, **TIT**, **TBT**, **TTBT** et **2TB2T** (**Figure 135**). Notons que pour des raisons de clarté, ce code couleur sera ultérieurement élargi aux NFAs.

D'après les résultats obtenus, si l'on compare les valeurs des HOMO et LUMO de **IT** et **TIT**, l'ajout d'un groupement thiophène supplémentaire semble agir tant sur la HOMO que sur la LUMO puisque ces deux orbitales sont respectivement, élevée de 0,2 eV et abaissée de 0,3 eV ; avec pour conséquence la diminution du gap énergétique ( $\Delta E_{H/L}$ ) de **3,3** à **2,8** eV.



**Figure 135.** Positions énergétiques<sup>4</sup> des orbitales moléculaires frontières des motifs donneurs **IT**, **TIT**, **TBT**, **TTBTT** et **2TB2T**. <sup>4</sup>déterminées au niveau de théorie B3LYP-D3(BJ)/6-31+G\*\*.

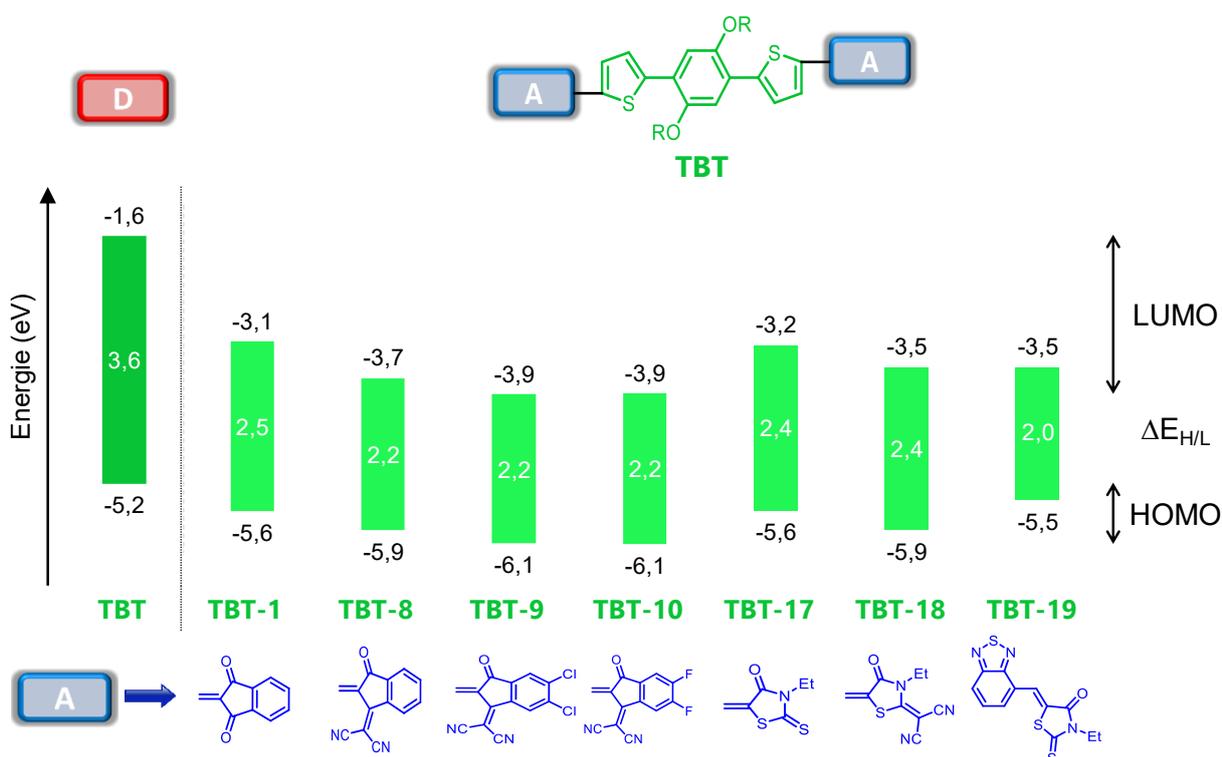
En ce qui concerne les trois autres motifs donneurs, et en comparant dans un premier temps les motifs **TBT** et **TTBTT**, l'utilisation d'un groupement thiénothiophène semble favoriser l'abaissement de la LUMO de 0,3 eV sans impacter la HOMO. En revanche, la comparaison des motifs **TBT** et **2TB2T** indique que la mise en œuvre d'un groupement bistiophène agit sur les deux orbitales frontières, avec un impact majoritaire de 0,5 eV sur l'orbitale LUMO, passant de **-1,6** à **-2,1** eV.

Par ailleurs, notons que l'équivalence des niveaux énergétiques des orbitales moléculaires frontières des motifs **IT** et **TTBTT** s'explique par une structure aromatique centrale similaire. En effet, le motif **IT** n'est autre que le motif **TTBTT** dont les groupements thiénothiophène terminaux ont été fusionnés avec le cycle benzénique central. Cette fusion ne semble donc pas, d'après ces travaux, impacter les niveaux énergétiques des HOMO et LUMO. Néanmoins, d'après leurs dissemblances structurales nous pouvons supposer des différences à l'échelle du matériau (cristallinité, solubilité, mise en forme).

Dans le cadre de la conception des NFAs et notamment de l'objectif principal visant à obtenir de faibles niveaux LUMO, l'utilisation de motifs donneurs présentant d'ores et déjà une LUMO abaissée devrait être un atout pour converger encore plus aisément vers des niveaux LUMO diminués à l'échelle du NFAs, une fois les motifs accepteurs ajoutés.

## 2. Influence du motif accepteur : étude de cas appliqué au TBT

Etant donné la vingtaine de motifs accepteurs envisagés pour fonctionnaliser le motif donneur **TBT**, cette association a été la plus travaillée tout au long du projet. Ainsi, dans une démarche prédictive permettant de guider efficacement l'élaboration des NFAs, des travaux de modélisation ont été mis en œuvre pour le calcul des niveaux HOMO et LUMO de NFAs impliquant le motif **TBT**. La sélection de quelques motifs accepteurs permet de mettre en évidence leur influence sur les niveaux énergétiques des NFAs correspondants (**Figure 136**).



**Figure 136.** Positions énergétiques<sup>‡</sup> des orbitales moléculaires frontières du motif donneur **TBT** et de quelques NFAs associés. <sup>‡</sup>déterminées au niveau de théorie B3LYP-D3(BJ)/6-31+G\*\*.

De façon générale, en comparant les niveaux HOMO et LUMO des NFAs finaux avec le motif donneur **TBT**, il apparaît que le niveau LUMO, est le plus impacté en étant abaissé de 1,5 à 2,3 eV en fonction des motifs accepteurs étudiés. D'un autre côté, la HOMO est stabilisée de 0,3 à 0,9 eV.

D'après la variabilité de l'impact des motifs accepteurs sur le niveau énergétique de la LUMO, et étant donné que nous sommes à motif donneur constant, nous pouvons associer cet impact à la force du caractère accepteur d'un motif donné.

Ainsi, la comparaison des NFAs **TBT-1** et **TBT-8**, dont la modification réside dans le remplacement du carbonyle par un groupement malonitrile, permet de mettre en évidence une amélioration du caractère accepteur à travers l'abaissement de la LUMO de -3,1 à -3,7 eV, soit 0,8 eV. Pour aller plus loin, l'ajout d'atomes de chlore ou fluor sur le groupement aryle du motif accepteur cyané (**TBT-8**), conduisant respectivement à **TBT-9** et **TBT-10**, semble abaisser davantage le niveau de la LUMO à -3,9 eV, sans pour autant indiquer une différence d'impact liée à la présence de chlore ou de fluor puisque les niveaux énergétiques sont égaux. Notons que ces halogénations constituent une stratégie couramment utilisée pour améliorer les performances de NFAs.<sup>[191,192]</sup>

Par ailleurs, le motif accepteur de type rhodanine (**TBT-17**) semble présenter un impact identique au motif indanedione de (**TBT-1**) étant donné la similarité des niveaux HOMO et LUMO. Ensuite, l'amélioration du caractère accepteur est une nouvelle fois démontrée grâce à l'introduction du motif malonitrile sur les structures **TBT-17** et **TBT-18**, en abaissant la LUMO de 0,3 eV par rapport à celui de **TBT-1**. Enfin, le NFAs **TBT-19** apparaît comme un cas particulier où le motif accepteur est composé d'un motif 2,1,3-benzothiadiazole situé entre le **TBT** et la rhodanine. D'après les résultats obtenus, ce motif devrait, en comparaison avec **TBT-17**, permettre d'abaisser le niveau de la LUMO de 0,3 eV tandis que la HOMO apparaît augmenté de 0,1 eV.

Finalement, notons que tous les autres NFAs présentés plus haut dans la partie **A** ont été sujets à ce type d'études comparatives pour déterminer lesquelles des motifs donneurs et accepteurs pouvaient être les plus intéressants à mettre en œuvre. Dans le cadre de l'élaboration de NFAs novateurs, cela revient à comparer les NFAs envisagés avec une référence connue de la littérature que nous avons déjà abordée : l'**ITIC**.<sup>[190]</sup>

### III. Exemples représentatifs de NFAs envisagés face à l'ITIC

L'ITIC étant une référence dans le domaine des NFAs, le consortium scientifique, *via* le projet NOMAC-OPV, vise des performances se rapprochant ou, pourquoi pas, dépassant celles de l'ITIC par une stratégie de modifications, comme nous avons pu le voir avec les familles des NFAs IT et TIT. Une seconde stratégie a consisté au développement de NFAs originaux à travers les familles de NFAs dérivés de TBT, TTBTT et 2TB2T, dont les performances vis-à-vis des applications OPV, constituera une première évaluation.

Ainsi, le calcul des niveaux énergétiques des orbitales moléculaires frontières de l'ITIC, confronté à quelques exemples représentatifs de chacune des familles de NFAs envisagées a permis de guider les priorités de synthèses (Figure 137).

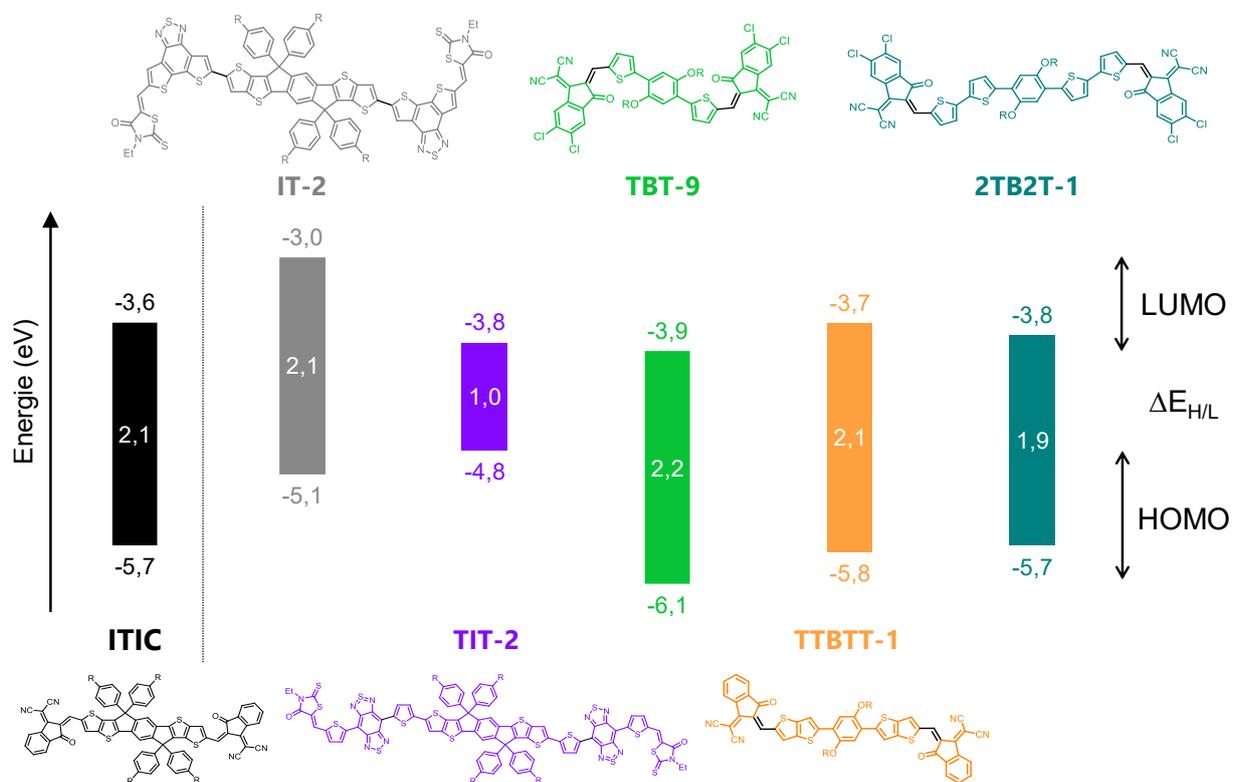


Figure 137. Positions énergétiques<sup>i</sup> des orbitales moléculaires frontières calculées pour les NFAs IT-2, TIT-2, TBT-9, TTBTT-1 et 2TB2T-2. <sup>i</sup>déterminées au niveau de théorie B3LYP-D3(BJ)/6-31+G\*\*.

En comparaison avec l'**ITIC**, la priorité des synthèses sera portée sur les NFAs présentant, au *minimum*, des niveaux énergétiques HOMO et LUMO similaires à ceux de l'**ITIC**. Sinon de façon générale, plus la LUMO d'un NFA sera basse en énergie, plus ce NFA sera considéré comme intéressant à synthétiser. De plus, une attention doit également être portée sur les niveaux HOMO, qui ne doivent pas être trop élevés afin de ne pas interférer avec le niveau HOMO du matériau donneur, auquel le NFA pourrait être associé dans des dispositifs OPV.

D'après le calcul des niveaux HOMO de **IT-2** et **TIT-2**, en comparaison avec le niveau de l'**ITIC**, ces deux familles de NFAs ont été mises de côté compte tenu de leur niveau HOMO plus haut, respectivement, de 0,6 et 0,9 eV.

En revanche, les trois autres familles de NFAs, représentées par les composés **TBT-9**, **TTBTT-1** et **2TB2T-1**, présentent des niveaux HOMO et LUMO d'intérêt puisque tous les niveaux sont abaissés comparés à ceux de l'**ITIC**. Pour ces raisons, la mise en œuvre des NFAs impliquant les motifs donneurs **TBT**, **TTBTT** et **2TB2T**, ont été largement développés à travers leur combinaison avec divers motifs accepteurs.

### **C. Propriétés optoélectroniques des NFAs : Expérience vs Théorie**

D'un point de vue des travaux de modélisation, les 31 NFAs présentés plus haut dans la partie **A**. ont été caractérisés en termes de longueur d'onde d'absorption maximale et de niveaux énergétiques des orbitales moléculaires frontières. Sur la totalité de ces NFAs, 14 ont été synthétisés et ont ainsi pu être caractérisés d'un point de vue expérimental. Les spectres d'absorption UV-Visible ont été enregistrés pour des solutions dilués ( $10^{-5}$  M) de NFAs dans le chloroforme tandis que les niveaux HOMO et LUMO ont été sondés en mesurant respectivement les potentiels d'oxydation et de réduction par voltampérométrie cyclique.

Etant donné que la synthèse, la caractérisation et l'évaluation des performances des NFAs font l'objet de la thèse de Mathilde DUFOUR et que ces travaux visent à vérifier la précision du niveau de théorie employé, seulement ce second aspect sera abordé dans ce travail.

## I. Longueur d'onde d'absorption maximale

La première donnée expérimentale acquise, dont nous nous sommes servis pour définir le niveau de théorie le plus adéquat, a été la longueur d'onde d'absorption maximale de **TTBTT-1**. Ainsi, la confrontation des  $\lambda_{\max}^{\text{exp}}$  obtenues pour les 14 NFAs synthétisés avec les  $\lambda_{\max}^{\text{th}}$  a permis d'évaluer la précision du niveau de théorie. L'écart entre les valeurs calculées et les valeurs expérimentales a été déterminé (**Figure 138**). Les valeurs positives démontrent alors la surestimation des  $\lambda_{\max}^{\text{th}}$  et on observe l'inverse pour les valeurs négatives.

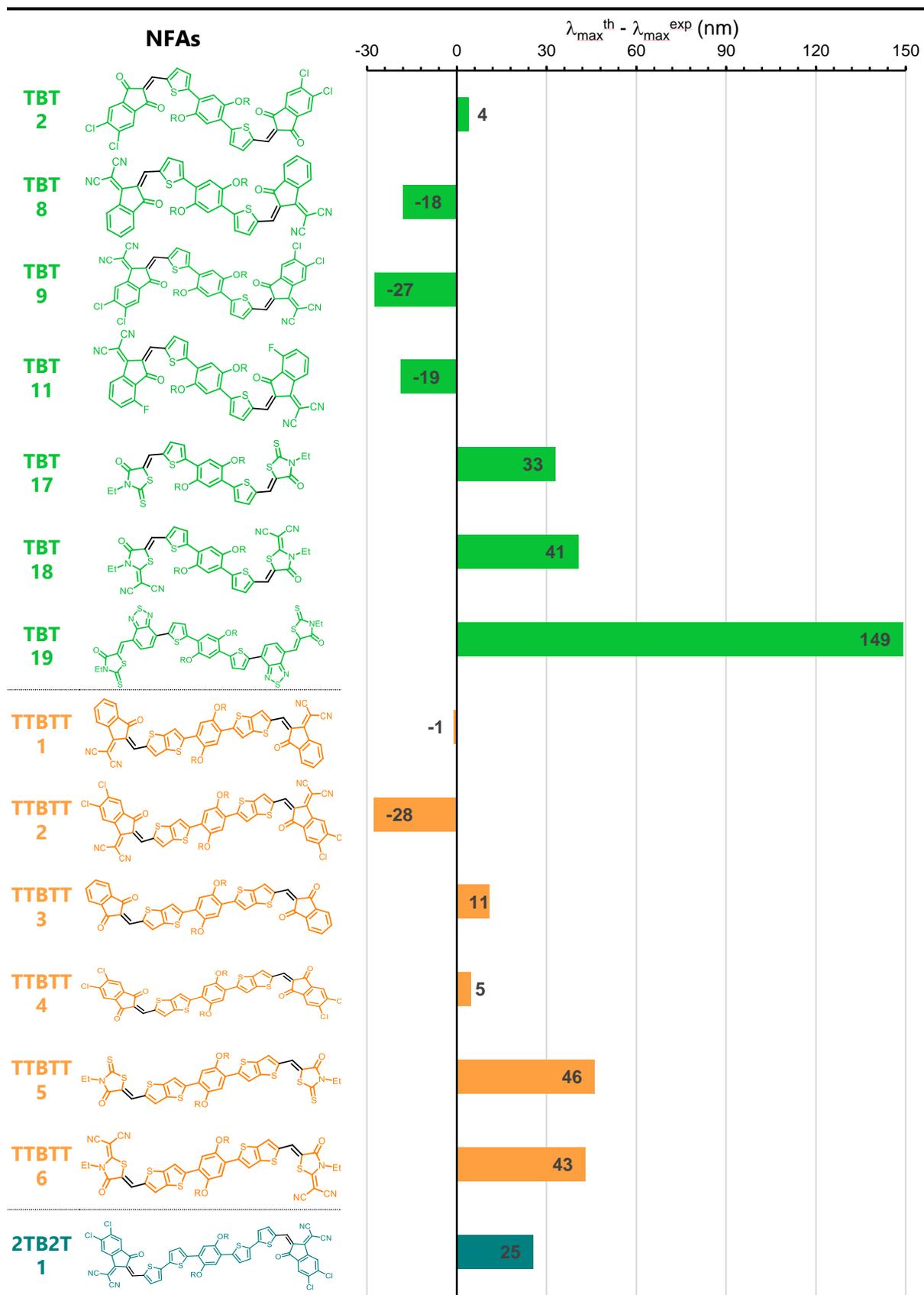
De façon générale, nous pouvons remarquer un relativement bon accord expérience-modélisation (variation de -1 à 43 nm), avec un écart moyen entre les valeurs expérimentales et théoriques approximativement égal à 19 nm, ce qui apparaît comme une valeur assez satisfaisante.

Plus précisément, sur la totalité des 14 NFAs, ceux impliquant les motifs accepteurs dérivés de l'indanedione tels que **TBT-2**, **TBT-8**, **TBT-9**, **TBT-11**, **TTBTT-1**, **TTBTT-2**, **TTBTT-3**, **TTBTT-4**, et **2TB2T-1**, présentent des écarts compris dans un intervalle de -28 (**TTBTT-2**) à 25 nm (**2TB2T-1**) avec une majorité de valeurs négatives.

En revanche, la présence motifs accepteurs de type rhodanine sur les NFAs restants, **TBT-17**, **TBT-18**, **TBT-19**, **TTBTT-5** et **TTBTT-6**, semble démontrer une surestimation systématique dépassant les 30 nm et atteignant même 149 nm dans le cas de **TBT-19**, possédant un groupement intermédiaire 2,1,3-benzothiadiazole entre le cœur **TBT** et la rhodanine. Etant donné que nous considérons les écarts supérieurs à 40 nm dans la limite haute acceptable et que la valeur de 149 nm apparaît comme une valeur aberrante, nous pouvons supposer que le niveau de théorie employé décrit moins bien ce type de motifs accepteurs dérivés de la rhodanine et notamment celui qui porte le groupement 2,1,3-benzothiadiazole.

Etant donné ces surestimations, d'autres fonctionnelles de la densité pourraient être envisagées pour ce type NFAs, telles que les fonctionnelles BHandH, M06-2X,  $\omega$ B97D, CAM-B3LYP et LC- $\omega$ PBE, c'est-à-dire celles qui présentaient une grande sous-estimation des  $\lambda_{\max}^{\text{th}}$ , comme nous l'avons vu plus haut dans le segment **B.I**.

Finalement, dans l'ensemble, l'accord entre les travaux de modélisation et l'expérience est satisfaisant concernant la longueur d'onde maximale d'absorption.



**Figure 138.** Ecarts des  $\lambda_{\max}^i$  calculés par rapport aux valeurs expérimentales obtenues pour les 14 NFAs synthétisés. <sup>i</sup>déterminées au niveau de théorie B3LYP-D3(BJ)/6-31G.

## II. HOMO

Les valeurs expérimentales du niveau énergétique de la HOMO de chacun des NFAs ont pu être calculées à l'aide de la technique de la voltampérométrie cyclique. Les échantillons de NFAs ont principalement été préparés en solution ou sous forme de film bien que dans quelques cas, les données en solution ne sont pas présentes pour des raisons d'insolubilités (**Figure 139**).

En comparant l'écart des valeurs calculées du niveau énergétique de la HOMO ( $E_{\text{HOMO}}^{\text{th}}$ ) et la valeur déduite expérimentalement ( $E_{\text{HOMO}}^{\text{exp}}$ ), nous avons pu noter une sous-estimation avec un écart moyen de -0,2 et -0,3 eV à la fois en film et en solution. Par conséquent, le niveau de théorie employé décrit assez fidèlement les données électroniques de l'ensemble des NFAs étudiés.

D'après la comparaison avec un article de la littérature présentant des écarts absolus compris entre 0,7 et 0,9 eV, nous pouvons considérer que les écarts obtenus, de l'ordre de 0,3 eV en valeur absolue, apparaissent comme satisfaisant.<sup>[201]</sup> Des écarts plus importants, supérieurs ou égales à 0,5 eV, observés dans le cas de **TBT-8** et **TBT-9**, devront être considérés en envisageant un autre niveau de théorie.



### III. LUMO

De même, les niveaux des orbitales LUMO ont été déterminés et la comparaison des valeurs issues des travaux de modélisation aux valeurs expérimentales s'avère très satisfaisante. **(Figure 140)**.

En effet, alors que dans le cadre des précédents calculs des niveaux HOMO, les écarts moyens par rapport aux valeurs en solution et en film étaient égaux à -0,3 et -0,2 eV, les valeurs calculées pour les niveaux LUMO présentent respectivement des écarts moyens de 0,2 et 0,1 eV. Le signe positif de ces valeurs indique alors une surestimation générale des  $E_{\text{LUMO}}^{\text{th}}$  par rapport aux  $E_{\text{LUMO}}^{\text{exp}}$ .

Dans le cas des familles de NFAs **TBT** et **2TB2T**, les niveaux LUMO sont décrits de façon assez satisfaisante puisque, mise à part les écarts de 0,3 eV pour **TBT-1**, tous les autres sont compris entre -0,2 eV et 0,2 eV.

Par ailleurs, les valeurs obtenues dans le cadre de la famille **TTBTT** sont disparates. Malgré la présence de résultats relativement précis concernant le niveau LUMO de **TTBTT-1**, **TTBTT-2** et **TTBTT-6**, compris entre -0,2 eV et 0,2 eV, ceux correspondants aux trois autres NFAs apparaissent majoritairement supérieurs à 0,3 eV. Mis à part le fait que, comparés à **TTBTT-1**, **TTBTT-2** et **TTBTT-6**, les NFAs **TTBTT-3**, **TTBTT-4** et **TTBTT-5** sont dépourvus de groupements malonitrile, aucune autre cause ne semble être à l'origine de l'agrandissement de ces écarts.

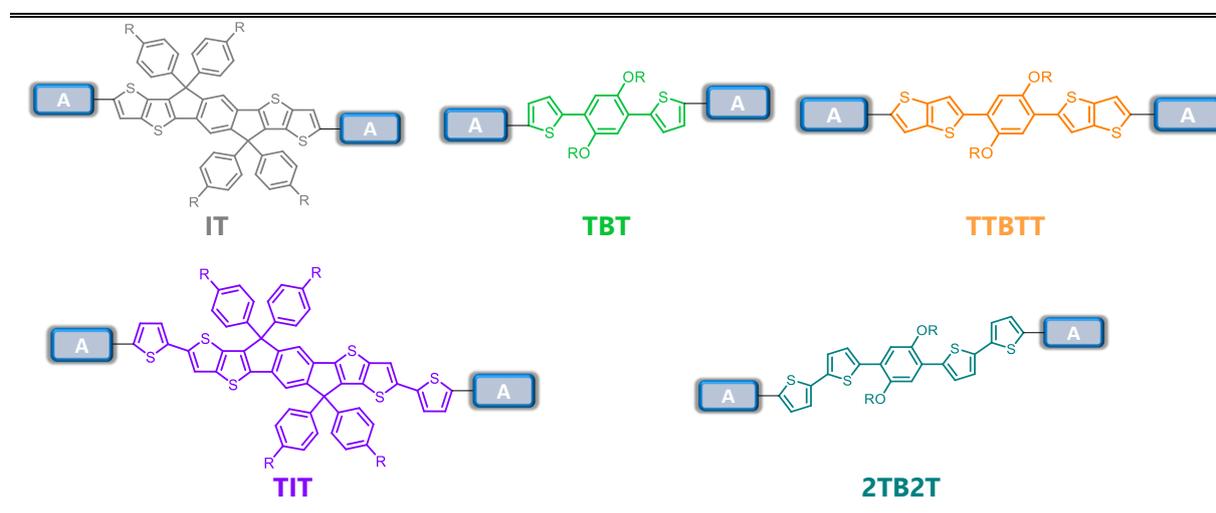


## Conclusion

Ce chapitre visait à présenter les travaux de modélisation réalisés tout au long de la thèse dans le cadre du projet NOMAC-OPV, qui avait pour objectif l'élaboration de semi-conducteurs organiques novateurs visant des applications dans le domaine du photovoltaïque organique.

Plus précisément, le développement de ces semi-conducteurs organiques se base sur la conception de nouveaux composés prometteurs de la classe des NFAs de type **A-D-A**, c'est à dire un enchaînement de motifs **Accepteur-Donneur-Accepteur**. Comme nous l'avons vu, leur élaboration nécessite une combinaison efficace de ces motifs donneur et accepteur d'électrons afin de favoriser un niveau LUMO faible énergie à l'échelle du NFAs.

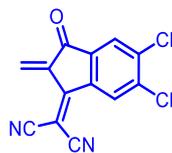
Dans cet objectif, une série de motifs donneur et accepteur d'électrons a été envisagée, ce qui a permis d'étudier une trentaine de composés NFAs. Ainsi, par une approche comparative impliquant le calcul de leurs propriétés optoélectroniques, nous avons pu guider la conception de ces composés novateurs. En effet, parmi les familles de NFAs proposées, ceux dérivés de l'**ITIC**, **IT** et **TIT**, ne sont pas apparus satisfaisants alors que les familles **TBT**, **TTBTT** et **2TB2T** ont présenté des résultats encourageants qui expliquent leur priorisation vis-à-vis des synthèses à réaliser.



**Figure 141.** Familles de NFAs étudiés. R=chaîne alkyle.

En termes de motifs accepteurs, les travaux de modélisation ont également permis de supposer une efficacité plus élevée des motifs accepteurs dérivés de l'indanedione, notamment celui présentant un motif malonitrile et deux substituants chlore en *ortho* sur les phénylènes condensés terminaux.

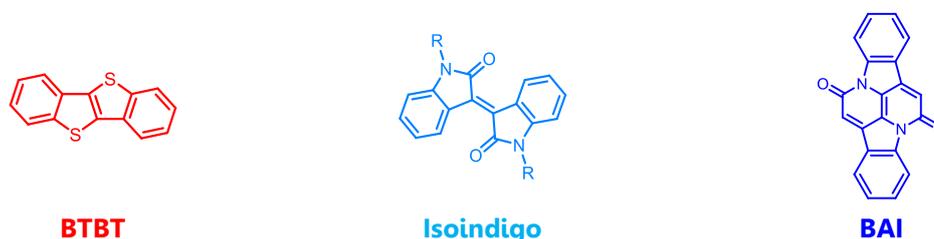
Ces éléments de structure ont rendu ce motif attractif dans le développement du projet (**Figure 142**).



**Figure 142.** Motif accepteur privilégié.

Ainsi, d'après l'évaluation des écarts entre les données théoriques et celles obtenues expérimentalement, le niveau de théorie employant la fonctionnelle B3LYP-D3(BJ)/6-31G//B3LYP-D3(BJ)/6-31+G\*\* est apparu satisfaisant. En particulier, les longueurs d'onde d'absorption maximale et les niveaux énergétiques de la LUMO sont bien traduits.

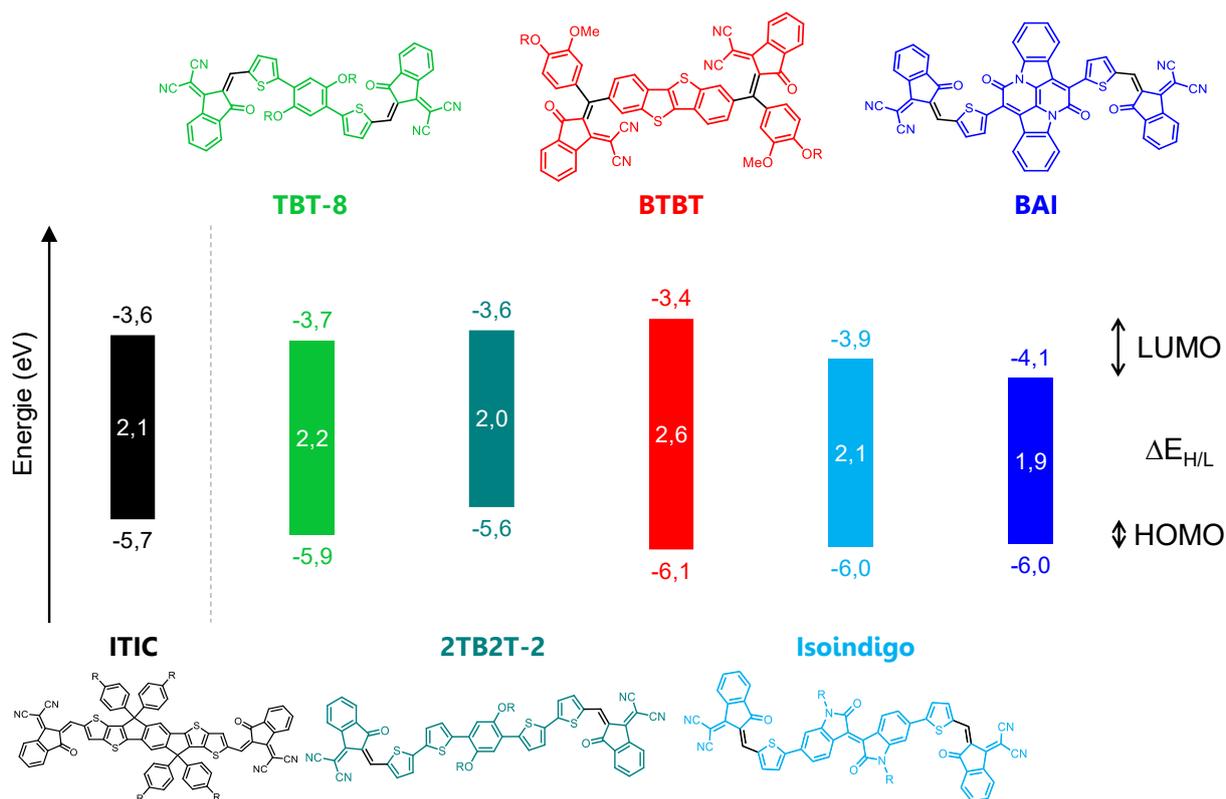
Par conséquent, une démarche prédictive a été mise en œuvre pour le calcul des propriétés optoélectroniques concernant de nouveaux NFAs. L'objectif de ces calculs était l'exploration de nouveaux NFAs dans le cadre de projets futurs s'inspirant de motifs tels que le **BTBT**<sup>[202]</sup>, l'**Isoundigo**<sup>[203]</sup> ou encore le **BAI**<sup>[204]</sup> (**Figure 143**).



**Figure 143.** Nouveaux motifs d'intérêts étudiés dans une démarche prédictive. R=chaîne alkyle.

Au total, entre les calculs mis en œuvre dans le cadre du premier lot de NFAs proposés et ceux réalisés dans une démarche prédictive, qui n'ont pas été synthétisés, plus de 70 molécules ont fait l'objet de ces travaux de modélisation (**Annexe 5-11, Page 189-196**).

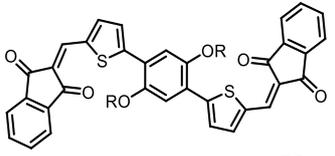
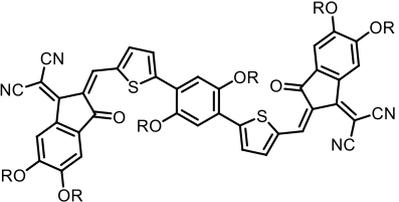
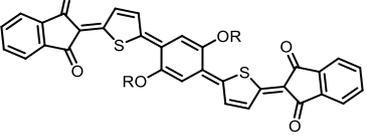
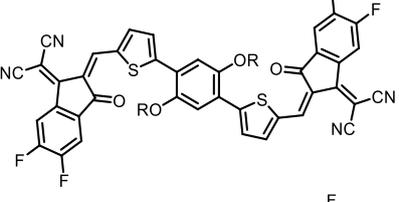
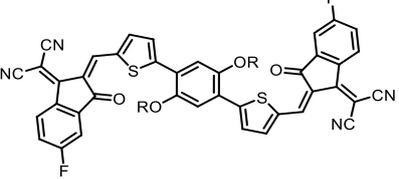
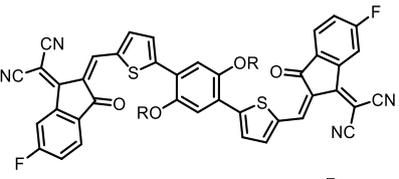
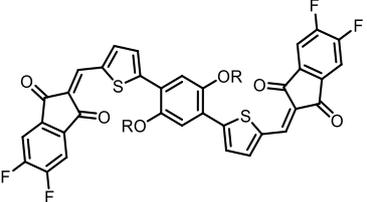
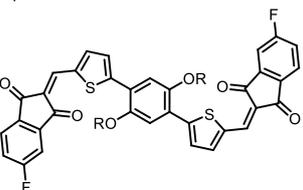
Par exemple, la comparaison de quelques composés représentatifs de NFAs fonctionnalisés avec l'indane cyanée, en termes de position énergétiques des orbitales moléculaires frontières et notamment celle de la LUMO, fait émerger les motifs **Isoundigo** et **BAI** (**Figure 144**). En effet, les NFAs dérivés de l'**Isoundigo** et du **BAI** possèdent les niveaux LUMO les plus faibles, respectivement, **-3,9** et **-4,1** eV. Ceci permet de considérer ces NFAs comme des candidats intéressants pour de futures recherches.



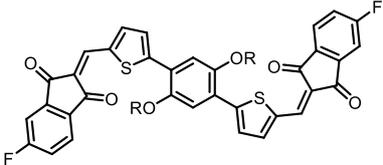
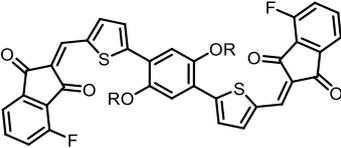
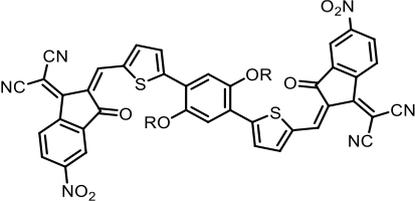
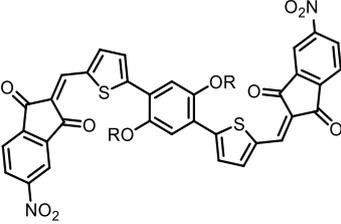
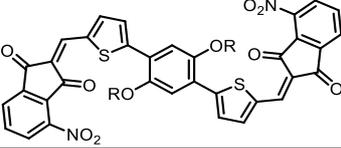
**Figure 144.** Positions énergétiques<sup>i</sup> des orbitales moléculaires frontières calculées pour quelques exemples représentatifs de NFAs constitués des cœurs **ITIC**, **TBT**, **2TB2T**, **BTBT**, **Isoindigo** et **BAI**.<sup>i</sup>déterminées au niveau de théorie B3LYP-D3(BJ)/6-31+G\*\*.

Finalement, ces travaux ont permis de constituer une base de données qui devrait être utile pour les futures élaborations de NFAs. Bien entendu, lorsque l'un de ces composés seront collectées, les données expérimentales récoltées devront être confrontées à celles calculées en amont afin de vérifier la précision du niveau de théorie choisi.

## Annexe

NFA	$E_{\text{HOMO}}^{\text{th}}$ (eV)	$E_{\text{LUMO}}^{\text{th}}$ (eV)	$\Delta E_{\text{H/L}}^{\text{th}}$ (eV)	$\lambda_{\text{max}}^{\text{th}}$ (nm)
	-5,6	-3,1	2,5	541
	-5,8	-3,5	2,2	611
	-5,3	-3,9	1,4	696
	-6,1	-3,9	2,2	619
	-6,0	-3,8	2,2	610
	-6,0	-3,8	2,2	619
	-5,8	-3,4	2,4	552
	-5,7	-3,3	2,4	549

**Annexe 5.** Valeurs calculées des niveaux énergétiques des HOMO ( $E_{\text{HOMO}}^{\text{th}}$ ) et LUMO ( $E_{\text{LUMO}}^{\text{th}}$ ), du gap énergétique correspondant ( $\Delta E_{\text{H/L}}^{\text{th}}$ ) et de la longueur d'onde d'absorption maximale ( $\lambda_{\text{max}}^{\text{th}}$ ) de NFAs de la famille **TBT** non synthétisés. R=chaîne alkyle.

	-5,7	-3,3	2,4	548
	-5,7	-3,2	2,4	547
	-6,2	-4,2	2,0	667
	-6,1	-4,0	2,1	642
	-6,0	-3,7	2,3	590
	-5,8	-3,5	2,3	582

**Annexe 5. (suite)** Valeurs calculées des niveaux énergétiques des HOMO ( $E_{\text{HOMO}}^{\text{th}}$ ) et LUMO ( $E_{\text{LUMO}}^{\text{th}}$ ), du gap énergétique correspondant ( $\Delta E_{\text{H/L}}^{\text{th}}$ ) et de la longueur d'onde d'absorption maximale ( $\lambda_{\text{max}}^{\text{th}}$ ) de NFAs de la famille **TBT** non synthétisés. R=chaîne alkyle.

NFA	$E_{\text{HOMO}}^{\text{th}}$ (eV)	$E_{\text{LUMO}}^{\text{th}}$ (eV)	$\Delta E_{\text{H/L}}^{\text{th}}$ (eV)	$\lambda_{\text{max}}^{\text{th}}$ (nm)
<b>Famille <i>TTBT</i></b>				
	-5,7	-3,2	2,5	527
	-5,4	-3,5	1,9	745
	-5,9	-3,8	2,1	639
	-5,8	-3,7	2,1	631
	-5,8	-3,7	2,1	639
	-5,8	-3,7	2,1	639
	-5,5	-3,2	2,3	562
	-5,7	-3,4	2,3	579
	-5,7	-3,4	2,3	573
	-5,6	-3,3	2,3	568

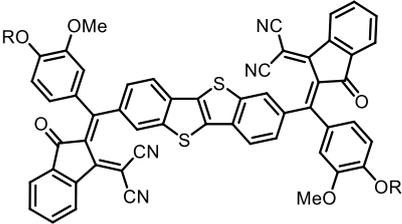
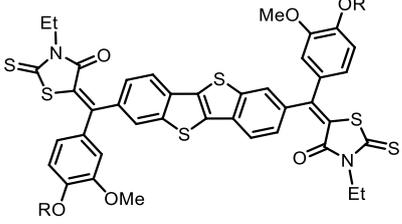
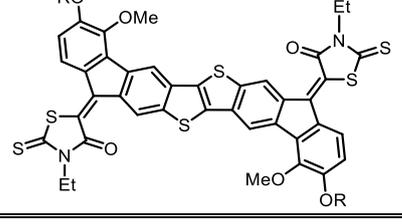
**Annexe 6.** Valeurs calculées des niveaux énergétiques des HOMO ( $E_{\text{HOMO}}^{\text{th}}$ ) et LUMO ( $E_{\text{LUMO}}^{\text{th}}$ ), du gap énergétique correspondant ( $\Delta E_{\text{H/L}}^{\text{th}}$ ) et de la longueur d'onde d'absorption maximale ( $\lambda_{\text{max}}^{\text{th}}$ ) de NFAs de la famille *TTBT* non synthétisés. R=chaîne alkyle.

	-5,6	-3,3	2,3	568
	-5,6	-3,2	2,3	566
	-6,1	-4,1	2,0	683
	-5,9	-3,9	2,0	654
	-5,8	-3,6	2,2	605
	-5,7	-3,5	2,2	592

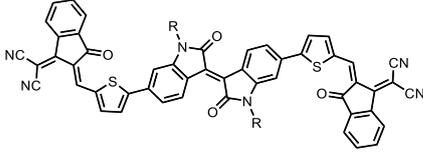
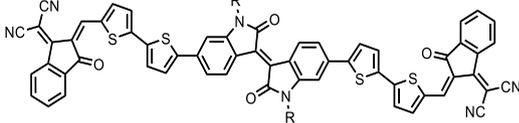
**Annexe 6. (suite)** Valeurs calculées des niveaux énergétiques des HOMO ( $E_{HOMO}^{th}$ ) et LUMO ( $E_{LUMO}^{th}$ ), du gap énergétique correspondant ( $\Delta E_{H/L}^{th}$ ) et de la longueur d'onde d'absorption maximale ( $\lambda_{max}^{th}$ ) de NFAs de la famille **TTBT** non synthétisés. R=chaîne alkyle.

NFA	$E_{HOMO}^{th}$ (eV)	$E_{LUMO}^{th}$ (eV)	$\Delta E_{H/L}^{th}$ (eV)	$\lambda_{max}^{th}$ (nm)
<b>Famille 2TB2T</b>				
	-5,6	-3,6	2,0	676

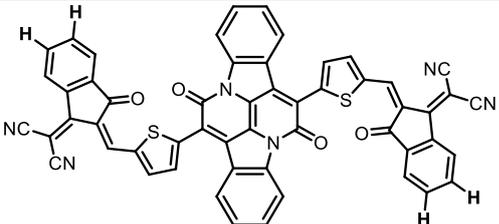
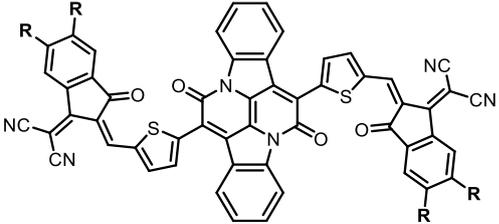
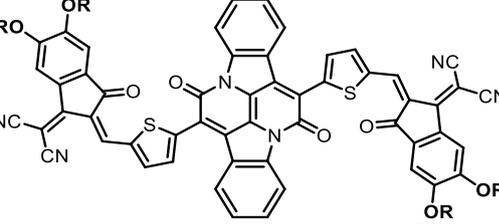
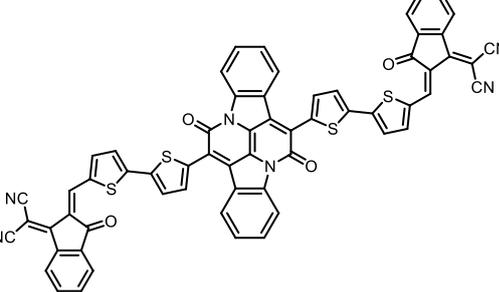
**Annexe 7.** Valeurs calculées des niveaux énergétiques des HOMO ( $E_{HOMO}^{th}$ ) et LUMO ( $E_{LUMO}^{th}$ ), du gap énergétique correspondant ( $\Delta E_{H/L}^{th}$ ) et de la longueur d'onde d'absorption maximale ( $\lambda_{max}^{th}$ ) de NFAs de la famille **2TB2T** non synthétisés. R=chaîne alkyle.

NFA	$E_{\text{HOMO}}^{\text{th}}$ (eV)	$E_{\text{LUMO}}^{\text{th}}$ (eV)	$\Delta E_{\text{H/L}}^{\text{th}}$ (eV)	$\lambda_{\text{max}}^{\text{th}}$ (nm)
<b>Famille BTBT</b>				
	-5,7	-3,2	2,5	547
	-5,7	-2,8	2,9	472
	-6,1	-3,4	2,6	526

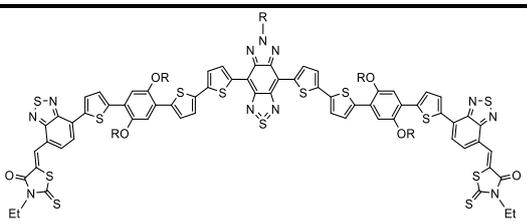
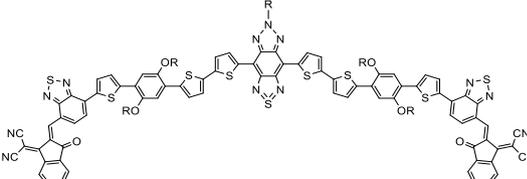
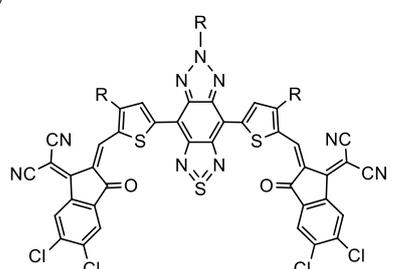
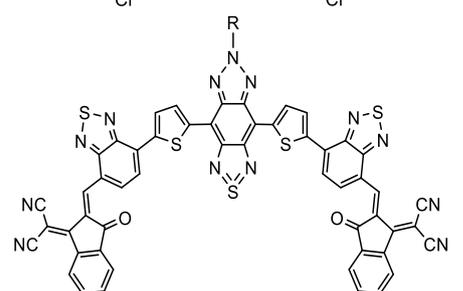
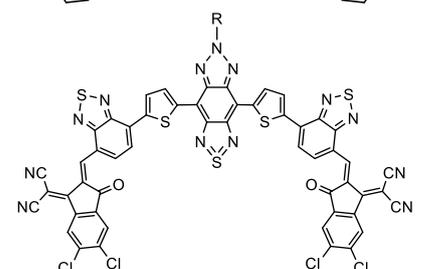
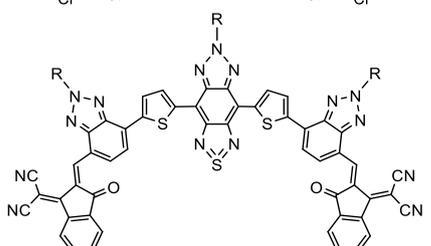
**Annexe 8.** Valeurs calculées des niveaux énergétiques des HOMO ( $E_{\text{HOMO}}^{\text{th}}$ ) et LUMO ( $E_{\text{LUMO}}^{\text{th}}$ ), du gap énergétique correspondant ( $\Delta E_{\text{H/L}}^{\text{th}}$ ) et de la longueur d'onde d'absorption maximale ( $\lambda_{\text{max}}^{\text{th}}$ ) de NFAs de la famille **BTBT** non synthétisés. R=chaîne alkyle.

NFA	$E_{\text{HOMO}}^{\text{th}}$ (eV)	$E_{\text{LUMO}}^{\text{th}}$ (eV)	$\Delta E_{\text{H/L}}^{\text{th}}$ (eV)	$\lambda_{\text{max}}^{\text{th}}$ (nm)
<b>Famille Isoindigo</b>				
	-6,0	-3,9	2,1	649
	-5,8	-3,7	2,0	684

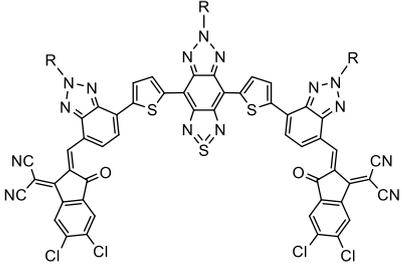
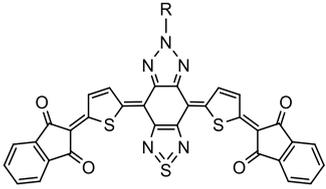
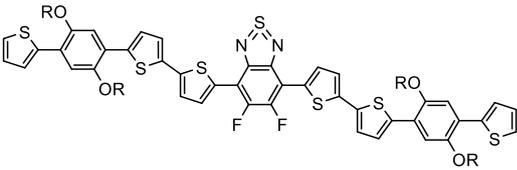
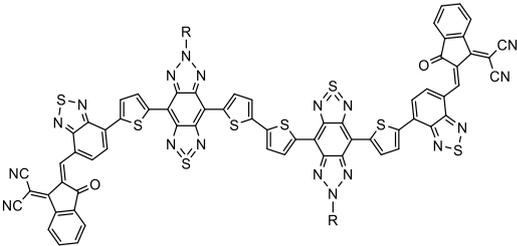
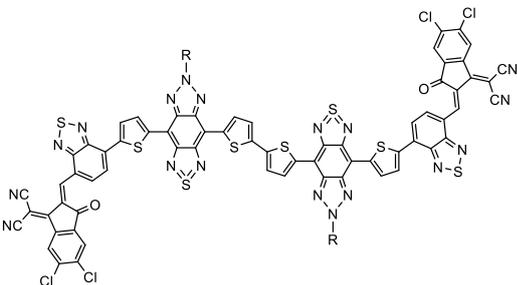
**Annexe 9.** Valeurs calculées des niveaux énergétiques des HOMO ( $E_{\text{HOMO}}^{\text{th}}$ ) et LUMO ( $E_{\text{LUMO}}^{\text{th}}$ ), du gap énergétique correspondant ( $\Delta E_{\text{H/L}}^{\text{th}}$ ) et de la longueur d'onde d'absorption maximale ( $\lambda_{\text{max}}^{\text{th}}$ ) de NFAs de la famille **Isoindigo** non synthétisés. R=chaîne alkyle.

NFA	$E_{HOMO}^{th}$ (eV)	$E_{LUMO}^{th}$ (eV)	$\Delta E_{H/L}^{th}$ (eV)	$\lambda_{max}^{th}$ (nm)
<b>Famille BAI</b>				
	-6,0	-4,1	1,9	707
	-5,9	-4,0	1,9	706
	-5,7	-3,9	1,9	710
	-5,7	-4,0	1,7	774

**Annexe 10.** Valeurs calculées des niveaux énergétiques des HOMO ( $E_{HOMO}^{th}$ ) et LUMO ( $E_{LUMO}^{th}$ ), du gap énergétique correspondant ( $\Delta E_{H/L}^{th}$ ) et de la longueur d'onde d'absorption maximale ( $\lambda_{max}^{th}$ ) de NFAs de la famille **BAI** non synthétisés. R=chaîne alkyle.

NFA	$E_{\text{HOMO}}^{\text{th}}$ (eV)	$E_{\text{LUMO}}^{\text{th}}$ (eV)	$\Delta E_{\text{H/L}}^{\text{th}}$ (eV)	$\lambda_{\text{max}}^{\text{th}}$ (nm)
	-4,8	-3,5	1,3	1060
	-4,9	-3,6	1,3	1107
	-6,0	-4,4	1,5	846
	-5,6	-4,2	1,4	950
	-5,7	-4,3	1,4	962
	-5,4	-4,0	1,4	938

**Annexe 11.** Valeurs calculées des niveaux énergétiques des HOMO ( $E_{\text{HOMO}}^{\text{th}}$ ) et LUMO ( $E_{\text{LUMO}}^{\text{th}}$ ), du gap énergétique correspondant ( $\Delta E_{\text{H/L}}^{\text{th}}$ ) et de la longueur d'onde d'absorption maximale ( $\lambda_{\text{max}}^{\text{th}}$ ) de NFAs de non synthésés. R=chaîne alkyle.

	-5,6	-4,1	1,4	946
	-5,8	-3,8	1,9	608
	-4,9	-3,0	1,9	766
	-5,2	-4,1	1,1	1224
	-5,3	-4,2	1,1	1241

**Annexe 11. (suite)** Valeurs calculées des niveaux énergétiques des HOMO ( $E_{HOMO}^{th}$ ) et LUMO ( $E_{LUMO}^{th}$ ), du gap énergétique correspondant ( $\Delta E_{H/L}^{th}$ ) et de la longueur d'onde d'absorption maximale ( $\lambda_{max}^{th}$ ) de NFAs de non synthésés. R=chaîne alkyle.



# Conclusion générale



L'objectif principal de cette thèse consistait en l'élaboration et la synthèse de semi-conducteurs organiques novateurs possédant des propriétés de fluorescence retardée activée thermiquement (TADF), pour des applications OLEDs, à partir de précurseurs biosourcés : la vanilline, le géraniol, la Lawsone et le salicyaldéhyde. Au cours de ce projet, les approches théorique (DFT) et expérimentale, par leur synergie, ont permis une meilleure compréhension de certains phénomènes observés.

Étant donné que la construction de ces semi-conducteurs organiques nécessite l'association de motifs  $\pi$ -conjugués donneur et accepteur d'électrons, un premier chapitre s'est concentré sur la synthèse du motif donneur. En effet, la construction du motif donneur d'électrons visait la synthèse de l'intermédiaire ester modèle **(1)** avec pour précurseur biosourcé la vanilline et la chaîne géraniol hydrogénée. Ainsi, à partir de cet ester biosourcé, deux étapes clés permettaient d'obtenir le motif donneur  $\pi$ -conjugué : une réaction de Diels-Alder intramoléculaire suivie d'une réaction de déshydrogénation.

La réaction de Diels-Alder étudiée peut être décomposée en deux sous-étapes : la réaction de cycloaddition [4+2] suivie d'un déplacement d'hydrogène [1,3]. Plus particulièrement, la réaction de cycloaddition [4+2] étant sous contrôle orbitalaire, les travaux de modélisation impliquant le calcul de l'écart énergétique entre les orbitales moléculaires localisées sur le diène et le diénophile ainsi que le calcul de l'énergie d'activation de ce processus ont permis de démontrer la faisabilité de la réaction de Diels-Alder. D'un autre côté, notons que la description du chemin réactionnel du déplacement d'hydrogène [1,3] a présenté des difficultés. Par conséquent, les travaux de modélisation devront être approfondis en considérant que ce processus puisse s'opérer à travers l'effet tunnel.

Expérimentalement, la mise en œuvre de conditions opératoires initiales sous activation micro-ondes, employant l'éthanol comme solvant de réaction sur l'intermédiaire ester modèle **(1)**, pour la réalisation de la réaction de Diels-Alder, n'a pas permis d'atteindre le produit escompté. En effet, les analyses du milieu ont conduit à l'identification d'un produit secondaire.

Nous avons pu proposer un mécanisme réactionnel privilégié pour cette réaction secondaire, correspondant à une réaction de substitution nucléophile de premier ordre ( $S_N1$ ) entre l'intermédiaire ester et l'éthanol, dont l'énergie d'activation a été calculée à  $14,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$ .

Notons qu'à travers des travaux supplémentaires tant théoriques qu'expérimentaux, nous avons pu identifier le substituant en position *para* comme responsable de la réaction secondaire.

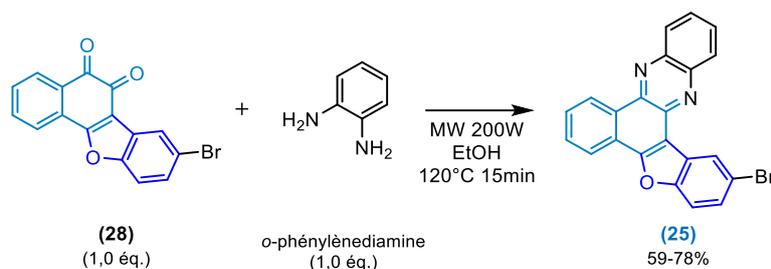
Cependant, le remplacement de l'éthanol par le DMAc en tant que solvant de réaction a permis de passer outre ses difficultés et nous avons pu obtenir les produits de Diels-Alder correspondants avec 44% de rendement total.

Avec la maîtrise de cette première étape clé, la seconde étape concernant la réaction de déshydrogénation a été étudiée afin de parfaire les conditions opératoires. Avec les observations expérimentales et l'appui des travaux de modélisation indiquant que la réaction de déshydrogénation ne pouvait pas s'opérer de façon spontanée, l'utilisation d'un oxydant en tant que solvant de réaction a été privilégié : le nitrobenzène. En effet, avec cet oxydant, une sélectivité de 100% en produits de Diels-Alder aromatisés a été obtenu pour un rendement total de 57%. Du fait de sa toxicité et des difficultés rencontrées pour son élimination du milieu réactionnel, des alternatives ont été recherchées, en vain.

Dans ce premier chapitre, l'optimisation des conditions opératoires permettant d'accéder au motif donneur d'électrons biosourcé et  $\pi$ -conjugué a été faite sur le système modèle **(1)** pour lequel le motif accepteur d'électrons a été simulé par un groupement phényle, pour des raisons d'économie de matières premières.

Ainsi, le second chapitre était dédié à la synthèse du motif accepteur biosourcé **(25)**, puis à la création du lien entre les motifs donneur et accepteur et enfin à l'étude des propriétés optoélectroniques des composés cibles synthétisés.

Dans un premier temps, la synthèse du motif accepteur biosourcé a été mise en œuvre à partir de la Lawsone et du 3-bromosalicylaldéhyde pour l'obtention, en deux étapes, d'une 1,2-dicétone bromée entièrement biosourcée mis à part l'atome de brome. Ensuite, le motif accepteur biosourcé **(25)** cible a été synthétisé *via* la réaction de condensation entre la 1,2-dicétone bromée et la 1,2-phénylènediamine avec des rendements compris entre 59 et 78%. Notons que cette étape de synthèse présente l'avantage d'être réalisée dans l'éthanol, sous activation micro-ondes **(Figure 145)**.



**Figure 145.** Rappel du schéma de synthèse du motif accepteur biosourcé **(25)**.

Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à la création de la liaison carbone-carbone entre l'intermédiaire ester acétylénique **(23)** et le motif accepteur bromé **(25)**, tous deux biosourcés, *via* la réaction de couplage de Sonogashira. Cette étape de synthèse a présenté de grandes difficultés. Nous avons tenté de trouver des alternatives telles que la mise en œuvre de conditions opératoires inspirées de la réaction de couplage de Negishi ou encore de réactions de carboxylation d'arylcynylsilanes, mais en vain.

Nous avons supposé que la fonction ester pouvait fortement contribuer aux difficultés rencontrées. Par conséquent, son remplacement par la fonction éther a été envisagé. Ainsi, cette nouvelle stratégie de synthèse a rapidement permis d'accéder au produit de couplage attendu **(39)** lors de la mise en œuvre de la réaction Sonogashira entre l'intermédiaire éther acétylénique **(34)** et le motif accepteur biosourcé **(25)** avec un rendement de 60%. Finalement, les isomères **D-A** cibles, **(40)<sub>a</sub>** et **(40)<sub>b</sub>**, possédant plus de 70% d'atomes biosourcés ont pu être synthétisés sous activation micro-ondes dans le nitrobenzène. En parallèle, un second motif accepteur non-biosourcé (**TBTDT**) disponible en laboratoire a été employé dans une démarche comparative en termes de propriétés optoélectroniques.

Etant donné les problèmes de purification causés par l'existence de deux isomères difficilement séparables et la difficulté à éliminer le nitrobenzène du milieu réactionnel, nous n'avons pu réaliser qu'une première évaluation des propriétés physico-chimiques des motifs **D-A** élaborés. Des travaux de modélisation ont également été mis en œuvre afin d'évaluer les propriétés d'absorption, d'émission et de TADF de ces composés. D'un point de vue expérimental, accéder aux propriétés de TADF de ces composés nécessite de collaborer avec des chercheurs spectroscopistes spécialistes. À la suite de mon étude de faisabilité, la préparation de ces composés fait l'objet de nouveaux travaux afin d'évaluer complètement leurs propriétés physico-chimiques.

Dans le cadre d'une chimie plus respectueuse de l'environnement, une autre méthode d'activation par mécano-chimie pourrait notamment être envisagée afin de réduire l'utilisation de solvant.

Dans un dernier chapitre, nous avons entrepris des travaux de modélisation dans le cadre du projet NOMAC-OPV. Ce projet ayant pour objectif l'élaboration de semi-conducteurs organiques novateurs visant des applications dans le domaine du photovoltaïque organique, l'apport de la modélisation devait permettre de guider efficacement leur conception en termes de prédiction des propriétés optoélectroniques de systèmes  $\pi$ -conjugués accepteurs d'électrons non-fullerène (NFAs).

Ces NFAs étant construits sur la base d'enchaînement de séquences  $\pi$ -conjugués **Accepteur-Donneur-Accepteur (A-D-A)**, un éventail de motifs donneur et accepteur d'électrons a permis de proposer une trentaine de NFAs.

Dans une démarche comparative, les travaux de modélisation ont tout d'abord permis d'évaluer leurs propriétés optoélectroniques et, par conséquent, de prioriser la synthèse de certains d'entre eux, qui présentaient des résultats encourageants en termes de faibles niveaux énergétiques des LUMOs.

Après la synthèse d'une quinzaine de ces NFAs, la confrontation des données théoriques et expérimentales a permis de mettre en évidence une précision assez satisfaisante du niveau de théorie utilisé (B3LYP-D3(BJ)/6-31G et B3LYP-D3(BJ)/6-31+G\*\*) notamment dans le cadre du calcul de la longueur d'onde d'absorption maximale et le calcul des niveaux énergétiques des LUMOs dont les écarts moyens absolus étaient respectivement égaux à 19 nm et 0,2 eV. Une efficacité moindre est apparue pour le calcul des niveaux HOMO, étant donné que l'écart moyen absolu est supérieur à 0,3 eV.

Ainsi, le niveau de théorie choisi nous apparaissant convenable, nous avons entrepris des travaux de modélisation supplémentaires à des fins prédictives pour l'évaluation des propriétés optoélectroniques de NFAs prometteurs s'inspirant de nouveaux motifs donneurs et accepteurs basés sur des motifs BTBT, Isoindigo et BAI.

Pour valider notre méthodologie de calcul, il serait primordial de confronter une nouvelle fois les valeurs expérimentales aux valeurs calculées en amont pour ces nouveaux motifs.





# Partie expérimentale



# Table des matières

<i>Partie expérimentale</i> .....	206
A. Détails computationnels.....	210
I. Méthodologie.....	210
II. Propriétés optoélectroniques.....	211
III. Espèces diradicalaires.....	212
B. Conditions anhydres, solvants et réactifs.....	213
C. Techniques d'analyses.....	213
I. Résonance magnétique nucléaire.....	213
II. Spectroscopie infra-rouge.....	213
III. Spectroscopie UV-Vis.....	214
IV. Spectroscopie de fluorescence.....	214
V. Techniques chromatographiques.....	214
VI. Appareil micro-ondes.....	214
D. Synthèses.....	215
I. Chapitre 1.....	215
II. Chapitre 2.....	230
<i>Références</i> 244	



Les travaux décrits dans cette thèse ont été effectués selon deux approches.

Une approche impliquant des travaux de modélisation a été réalisée au sein du pôle Chimie Analytique, Physique et Théorique (CAPT) de l'Institut des Sciences Analytiques et de Physico-Chimie pour l'Environnement et les Matériaux (IPREM, UMR5254 – UPPA/CNRS) sur le site de la Technopôle Hélioparc à Pau (64000). Les clusters de calcul de l'Université de Pau et des Pays de l'Adour (UPPA), Pyrene, ainsi que le cluster Curta, du Mésocentre de Calcul Intensif Aquitain (MCIA), ont été employés

L'autre approche, expérimentale, a été menée au sein de l'équipe du Département D1 de l'Institut Charles Gerhardt de Montpellier (ICGM, UMR5253 – CNRS-UM-ENSCM) du Pôle Chimie Recherche Balard, situé sur le site du CNRS à Montpellier.

## A. Détails computationnels

### I. Méthodologie

Les travaux de modélisation ont été effectués en utilisant la Théorie de la Fonctionnelle de la Densité (DFT)<sup>[205,206]</sup> et celle dépendante du temps (TDDFT)<sup>[207]</sup> avec le logiciel Gaussian 16.<sup>[208]</sup> En fonction des chapitres et des travaux menés, des niveaux de théorie différents ont été employés.

Dans le [Chapitre I](#), les fonctionnelles TPSS-D3(BJ)<sup>[70,71]</sup>, B3LYP-D3(BJ)<sup>[56]</sup> et B97D3<sup>[72]</sup> ont été employées en association avec la base d'orbitales atomiques 6-31+G\*\*. Notons que « D3(BJ) »<sup>[195]</sup> correspond à la prise en compte de la dispersion (Grimme) pour une meilleure traduction des interactions à longues distances. Par ailleurs, bien que la plupart des travaux aient été réalisés en phase gazeuse, le solvant a été considéré dans certains cas pour le calcul des chemins réactionnels. Cette prise en compte du solvant a été faite avec un modèle de solvation continuum universel, modèle de Solvation basé sur la Densité (SMD)<sup>[209]</sup>.

Concernant le [Chapitre II](#), le niveau de théorie B3LYP-D3(BJ)/6-31+G\*\* a une nouvelle fois été utilisé dans le calcul des niveaux HOMO et LUMO. En revanche, la dernière partie relative à l'étude computationnelle des propriétés optoélectroniques des composés synthétisés a été réalisée en employant la fonctionnelle CAM-B3LYP<sup>[189]</sup> associée à la base d'orbitales atomiques

6-311G\*\*. Cette fonctionnelle a été utilisée à la fois pour les calculs d'optimisation et de fréquence des états fondamentaux et excités (singulet et triplet), ainsi que le calcul des longueurs d'onde d'absorption maximale et d'émission.

Enfin, dans le cadre du [Chapitre III](#), différentes fonctionnelles ont été testées et comparées afin d'évaluer la précision de la méthode et de trouver le niveau de calcul le plus approprié. Les fonctionnelles B3LYP-D3(BJ)<sup>[56]</sup>, PBE0<sup>[196]</sup>, BHandH<sup>[197]</sup>, M06-2X<sup>[198]</sup>, CAM-B3LYP<sup>[189]</sup>,  $\omega$ B97D<sup>[199]</sup>, et LC- $\omega$ PBE<sup>[200]</sup> ont été employées pour le calcul de la longueur d'onde d'absorption maximale d'un composé modèle. Finalement, le reste de l'étude computationnelle a été réalisé au niveau de théorie B3LYP-D3(BJ)/6-31+G\*\*, niveau de théorie le plus précis, dans le cadre des calculs d'optimisation de géométrie, de fréquences de vibration et d'obtention des niveaux énergétiques des orbitales moléculaires frontières. Pour le calcul des longueurs d'onde d'absorption maximale le niveau de calcul B3LYP-D3(BJ)/6-31G a été utilisé.

Les calculs d'optimisation ont toujours été accompagnés de calculs fréquences afin de confirmer que les structures géométriques obtenues correspondaient bien à un *minimum* local (fréquences > 0) ou un état de transition (1 fréquence < 0) sur la surface d'énergie potentielle (SEP). Des calculs d'IRC<sup>[210,211]</sup> ont ensuite permis de déterminer les réactifs et produits connectés à l'état de transition localisé.

Pour le tracé des structures géométriques (*minima* et états de transition), des orbitales moléculaires (HOMO et LUMO) et de la densité de spin, le logiciel Chemcraft<sup>[212]</sup> a été employé. Plus précisément, le tracé des orbitales moléculaires et de la densité de spin totale a été réalisé avec, respectivement, des isovaleurs de 0,04 et 0,006 électrons/bohr<sup>3</sup>.

## II. [Propriétés optoélectroniques](#)

Les données récoltées, en termes de longueur d'onde d'absorption maximale et de niveaux énergétiques HOMO et LUMO, ont toujours été déduites des systèmes moléculaires calculés à l'état fondamental. Les valeurs des longueurs d'onde d'absorption maximale et d'émission sont issues de calculs TDDFT respectivement réalisés à partir des états fondamentaux en prenant en compte 20 états excités singulets et à partir des premiers états singulets excités ( $S_1$ ).

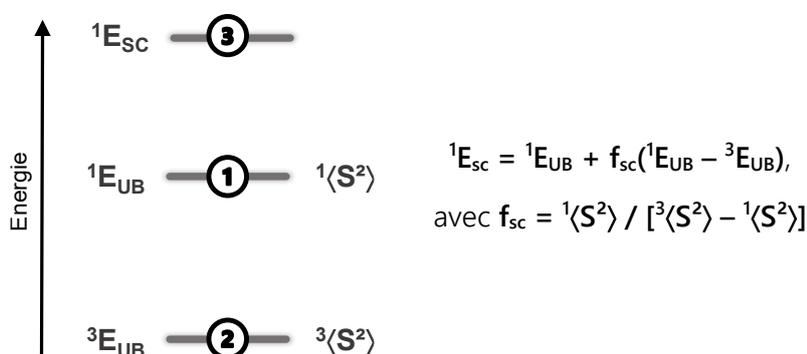
Par ailleurs, dans le cadre de l'étude des propriétés de TADF, l'optimisation géométrique des premiers états excités singulets ( $S_1$ ) a été réalisée *via* des calculs TDDFT (singlet, root=1) tandis que les premiers états excités triplets ( $T_1$ ) ont été obtenus par la méthode DFT pour une multiplicité égale à 3 ( $\mu=3$ ).

### III. Espèces diradicalaires

Etant donné que l'étude de chemins réactionnels singulets a présenté des mécanismes concertés et diradicalaires, les calculs ont été réalisés à couches ouvertes selon la méthodologie « broken symmetry » (« *guess=mix* ») pour permettre la description de ces espèces diradicalaires.<sup>[213,214]</sup>

Plus précisément, lors de ces calculs DFT, les diradicaux résultants sont un mélange 50/50 de l'état singulet ( $\langle S^2 \rangle = 0$ ) et de l'état triplet ( $\langle S^2 \rangle = 2$ ), c'est pourquoi la valeur de  $\langle S^2 \rangle$  attendue est égale à 1. Cependant, cette valeur n'est jamais entièrement égale à 1 étant donné la présence du phénomène de contamination de spin. Ainsi, nous avons employé la méthode de projection de spin proposée par Yamaguchi<sup>[215]</sup> afin de réduire cette contamination et réévaluer l'énergie des espèces diradicalaires obtenues.

Dans un premier temps, le calcul de l'énergie de l'état singulet ( ${}^1E_{UB}$ ) a été réalisé au niveau de théorie UB3LYP-D3(BJ)/6-31+G\*\*, en utilisant « *guess=mix* ». Ensuite, l'énergie de l'état triplet ( ${}^3E_{UB}$ ) a été calculée, à partir de la géométrie obtenue à l'état singulet, au niveau de théorie UB3LYP-D3(BJ)/6-31+G\*\*. Pour chacun des deux calculs, les valeurs du spin total  ${}^1\langle S^2 \rangle$  et  ${}^3\langle S^2 \rangle$  ont été récupérées. Enfin, l'énergie spin-correctée a pu être calculée à partir des formules ci-dessous.



Notons que la méthode de projection de spin n'est plus considérée comme adéquate si la contamination de spin de l'état singulet est supérieure à 10%, c'est-à-dire si  ${}^1\langle S^2 \rangle > 1,1$ . Dans notre cas, les valeurs étant comprises entre **1,04** et **1,05** cela permet de justifier l'utilisation de cette méthodologie.

## B. Conditions anhydres, solvants et réactifs

Les réactifs commerciaux utilisés ont été fournis par les sociétés Aldrich, Fluka, Acros, Fluorochem et Alfa-Aesar. Ils ont été utilisés sans purification préalable. Les manipulations nécessitant des conditions anhydres ont été effectuées sous azote à l'aide d'une rampe à vide. Les solvants utilisés pour ces manipulations sont également anhydres lorsque nécessaire. Ils ont été séchés soit avec un appareil SPS-800 de marque MBraun, soit distillés sur des desséchants tels que CaH<sub>2</sub> pour la triéthylamine, diisopropylamine et le DMF, soit sur sodium-benzophénone pour le THF.

## C. Techniques d'analyses

### I. Résonance magnétique nucléaire

Les spectres RMN des noyaux <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C ont été réalisés en solution sur deux spectromètres Bruker AC-400. Lorsque la fréquence du champ n'est pas précisée il s'agit de l'appareil Bruker AC-400. Quelques spectres plus difficiles à obtenir, principalement pour des raisons de solubilité, ont été réalisés sur un spectromètre Bruker BioSpin GmbH 600 MHz de la plate-forme d'analyse et caractérisation du Pôle Chimie Balard de Montpellier. Les solvants deutérés employés sont indiqués entre parenthèses. Les signaux RMN <sup>1</sup>H ont été décrits de la façon suivante :

0.00 (m, J = y Hz, xH, H<sub>n</sub>)

0,00 : déplacement chimique en ppm, par rapport au TMS (tétraméthylsilane) m : multiplicité du signal x : intégration	y : constante de couplage en Hertz n : attribution du proton quand il est numéroté
---	---

### II. Spectroscopie infra-rouge

Les spectres d'absorption infra-rouge (IR) ont été réalisés sur un spectromètre PERKIN-ELMER 100 à transformée de Fourier, fonctionnant en réflexion. Les mesures ont été effectuées directement sur des composés purs sous forme liquide (huile) ou solide (poudre). Les positions des bandes sont indiquées en cm<sup>-1</sup>.

### III. [Spectroscopie UV-Vis](#)

Les spectres d'absorption UV-Vis ont été enregistrés à l'aide du spectrophotomètre UV-Vis/NIR V-770 de chez JASCO. Les longueurs d'onde ont été reportées en nm.

### IV. [Spectroscopie de fluorescence](#)

Les spectres de fluorescence ont été enregistrés à l'aide d'un fluorimètre PERKIN-ELMER LS55 équipé d'une lampe pulsée. Les longueurs d'onde sont exprimées en nm, les intensités en unité arbitraires (AU).

### V. [Techniques chromatographiques](#)

Les purifications par flash chromatographie ont été réalisées sur un appareil PURIFLASH 5020 de chez INTERCHIM. Les colonnes flash étaient constituées de gel de silice de granulométrie de 15 à 30  $\mu\text{m}$  selon la difficulté de la séparation, de 12 à 300 g selon la masse d'échantillon à purifier.

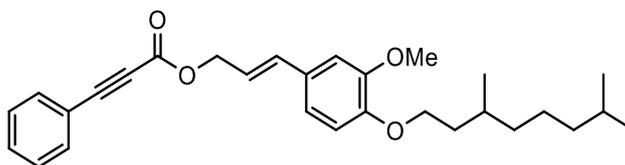
### VI. [Appareil micro-ondes](#)

Les réactions sous micro-ondes ont été effectuées dans des tubes scellés, en utilisant un appareil CEM Discover II, équipé d'une sonde infrarouge pour le contrôle de la température.

## D. Synthèses

### I. Chapitre 1

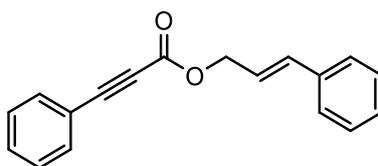
#### (E)-3-(4-((3,7-dimethyloctyl)oxy)-3-methoxyphenyl)cinnamyl-3-phenylpropiolate (**1**)



In a flame-dried 50 mL two-necked round bottomed flask, alcohol (**6**) (780.0 mg, 2.43 mmol, 1 eq.), DMAP (59.47 mg, 0.49 mmol, 0.2 eq.) and EDC·HCl (1.40 g, 7.30 mmol, 3.0 eq.) were stirred in 15 mL of dichloromethane at 0 °C under inert atmosphere (N<sub>2</sub>). Then phenyl propiolic acid (426.8 mg, 2.92 mmol, 1.2 eq.) was added to the reaction mixture, which was then allowed to warm up to room temperature overnight. After completion, the mixture was purified over a plug of silica gel using dichloromethane as eluent. The filtrate was washed with water, and the organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified over a silica gel flash column chromatography (eluent: gradient of Cyclohexane to Cyclohexane/EtOAc 90/10), to give 1.00 g of the desired product (**1**) as a yellowish oil (92% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.60 – 7.57 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>), 7.47 – 7.42 (m, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.39 – 7.35 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>), 6.96 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>a</sub>), 6.93 (dd, *J* = 1.9, 8.3 Hz, 1H, H<sub>b</sub>), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H<sub>c</sub>), 6.66 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H<sub>alkene</sub>), 6.21 (dt, *J* = 6.8, 15.8 Hz, 1H, H<sub>alkene</sub>), 4.87 (dd, *J* = 1.0, 6.8 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.10 – 4.00 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.88 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.94 – 1.84 (m, 1H, CH), 1.70 – 1.60 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.57 – 1.47 (m, 1H, CH), 1.35 – 1.22 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 1.17 – 1.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, 2 CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 153.99 (C=O), 149.45 (C<sub>Ph</sub>OCH<sub>2</sub>), 149.04 (C<sub>Ph</sub>OCH<sub>3</sub>), 135.67 (CH<sub>alkene</sub>), 133.10 (2 C<sub>Ph</sub>H), 130.79 (C<sub>Ph</sub>H), 128.90 (C<sub>ph</sub>), 128.67 (2 C<sub>Ph</sub>H), 120.30 (CH<sub>alkene</sub>), 119.85 (C<sub>Ph</sub>H), 119.61 (C<sub>Ph</sub>), 112.52 (C<sub>Ph</sub>H), 109.33 (C<sub>Ph</sub>H), 86.61 (C<sub>alkyne</sub>), 80.60 (C<sub>alkyne</sub>), 67.48 (OCH<sub>2</sub>), 66.94 (OCH<sub>2</sub>), 56.01 (OCH<sub>3</sub>), 39.30 (CH<sub>2</sub>), 37.38 (CH<sub>2</sub>), 36.05 (CH<sub>2</sub>), 30.01 (CH), 28.05 (CH), 24.71 (CH<sub>2</sub>), 22.80 (CH<sub>3</sub>), 22.70 (CH<sub>3</sub>), 19.83 (CH<sub>3</sub>). IR (cm<sup>-1</sup>): 2951, 2926, 2869, 2218 1706, 1601, 1512, 1465, 756, 689. HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>): 449.26864 ; Found : 449.26895.

### Cinnamyl 3-phenylpropiolate (**2**)

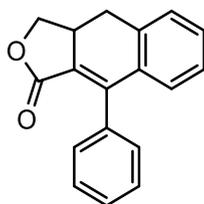


In a flame-dried 250 mL two-necked round bottomed flask, cinnamic alcohol (1.50 g, 11.18 mmol, 1 eq.), DMAP (273.2 mg, 2.24 mmol, 0.2 eq.) and EDC·HCl (6.43 g, 33.54 mmol, 3.0 eq.) were stirred in 70 mL of dichloromethane at 0 °C under inert atmosphere (N<sub>2</sub>). Then phenyl propiolic acid (1.96 g, 13.42 mmol, 1.2 eq.) was added to the reaction mixture, which was then allowed to warm up to room temperature overnight. After completion, the mixture was purified over a plug of silica gel using dichloromethane as eluent. The filtrate was washed with water, and the organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified over a silica gel flash column chromatography (eluent: gradient of Cyclohexane to Cyclohexane/EtOAc 90/10), to give 2.51 g of the desired product (**2**) as a yellowish oil (86% yield).

Analytical data are in accordance with the literature.<sup>[88]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.61 – 7.59 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>), 7.47 – 7.25 (m, 8H, H<sub>Ph</sub>), 6.73 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H, H<sub>alkene</sub>), 6.34 (dt,  $J$  = 6.6, 15.9 Hz, 1H, H<sub>alkene</sub>), 4.90 (dd,  $J$  = 1.2, 6.6 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 153.86 (C=O), 136.02 (C<sub>Ph</sub>), 135.38 (CH<sub>alkene</sub>), 133.07 (2C<sub>PhH</sub>), 130.76 (C<sub>PhH</sub>), 128.69 (2C<sub>PhH</sub>), 128.64 (2C<sub>PhH</sub>), 128.33 (C<sub>PhH</sub>), 126.78 (2C<sub>PhH</sub>), 122.12 (CH<sub>alkene</sub>), 119.58 (C<sub>Ph</sub>), 86.66 (C<sub>alkyne</sub>), 80.59 (C<sub>alkyne</sub>), 66.58 (OCH<sub>2</sub>). IR (cm<sup>-1</sup>): 3058, 3027, 2218, 1702, 1490, 1278, 1165, 744, 687. HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>): 263.10666 ; Found : 263.10654.

### 9-phenyl-3a,4-dihydronaphtho[2,3-c]furan-1(3H)-one (**3**)



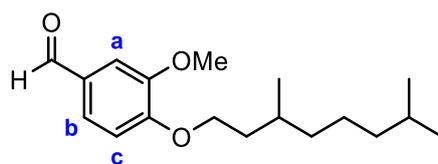
Ethanol (5 mL) and cinnamyl 3-phenylpropiolate (**2**) (400 mg, 1.52 mmol) were added to a 10 mL microwave vial. Then the solution was irradiated at 150°C for 30 min (200W). The vial was allowed to cool down at room temperature and was placed in the fridge several hours. The

filtration and drying of the solid give 284.7 mg of the Diels-Alder product **(3)** as white crystals (71% yield).

Analytical data are in accordance with the literature.<sup>[88]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.46 – 7.43 (m, 3H, H<sub>Ph</sub>), 7.33 – 7.28 (m, 4H, H<sub>Ph</sub>), 7.20 – 7.16 (m, 1H, H<sub>Ph</sub>), 6.96 (d,  $J$  = 7.7 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 4.74 (t like (dd),  $J$  = 8.8 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 4.05 (t like (dd),  $J$  = 8.8 Hz, 1H, OCH<sub>2</sub>), 3.51 – 3.41 (m, 1H, CH), 3.07 (dd,  $J$  = 6.6, 14.9 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>), 2.89 (t like (dd),  $J$  = 15.8 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 168.36 (C=O), 147.47 (C), 136.04 (C), 135.54 (C), 134.40 (C), 129.97 (C<sub>Ph</sub>H), 129.91 (C), 129.28 (C<sub>Ph</sub>H), 128.68 (C<sub>Ph</sub>H), 128.21 (C<sub>Ph</sub>H), 128.21 (2 C<sub>Ph</sub>H), 127.40 (C<sub>Ph</sub>H), 122.24 (C), 71.33 (OCH<sub>2</sub>), 35.71 (CH), 33.15 (CH<sub>2</sub>). IR (cm<sup>-1</sup>) : 3053, 2971, 2891, 1745, 1637, 763. HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>): 263.10666 ; Found : 263.10766.

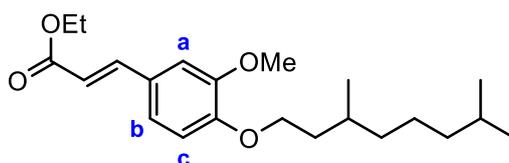
#### 44-((4,8-dimethylnonyl)oxy)-3-methoxybenzaldehyde (**4**)



In a 500 mL two-necked round bottom flask, 8.0 g (52.3 mmol, 1.0 eq.) of vanillin, 9.05 g (65.0 mmol, 1.2 eq.) of K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> and 200 mL of acetonitrile were introduced under inert atmosphere (N<sub>2</sub>). 16.4 g (52.3 mmol, 1.0 eq.) of the tosyl (hydrogenated geraniol) was then added to the medium. The reaction mixture was then stirred at reflux for 16 hours. Once at room temperature, the mixture was filtered over a plug of silica gel using dichloromethane as eluent. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give 36.9 g of compound **(4)** as a light yellowish oil (95 % yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9.84 (s, 1H, CHO), 7.44 (dd,  $J$  = 1.9, 8.1 Hz, 1H, H<sub>b</sub>), 7.40 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H, H<sub>a</sub>), 6.97 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H, H<sub>c</sub>), 4.20 – 4.09 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.92 (s, 3H, OMe), 2.00 – 1.87 (m, 1H, CH), 1.77 – 1.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.56 – 1.48 (m, 1H, CH), 1.39 – 1.24 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 1.22 – 1.12 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 0.96 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.86 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H, 2 CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 190.76 (C=O), 154.19 (C<sub>Ph</sub>-OCH<sub>2</sub>), 149.84 (C<sub>Ph</sub>-OCH<sub>3</sub>), 129.86 (C<sub>Ph</sub>H<sub>b</sub>), 126.71 (C<sub>Ph</sub>CHO), 115.32 (C<sub>Ph</sub>H<sub>c</sub>), 111.36 (C<sub>Ph</sub>H<sub>a</sub>), 67.56 (OCH<sub>2</sub>), 55.93 (OCH<sub>3</sub>), 39.18 (CH<sub>2</sub>), 37.22 (CH<sub>2</sub>), 36.34 (CH<sub>2</sub>), 29.89 (CH), 27.93 (CH), 24.60 (CH<sub>2</sub>), 22.65 (CH<sub>3</sub>), 22.56 (CH<sub>3</sub>), 19.66 (CH<sub>3</sub>). IR : 2948, 2927, 2867, 1495, 1459, 1362, 1212, 1062 cm<sup>-1</sup>. HRMS (ASAP) calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>): 293.2117; Found : 293.2126.

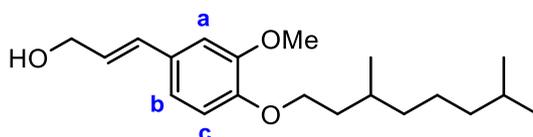
### Ethyl (*E*)-3-(4-((3,7-dimethyloctyl)oxy)-3-methoxyphenyl)acrylate (**5**)



A solution of lithium chloride (1.15 g, 27.21 mmol, 1.2 eq.), triethyl phosphonoacetate (5.59 mL, 27.21 mmol, 1.2 eq.), and 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (4.06 mL, 27.21 mmol, 1.2 eq.) in dry acetonitrile (80 mL) was stirred for 0.5 h. (**4**) (6.63 g, 22.67 mmol, 1.0 eq.) was then added, and the solution was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was quenched with brine (80 mL) and the residue was extracted with diethyl ether (3 × 80 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. Then, the crude product was treated over a plug of silica gel using dichloromethane as eluent, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give (**5**) as a yellowish oil (6.94 g, 84% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.62 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H<sub>alkene</sub>), 7.08 (dd, *J* = 1.9, 8.3 Hz, 1H, H<sub>b</sub>), 7.05 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>a</sub>), 6.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H<sub>c</sub>), 6.30 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, CHCO<sub>2</sub>Et<sub>alkene</sub>), 4.36 – 4.98 (m, 4H, OCH<sub>2</sub> and OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.88 (s, 2H, OCH<sub>3</sub>), 1.95 – 1.63 (m, 1H, CH), 1.57 – 1.45 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.34 – 1.25 (m, 6H, CH, CH<sub>2</sub> and OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 1.19 – 1.07 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 0.96 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.85 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 172.27 (C=O<sub>2</sub>Et), 151.19 (C<sub>Ph</sub>-OCH<sub>2</sub>), 149.55 (C<sub>Ph</sub>-OCH<sub>3</sub>), 132.54 (CH<sub>alkene</sub>), 128.96 (C<sub>Ph</sub>H<sub>b</sub>), 126.84 (C<sub>Ph</sub>), 123.10 (CH<sub>alkene</sub>), 112.26 (C<sub>Ph</sub>H<sub>c</sub>), 110.24 (C<sub>Ph</sub>H<sub>a</sub>), 67.48 (OCH<sub>2</sub>), 62.45 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 56.00 (OCH<sub>3</sub>), 39.25 (CH<sub>2</sub>), 37.28 (CH<sub>2</sub>), 35.88 (CH<sub>2</sub>), 29.94 (CH), 27.97 (CH), 24.63 (CH<sub>2</sub>), 22.71 (CH<sub>3</sub>), 22.61 (CH<sub>3</sub>), 19.73 (CH<sub>3</sub>), 16.22 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). IR (cm<sup>-1</sup>) : 2954, 2927, 2871, 1706, 1633, 1511, 1254, 1036. HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>22</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>) : 363.25299 ; Found : 363.25358 .

### (*E*)-3-(4-((3,7-dimethyloctyl)oxy)-3-methoxyphenyl)prop-2-en-1-ol (**6**)

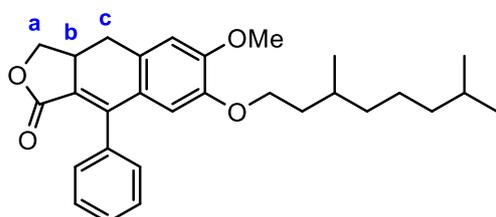


In a 250 mL two-necked round bottomed flask, (**5**) (5.00 g, 13.79 mmol, 1.0 eq.) was introduced in 40 mL of anhydrous THF under inert atmosphere (N<sub>2</sub>), and the mixture was cooled down to -40 °C. 34.5 mL (41.38 mmol, 3.0 eq.) of DIBAL-H (1.2M in toluene) was then added dropwise and the mixture was stirred at -40°C for 2h. The mixture was warmed up to room

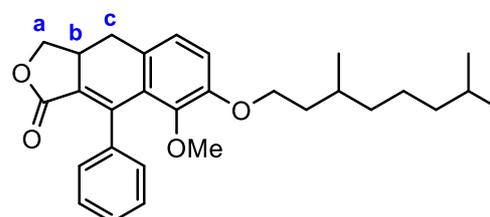
temperature and carefully quenched with ammonium chloride. After Büchner filtration, the filtrate was eluted over a silica gel plug using THF as eluent. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give 3.77 g of the desired product (**6**) as a yellowish oil (85% yield). No further purification was done because the product was not stable in air.

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.94 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H,  $\text{H}_a$ ), 6.89 (dd,  $J$  = 2.0, 8.2 Hz, 1H,  $\text{H}_b$ ), 6.81 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H,  $\text{H}_c$ ), 6.53 (dt,  $J$  = 1.5, 15.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 6.23 (dt,  $J$  = 5.9, 15.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene-CH}_2\text{OH}}$ ), 4.27 (dt,  $J$  = 1.2, 5.9 Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 4.11 – 3.97 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.86 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.96 – 1.84 (m, H, CH), 1.56 – 1.46 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.38 – 1.21 (m, 3H, CH and  $\text{CH}_2$ ), 1.20 – 1.09 (m, 4H, 2  $\text{CH}_2$ ), 0.93 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.86 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 149.44 ( $\text{C}_{\text{Ph-OCH}_2}$ ), 148.50 ( $\text{C}_{\text{Ph-OCH}_3}$ ), 131.01 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 129.76 ( $\text{CH}_{\text{alkene}}$ ), 126.56 ( $\text{CH}_{\text{alkene}}$ ), 119.68 ( $\text{C}_{\text{PhH}_c}$ ), 112.80 ( $\text{C}_{\text{PhH}_b}$ ), 109.46 ( $\text{C}_{\text{PhH}_a}$ ), 67.51 ( $\text{OCH}_2\text{CH}_2$ ), 63.67 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 55.93 ( $\text{OCH}_3$ ), 39.25 ( $\text{CH}_2$ ), 37.32 ( $\text{CH}_2$ ), 36.06 ( $\text{CH}_2$ ), 29.95 (CH), 27.97 (CH), 24.64 ( $\text{CH}_2$ ), 22.72 ( $\text{CH}_3$ ), 22.62 ( $\text{CH}_3$ ), 19.74 ( $\text{CH}_3$ ). IR ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3367, 2952, 2926, 2868, 1604, 1580, 1512, 1463, 1261, 1091, 856. HRMS (TIMS-TOF) calculated for  $[\text{C}_{20}\text{H}_{33}\text{O}_3]^+$  ( $[\text{MH}]^+$ ): 319.22677 ; Found : 319.22745.

7-((3,7-dimethyloctyl)oxy)-6-methoxy-9-phenyl-3a,4-dihydronaphtho[2,3-c]furan-1(3H)-one (**7**)<sub>a</sub>



7-((3,7-dimethyloctyl)oxy)-8-methoxy-9-phenyl-3a,4-dihydronaphtho[2,3-c]furan-1(3H)-one (**7**)<sub>b</sub>



Dimethylacetamide (10 mL) and (**1**) (267.7 mg, 0.60 mmol) were added to a 30 mL microwave vial. Then the solution was irradiated at 180°C for 15 min (200W). The reaction mixture was poured into HCl (1M, 20 mL) and extracted with diethyl ether (3 x 20 mL). The organic layer was washed with brine and dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated in vacuo. The two Diels-Alder isomers were isolated over a silica gel flash column chromatography (eluent: gradient of Cyclohexane to Cyclohexane/EtOAc 90/10) and recrystallized in ethanol to give 114.6 mg (43% yield) of the major product (**7**)<sub>a</sub> and 72.1 mg (27% yield) of the minor product (**7**)<sub>b</sub> as white powders (70% overall yield, (**7**)<sub>a</sub>:(**7**)<sub>b</sub> ratio equal to 1.5:1).

### (**7**)<sub>a</sub>

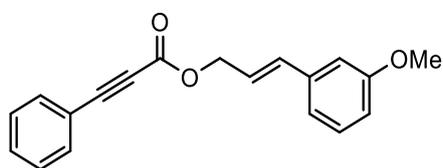
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.46 – 7.50 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.36 – 7.26 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.79 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.48 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 4.69 (t like (dd),  $J$  = 8.8 Hz, 1H,  $\text{CH}_{2a}$ ), 4.00 (t like (dd),  $J$  = 8.3 Hz, 1H,  $\text{CH}_a$ ), 3.90 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.80 (t,

2H, OCH<sub>2</sub>), 3.47 – 3.37 (m, 1H, CH<sub>b</sub>), 2.95 (dd, *J* = 6.7, 14.9 Hz, 1H, CH<sub>2c</sub>), 2.81 (t like (dd), *J* = 15.5 Hz, 1H, CH<sub>2c</sub>), 1.75 – 1.63 (m, H, CH), 1.56 – 1.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.30 – 1.17 (m, 3H, CH and CH<sub>2</sub>), 1.17 – 1.07 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.80 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H, 2 CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 168.50 (C=O), 150.85 (C<sub>Ph</sub>-OCH<sub>3</sub>), 147.52 (C<sub>Ph</sub>-OCH<sub>2</sub>), 147.10 (C), 134.54 (C), 129.14 (C), 128.62 (C), 128.53 (C<sub>Ph</sub>H), 127.85 (2 C<sub>Ph</sub>H), 119.58 (C), 114.42 (C<sub>Ph</sub>H), 114.39 (C<sub>Ph</sub>H), 111.62 (C<sub>Ph</sub>H), 71.15 (OCH<sub>2a</sub>), 67.68 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 56.19 (OCH<sub>3</sub>), 39.22 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 37.24 (CH<sub>2</sub>), 35.82 (CH<sub>b</sub>), 35.72 (CH<sub>2</sub>), 32.90 (CH<sub>2c</sub>), 29.78 (CH), 27.95 (CH), 24.60 (CH<sub>2</sub>), 22.74 (CH<sub>3</sub>), 22.64 (CH<sub>3</sub>), 19.58 (CH<sub>3</sub>). IR (cm<sup>-1</sup>): 3051, 2955, 2925, 2869, 1736, 1627, 1560, 1509, 1457, 1442, 1334, 1095, 753, 700. HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>): 449.26864 ; Found : 449.26984.

### (7)<sub>b</sub>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.38 – 7.29 (m, 5H, H<sub>Ph</sub>), 6.94 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 6.87 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 4.65 (t like (dd), *J* = 8.9 Hz, 1H, CH<sub>2a</sub>), 4.01 – 3.91 (m, 3H, CH<sub>a</sub> + OCH<sub>2</sub>), 3.34 – 3.24 (m, 1H, CH<sub>b</sub>), 3.06 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.92 (dd, *J* = 5.9, 14.5 Hz, 1H, CH<sub>2c</sub>), 2.74 (t like (dd), *J* = 14.9 Hz, 1H, CH<sub>2c</sub>), 1.86 – 1.75 (m, H, CH), 1.69 – 1.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.58 – 1.23 (m, 3H, CH and CH<sub>2</sub>), 1.19 – 1.10 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 0.90 (dd, *J* = 4.1, 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.85 (dd, *J* = 0.7, 6.4 Hz, 6H, 2 CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 168.01 (C=O), 152.50 (C<sub>Ph</sub>-OCH<sub>2</sub>), 149.34 (C<sub>Ph</sub>-OCH<sub>3</sub>), 147.00 (C), 137.58 (C), 129.98 (C), 129.93 (C), 127.41 (C<sub>Ph</sub>H), 127.25 (2 C<sub>Ph</sub>H), 124.56 (C), 122.46 (C<sub>Ph</sub>H), 114.62 (C<sub>Ph</sub>H), 70.46 (OCH<sub>2a</sub>), 67.25 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 60.28 (OCH<sub>3</sub>), 39.32 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 37.37 (CH<sub>2</sub>), 36.38 (CH<sub>2</sub>), 36.00 (CH<sub>b</sub>), 34.42 (CH<sub>2c</sub>), 29.90 (CH), 28.05 (CH), 24.76 (CH<sub>2</sub>), 22.79 (CH<sub>3</sub>), 22.69 (CH<sub>3</sub>), 19.68 (CH<sub>3</sub>). IR (cm<sup>-1</sup>): 3065, 2924, 2865, 1741, 1629, 1569, 1468, 1326, 1082, 749, 696. HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>29</sub>H<sub>37</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> [MH]<sup>+</sup> : 449.26864 ; Found : 449.26954.

### (E)-3-(3-methoxyphenyl)allyl 3-phenylpropiolate (9)

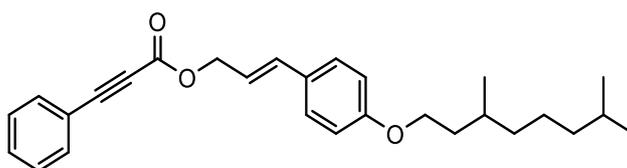


In a flame-dried 100 mL two-necked round bottomed flask, alcohol (14) (520.0 mg, 3.17 mmol, 1 eq.), DMAP (77.4 mg, 0.63 mmol, 0.2 eq.) and EDC·HCl (1.82 g, 9.50 mmol, 3.0 eq.) were stirred in 20 mL of dichloromethane at 0 °C under inert atmosphere (N<sub>2</sub>). Then phenyl propiolic acid (555.4 mg, 3.80 mmol, 1.2 eq.) was added to the reaction mixture, which was then allowed to warm up to room temperature overnight. After completion, the mixture was purified over a

plug of silica gel using dichloromethane as eluent. The filtrate was washed with water, and the organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified over a silica gel flash column chromatography (eluent: gradient of Cyclohexane to Cyclohexane/EtOAc 90/10), to give 829.2 mg of the desired product (**9**) as a yellowish oil (90% yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.61 – 7.58 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.47 – 7.42 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.39 – 7.33 (m, 4H,  $\text{H}_a$  +  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.87 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H,  $\text{H}_b$ ), 6.67 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 6.21 (dt,  $J$  = 6.8, 15.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 4.87 (dd,  $J$  = 1.2, 6.8 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.80 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 159.92 (C=O), 153.92 ( $\text{C}_{\text{Ph}}\text{OCH}_2$ ), 137.51 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 135.30 ( $\text{CH}_{\text{alkene}}$ ), 133.12 (2  $\text{C}_{\text{Ph}}\text{H}$ ), 130.81 ( $\text{C}_{\text{Ph}}\text{H}$ ), 129.73 ( $\text{C}_{\text{Ph}}\text{H}$ ), 128.69 (2  $\text{C}_{\text{Ph}}\text{H}$ ), 122.50 ( $\text{C}_{\text{Ph}}\text{H}$ ), 119.63 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 119.50 ( $\text{CH}_{\text{alkene}}$ ), 114.14 ( $\text{C}_{\text{Ph}}\text{H}$ ), 112.00 ( $\text{C}_{\text{Ph}}\text{H}$ ), 86.75 ( $\text{C}_{\text{alkyne}}$ ), 80.58 ( $\text{C}_{\text{alkyne}}$ ), 66.56 ( $\text{OCH}_2$ ), 55.32 ( $\text{OCH}_3$ ). IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2934, 2835, 2217, 1702, 1606, 1510, 1490, 757, 689. HRMS (TIMS-TOF) calculated for  $[\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{O}_3]^+$  ( $[\text{MH}]^+$ ): 293.11722 ; Found : 293.11745.

#### (*E*)-3-(4-((3,7-dimethyloctyl)oxy)phenyl)allyl 3-phenylpropiolate (**10**)



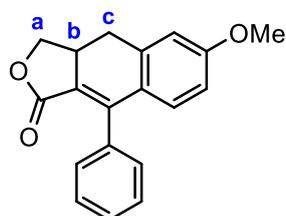
In a flame-dried 250 mL two-necked round bottomed flask, alcohol (**17**) (2.06 g, 7.10 mmol, 1 eq.), DMAP (173.6 mg, 1.42 mmol, 0.2 eq.) and EDC·HCl (4.08 g, 21.31 mmol, 3.0 eq.) were stirred in 45 mL of dichloromethane at 0 °C under inert atmosphere ( $\text{N}_2$ ). Then phenyl propiolic acid (1.25 g, 8.52 mmol, 1.2 eq.) was added to the reaction mixture, which was then allowed to warm up to room temperature overnight. After completion, the mixture was purified over a plug of silica gel using dichloromethane as eluent. The filtrate was washed with water, and the organic layer was dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtered, and concentrated in vacuo. The residue was purified over a silica gel flash column chromatography (eluent: gradient of Cyclohexane to Cyclohexane/EtOAc 90/10), to give 1.40 g of the desired product (**10**) as a yellowish oil (47% yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.61 – 7.58 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.47 – 7.43 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.40 – 7.33 (m, 4H,  $\text{H}_a$  +  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.88 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H,  $\text{H}_b$ ), 6.68 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 6.20 (dt,  $J$  = 6.8, 15.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 4.87 (dd,  $J$  = 1.0, 6.8 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.04 – 3.95 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 1.87 – 1.79 (m, 1H, CH), 1.72 – 1.64 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.63 – 1.49 (m, 1H, CH), 1.37 – 1.25 (m, 4H, 2  $\text{CH}_2$ ), 1.20 – 1.13 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.95 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.88 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 159.45 (C=O), 153.98 ( $\text{C}_{\text{Ph}}\text{OCH}_2$ ), 135.43 ( $\text{CH}_{\text{alkene}}$ ), 133.10

(2 C<sub>Ph</sub>H), 130.74 (C<sub>Ph</sub>H), 128.67 (2 C<sub>Ph</sub>H), 128.61 (C<sub>Ph</sub>), 128.09 (2 C<sub>Ph</sub>H), 119.71 (C<sub>Ph</sub>), 119.63 (CH<sub>alkene</sub>), 114.71 (2 C<sub>Ph</sub>H), 86.55 (C<sub>alkyne</sub>), 80.70 (C<sub>alkyne</sub>), 67.00 (OCH<sub>2</sub>), 66.46 (OCH<sub>2</sub>), 39.34 (CH<sub>2</sub>), 37.38 (CH<sub>2</sub>), 36.26 (CH<sub>2</sub>), 29.94 (CH), 28.07 (CH), 24.75 (CH<sub>2</sub>), 22.81 (CH<sub>3</sub>), 22.71 (CH<sub>3</sub>), 19.76 (CH<sub>3</sub>). IR (cm<sup>-1</sup>): 2955, 2926, 2869, 2218, 1706, 1606, 1510, 1466, 756, 688. HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>): 419.25807 ; Found : 419.2586 .

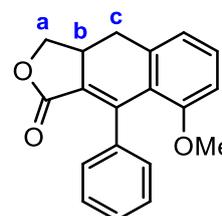
**6-methoxy-9-phenyl-3a,4-dihydronaphtho[2,3-c]furan-1(3H)-one**

(11)<sub>a</sub>



**8-methoxy-9-phenyl-3a,4-dihydronaphtho[2,3-c]furan-1(3H)-one**

(11)<sub>b</sub>



Dimethylacetamide (2.85 mL) and **(9)** (50.0 mg, 0.17 mmol) were added to a 10 mL microwave vial. Then the solution was irradiated at 180°C for 15 min (200W). The reaction mixture was poured into HCl (1M, 20 mL) and extracted with diethyl ether (3 x 20 mL). The organic layer was washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>, filtered, and concentrated in vacuo. The two Diels-Alder isomers were isolated over a silica gel flash column chromatography (eluent: gradient of Cyclohexane to Cyclohexane/EtOAc 90/10) and recrystallized in ethanol to give 21.1 mg (51% yield) of the product **(11)<sub>a</sub>** and 20.3 mg (49% yield) of the product **(11)<sub>b</sub>** as white powders (83% overall yield, **(11)<sub>a</sub>**: **(11)<sub>b</sub>** ratio equal to 1:1).

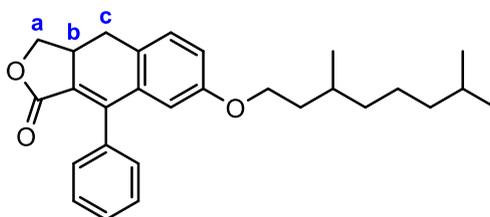
**(11)<sub>a</sub>**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.47 – 7.40 (m, 3H, H<sub>Ph</sub>), 7.35 – 7.27 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 6.82 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 6.68 (dd, *J* = 2.5, 8.6 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 4.71 (t like (dd), *J* = 8.8 Hz, 1H, CH<sub>2a</sub>), 4.02 (t like (dd), *J* = 8.8 Hz, 1H, CH<sub>2a</sub>), 3.83 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.50 – 3.40 (m, 1H, CH<sub>b</sub>), 3.01 (dd, *J* = 6.5, 15.0 Hz, 1H, CH<sub>2c</sub>), 2.86 (t like (dd), *J* = 15.4 Hz, 1H, CH<sub>2c</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 168.51 (C=O), 160.98 (C<sub>Ph</sub>-OCH<sub>3</sub>), 147.49 (C), 137.83 (C), 134.66 (C), 130.95 (C<sub>Ph</sub>H), 129.91 (2 C<sub>Ph</sub>H), 129.04 (C), 128.61 (C<sub>Ph</sub>H), 127.93 (2 C<sub>Ph</sub>H), 119.59 (C), 114.51 (C<sub>Ph</sub>H), 111.91 (C<sub>Ph</sub>H), 71.17 (OCH<sub>2a</sub>), 55.55 (OCH<sub>3</sub>), 35.77 (CH<sub>b</sub>), 33.67 (CH<sub>2c</sub>). IR (cm<sup>-1</sup>): 3063-2850, 1735, 1097, 1057, 1013, 881, 770-680. HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>): 293.11722; Found : 293.11713.

**(11)<sub>b</sub>**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.35 – 7.28 (m, 5H, H<sub>Ph</sub>), 6.90 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 6.74 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 4.67 (t like (dd), *J* = 9.0 Hz, 1H, CH<sub>2a</sub>), 4.71 (dd, *J* = 7.7, 8.9 Hz, 1H, CH<sub>2a</sub>), 3.38 – 3.28 (m, 1H, CH<sub>b</sub>), 3.25 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.98 (dd, *J* = 5.9, 14.9 Hz, 1H, CH<sub>2c</sub>), 2.80 (t like (dd), *J* = 15.3 Hz, 1H, CH<sub>2c</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 168.05 (C=O), 159.01 (C<sub>Ph</sub>-OCH<sub>3</sub>), 146.95 (C), 138.30 (C), 137.48 (C), 131.25 (C<sub>Ph</sub>H), 128.33 (2 C<sub>Ph</sub>H), 127.39 (C<sub>Ph</sub>H), 127.05 (2 C<sub>Ph</sub>H), 125.42 (C), 122.86 (C), 120.61 (C<sub>Ph</sub>H), 112.27 (C<sub>Ph</sub>H), 70.46 (OCH<sub>2a</sub>), 55.66 (OCH<sub>3</sub>), 35.64 (CH<sub>b</sub>), 35.03 (CH<sub>2c</sub>). IR (cm<sup>-1</sup>) : 3063-2850, 1743, 1627, 1099, 1057, 1016, 770-680. HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>17</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>): 293.11722; Found : 293.11760.

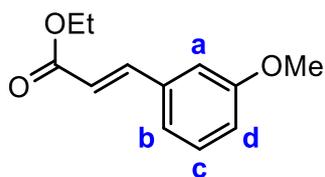
**7-((3,7-dimethyloctyl)oxy)-9-phenyl-3a,4-dihydronaphtho[2,3-c]furan-1(3H)-one (12)**



Dimethylacetamide (2.00 mL) and **(10)** (50 mg, 0.12 mmol) were added to a 10 mL microwave vial. Then the solution was irradiated at 180°C for 15 min (200W). The reaction mixture was poured into HCl (1M, 20 mL) and extracted with diethyl ether (3 x 20 mL). The organic layer was washed with brine and dried over MgSO<sub>4</sub>. After filtration, evaporation of the solvent under reduced pressure the solid was recrystallized in ethanol to give 45.8 mg of the Diels-Alder product **(12)** as a white powder (92% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.43 (m, 3H, H<sub>Ph</sub>), 7.30 – 7.20 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>), 7.19 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 6.83 (dd, *J* = 2.4, 8.2 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 6.50 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 4.71 (t like (dd), *J* = 8.8 Hz, 1H, CH<sub>2a</sub>), 4.03 (t like (dd), *J* = 8.8 Hz, 1H, CH<sub>2a</sub>), 3.92 – 7.77 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.52 – 3.35 (m, 1H, CH<sub>b</sub>), 3.00 (dd, *J* = 6.6, 14.7 Hz, 1H, CH<sub>2c</sub>), 2.79 (t like (dd), *J* = 15.2 Hz, 1H, CH<sub>2c</sub>), 1.77 – 1.66 (m, H, CH), 1.63 – 1.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.32 – 1.18 (m, 3H, CH and CH<sub>2</sub>), 1.16 – 1.06 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 0.86 (d, *J* = 6.6 Hz, 9H, 3 CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 168.35 (C=O), 158.38 (C<sub>Ph</sub>-OCH<sub>2</sub>), 147.50 (C), 137.09 (C), 134.34 (C), 129.90 (2 C<sub>Ph</sub>), 128.83 (C<sub>Ph</sub>H), 128.70 (C<sub>Ph</sub>H), 127.99 (2 C<sub>Ph</sub>H), 127.37 (C), 122.70 (C), 116.12 (C<sub>Ph</sub>H), 115.34 (C<sub>Ph</sub>H), 71.18 (OCH<sub>2a</sub>), 66.46 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 39.34 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 37.36 (CH<sub>2</sub>), 36.16 (CH<sub>b</sub>), 36.13 (CH<sub>2</sub>), 32.37 (CH<sub>2c</sub>), 29.85 (CH), 28.08 (CH), 24.72 (CH<sub>2</sub>), 22.83 (CH<sub>3</sub>), 22.73 (CH<sub>3</sub>), 19.70 (CH<sub>3</sub>). IR (cm<sup>-1</sup>) : 3051, 2955, 2927, 2851, 1741, 1126, 751, 734, 697. HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>28</sub>H<sub>35</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>): 419.25807; Found : 419.25733.

### Ethyl (*E*)-3-(3-methoxyphenyl)acrylate (**13**)

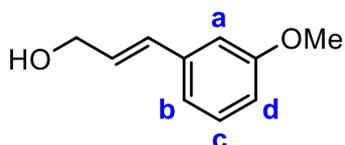


A solution of lithium chloride (747,2 mg, 17.63 mmol, 1.2 eq.), triethyl phosphonoacetate (3.95 g, 17.63 mmol, 1.2 eq.), and 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (2.68 g, 17.63 mmol, 1.2 eq.) in dry acetonitrile (60 mL) was stirred for 0.5 h. 3-Méthoxybenzaldéhyde (2.00 g, 14.69 mmol, 1.0 eq.) was then added, and the solution was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was quenched with brine (60 mL) and the residue was extracted with diethyl ether (3 × 40 mL). The combined organic layers were dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated. Then, the crude product was treated over a plug of silica gel using dichloromethane as eluent, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give (**13**) as a yellowish oil (2.79 g, 92% yield).

Analytical data are in accordance with the literature.<sup>[216]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.64 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H, H<sub>alkene</sub>), 7.27 (t like (dd),  $J$  = 7.9 Hz, 1H, H<sub>c</sub>), 7.10 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H, H<sub>d</sub>), 7.02 (t like (dd),  $J$  = 1.8 Hz, 1H, H<sub>a</sub>), 6.91 (dd,  $J$  = 2.5, 8.2 Hz, 1H, H<sub>b</sub>), 6.41 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H, H<sub>alkene</sub>), 4.27 – 4.22 (q, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.32 (t, 3H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 166.72 (C=O<sub>2</sub>Et), 159.81 (C<sub>Ph</sub>-OCH<sub>3</sub>), 144.35 (C<sub>Ph</sub>H), 135.71 (C<sub>Ph</sub>), 129.73 (CH<sub>alkene</sub>), 120.59 (C<sub>Ph</sub>H), 118.44 (C<sub>Ph</sub>H), 115.95 (C<sub>Ph</sub>H), 112.83 (CH<sub>alkene</sub>), 60.33 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 55.07 (OCH<sub>3</sub>), 14.19 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). IR (cm<sup>-1</sup>) : 2980, 2839, 1706, 1580, 1456, 1366, 1032, 782, 679.

### (*E*)-3-(3-methoxyphenyl)prop-2-en-1-ol (**14**)



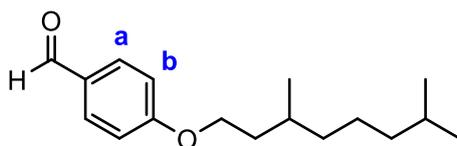
In a 250 mL two-necked round bottomed flask, (**13**) (2.50 g, 12.12 mmol, 1.0 eq.) was introduced in 35 mL of anhydrous THF under inert atmosphere (N<sub>2</sub>), and the mixture was cooled down to -40 °C. 30.3 mL (36.37 mmol, 3.0 eq.) of DIBAL-H (1.2M in toluene) was then added dropwise and the mixture was stirred at -40°C for 2h. The mixture was warmed up to room

temperature and carefully quenched with ammonium chloride. After büchner filtration, the filtrate was eluted over a silica gel plug using THF as eluent. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give 1.91 g of the desired product (**14**) as a slightly yellow oil (96% yield).

Analytical data are in accordance with the literature.<sup>[217]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.29 (t like (dd), *J* = 7.7 Hz, 1H, H<sub>c</sub>), 7.00 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H, H<sub>d</sub>), 6.94 (s, 1H, H<sub>a</sub>), 6.82 (dd, *J* = 2.1, 8.2 Hz, 1H, H<sub>b</sub>), 6.59 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H<sub>alkene</sub>), 6.36 (dt, *J* = 5.6, 15.8 Hz, 1H, H<sub>alkene</sub>-CH<sub>2</sub>OH), 4.30 (dd, *J* = 1.1, 5.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.81 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 159.78 (C<sub>Ph</sub>-OCH<sub>3</sub>), 130.71 (C<sub>Ph</sub>), 129.58 (CH<sub>alkene</sub>), 129.07 (C<sub>Ph</sub>H), 128.26 (C<sub>Ph</sub>H), 119.14 (CH<sub>alkene</sub>), 113.23 (C<sub>Ph</sub>H), 111.83 (C<sub>Ph</sub>H), 63.42 (OCH<sub>2</sub>OH), 55.19 (OCH<sub>3</sub>). HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>): 165.091006; Found: 163.07556 for [C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

#### 4-((4,8-dimethylnonyl)oxy)benzaldehyde (**15**)



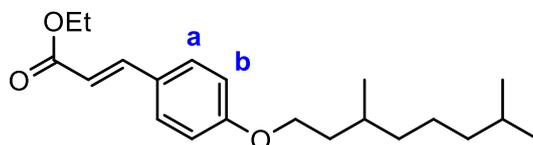
In a 500 mL two-necked round bottom flask, 4-hydroxybenzaldehyde (8.0 g, 65.51 mmol, 1.0 eq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10.86 g, 78.61 mmol, 1.2 eq.) and 250 mL of acetonitrile were introduced under inert atmosphere (N<sub>2</sub>). The tosyl (hydrogenated geraniol) (22.52 g, 72.06 mmol, 1.1 eq.) was then added to the medium. The reaction mixture was then stirred at reflux for 16 hours. Once at room temperature, the mixture was filtered over a plug of silica gel using dichloromethane as eluent. The filtrate was washed with brine and concentrated under reduced pressure to give (**15**) as a light yellowish oil (14.45 g, 84% yield).

Analytical data are in accordance with the literature.<sup>[218]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.83 (s, 1H, CHO), δ = 7.79 (d, *J* = 7.1 Hz, 2H, H<sub>a</sub>), δ = 6.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, H<sub>b</sub>), δ = 4.08 – 4.00 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), δ = 1.86 – 1.78 (m, 1H, OCH<sub>2</sub>CH), δ = 1.69 – 1.59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), δ = 1.54 – 1.47 (m, 1H, CH), δ = 1.32 – 1.27 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), δ = 1.15 – 1.12 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), δ = 0.92 (d, *J* = 6.0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>CH), δ = 0.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 190.71 (C=O), 164.26 (C<sub>Ph</sub>-OCH<sub>2</sub>), 131.96 (C<sub>Ph</sub>H<sub>a</sub>), 129.77 (C<sub>Ph</sub>CHO), 114.78 (C<sub>Ph</sub>H<sub>b</sub>), 66.77 (OCH<sub>2</sub>), 39.22 (CH<sub>2</sub>), 37.24 (CH<sub>2</sub>), 35.96 (CH<sub>2</sub>), 29.82 (CH), 27.96 (CH), 24.65 (CH<sub>2</sub>), 22.70 (CH<sub>3</sub>), 22.60 (CH<sub>3</sub>), 19.62 (CH<sub>3</sub>). IR (cm<sup>-1</sup>): 2953, 2926, 2869, 1694,

1600, 1577, 1508, 1467, 1384, 1366, 1109, 830. HRMS (TIMS-TOF) calculated for  $[C_{17}H_{27}O_2]^+$  ( $[MH]^+$ ): 263.20056 ; Found : 263.20097.

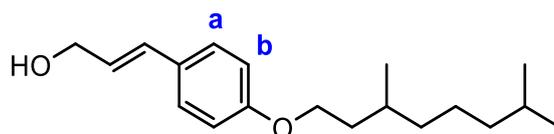
### Ethyl (*E*)-3-(4-((3,7-dimethyloctyl)oxy)phenyl)acrylate (**16**)



A solution of lithium chloride (1.59 g, 37.50 mmol, 1.2 eq.), triethyl phosphonoacetate (8.41 g, 37.50 mmol, 1.2 eq.), and 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-ene (5.71 g, 37.50 mmol, 1.2 eq.) in dry acetonitrile (130 mL) was stirred for 0.5 h. **(15)** (8.20 g, 31.25 mmol, 1.0 eq.) was added and the solution was stirred at room temperature for 18 h. The reaction mixture was quenched with brine (100 mL) and the residue was extracted with diethyl ether (3 × 100 mL). The combined organic layers were dried over  $MgSO_4$  and concentrated. Then, the crude product was treated over a plug of silica gel using dichloromethane as eluent, and the filtrate was concentrated under reduced pressure to give **(16)** as a yellowish oil (10,08 g, 97% yield).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.62 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H,  $H_{alkene}$ ), 7.44 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H,  $H_a$ ), 6.87 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H,  $H_b$ ), 6.28 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H,  $H_{alkene}$ ), 4.26 – 4.21 (q, 2H,  $OCH_2CH_3$ ), 4.04 – 3.95 (m, 2H,  $OCH_2$ ), 1.85 – 1.76 (m, 1H, CH), 1.70 – 1.60 (m, 2H,  $CH_2$ ), 1.55 – 1.47 (m, 1H, CH), 1.35 – 1.27 (m, 7H, ,  $OCH_2CH_3$  + 2  $CH_2$ ), 1.17 – 1.12 (m, 4H, 2  $CH_2$ ), 0.92 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 3H,  $CH_3CH$ ), 0.86 (d,  $J$  = 6.7 Hz, 6H,  $CH_3CHCH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 167.41 ( $C_{O_2Et}$ ), 161.02 ( $C_{Ph-OCH_2}$ ), 144.40 ( $C_{Ph}$ ), 129.73 ( $CH_{alkene}$ ), 127.02 ( $C_{PhH_a}$ ), 115.60 ( $C_{PhH_b}$ ), 114.88 ( $CH_{alkene}$ ), 66.51 ( $OCH_2$ ), 60.33 ( $OCH_2CH_3$ ), 39.29 ( $CH_2$ ), 37.32 ( $CH_2$ ), 36.14 ( $CH_2$ ), 29.88 (CH), 28.03 (CH), 24.71 ( $CH_2$ ), 22.77 ( $CH_3$ ), 22.67 ( $CH_3$ ), 19.70 ( $CH_3$ ), 14.43 ( $OCH_2CH_3$ ). IR ( $cm^{-1}$ ) : 2955, 2927, 2869, 1709, 1603, 1574, 1511, 1115, 1032, 828, 736. HRMS (TIMS-TOF) calculated for  $[C_{21}H_{33}O_3]^+$  ( $[MH]^+$ ): 333.24242 ; Found : 333.24299 .

### (*E*)-3-(4-((3,7-dimethyloctyl)oxy))prop-2-en-1-ol (**17**)

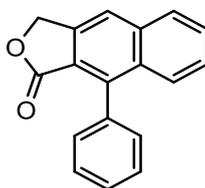


In a 250 mL two-necked round bottomed flask, **(16)** (3.00 g, 9.02 mmol, 1.0 eq.) was introduced in 30 mL of anhydrous THF under inert atmosphere ( $N_2$ ), and the mixture was cooled

down to -40 °C. 22.6 mL (27.07 mmol, 3.0 eq.) of DIBAL-H (1.2M in toluene) was then added dropwise and the mixture was stirred at -40°C for 2h. The mixture was warmed up to room temperature and carefully quenched with NH<sub>4</sub>Cl. After büchner filtration, the filtrate was eluted over a silica gel plug using THF as eluent. The filtrate was concentrated under reduced pressure to give 2.06 g of the desired product (**17**) as a yellowish oil (79% yield). No further purification was done because the product was not stable in air.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.31 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H<sub>a</sub>), 6.85 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H<sub>b</sub>), 6.55 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H<sub>alkene</sub>), 6.23 (dt, *J* = 6.0, 15.8 Hz, 1H, H<sub>alkene</sub>-CH<sub>2</sub>OH), 4.30 (dd, *J* = 1.4, 6.0 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 4.03 – 3.94 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 1.86 – 1.78 (m, 1H, CH), 1.57 – 1.48 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.37 – 1.27 (m, 3H, CH and CH<sub>2</sub>), 1.19 – 1.12 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 0.94 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, 2 CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 159.05 (C<sub>Ph</sub>-OCH<sub>2</sub>), 131.24 (CH<sub>alkene</sub>), 129.29 (C<sub>Ph</sub>), 127.78 (C<sub>Ph</sub>H<sub>b</sub>), 126.17 (CH<sub>alkene</sub>), 114.72 (C<sub>Ph</sub>H<sub>c</sub>), 66.50 (OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 64.13 (CH<sub>2</sub>OH), 39.37 (CH<sub>2</sub>), 37.42 (CH<sub>2</sub>), 36.31 (CH<sub>2</sub>), 29.97 (CH), 28.11 (CH), 24.79 (CH<sub>2</sub>), 22.85 (CH<sub>3</sub>), 22.75 (CH<sub>3</sub>), 19.80 (CH<sub>3</sub>). HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>19</sub>H<sub>31</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>): 291.23186 ; Found : 289.21621 for [C<sub>19</sub>H<sub>29</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup>.

### 9-phenylnaphtho[2,3-c]furan-1(3H)-one (**19**)



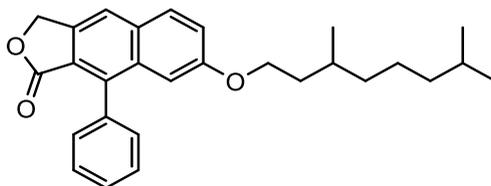
Nitrobenzene (6.40 mL) and (**2**) (100 mg, 0.14 mmol) were added to a 10 mL microwave vial. Then the solution was irradiated at 180°C for 15 min (200W). The reaction mixture was purified over a plug of silica gel using cyclohexane as eluent with very slow gradient of EtOAc in order to remove a maximum amount of nitrobenzene. After being concentrated in vacuo, the residue was purified over a silica gel flash column chromatography (eluent: gradient of Cyclohexane to Cyclohexane/EtOAc 90/10). The solid was recrystallized in ethanol to give 79.3 mg of (**19**) as transparent crystals (79% yield).

Analytical data are in accordance with the literature.<sup>[88]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.97 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.92 (s, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.82 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.68 – 7.62 (m, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.58 – 7.46 (m, 4H, H<sub>Ph</sub>), 7.42 – 7.37 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>), 5.45 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 169.69 (C=O), 142.32 (C), 140.25 (C), 136.37 (C), 134.57 (C), 132.91 (C), 130.16 (2 C<sub>Ph</sub>H),

128.77 (C<sub>Ph</sub>H), 128.41 (C<sub>Ph</sub>H), 128.24 (C<sub>Ph</sub>H), 128.20 (C<sub>Ph</sub>H), 128.13 (2 C<sub>Ph</sub>H), 126.88 (C<sub>Ph</sub>H), 120.44 (C<sub>Ph</sub>H), 120.05 (C), 68.30 (OCH<sub>2</sub>). IR (cm<sup>-1</sup>) : 3060-2900, 1760, 1635, 1452, 1044, 1025, 765, 751, 702. HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>O<sub>2</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>) : 261.09101 ; Found : 261.09115.

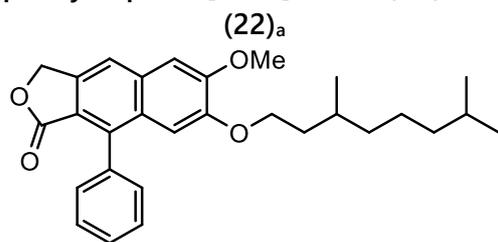
### 7-((3,7-dimethyloctyl)oxy)-9-phenylnaphtho[2,3-c]furan-1(3H)-one (**21**)



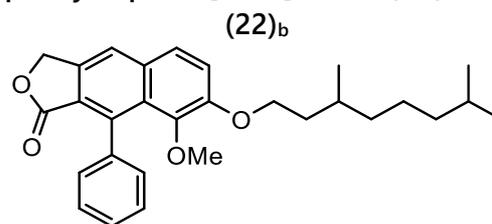
Nitrobenzene (10 mL) and **(10)** (250 mg, 0.6 mmol) were added to a 30 mL microwave vial. Then the solution was irradiated at 180°C for 15 min (200W). The reaction mixture was purified over a plug of silica gel using cyclohexane as eluent with very slow gradient of EtOAc in order to remove a maximum amount of nitrobenzene. After being concentrated in vacuo, the residue was purified over a silica gel flash column chromatography (eluent: gradient of Cyclohexane to Cyclohexane/EtOAc 90/10). The solid was recrystallized in ethanol to give 157.5 mg of **(21)** as a white powder (63% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.86 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.83 (s, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.58 – 7.50 (m, 3H, H<sub>Ph</sub>), 7.42 – 7.37 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>), 7.31 (dd, *J* = 2.5, 9.0 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.06 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 5.41 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.94 – 3.85 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.82 – 1.73 (m, 1H, CH), 1.68 – 1.46 (m, 3H, CH and CH<sub>2</sub>), 1.36 – 1.23 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.18 – 1.09 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 0.88 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, 2 CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 169.91 (C=O), 157.78 (C<sub>Ph</sub>-OCH<sub>2</sub>), 140.44 (C), 138.22 (C), 134.95 (C), 134.33 (C), 132.01 (C), 130.06 (2 C<sub>Ph</sub>H), 129.53 (C<sub>Ph</sub>H), 128.34 (C<sub>Ph</sub>H), 128.23 (2 C<sub>Ph</sub>H), 122.20 (C<sub>Ph</sub>H), 120.43 (C), 120.14 (C<sub>Ph</sub>H), 106.65 (C<sub>Ph</sub>H), 68.27 (OCH<sub>2</sub>), 68.44 (OCH<sub>2</sub>), 39.34 (CH<sub>2</sub>), 37.39 (CH<sub>2</sub>), 35.98 (CH<sub>2</sub>), 29.93 (CH), 28.07 (CH), 24.74 (CH<sub>2</sub>), 22.82 (CH<sub>3</sub>), 22.72 (CH<sub>3</sub>), 19.71 (CH<sub>3</sub>). IR (cm<sup>-1</sup>) : 3060-2850, 1757, 1619, 1450, 1119, 754, 746, 702. HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>28</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>): 417.24242 ; Found : 417.24247.

7-((3,7-dimethyloctyl)oxy)-6-methoxy-9-phenylnaphtho[2,3-c]furan-1(3H)-one



7-((3,7-dimethyloctyl)oxy)-8-methoxy-9-phenylnaphtho[2,3-c]furan-1(3H)-one



Nitrobenzene (7.5 mL) and **(1)** (200 mg, 0.45 mmol) were added to a 10 mL microwave vial. Then the solution was irradiated at 180°C for 15 min (200W). The reaction mixture was purified over a plug of silica gel using cyclohexane as eluent with very slow gradient of EtOAc in order to remove a maximum amount of nitrobenzene. After being concentrated in vacuo, the two isomers were isolated over a silica gel flash column chromatography (eluent: gradient of Cyclohexane to Cyclohexane/EtOAc 90/10) and recrystallized in ethanol to give 73.2 mg (37% yield) of the major product **(22)<sub>a</sub>** and 40.4 mg (20% yield) of the minor product **(22)<sub>b</sub>** as very slightly brown flakes (57% overall yield, **(22)<sub>a</sub>**: **(22)<sub>b</sub>** ratio equal to 1.9:1).

#### (22)<sub>a</sub>

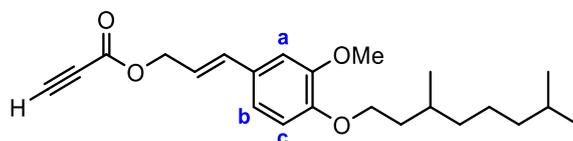
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.71 (s, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.56 – 7.49 (m, 3H, H<sub>Ph</sub>), 7.42 – 7.37 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>), 7.19 (s, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.03 (s, 1H, H<sub>Ph</sub>), 5.41 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.03 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.99 – 3.88 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.87 – 1.75 (m, 1H, CH), 1.63 – 1.45 (m, 3H, CH and CH<sub>2</sub>), 1.33 – 1.18 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.17 – 1.06 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 0.85 (m, 9H, 3 CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 170.16 (C=O), 152.30 (C<sub>Ph</sub>-OCH<sub>2</sub>), 149.54 (C<sub>Ph</sub>-OCH<sub>3</sub>), 140.07 (C), 139.49 (C), 135.12 (C), 133.14 (C), 130.04 (2 C<sub>Ph</sub>H), 128.77 (C), 128.33 (C<sub>Ph</sub>H), 128.22 (C<sub>Ph</sub>H), 128.20 (C<sub>Ph</sub>H), 118.37 (C<sub>Ph</sub>H), 118.33 (C), 107.01 (C<sub>Ph</sub>H), 106.16 (C<sub>Ph</sub>H), 68.22 (OCH<sub>2</sub>), 67.27 (OCH<sub>2</sub>), 56.19 (OCH<sub>3</sub>), 39.31 (CH<sub>2</sub>), 37.39 (CH<sub>2</sub>), 35.53 (CH<sub>2</sub>), 30.03 (CH), 28.06 (CH), 24.72 (CH<sub>2</sub>), 22.83 (CH<sub>3</sub>), 22.73 (CH<sub>3</sub>), 19.74 (CH<sub>3</sub>). IR (cm<sup>-1</sup>): 3060–2871, 1752, 1619, 1450, 1161, 1045, 1004, 752, 702. HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>): 447.25299; Found : 447.25204.

#### (22)<sub>b</sub>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.82 (s, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.70 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.48 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.45 – 7.38 (m, 3H, H<sub>Ph</sub>), 7.34 – 7.30 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>), 5.36 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.17 – 4.08 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.22 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.91 – 1.83 (m, 1H, CH), 1.73 – 1.46 (m, 3H, CH and CH<sub>2</sub>), 1.36 – 1.22 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.21 – 1.11 (m, 4H, 2 CH<sub>2</sub>), 0.93 (d, *J* = 6.5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.85 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). IR (cm<sup>-1</sup>): 3060–2850, 1757, 1619, 1464, 1134, 1045, 1004, 751, 740, 697. HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>29</sub>H<sub>35</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>): 449.25299; Found : 449.25337.

## II. Chapitre 2

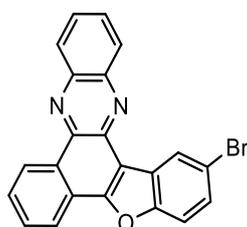
### (E)-3-(4-((3,7-dimethyloctyl)oxy)-3-methoxyphenyl)allyl propiolate (**23**)



To a solution of propiolic acid (1.09 g, 15.55 mmol, 1.1 eq.) and alcohol (**6**) (4.53 g, 14.14 mmol, 1 eq.) in dry diethyl ether (4.0 mL) was added at -20 °C dropwise a solution of N,N'-diisopropylcarbodiimide (2.97 g, 14.42 mmol) and DMAP (51.8 mg, 0.42 mmol) in dry diethyl ether (20 mL) with stirring. Then the reaction was stirred at room temperature for 22h. After the reaction was complete, the white solid was filtered off and the solvent was removed. The reaction mixture was purified over a plug of silica gel (eluent: cyclohexane/EtOAc 90/10) to afford 1.75 g of (**23**) as a light yellowish oil (33% yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.94 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H,  $\text{H}_a$ ), 6.91 (dd,  $J$  = 1.9, 8.2 Hz, 1H,  $\text{H}_b$ ), 6.82 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H,  $\text{H}_c$ ), 6.62 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 6.14 (dt,  $J$  = 6.8, 15.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 4.82 (dd,  $J$  = 1.0, 6.8 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.08 – 4.00 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.91 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{alkyne}}$ ), 1.89 – 1.87 (m, 1H, CH), 1.71 – 1.60 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.57 – 1.47 (m, 1H, CH), 1.37 – 1.22 (m, 4H, 2  $\text{CH}_2$ ), 1.20 – 1.10 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.94 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.86 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 152.65 (C=O), 149.55 ( $\text{C}_{\text{PhOCH}_2}$ ), 149.17 ( $\text{C}_{\text{PhOCH}_3}$ ), 135.8 ( $\text{CH}_{\text{alkene}}$ ), 128.84 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 120.33 ( $\text{CH}_{\text{alkene}}$ ), 119.48 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 112.66 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 109.49 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 74.99 ( $\text{C}_{\text{alkyne}}$ ), 74.72 ( $\text{C}_{\text{alkyne}}$ ), 67.55 ( $\text{OCH}_2$ ), 67.13 ( $\text{OCH}_2$ ), 56.04 ( $\text{OCH}_3$ ), 39.32 ( $\text{CH}_2$ ), 37.39 ( $\text{CH}_2$ ), 36.09 ( $\text{CH}_2$ ), 30.03 (CH), 28.06 (CH), 24.72 ( $\text{CH}_2$ ), 22.80 ( $\text{CH}_3$ ), 22.70 ( $\text{CH}_3$ ), 19.83 ( $\text{CH}_3$ ). HRMS (TIMS-TOF) calculated for  $[\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_4]^+$  ( $[\text{MH}]^+$ ): 373.23734 ; Found : 303.23236 for  $[\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{O}_2]^+$ .

### 2-bromobenzo[a]benzofuro[2,3-c]phenazine (**25**)

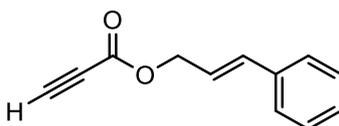


A 30 mL microwave vial was charged with (**28**) (398.0 mg, 1.22 mmol, 1.0 eq.), 1,2-phenylenediamine (131.6 mg, 1.22 mmol, 1.0 eq.) and absolute ethanol (6 mL). The vial was irradiated at 120°C for 15 min (200W). After cooling at room temperature, the vial was placed in

the fridge overnight. Then, the solid was filtered and washed with acetone to give 379 mg of **(25)** as a slightly yellow powder (78% yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 9.36 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 8.86 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 8.43 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 8.38 (dd,  $J$  = 1.5, 7.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 8.06 – 7.94 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.88 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.73 (dd,  $J$  = 2.1, 8.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO)  $\delta$  = 155.36 (C), 154.98 (C), 142.46 (C), 141.40 (C), 140.96 (C), 140.82 (C), 131.38 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 131.33 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 131.13 (C), 130.51 (C), 130.01 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 129.65 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 129.62 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 129.39 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 127.17 (C), 126.60 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 125.47 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 124.07 (C), 122.01 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 117.29 (C), 114.53 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 113.79 (C). IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 2951, 2923, 2859, 1432, 1069, 804, 757. HRMS (TIMS-TOF) calculated for  $[\text{C}_{22}\text{H}_{12}\text{BrN}_2\text{O}]^+$  ( $[\text{MH}]^+$ ): 399.0128; Found: 399.0125.

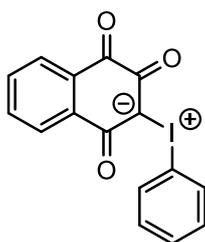
### Cinnamyl propiolate (**26**)



To a solution of propiolic acid (2.11 g, 30.11 mmol, 1.01 eq.) and cinnamyl alcohol (4.00 g, 29.81 mmol, 1 eq.) in dry diethyl ether (8.4 mL) was added at  $-20\text{ }^\circ\text{C}$  dropwise a solution of  $\text{N,N}'$ -diisopropylcarbodiimide (3.84 g, 30.41 mmol) and DMAP (120.2 mg, 0.98 mmol) in dry diethyl ether (36 mL) with stirring. Then the reaction was stirred at room temperature for 18h. After the reaction was complete, the white solid was filtered off and the solvent was removed. The reaction mixture was purified over a plug of silica gel (eluent: cyclohexane/EtOAc 90/10) to afford 4.5 g of **(26)** as a yellowish oil (81% yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.42 – 7.28 (m, 5H,  $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 6.70 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 6.29 (dt,  $J$  = 6.6, 15.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 4.85 (dd,  $J$  = 1.3, 6.6 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.94 (d,  $J$  = 1.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkyne}}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 152.53 (C=O), 135.89 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 135.62 ( $\text{CH}_{\text{alkene}}$ ), 128.70 (2  $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 128.40 ( $\text{CH}_{\text{alkene}}$ ), 126.77 (2  $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 121.65 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 75.00 ( $\text{C}_{\text{alkyne}}$ ), 74.60 ( $\text{C}_{\text{alkyne}}$ ), 66.81 ( $\text{OCH}_2$ ). IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3271, 3027, 2118, 1709, 1373, 1215, 965, 747, 692. HRMS (TIMS-TOF) calculated for  $[\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{O}_2]^+$  ( $[\text{MH}]^+$ ): 187.0536; Found: 187.07539.

### 3-(phenyl- $\lambda$ 3-iodaneylidene)naphthalene-1,2,4(3H)-trione (**27**)

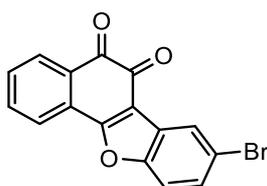


A solution of  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (7.40 g, 23.0 mmol, 1.0 eq.) in chloroform (48 ml) was added dropwise to a stirred suspension of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone (4.00 g, 23.0 mmol, 1.0 eq.) in chloroform (68 ml) at  $0^\circ\text{C}$ . Then, the cooling ice-water bath was removed and the reaction mixture was stirred for 1h. The mixture was allowed to stand for 4h, and the precipitate formed was filtrated to afford 7.48 g of (**27**) as orange-colored powder (87% yield).

Analytical data are in accordance with the literature.<sup>[117]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO)  $\delta$  = 8.05 (dd,  $J$  = 0.9, 7.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.97 (dd,  $J$  = 1.0, 7.6 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.86 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.80 (td,  $J$  = 1.4, 11.3 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.72 (td,  $J$  = 1.3, 11.3 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.51 (tt,  $J$  = 1.1, 7.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.40 (t,  $J$  = 7.6 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz, DMSO)  $\delta$  = 181.01 (C=O), 174.83 (C=O), 169.96 (C=O), 134.63 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 133.38 (2  $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 133.08 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 132.20 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 131.15 (2  $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 130.86 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 130.59 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 126.87 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 126.85 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 113.94 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 102.97 (C). IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3056, 1673, 1586, 1552, 1251, 734, 706, 672. HRMS (TIMS-TOF) calculated for  $[\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{I}\text{O}_3]^+$  ( $[\text{MH}]^+$ ): 376.96692; Found: 376.96834.

### 8-bromonaphtho[1,2-b]benzofuran-5,6-dione (**28**)



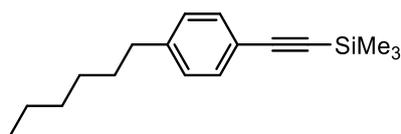
A suspension of (**27**) (1.00 g, 2.66 mmol, 1.0 eq.),  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (2.6 mmol, 1.0 eq.) and 5-bromosalicylaldehyde (641.3 mg, 3.19 mmol, 1.2 eq.) in chloroform (50 mL) was stirred without inert atmosphere under reflux for 66h until the consumption of (**27**). The resulting intensively colored suspension, after concentration, was firstly subjected to a plug of silica gel (eluent: cyclohexane/dichloromethane 80/20). Then the residue was purified over a flash column chromatography on silica gel (eluent: gradient of petroleum ether to petroleum ether/ethyl

acetate 90/10) and the solid was recrystallized from dichloromethane/petroleum ether mixtures to afford 507 mg of the desired product (**28**) as red-colored powder (58% yield).

Analytical data are in accordance with the literature.<sup>[119]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.26 (dd,  $J$  = 0.5, 2.0 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 8.16 (dd,  $J$  = 0.9, 7.7 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.92 (dd,  $J$  = 0.8, 7.6 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.74 (td,  $J$  = 1.3, 7.6 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.60 (td,  $J$  = 1.2, 7.6 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.53 (dd,  $J$  = 2.0, 8.8 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.47 (dd,  $J$  = 0.5, 8.8 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 180.01 (C=O), 174.57 (C=O), 163.79 (C<sub>Ph</sub>), 154.32 (C<sub>Ph</sub>), 135.61 (C<sub>Ph</sub>H), 131.97 (C), 130.94 (C<sub>Ph</sub>H), 130.17 (C), 130.10 (C<sub>Ph</sub>H), 127.84 (C<sub>Ph</sub>), 125.68 (C<sub>Ph</sub>), 125.32 (C<sub>Ph</sub>H), 123.83 (C<sub>Ph</sub>H), 119.37 (C<sub>Ph</sub>), 116.05 (C), 113.44 (C<sub>Ph</sub>H). IR (cm<sup>-1</sup>) : 3099, 3064, 3037, 1671, 1434, 1071, 894, 813, 770. HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>8</sub>BrO<sub>3</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>) : 326.96458 ; Found : 326.96561.

### ((4-hexylphenyl)ethynyl)trimethylsilane (**31**)

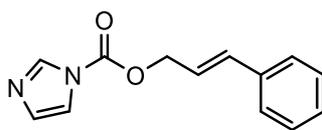


To a solution of the bromobenzene (1.45 g, 6.0 mmol, 1 eq.), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (84.2 mg, 0.12 mmol, 20 mol%), and CuI (11.4 mg, 0.06 mmol, 10 mol%) in NEt<sub>3</sub> (18 mL) was added the trimethylsilane acetylene (707.2 g, 7.2 mmol, 1.2 eq.). The resulting mixture was stirred at 80 °C under nitrogen atmosphere for 6 hours. After the complete consumption of bromobenzene, the reaction mixture was quenched with water and extracted with DCM three times. The combined organic layer was washed with brine, dried over MgSO<sub>4</sub>, and concentrated in vacuo. The residue was purified over a plug of silica gel (eluent: Cyclohexane/EtOAc 90/10) to afford 700.9 mg of the desired product (**31**) as a transparent oil (45% yield).

Analytical data are in accordance with de literature.<sup>[176]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 7.40 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H, H<sub>Ph</sub>), 7.12 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, H<sub>Ph</sub>), 2.60 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.65 – 1.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.36 – 1.27 (m, 6H, 3 CH<sub>2</sub>), 0.94 – 0.87 (m, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.27 (s, 9H, 3 CH<sub>3</sub>).

### Cinnamyl 1H-imidazole-1-carboxylate (**32**)

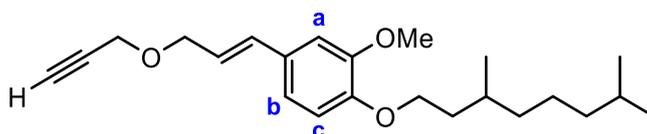


To a clean flame-dried 100 mL flask was added 1,1'-carbonyldiimidazole (797.6 mg, 4.92 mmol, 1.5 eq.) and THF (30 mL) under nitrogen. The flask was cooled in a ice-water bath. A solution of cinnamyl alcohol (440.0 mg, 3.28 mmol, 1.0 eq.) in DCM (10 mL) was added slowly and stirred for 2 h. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the crude product was purified over a flash column chromatography on silica gel (eluent: petroleum ether/ethyl acetate 50/50) to give 492.6 mg of (**32**) as a oil (66% yield).

Analytical data are in accordance with de literature.<sup>[177]</sup>

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 8.16 (s, 1H, H<sub>Imi</sub>), 7.46 – 7.25 (m, 6H, 5 H<sub>Ph</sub> + H<sub>Imi</sub>), 7.20 – 7.16 (s, 1H, H<sub>Imi</sub>), 6.77 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 6.35 (dt,  $J$  = 6.8, 15.8 Hz, 1H, CH<sub>alkene</sub>), 5.03 (dd,  $J$  = 1.1, 6.8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>).

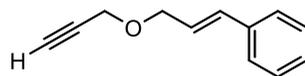
### (*E*)-1-((3,7-dimethyloctyl)oxy)-2-methoxy-4-(3-(prop-2-yn-1-yloxy)prop-1-en-1-yl)benzene (**34**)



At 0°C, a suspension of sodium hydride (89.9 mg, 3.74 mmol, 1.2 eq.) in dry DMF (5.2 mL) was added dropwise to a solution of (**6**) (1.00 g, 3.12 mmol, 1.0 eq.) in dry DMF (0.5 mL). The reaction mixture was stirred for 20 minutes at 0°C and 3-bromoprop-1-yne (445.5 mg, 3.74 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise. Then, the reaction mixture was allowed to warm up at room temperature and after 16h, the reaction was quenched with water (20 mL) and extracted with diethyl ether (3 x 20 mL). The organic layers were then combined and washed with brine (20 mL), and dried over MgSO<sub>4</sub>. After filtration, the resulting organic layer was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified over a plug of silica gel (eluent: cyclohexane to cyclohexane/ethyl acetate) to afford 127.0 mg of (**34**) as a pale-yellow oil (61% yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 6.94 (d,  $J$  = 2.0 Hz, 1H,  $\text{H}_a$ ), 6.90 (dd,  $J$  = 1.9, 8.3 Hz, 1H,  $\text{H}_b$ ), 6.81 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H,  $\text{H}_c$ ), 6.56 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 6.13 (dt,  $J$  = 6.4, 15.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 4.21 (dd,  $J$  = 1.3, 6.4 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.18 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.08 – 3.98 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.85 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 2.45 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkyne}}$ ), 1.93 – 1.84 (m, 1H, CH), 1.68 – 1.61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.57 – 1.47 (m, 1H, CH), 1.37 – 1.11 (m, 6H, 3  $\text{CH}_2$ ), 0.94 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.86 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 149.51 ( $\text{C}_{\text{PhOCH}_2}$ ), 148.73 ( $\text{C}_{\text{PhOCH}_3}$ ), 133.53 ( $\text{CH}_{\text{alkene}}$ ), 129.55 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 122.92 ( $\text{CH}_{\text{alkene}}$ ), 119.90 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 112.74 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 109.46 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 79.86 ( $\text{C}_{\text{alkyne}}$ ), 74.52 ( $\text{C}_{\text{alkyne}}$ ), 70.38 ( $\text{OCH}_2$ ), 67.52 ( $\text{OCH}_2$ ), 56.95 ( $\text{OCH}_2$ ), 55.97 ( $\text{OCH}_3$ ), 39.29 ( $\text{CH}_2$ ), 37.36 ( $\text{CH}_2$ ), 36.10 ( $\text{CH}_2$ ), 30.00 (CH), 28.02 (CH), 24.69 ( $\text{CH}_2$ ), 22.76 ( $\text{CH}_3$ ), 22.67 ( $\text{CH}_3$ ), 19.79 ( $\text{CH}_3$ ). IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3287, 3024, 2857, 1491, 1455, 1099, 1073, 746, 692. HRMS (TIMS-TOF) calculated for  $[\text{C}_{23}\text{H}_{35}\text{O}_3]^+$  ( $[\text{MH}]^+$ ): 359.2587; Found: 359.1247.

**(E)-(3-(prop-2-yn-1-yloxy)prop-1-en-1-yl)benzene (35)**

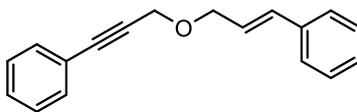


At  $0^\circ\text{C}$  a suspension of sodium hydride (429.2 mg, 17.89 mmol, 1.2 eq.) in dry DMF (30 mL) was added dropwise to a solution of cinnamyl alcohol (2.00 g, 14.91 mmol, 1.0 eq.) in dry DMF (2 mL). The reaction mixture was stirred for 20 minutes and 3-bromoprop-1-yne (2.13 g, 17.89 mmol, 1.2 eq.) was added dropwise. After 1h the reaction was quenched with water (120 mL) and extracted with diethyl ether (3 x 120 mL). The organic layers were then combined and washed with brine (120 mL), and dried over  $\text{MgSO}_4$ . After filtration, the resulting organic layer was concentrated under reduced pressure and the crude product was purified over a plug of silica gel (eluent: cyclohexane) to afford 2.01 g of **(35)** as a pale-yellow oil (78% yield).

Analytical data are in accordance with de literature.<sup>[219]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.44 – 7.40 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.37 – 7.31 (m, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.30 – 7.24 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 6.67 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 6.30 (dt,  $J$  = 6.2, 15.9 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 4.26 (dd,  $J$  = 1.4, 6.2 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.22 (d,  $J$  = 2.4 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 2.49 (t,  $J$  = 2.4 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkyne}}$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 136.61 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 133.44 ( $\text{CH}_{\text{alkene}}$ ), 128.65 (2  $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 127.90 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 126.62 (2  $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 125.14 ( $\text{CH}_{\text{alkene}}$ ), 79.82 ( $\text{C}_{\text{alkyne}}$ ), 74.62 ( $\text{C}_{\text{alkyne}}$ ), 70.21 ( $\text{OCH}_2$ ), 57.11 ( $\text{OCH}_2$ ). IR ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3291, 2952, 2929, 2865, 1512, 1471, 1455, 1263, 1138, 1036, 793. HRMS (TIMS-TOF) calculated for  $[\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{O}]^+$  ( $[\text{MH}]^+$ ): 173.09609; Found: 173.096140.

**(3-(cinnamyloxy)prop-1-yn-1-yl)benzene (36)**

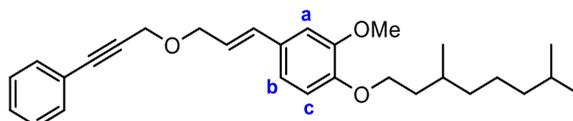


Under inert atmosphere ( $N_2$ ), a 250 mL flame-dried round bottom flask was charged with CuI (11.1 mg, 0.06 mmol, 20 mol%),  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (40.8 mg, 0.06 mmol, 20 mol%),  $PPh_3$  (30.5 mg, 0.12 mmol, 40 mol%),  $K_2CO_3$  (1.20 g, 8.71 mmol, 3.0 eq.) and the solids were submitted to three vacuum/nitrogen cycles. Then, dry thf (70 mL) was added followed by bromobenzene (1.20 g, 8.71 mmol, 1.5 eq.) and **(35)** (1.20 g, 8.71 mmol, 1.0 eq.) The reaction mixture was stirred at reflux for 48h. After the total consumption of **(35)**, the mixture was cooled down, filtrated over a plug of silica gel with 10%  $K_2CO_3$  (eluent: THF) and concentrated in vacuo. The residue was then purified over a second plug of silica gel (eluent: cyclohexane) to afford 454 mg of **(36)** as a pale-yellow oil (57% yield).

Analytical data are in accordance with de literature.<sup>[220]</sup>

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 7.49 – 7.45 (m, 2H,  $H_{Ph}$ ), 7.43 – 7.39 (m, 2H,  $H_{Ph}$ ), 7.36 – 7.30 (m, 5H,  $H_{Ph}$ ), 7.28 – 7.23 (m, 1H,  $H_{Ph}$ ), 6.69 (d,  $J$  = 16.0 Hz, 1H,  $H_{alkene}$ ), 6.33 (dt,  $J$  = 6.2, 15.9 Hz, 1H,  $H_{alkene}$ ), 4.44 (s, 2H,  $CH_2$ ), 4.31 (dd,  $J$  = 1.4, 6.2 Hz, 2H,  $CH_2$ ).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 136.72 ( $C_{Ph}$ ), 133.45 ( $CH_{alkene}$ ), 131.92 (2  $C_{PhH}$ ), 128.70 (2  $C_{PhH}$ ), 128.58 ( $C_{PhH}$ ), 128.42 (2  $C_{PhH}$ ), 127.92 ( $C_{PhH}$ ), 128.68 (2  $C_{PhH}$ ), 125.42 ( $CH_{alkene}$ ), 122.79 ( $C_{Ph}$ ), 86.52 ( $C_{alkyne}$ ), 85.23 ( $C_{alkyne}$ ), 70.46 ( $OCH_2$ ), 58.03 ( $OCH_2$ ). IR ( $cm^{-1}$ ) : 3060, 3028, 2925, 2852, 2219, 1626, 1071, 756, 692.

**(E)-1-((3,7-dimethyloctyl)oxy)-2-methoxy-4-(3-((3-phenylprop-2-yn-1-yl)oxy)prop-1-en-1-yl)benzene (37)**

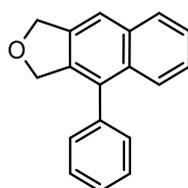


Under inert atmosphere ( $N_2$ ), a 100 mL flame-dried round bottom flask was charged with CuI (5.3 mg, 0.03 mmol, 20 mol%),  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (19.6 mg, 0.03 mmol, 20 mol%),  $PPh_3$  (14.6 mg, 0.06 mmol, 40 mol%),  $K_2CO_3$  (578.2 mg, 4.18 mmol, 3.0 eq.) and the solids were submitted to three vacuum/nitrogen cycles. Then, dry thf (20 mL) was added followed by bromobenzene (328.5

mg, 2.09 mmol, 1.5 eq.) and **(34)** (500.0 mg, 1.39 mmol, 1.0 eq.) The reaction mixture was stirred at reflux for 24h. After the total consumption of **(34)**, the mixture was cooled down, filtrated over a plug of silica gel with 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (eluent: THF) and concentrated in vacuo. The residue was then purified over a second plug of silica gel (eluent: cyclohexane) to afford 396 mg of **(37)** as a pale-yellow oil (65% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 7.52 – 7.42 (m, 2H, H<sub>Ph</sub>), 7.35 – 7.27 (m, 3H, H<sub>Ph</sub>), 6.97 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H, H<sub>a</sub>), 6.92 (dd, *J* = 1.9, 8.3 Hz, 1H, H<sub>b</sub>), 6.83 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H<sub>c</sub>), 6.61 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H, H<sub>alkene</sub>), 6.20 (dt, *J* = 6.4, 15.8 Hz, 1H, H<sub>alkene</sub>), 4.43 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.29 (dd, *J* = 1.2, 6.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.11 – 3.99 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.94 – 1.84 (m, 1H, CH), 1.72 – 1.60 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>), 1.58 – 1.47 (m, 1H, CH), 1.38 – 1.12 (m, 6H, 3 CH<sub>2</sub>), 0.95 (d, *J* = 6.3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, 2 CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 149.57 (C<sub>Ph</sub>OCH<sub>2</sub>), 148.77 (C<sub>Ph</sub>OCH<sub>3</sub>), 133.54 (CH<sub>alkene</sub>), 131.91 (2 C<sub>Ph</sub>H), 129.68 (C<sub>Ph</sub>), 128.56 (C<sub>Ph</sub>H), 128.41 (2 C<sub>Ph</sub>H), 123.26 (CH<sub>alkene</sub>), 122.81 (C<sub>Ph</sub>), 119.88 (C<sub>Ph</sub>H), 112.80 (C<sub>Ph</sub>H), 109.49 (C<sub>Ph</sub>H), 86.45 (C<sub>alkyne</sub>), 85.33 (C<sub>alkyne</sub>), 70.62 (OCH<sub>2</sub>), 67.61 (OCH<sub>2</sub>), 57.92 (OCH<sub>2</sub>), 56.05 (OCH<sub>3</sub>), 39.36 (CH<sub>2</sub>), 37.44 (CH<sub>2</sub>), 36.16 (CH<sub>2</sub>), 30.08 (CH), 28.09 (CH), 24.76 (CH<sub>2</sub>), 22.82 (CH<sub>3</sub>), 22.73 (CH<sub>3</sub>), 19.86 (CH<sub>3</sub>). IR (cm<sup>-1</sup>) : 2952, 2925, 2869, 1512, 1263, 1138, 1032, 756, 690. HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>29</sub>H<sub>39</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>) : 435.2894 ; Found : 435.2887 for [C<sub>20</sub>H<sub>33</sub>O<sub>3</sub>]<sup>+</sup>.

#### 4-phenyl-1,3-dihydronaphtho[2,3-c]furan (**38**)

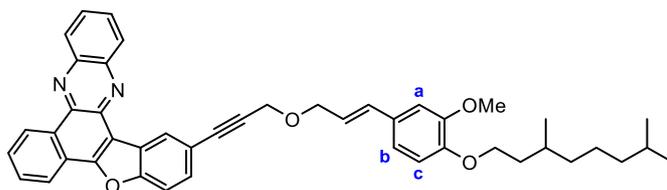


Nitrobenzene (2 mL) and **(36)** (124 mg, 0.50 mmol) were added to a 10 mL microwave vial. Then the solution was irradiated at 180°C for 1 hour (200W). The reaction mixture was purified over a plug of silica gel using cyclohexane as eluent with very slow gradient of EtOAc in order to remove a maximum amount of nitrobenzene. After being concentrated in vacuo, the residue was purified over a silica gel flash column chromatography (eluent: gradient of Cyclohexane to Cyclohexane/EtOAc 90/10). The solid was recrystallized in ethanol to give 22 mg of **(38)** as a white powder (18% yield).

Analytical data are in accordance with de literature.<sup>[184]</sup>

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 7.87 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.70 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.68 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.53 – 7.42 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.40 – 7.35 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 5.30 (d,  $J$  = 1.0 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.02 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 138.30 (C), 137.81 (C), 136.99 (C), 133.82 (C), 132.72 (C), 131.94 (C), 129.61 (2  $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 128.74 (2  $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 128.20 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 127.78 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 125.90 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 125.87 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 125.76 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 118.93 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 73.50 ( $\text{OCH}_2$ ), 73.03 ( $\text{OCH}_2$ ).

**(E)-3-(4-((3,7-dimethyloctyl)oxy)-3-methoxyphenyl)allyl 3-(benzo[a]benzofuro[2,3-c]phenazin-2-yl)propiolate (39)**

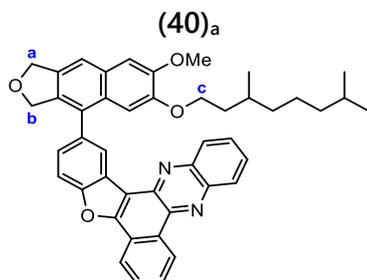


Under inert atmosphere ( $\text{N}_2$ ), a 50 mL flame-dried round bottom flask was charged with  $\text{CuI}$  (2.7 mg, 0.01 mmol, 20 mol%),  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  (9.8 mg, 0.01 mmol, 20 mol%),  $\text{PPh}_3$  (7.3 mg, 0.02 mmol, 40 mol%),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (289.1 mg, 2.09 mmol, 3.0 eq.) and the solids were submitted to three vacuum/nitrogen cycles. Then, dry THF (18 mL) was added followed by **(34)** (306.2 mg, 0.77 mmol, 1.1 eq.) and **(25)** (250.0 mg, 0.70 mmol, 1.0 eq.) The reaction mixture was stirred at reflux for 36h. After the total consumption of **(34)**, the mixture was cooled down, filtrated over a plug of silica gel with 10%  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (eluent: THF) and concentrated in vacuo. The residue was then purified over a second plug of silica gel (eluent: cyclohexane with ethyl acetate gradient) to afford 227 mg of **(39)** as a slightly yellow film-forming compound (48% yield).

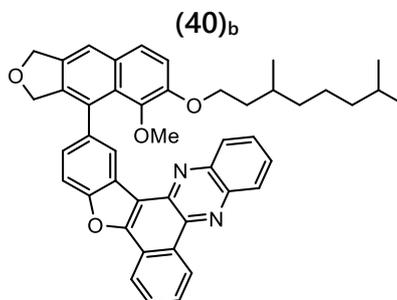
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 9.38 – 9.34 (m, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 8.91 (dd,  $J$  = 0.5, 1.6 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 8.38 – 8.28 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.90 – 7.76 (m, 4H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.63 (dd,  $J$  = 0.6, 8.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.58 (dd,  $J$  = 1.7, 8.5 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.01 (d,  $J$  = 1.9 Hz, 1H,  $\text{H}_a$ ), 6.96 (dd,  $J$  = 1.9, 8.3 Hz, 1H,  $\text{H}_b$ ), 6.83 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 1H,  $\text{H}_c$ ), 6.69 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 6.28 (dt,  $J$  = 6.4, 15.8 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{alkene}}$ ), 4.55 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.30 (dd,  $J$  = 1.2, 6.4 Hz, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 4.09 – 3.99 (m, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 3.87 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.94 – 1.83 (m, 1H, CH), 1.69 – 1.60 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1.56 – 1.49 (m, 1H, CH), 1.35 – 1.12 (m, 6H, 3  $\text{CH}_2$ ), 0.94 (d,  $J$  = 6.4 Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0.87 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H, 2  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 155.67 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 155.08 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 149.61 ( $\text{C}_{\text{PhOCH}_3}$ ), 148.80 ( $\text{C}_{\text{PhOCH}_2}$ ), 142.61 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 141.44 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 141.11 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 140.91 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 133.62 ( $\text{CH}_{\text{alkene}}$ ), 131.12 (C), 130.21 (2  $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 129.96 (2  $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 129.76 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 129.40 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 129.33 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 128.46 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 127.20 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 126.53 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 125.49 (C), 124.32 (C), 123.39 ( $\text{CH}_{\text{alkene}}$ ), 121.56 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 120.04 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 118.69 (C), 114.36 (C), 112.85 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 111.79 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 109.57 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 86.86 ( $\text{C}_{\text{alkyne}}$ ), 84.60 ( $\text{C}_{\text{alkyne}}$ ), 70.77 ( $\text{OCH}_2$ ), 67.64 ( $\text{OCH}_2$ ), 58.16 ( $\text{OCH}_2$ ), 56.09 ( $\text{OCH}_3$ ), 39.38 ( $\text{CH}_2$ ), 37.46 ( $\text{CH}_2$ ), 36.18 ( $\text{CH}_2$ ), 30.10 (CH), 28.11

(CH), 24.78 (CH<sub>2</sub>), 22.84 (CH<sub>3</sub>), 22.74 (CH<sub>3</sub>), 19.88 (CH<sub>3</sub>). HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>45</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>) : 677.3374 ; Found : 677.3380.

**2-(6-((3,7-dimethyloctyl)oxy)-7-methoxy-1,3-dihydronaphtho[2,3-c]furan-4-yl)benzo[a]benzofuro[2,3-c]phenazine**



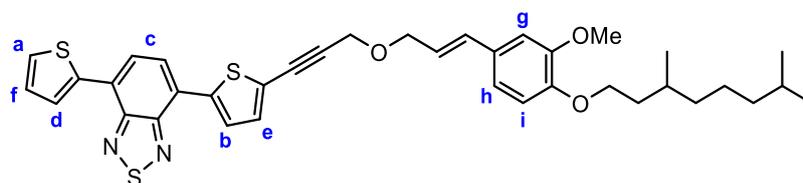
**2-(6-((3,7-dimethyloctyl)oxy)-5-methoxy-1,3-dihydronaphtho[2,3-c]furan-4-yl)benzo[a]benzofuro[2,3-c]phenazine**



Nitrobenzene (2 mL) and **(39)** (207 mg, 0.31 mmol) were added to a 10 mL microwave vial. Then the solution was irradiated at 180°C for 45 min (200W). The reaction mixture was purified over a plug of silica gel using cyclohexane as eluent with very slow gradient of EtOAc in order to remove a maximum amount of nitrobenzene. After being concentrated in vacuo, the residue was purified over a silica gel flash column chromatography (eluent: gradient of Cyclohexane to Cyclohexane/EtOAc 90/10) to give 23 mg of **(40)<sub>a</sub>** as a slightly yellow film-forming compound (11% yield). The second isomer was not isolated.

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9.51 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 9.24 (s, 1H, H<sub>Ph</sub>), 8.53 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 8.40 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 8.32 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.98 – 7.68 (m, 5H, H<sub>Ph</sub>), 7.38 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 7.18 (s, 1H, H<sub>Ph</sub>), 6.93 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H, H<sub>Ph</sub>), 6.80 (s, 1H, H<sub>Ph</sub>), 5.13 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH<sub>2b</sub>), 5.08 (d, *J* = 12.1 Hz, 1H, OCH<sub>2b</sub>), 4.86 (dd, *J* = 4.9, 12.6 Hz, 1H, OCH<sub>2a</sub>), 4.69 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H, OCH<sub>2a</sub>), 3.99 (d, *J* = 2.1 Hz, 3H, OCH<sub>3</sub>), 4.74 – 3.61 (m, 2H, OCH<sub>2c</sub>), 1.73 – 1.61 (m, 1H, CH), 1.49 – 1.38 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.30 – 1.19 (m, 1H, CH), 1.12 – 0.78 (m, 6H, 3 CH<sub>2</sub>), 0.70 (t like dd), *J* = 6.5 Hz, 6H, 2 CH<sub>3</sub>), 0.58 (dd, *J* = 6.6, 15.9 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>). HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>45</sub>H<sub>43</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>) : 675.3217 ; Found : 675.3218.

(E)-4-(5-(3-((3-(4-((3,7-dimethyloctyl)oxy)-3-methoxyphenyl)allyl)oxy)prop-1-yn-1-yl)thiophen-2-yl)-7-(thiophen-2-yl)benzo[c][1,2,5]thiadiazole (41)

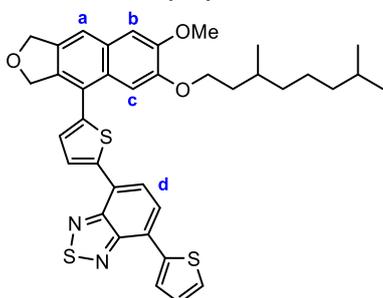


Under inert atmosphere (N<sub>2</sub>), a 50 mL flame-dried round bottom flask was charged with CuI (2.7 mg, 0.01 mmol, 20 mol%), PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (9.8 mg, 0.01 mmol, 20 mol%), PPh<sub>3</sub> (7.3 mg, 0.02 mmol, 40 mol%), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (289.1 mg, 2.09 mmol, 3.0 eq.), **TBTDTBr** (317.4 mg, 0.84 mmol, 1.2 eq.) and the solids were submitted to three vacuum/nitrogen cycles. Then, dry thf (18 mL) was added and followed by **(34)** (250.0 mg, 0.70 mmol, 1.0 eq.) The reaction mixture was stirred at reflux for 2h. After the total consumption of **(34)**, the mixture was cooled down, filtrated over a plug of silica gel with 10% K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (eluent: THF) and concentrated in vacuo. The residue was then purified over a second plug of silica gel (eluent: cyclohexane with ethyl acetate gradient) to afford 263 mg of **(41)** as a red film-forming compound (56% yield).

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.09 (dd, *J* = 1.1, 3.7 Hz, 1H, H<sub>a</sub>), 7.92 (d, *J* = 3.88 Hz, 1H, H<sub>b</sub>), 7.28 (q like (dd), *J* = 7.12 Hz, 2H, H<sub>c</sub>), 7.45 (dd, *J* = 1.1, 5.1 Hz, 1H, H<sub>d</sub>), 7.28 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H<sub>e</sub>), 7.19 (dd, *J* = 3.7, 5.1 Hz, 1H, H<sub>f</sub>), 6.98 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H, H<sub>g</sub>), 6.93 (dd, *J* = 1.9, 8.3 Hz, 1H, H<sub>h</sub>), 6.82 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H, H<sub>i</sub>), 6.62 (d, *J* = 15.8 Hz, 1H, H<sub>alkene</sub>), 6.20 (dt, *J* = 6.4, 15.8 Hz, 1H, H<sub>alkene</sub>), 4.48 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.31 (dd, *J* = 1.2, 6.4 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.09 – 3.99 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 3.87 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.93 – 1.86 (m, 1H, CH), 1.70 – 1.61 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.58 – 1.48 (m, 1H, CH), 1.37 – 1.13 (m, 6H, 3 CH<sub>2</sub>), 0.94 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, 2 CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 152.58 (C<sub>Ph</sub>), 152.51 (C<sub>Ph</sub>), 149.56 (C<sub>Ph</sub>OCH<sub>2</sub>), 148.79 (C<sub>Ph</sub>OCH<sub>3</sub>), 140.79 (C<sub>Th</sub>), 139.29 (C<sub>Th</sub>), 133.68 (CH<sub>alkene</sub>), 133.36 (C<sub>Th</sub>H<sub>e</sub>), 129.63 (C<sub>Ph</sub>), 128.16 (C<sub>Th</sub>H<sub>f</sub>), 127.85 (C<sub>Th</sub>H<sub>a</sub>), 127.17 (C<sub>Th</sub>H<sub>d</sub>), 127.11 (C<sub>Th</sub>H<sub>b</sub>), 126.56 (C<sub>Ph</sub>), 125.87 (C<sub>Ph</sub>H<sub>c</sub>), 125.63 (C<sub>Ph</sub>H<sub>c</sub>), 125.12 (C<sub>Ph</sub>), 123.84 (C<sub>Th</sub>), 123.11 (CH<sub>alkene</sub>), 120.00 (C<sub>Ph</sub>H<sub>h</sub>), 112.79 (C<sub>Ph</sub>H<sub>i</sub>), 109.52 (C<sub>Ph</sub>H<sub>g</sub>), 91.26 (C<sub>alkyne</sub>), 79.91 (C<sub>alkyne</sub>), 70.75 (OCH<sub>2</sub>), 67.60 (OCH<sub>2</sub>), 58.03 (OCH<sub>2</sub>), 56.05 (OCH<sub>3</sub>), 39.35 (CH<sub>2</sub>), 37.43 (CH<sub>2</sub>), 36.15 (CH<sub>2</sub>), 30.07 (CH), 28.08 (CH), 24.75 (CH<sub>2</sub>), 22.82 (CH<sub>3</sub>), 22.72 (CH<sub>3</sub>), 19.85 (CH<sub>3</sub>). HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>37</sub>H<sub>41</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>) : 657.22805 ; Not found.

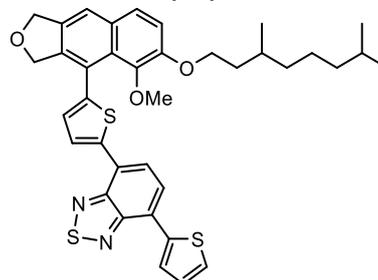
**4-(5-(6-((3,7-dimethyloctyl)oxy)-7-methoxy-1,3-dihydronaphtho[2,3-c]furan-4-yl)thiophen-2-yl)-7-(thiophen-2-yl)benzo[c][1,2,5]thiadiazole**

**(42)<sub>a</sub>**



**4-(5-(6-((3,7-dimethyloctyl)oxy)-5-methoxy-1,3-dihydronaphtho[2,3-c]furan-4-yl)thiophen-2-yl)-7-(thiophen-2-yl)benzo[c][1,2,5]thiadiazole**

**(42)<sub>b</sub>**

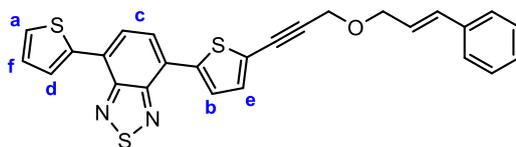


Nitrobenzene (2 mL) and **(40)** (68 mg, 0.10 mmol) were added to a 10 mL microwave vial. Then the solution was irradiated at 150°C for 15 min (200W). The reaction mixture was purified over a plug of silica gel using cyclohexane as eluent with very slow gradient of EtOAc in order to remove a maximum amount of nitrobenzene. After being concentrated in vacuo, the two isomers were isolated over a silica gel flash column chromatography (eluent: gradient of Cyclohexane to Cyclohexane/EtOAc 90/10) to give 20 mg (29% yield) of the major product **(42)<sub>a</sub>** and 12 mg (18% yield) of the minor product **(42)<sub>b</sub>** as a red film-forming compound (47% overall yield, **(42)<sub>a</sub>**:**(42)<sub>b</sub>** ratio equal to 1.7:1). Only **(42)<sub>a</sub>** was pure enough to get relevant spectras.

**(42)<sub>a</sub>**

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 8.25 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H<sub>Th</sub>), 8.13 (dd, *J* = 1.1, 3.7 Hz, 1H, H<sub>Th</sub>), 7.92 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H, H<sub>d</sub>), 7.56 (s, 1H, H<sub>a</sub>), 7.47 (dd, *J* = 1.1, 5.1 Hz, 1H, H<sub>Th</sub>), 7.45 (s, 1H, H<sub>b</sub>), 7.23 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H<sub>Th</sub>), 7.21 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H<sub>Th</sub>), 7.15 (s, 1H, H<sub>c</sub>), 5.28 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 5.23 (s, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.10 – 4.04 (m, 2H, OCH<sub>2</sub>), 4.00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.92 – 1.83 (m, 1H, CH), 1.83 – 1.56 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.48 – 1.39 (m, 1H, CH), 1.34 – 1.02 (m, 6H, 3 CH<sub>2</sub>), 0.86 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0.79 (d, *J* = 6.6 Hz, 6H, 2 CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 152.82 (C<sub>Ph</sub>), 152.66 (C<sub>Ph</sub>), 150.01 (C<sub>Ph</sub>OCH<sub>3</sub>), 149.35 (C<sub>Ph</sub>OCH<sub>2</sub>), 140.53 (C), 140.21 (C), 139.46 (C), 136.80 (C), 135.98 (C), 129.60 (C), 128.86 (C<sub>Th</sub>H), 128.18 (C<sub>Th</sub>H), 128.14 (C), 128.02 (C<sub>Th</sub>H), 127.73 (C<sub>Th</sub>H), 127.04 (C<sub>Th</sub>H), 126.24 (C), 125.89 (C<sub>Ph</sub>H<sub>d</sub>), 125.79 (C), 125.69 (C<sub>Ph</sub>H<sub>d</sub>), 123.42 (C), 118.59 (C<sub>Ph</sub>H<sub>a</sub>), 106.86 (C<sub>Ph</sub>H<sub>b</sub>), 105.81 (C<sub>Ph</sub>H<sub>c</sub>), 73.74 (OCH<sub>2</sub>), 73.71 (OCH<sub>2</sub>), 67.35 (OCH<sub>2</sub>), 56.05 (OCH<sub>3</sub>), 39.28 (CH<sub>2</sub>), 37.43 (CH<sub>2</sub>), 35.84 (CH<sub>2</sub>), 30.04 (CH), 28.03 (CH), 24.72 (CH<sub>2</sub>), 22.77 (CH<sub>3</sub>), 22.68 (CH<sub>3</sub>), 19.82 (CH<sub>3</sub>). HRMS (TIMS-TOF) calculated for [C<sub>37</sub>H<sub>39</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S<sub>3</sub>]<sup>+</sup> ([MH]<sup>+</sup>) : 655.2124 ; Found : 655.2121.

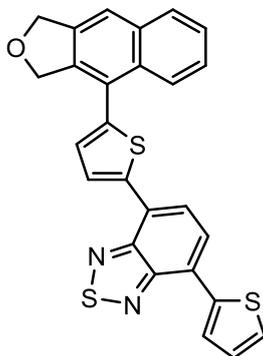
4-(5-(3-(cinnamyloxy)prop-1-yn-1-yl)thiophen-2-yl)-7-(thiophen-2-yl)benzo[c][1,2,5]thiadiazole



Under inert atmosphere ( $N_2$ ), a 50 mL flame-dried round bottom flask was charged with CuI (2.2 mg, 0.01 mmol, 20 mol%),  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (8.2 mg, 0.01 mmol, 20 mol%),  $PPh_3$  (6.1 mg, 0.02 mmol, 40 mol%),  $K_2CO_3$  (240.7 mg, 1.74 mmol, 3.0 eq.) and the solids were submitted to three vacuum/nitrogen cycles. Then, dry thf (15 mL) was added followed by **TBTDBr** (264.3 mg, 0.70 mmol, 1.2 eq.) and **(35)** (100.0 mg, 0.58 mmol, 1.0 eq.) The reaction mixture was stirred at reflux for 5h. After the total consumption of **(35)**, the mixture was cooled down, filtrated over a plug of silica gel with 10%  $K_2CO_3$  (eluent: THF) and concentrated in vacuo. The residue was then purified over a second plug of silica gel (eluent: cyclohexane) to afford 181 mg of the ether as a red film-forming compound (66% yield).

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 8.07 (dd,  $J$  = 1.1, 3.7 Hz, 1H,  $H_a$ ), 7.90 (d,  $J$  = 3.9 Hz, 1H,  $H_b$ ), 7.72 (q like (dd),  $J$  = 7.6, 14.2 Hz, 2H,  $H_c$ ), 7.46 – 7.41 (m, 3H,  $H_d$  +  $H_{Ph}$ ), 7.36 – 7.31 (m, 2H,  $H_{Ph}$ ), 7.29 – 7.24 (m, 2H,  $H_e$  +  $H_{Ph}$ ), 7.18 (dd,  $J$  = 3.7, 5.1 Hz, 1H,  $H_f$ ), 6.71 (d,  $J$  = 15.9 Hz, 1H,  $H_{alkene}$ ), 6.35 (dt,  $J$  = 6.2, 15.9 Hz, 1H,  $H_{alkene}$ ), 4.49 (s, 2H,  $OCH_2$ ), 4.33 (dd,  $J$  = 1.4, 6.2 Hz, 2H,  $OCH_2$ ).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  = 152.43 ( $C_{Ph}$ ), 152.35 ( $C_{Ph}$ ), 140.75 ( $C_{Th}$ ), 139.22 ( $C_{Th}$ ), 136.63 ( $C_{Ph}$ ), 133.50 ( $H_{alkene}$ ), 133.32 ( $C_{ThH_e}$ ), 128.66 (2  $C_{PhH}$ ), 128.10 ( $H_f$ ), 127.90 ( $C_{PhH}$ ), 127.77 ( $H_a$ ), 127.10 ( $H_b$ ), 127.03 ( $H_d$ ), 126.66 (2  $C_{PhH}$ ), 126.39 (C), 125.71 ( $H_c$ ), 125.47 ( $H_c$ ), 125.27 ( $H_{alkene}$ ), 124.95 (C), 123.71 (C), 91.15 ( $C_{alkyne}$ ), 79.97 ( $C_{alkyne}$ ), 70.55 ( $OCH_2$ ), 58.12 ( $OCH_2$ ). HRMS (TIMS-TOF) calculated for  $[C_{26}H_{19}N_2OS_3]^+$  ( $[MH]^+$ ): 471.06540; Found: 471.06575.

4-(5-(1,3-dihydronaphtho[2,3-c]furan-4-yl)thiophen-2-yl)-7-(thiophen-2-yl)benzo[c][1,2,5]thiadiazole (**43**)



Nitrobenzene (2 mL) and the **preceding ether** (131 mg, 0.28 mmol) were added to a 10 mL microwave vial. Then the solution was irradiated at 180°C for 30 min (200W). The reaction mixture was purified over a plug of silica gel using cyclohexane as eluent with very slow gradient of EtOAc in order to remove a maximum amount of nitrobenzene. After being concentrated in vacuo, the residue was purified over a silica gel flash column chromatography (eluent: gradient of Cyclohexane to Cyclohexane/EtOAc 90/10) to give 76 mg of (**43**) as a red film-forming compound (57% yield).

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 8.24 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Th}}$ ), 8.14 (dd,  $J$  = 1.1, 3.7 Hz, 1H,  $\text{H}_{\text{Th}}$ ), 7.90 (d,  $J$  = 0.6 Hz, 2H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.73 (s, 1H,  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.54 – 7.44 (m, 5H,  $\text{H}_{\text{Th}}$  +  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 7.25 – 7.19 (m, 3H,  $\text{H}_{\text{Th}}$  +  $\text{H}_{\text{Ph}}$ ), 5.31 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.26 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 152.79 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 152.67 ( $\text{C}_{\text{Ph}}$ ), 140.40 (C), 139.79 (C), 139.46 (C), 138.83 (C), 137.81 (C), 133.84 (C), 132.56 (C), 129.27 (CH), 128.28 (CH), 128.18 (CH), 127.97 (CH), 127.74 (CH), 127.05 (CH), 126.44 (CH), 126.28 (C), 126.08 (CH), 125.89 (CH), 125.77 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 125.74 ( $\text{C}_{\text{PhH}}$ ), 125.60 (C), 124.90 (C), 120.14 (CH), 73.56 ( $\text{OCH}_2$ ), 73.49 ( $\text{OCH}_2$ ). HRMS (TIMS-TOF) calculated for  $[\text{C}_{26}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{OS}_3]^+$  ( $[\text{MH}]^+$ ) : 469.04975 ; Found : 469.04992.

# Références

- [1] IPCC, 2022: *Summary for Policymakers. In: Climate Change 2022: Mitigation of Climate Change. Contribution of Working Group III to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change.*, Cambridge University Press, Cambridge University Press, Cambridge, UK and New York, NY, USA, **2022**.
- [2] H. Nakanotani, Y. Tsuchiya, C. Adachi, *Chem. Lett.* **2021**, *50*, 938–948.
- [3] M. Aldissi, Ed. , *Intrinsically Conducting Polymers: An Emerging Technology*, Springer Netherlands, Dordrecht, **1993**.
- [4] H. Uoyama, K. Goushi, K. Shizu, H. Nomura, C. Adachi, *Nature* **2012**, *492*, 234–238.
- [5] C. A. Parker, C. G. Hatchard, *Trans. Faraday Soc.* **1961**, *57*, 1894–1904.
- [6] A. Endo, M. Ogasawara, A. Takahashi, D. Yokoyama, Y. Kato, C. Adachi, *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 4802–4806.
- [7] J. C. Deaton, S. C. Switalski, D. Y. Kondakov, R. H. Young, T. D. Pawlik, D. J. Giesen, S. B. Harkins, A. J. M. Miller, S. F. Mickenberg, J. C. Peters, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9499–9508.
- [8] Z. Yang, Z. Mao, Z. Xie, Y. Zhang, S. Liu, J. Zhao, J. Xu, Z. Chi, M. P. Aldred, *Chem Soc Rev* **2017**, *46*, 915–1016.
- [9] E. Odoux, H. Richard, J.-P. Lepeltier, G. Camus, “Tout sur la vanille,” can be found under <https://planet-vie.ens.fr/thematiques/ecologie/tout-sur-la-vanille>, **2005**.
- [10] M. Bomgardner, *C&EN* **2016**, *94*, 38–42.
- [11] M. Asther, L. Lesage-Meessen, C. Stentelaire, J.-F. Thibault, *Biofutur* **1998**, *1998*, 32–34.
- [12] G. Banerjee, P. Chattopadhyay, *J. Sci. Food Agric.* **2019**, *99*, 499–506.
- [13] F. Lambert, J. Zucca, J. Mane, *Systeme de production de molecules aromatiques chez streptomyces*, **2008**, WO2008113936A2.
- [14] A. Nurdin, in *Proceedings of the 2nd International Conference of Essential Oils*, SCITEPRESS - Science And Technology Publications, Banda Aceh, Indonesia, **2019**, pp. 101–105.
- [15] P. Chattopadhyay, G. Banerjee, S. K. Sen, *J. Clean. Prod.* **2018**, *182*, 272–279.
- [16] N. J. Gallage, B. L. Møller, *Mol Plant* **2015**, *8*, 40–57.
- [17] G. M. Lampman, J. Andrews, W. Bratz, O. Hanssen, K. Kelley, D. Perry, A. Ridgeway, *J. Chem. Educ.* **1977**, *54*, 776.
- [18] D. F. Taber, S. Patel, T. M. Hambleton, E. E. Winkel, *J. Chem. Educ.* **2007**, *84*, 1158.
- [19] K. Bauer, W. Steuer, *Process for Preparing Aromatic Hydroxyaldehydes*, **1979**, US4163759A.
- [20] G. Mattioda, Y. Christidis, in *Ullmann’s Encyclopedia of Industrial Chemistry* (Ed.: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2000**, p. a12\_495.
- [21] M. B. Hocking, *J. Chem. Educ.* **1997**, *74*, 1055.
- [22] E. Hoffman, J. R. Guernsey, T. R. Walker, J. S. Kim, K. Sherren, P. Andreou, *Environ Sci Pollut Res* **2017**, *24*, 20685–20698.
- [23] E. Hoffman, J. Lyons, J. Boxall, C. Robertson, C. B. Lake, T. R. Walker, *Environ Monit Assess* **2017**, *189*, 257.
- [24] E. Hoffman, M. Bernier, B. Blotnicky, P. G. Golden, J. Janes, A. Kader, R. Kovacs-Da Costa, S. Pettipas, S. Vermeulen, T. R. Walker, *Environ Monit Assess* **2015**, *187*, 766.
- [25] F. S. Chakar, A. J. Ragauskas, *Ind Crops Prod* **2004**, *20*, 131–141.
- [26] M. Breiner, J. Strugatchi, S. R. Waldvogel, “Vanillin from lignin -,” can be found under <https://analyticalscience.wiley.com/do/10.1002/was.00170197>, **2021**.

- [27] R. Rinaldi, R. Jastrzebski, M. T. Clough, J. Ralph, M. Kennema, P. C. A. Bruijninx, B. M. Weckhuysen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 8164–8215.
- [28] M. Zirbes, L. L. Quadri, M. Breiner, A. Stenglein, A. Bomm, W. Schade, S. R. Waldvogel, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2020**, *8*, 7300–7307.
- [29] E. Fattorusso, O. Taglialatela-Scafati, Eds., *Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology*, Wiley, **2007**.
- [30] W. Uter, K. Yazar, E.-M. Kratz, G. Mildau, C. Lidén, *Contact Derm* **2013**, *69*, 335–341.
- [31] D. R. Barnard, R.-D. Xue, *J Med Entomol* **2004**, *41*, 726–730.
- [32] W. Liu, R. Zhang, N. Tian, X. Xu, Y. Cao, M. Xian, H. Liu, *Bioengineered* **2015**, *6*, 288–293.
- [33] K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg, *Common Fragrance and Flavor Materials: Preparation, Properties and Uses*, John Wiley & Sons, **2008**.
- [34] E. Bailón-García, F. Maldonado-Hódar, A. Pérez-Cadenas, F. Carrasco-Marín, *Catalysts* **2013**, *3*, 853–877.
- [35] M. G. Chacón, A. Marriott, E. G. Kendrick, M. Q. Styles, D. J. Leak, *Microb Cell Fact* **2019**, *18*, 105.
- [36] M. C. Y. Chang, J. D. Keasling, *Nat Chem Biol* **2006**, *2*, 674–681.
- [37] A. C. Dweck, *Int J Cosmet Sci* **2002**, *24*, 287–302.
- [38] E. Rahmany, A. Çakici, E. Çakir, *İJFER* **2015**, *7*, 1–17.
- [39] A. K. Jordão, M. D. Vargas, A. C. Pinto, F. de C. da Silva, V. F. Ferreira, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 67909–67943.
- [40] L. Qadariyah, N. Azizah, A. Q. Syafa'atullah, D. S. Bhuana, M. Mahfud, *IOP Conf. Ser.: Mater. Sci. Eng.* **2019**, *543*, 012082.
- [41] D. Janeš, S. Kreft, *Food Chem* **2008**, *109*, 293–298.
- [42] G. Tsoucalas, M. Karamanou, G. Androutsos, *Eur J Inflamm* **2011**, *9*, 13–16.
- [43] S. Majumder, P. L. Majumder, in *Proceedings of The 11th International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry*, MDPI, Sciforum.Net, **2007**, p. 1310.
- [44] M. M. Heravi, V. Zadsirjan, M. Mollaiye, M. Heydari, A. T. K. Koshvandi, *Russ. Chem. Rev.* **2018**, *87*, 553–585.
- [45] X. Chen, X. Zhang, S. Kuang, C. Jiao, S. Li, *Polym Adv Technol* **2020**, *31*, 2884–2895.
- [46] K. Aslam, M. K. Khosa, N. Jahan, S. Nosheen, *Pak. J. Pharm. Sci.* **2010**.
- [47] T. Matsuda, T. Murata, *Process for Producing Salicylaldehyde*, **1980**, US4231967A.
- [48] D. I. S. Nova, **2019**, 182.
- [49] G. Krishna, D. G. Grudin, E. V. Nikitina, F. I. Zubkov, *Synthesis* **2021**, *53*, A-BO.
- [50] P. Foley, N. Eghbali, P. T. Anastas, *Green Chem.* **2010**, *12*, 888.
- [51] T.-T. Kao, C.-C. Lin, K.-S. Shia, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6708–6714.
- [52] L. H. Klemm, P. S. Santhanam, *J. Heterocycl. Chem.* **1972**, *9*, 423–426.
- [53] J.-S. Tang, Y.-X. Xie, Z.-Q. Wang, C.-L. Deng, J.-H. Li, *Synthesis* **2010**, *2010*, 3204–3210.
- [54] C. Capello, U. Fischer, K. Hungerbühler, *Green Chem.* **2007**, *9*, 927.
- [55] R. C. Cioc, M. Crockatt, J. C. van der Waal, P. C. A. Bruijninx, *Angew Chem Int Ed* **2022**, *61*, DOI 10.1002/anie.202114720.
- [56] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648–5652.
- [57] C.-X. Cui, Y.-J. Liu, *J. Phys. Org. Chem.* **2014**, *27*, 652–660.
- [58] D. I. Saavedra, B. D. Rencher, D.-H. Kwon, S. J. Smith, D. H. Ess, M. B. Andrus, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2018–2026.
- [59] D. H. Ess, T. C. Cook, *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 4922–4929.
- [60] C. André-Barrès, Y. Carissan, B. Tuccio, *ACS Omega* **2017**, *2*, 5357–5363.

- [61] K. Chen, F. Wu, L. Ye, Z.-Y. Tian, Z.-X. Yu, S. Zhu, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 8155–8168.
- [62] M. Bendikov, H. M. Duong, K. Starkey, K. N. Houk, E. A. Carter, F. Wudl, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7416–7417.
- [63] B. Maiga-Wandiam, A. Corbu, G. Massiot, F. Sautel, P. Yu, B. W.-Y. Lin, K. N. Houk, J. Cossy, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 5975–5985.
- [64] C. Ieritano, C. A. Montgomery, J. M. Goll, H. Y. Chan, *J. Chem. Educ.* **2021**, *98*, 577–586.
- [65] R. Hoffmann, R. B. Woodward, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 17–22.
- [66] J. A. Berson, *Acc. Chem. Res.* **1972**, *5*, 406–414.
- [67] S. Karmakar, A. Datta, *Angew Chem* **2014**, *126*, 9741–9745.
- [68] M. A. Brooks, L. T. Scott, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5444–5449.
- [69] C. Heinemann, W. Thiel, *Chem. Phys. Lett.* **1994**, *217*, 11–16.
- [70] J. P. Perdew, J. Tao, V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, *Chem. Phys.* **2004**, *120*, 6898–6911.
- [71] J. Tao, J. P. Perdew, V. N. Staroverov, G. E. Scuseria, *Phys. Rev. Lett.* **2003**, *91*, 146401.
- [72] S. Grimme, *J. Comput. Chem.* **2006**, *27*, 1787–1799.
- [73] J. A. Pople, J. S. Binkley, R. Seeger, *Int. J. Quantum Chem.* **1976**, *10*, 1–19.
- [74] A. Avramopoulos, H. Reis, N. Otero, P. Karamanis, C. Pouchan, M. G. Papadopoulos, *J. Phys. Chem. C* **2016**, *120*, 9419–9435.
- [75] H. J. Mun, E. Y. Seong, K.-H. Ahn, E. J. Kang, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1196–1203.
- [76] R. J. McMahon, *Science* **2003**, *299*, 833–834.
- [77] B. Sirjean, E. Dames, H. Wang, W. Tsang, *J. Phys. Chem. A* **2012**, *116*, 319–332.
- [78] F. Zhang, T. S. Dibble, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2011**, *13*, 17969.
- [79] G. R. Shelton, D. A. Hrovat, W. T. Borden, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 164–168.
- [80] T. S. Khan, *RSC Adv.* **2020**, *10*, 30656–30670.
- [81] G. M. Averochkin, E. G. Gordeev, M. K. Skorobogatko, F. A. Kucherov, V. P. Ananikov, *ChemSusChem* **2021**, *14*, 3110–3123.
- [82] K. S. Peters, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 859–873.
- [83] T. Otomo, H. Suzuki, R. Iida, T. Takayanagi, *Comput. Theor. Chem.* **2021**, *1201*, 113278.
- [84] H. Shi, *Reac Kinet Mech Cat* **2020**, *129*, 583–612.
- [85] K. S. Peters, S. Gasparrini, L. R. Heeb, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13039–13047.
- [86] G. Dauvergne, N. Vanthuyne, M. Giorgi, J. Rodriguez, Y. Carissan, Y. Coquerel, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 11141–11147.
- [87] T. C. S. Evangelista, M. Delarmelina, D. Addla, R. A. Allão, C. R. Kaiser, J. W. de M. Carneiro, F. P. Silva-Jr, S. B. Ferreira, *Tetrahedron Lett.* **2021**, *68*, 152937.
- [89] G. L. Kennedy, *Crit. Rev. Toxicol.* **2012**, *42*, 793–826.
- [90] T. Ozawa, T. Kurahashi, S. Matsubara, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5390–5393.
- [91] L. S. Kocsis, E. Benedetti, K. M. Brummond, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4430–4433.
- [92] S. Chackalamannil, D. Doller, M. Clasby, Y. Xia, K. Eagen, Y. Lin, H.-A. Tsai, A. T. McPhail, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4043–4047.
- [93] J. Charris, J. Camacho, R. Ferrer, G. Lobo, A. Barazarte, N. Gamboa, J. Rodrigues, S. López, *J. Chem. Res.* **2006**, *14*, 3110–3123.
- [94] B. Yadagiri, J. W. Lown, *Synth. Commun.* **1990**, *20*, 955–963.
- [95] F. Haber, *Z. Elektrochem* **1898**, *4*, 506–514.
- [96] E. A. Gelder, S. D. Jackson, C. M. Lok, *Chem. Commun.* **2005**, 522.
- [97] M. L. S. Cristiano, D. J. P. Gago, A. M. d’A. Rocha Gonsalves, R. A. W. Johnstone, M. McCarron, J. M. T. B. Varejão, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 565–574.

- [98] M. Patel, K. Savaram, Q. Li, J. Buchspies, N. Ma, M. Szostak, H. He, in *Carbon-Based Metal-Free Catalysts* (Ed.: L. Dai), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2018**, pp. 597–657.
- [99] L. Zhang, J. Jiang, W. Shi, S. Xia, Z. Ni, X. Xiao, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 34319–34326.
- [100] M. Tojo, S. Fukuoka, H. Tsukube, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2011**, *337*, 89–94.
- [101] I. Huber, F. Fülöp, J. Lázár, G. Bernáth, G. Tóth, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1992**, 157–161.
- [102] M. Turáková, T. Salmi, K. Eränen, J. Wärnå, D. Yu. Murzin, M. Králik, *Appl. Catal. A-Gen.* **2015**, *499*, 66–76.
- [103] L. H. Klemm, T. M. McGuire, K. W. Gopinath, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2571–2579.
- [104] L. H. Klemm, T. M. McGuire, *J. Org. Chem.* **1972**, *9*, 1215–1218.
- [105] E. H. Boymans, P. T. Witte, D. Vogt, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, *5*, 176–183.
- [106] J. Tuteja, S. Nishimura, K. Ebitani, *RSC Advances* **2014**, *72*, 38241–38249.
- [107] P. Wessig, G. Müller, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2051–2063.
- [108] V. Gevorgyan, A. Takeda, M. Homma, N. Sadayori, U. Radhakrishnan, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6391–6402.
- [109] A. E. Wendlandt, S. S. Stahl, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14638–14658.
- [110] J. Suljagić, A. Juranović, M. Krivec, K. Kranjc, M. Kočevar, *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 457–464.
- [111] C. J. O' Connor, M. D. Roydhouse, A. M. Przybył, M. D. Wall, J. M. Southern, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2534–2538.
- [112] E. A. Braude, L. M. Jackman, R. P. Linstead, *J. Chem. Soc.* **1954**, 3548.
- [113] N. Eghbali, J. Eddy, P. T. Anastas, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 6932–6935.
- [114] T. Y. S. But, P. H. Toy, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9636–9637.
- [115] A. J. Proctor, K. Beautement, J. M. Clough, D. W. Knight, Y. Li, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5151–5154.
- [116] M. Shengming, L. Xiyan, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 1245–1250.
- [117] E. Hatzigrigoriou, S. Spyroudis, A. Varvoglis, *Liebigs Ann. Chem.* **1989**, *2*, 167–170.
- [118] E. Glinis, E. Malamidou-Xenikaki, H. Skouros, S. Spyroudis, M. Tsanakopoulou, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5786–5792.
- [119] E. Malamidou-Xenikaki, M. Tsanakopoulou, M. Chatzistefanou, D. Hadjipavlou-Litina, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 5650–5661.
- [120] R. Nakagawa, Y. Nishina, *J. Phys. Energy* **2021**, *3*, 034008.
- [121] Z. Cheng, W. O. Valença, G. G. Dias, J. Scott, N. D. Barth, F. de Moliner, G. B. P. Souza, R. J. Mellanby, M. Vendrell, E. N. da Silva Júnior, *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, *27*, 3938–3946.
- [122] G. A. M. Jardim, H. D. R. Calado, L. A. Cury, E. N. da Silva Júnior, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 703–709.
- [123] B.-L. Hu, C. An, M. Wagner, G. Ivanova, A. Ivanova, M. Baumgarten, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 5130–5134.
- [124] W. Liu, X. Luo, Y. Bao, Y. P. Liu, G.-H. Ning, I. Abdelwahab, L. Li, C. T. Nai, Z. G. Hu, D. Zhao, B. Liu, S. Y. Quek, K. P. Loh, *Nature Chem* **2017**, *9*, 563–570.
- [125] D. Wang, Z. Wang, W. Liu, Arramel, J. Zhou, Y. P. Feng, K. P. Loh, J. Wu, A. T. S. Wee, *ACS Nano* **2020**, *14*, 14008–14016.
- [126] S. Sajjadifar, M. Ali Zolfigol, S. Ahmad Mirshokraie, S. Miri, O. Louie, E. Rezaee Nezhad, S. Karimian, G. Darvishi, E. Donyadari, S. Farahmand, *Am. J. Org. Chem.* **2012**, *2*, 97–104.
- [127] N. Alatrash, E. S. Narh, A. Yadav, M. Kim, T. Janaratne, J. Gabriel, F. M. MacDonnell, *ChemMedChem* **2017**, *12*, 1055–1069.
- [128] W. Chen, S. Y. Tan, Y. Zhao, Q. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 391–394.

- [129] J. N. Chatterjea, *Experientia* **1956**, *12*, 18–19.
- [130] K. Servaty, C. Moucheron, A. Kirsch-De Mesmaeker, *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 11704.
- [131] B. Krishnakumar, M. Swaminathan, *J. Mol. Catal. A Chem.* **2011**, *350*, 16–25.
- [132] B. Jiang, G. Zhang, N. Ma, F. Shi, S.-J. Tu, P. Kaur, G. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3834.
- [133] J.-F. Lefebvre, D. Saadallah, P. Traber, S. Kupfer, S. Gräfe, B. Dietzek, I. Baussanne, J. De Winter, P. Gerbaux, C. Moucheron, M. Chavarot-Kerlidou, M. Demeunynck, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 16298–16308.
- [134] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- [135] R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1783–1826.
- [136] A.-T. B. Panatieri, J. S. Reis, L. P. Borges, C. W. Nogueira, G. Zeni, *Synlett* **2006**, 3161–3163.
- [137] I. Shadrin, S. Rzhetskii, V. Rybakov, E. Babaev, *Synthesis* **2015**, *47*, 2961–2964.
- [138] E. Wenkert, K. A. H. Adams, C. L. Leicht, *Can. J. Chem.* **1963**, *41*, 1844–1846.
- [139] T. Eckert, J. Ipaktschi, *Synth. Commun.* **1998**, *28*, 327–335.
- [140] Kim, Song-I, Baek, Hye-Won, Um, Ik-Hwan, *Bull. Korean. Chem. Soc.* **2009**, *30*, 2909–2912.
- [141] R. G. Fritzeimer, J. Nekvinda, C. M. Vogels, C. A. Rosenblum, C. Slebodnick, S. A. Westcott, W. L. Santos, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 14358–14362.
- [142] A. C. Götzinger, C. S. Michaelis, T. J. J. Müller, *Dyes Pigm* **2017**, *143*, 308–316.
- [143] J. Niedballa, G. J. Reiss, T. J. J. Müller, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 5019–5024.
- [144] S. Cai, K. Yang, D. Z. Wang, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2606–2609.
- [145] Yin, J. Liebscher, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 133–173.
- [146] A. Elangovan, Y.-H. Wang, T.-I. Ho, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1841–1844.
- [147] S. Díez-González, in *Advances in Organometallic Chemistry*, Elsevier, **2016**, pp. 93–141.
- [148] E. Rajanarendar, K. G. Reddy, S. R. Krishna, M. Srinivas, *J. Heterocycl. Chem.* **2015**, *52*, 660–668.
- [149] B. Panda, T. K. Sarkar, *Synthesis* **2013**, *45*, 817–829.
- [150] L. Anastasia, E. Negishi, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3111–3113.
- [151] P. Sun, J. Yang, C. Chen, K. Xie, J. Peng, *Catal Lett* **2020**, *150*, 2900–2910.
- [152] Z.-W. Ye, W.-B. Yi, *J. Fluor. Chem.* **2008**, *129*, 1124–1128.
- [153] E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821–1823.
- [154] N. Yoneda, S. Matsuoka, N. Miyaura, T. Fukuhara, A. Suzuki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1990**, *63*, 2124–2126.
- [155] E. Negishi, M. Qian, F. Zeng, L. Anastasia, D. Babinski, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1597–1600.
- [156] M. Hapke, K. Kral, A. Spannenberg, *Synthesis* **2011**, *2011*, 642–652.
- [157] O. S. Nayal, M. S. Thakur, M. Kumar, Shaifali, R. Upadhyay, S. K. Maurya, *Asian J. Org. Chem.* **2018**, *7*, 776–780.
- [158] T. Sakamoto, F. Shiga, A. Yasuhara, D. Uchiyama, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Synthesis* **1992**, *1992*, 746–748.
- [159] T. Ponpandian, S. Muthusubramanian, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 4248–4252.
- [160] J. Moon, M. Jeong, H. Nam, J. Ju, J. H. Moon, H. M. Jung, S. Lee, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 945–948.
- [161] T. Suzuka, Y. Okada, K. Ooshiro, Y. Uozumi, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1064–1069.
- [162] S. Tartaggia, O. De Lucchi, L. J. Gooßen, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 1431–1438.
- [163] K. Park, T. Palani, A. Pyo, S. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 733–737.
- [164] K. Park, J.-M. You, S. Jeon, S. Lee, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 1973–1978.
- [165] Y. Li, M. Sc. Yue-Su, H. Zhang, Y. Zhang, M. Sc. Dong-Han, Y. Han, J. Zhao, Y. Liang, *ChemistrySelect* **2021**, *6*, 4719–4724.

- [166] J. Hwang, J. Choi, K. Park, W. Kim, K. H. Song, S. Lee, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2015, 2235–2243.
- [167] H. Li, S. Liu, Y. Huang, X.-H. Xu, F.-L. Qing, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 10136–10139.
- [168] H. Sahoo, I. Ramakrishna, A. Mandal, M. Baidya, *Chem. Asian J.* **2019**, 14, 4549–4552.
- [169] K. Park, Y. Heo, S. Lee, *Org. Lett.* **2013**, 15, 3322–3325.
- [170] J. Meesin, P. Katrun, C. Pareseecharoen, M. Pohmakotr, V. Reutrakul, D. Soorukram, C. Kuhakarn, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 2744–2752.
- [171] M. Bu, G. Lu, C. Cai, *Catal. Commun.* **2018**, 114, 70–74.
- [172] K. Liu, L. Ye, Y. Wang, G. Du, L. Jiang, *Polymers* **2018**, 10, 1004.
- [173] Y. Chen, Y.-J. Chen, Z. Guan, Y.-H. He, *Tetrahedron* **2019**, 75, 130763.
- [174] Y. Chen, F. Lu, R. Li, Z. Guan, Y. He, *Asian J. Org. Chem.* **2021**, 10, 668–673.
- [175] M. Yonemoto-Kobayashi, K. Inamoto, Y. Tanaka, Y. Kondo, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 3773–3775.
- [176] F. Sun, Z. Gu, *Org. Lett.* **2015**, 17, 2222–2225.
- [177] B. M. Trost, J. Xu, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 9372–9375.
- [178] U. B. Vasconcelos, A. Schrader, G. D. Vilela, A. C. A. Borges, A. A. Merlo, *Tetrahedron* **2008**, 64, 4619–4626.
- [179] D. B. Huple, B. D. Mokar, R. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 14924–14928.
- [180] A. J. Bartlett, T. Laird, W. D. Ollis, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1975**, 1315.
- [181] T. Kudoh, T. Mori, M. Shirahama, M. Yamada, T. Ishikawa, S. Saito, H. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4939–4947.
- [182] J.-Y. Luo, H.-L. Hua, Z.-S. Chen, Z.-Z. Zhou, Y.-F. Yang, P.-X. Zhou, Y.-T. He, X.-Y. Liu, Y.-M. Liang, *Chem. Commun.* **2014**, 50, 1564.
- [183] C. Nieto-Oberhuber, P. Pe, T. Lauterbach, C. Rodriguez, A. Rosello, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 269–279.
- [184] V. Gudla, R. Balamurugan, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 9919–9933.
- [185] W. Sharmoukh, J. Cong, B. A. Ali, N. K. Allam, L. Kloo, *ACS Omega* **2020**, 5, 16856–16864.
- [186] S. Cekli, R. W. Winkel, K. S. Schanze, *J. Phys. Chem. A* **2016**, 120, 5512–5521.
- [187] C. B. Nielsen, B. C. Schroeder, A. Hadipour, B. P. Rand, S. E. Watkins, I. McCulloch, *J. Mater. Chem.* **2011**, 21, 17642.
- [188] B. Le Guennic, O. Maury, D. Jacquemin, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2012**, 14, 157–164.
- [189] T. Yanai, D. P. Tew, N. C. Handy, *Chem. Phys. Lett.* **2004**, 393, 51–57.
- [190] W. Zhao, D. Qian, S. Zhang, S. Li, O. Inganäs, F. Gao, J. Hou, *Adv. Mater.* **2016**, 28, 4734–4739.
- [191] Y. Cui, Y. Xu, H. Yao, P. Bi, L. Hong, J. Zhang, Y. Zu, T. Zhang, J. Qin, J. Ren, Z. Chen, C. He, X. Hao, Z. Wei, J. Hou, *Adv. Mater.* **2021**, 33, 2102420.
- [192] W. Zhao, S. Li, H. Yao, S. Zhang, Y. Zhang, B. Yang, J. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 7148–7151.
- [193] J.-C. Florès, M.-A. Lacour, X. Sallenave, F. Serein-Spirau, J.-P. Lère-Porte, J. J. E. Moreau, K. Miqueu, J.-M. Sotiropoulos, D. Flot, *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 7532–7546.
- [194] Z. M. E. Fahim, S. M. Bouzzine, A. A. Youssef, M. Bouachrine, M. Hamidi, *Comput. Theor. Chem.* **2018**, 1125, 39–48.
- [195] S. Grimme, S. Ehrlich, L. Goerigk, *J. Comput. Chem.* **2011**, 32, 1456–1465.
- [196] C. Adamo, V. Barone, *J. Chem. Phys.* **1999**, 110, 6158–6170.
- [197] A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* **1993**, 98, 1372–1377.
- [198] Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Account.* **2008**, 120, 215–241.
- [199] J.-D. Chai, M. Head-Gordon, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2008**, 10, 6615–6620.
- [200] O. A. Vydrov, G. E. Scuseria, *J. Chem. Phys.* **2006**, 125, 234109.

- [201] B. SambathKumar, E. Varathan, V. Subramanian, N. Somanathan, *New J. Chem.* **2016**, *40*, 1377–1386.
- [202] S. Shinamura, E. Miyazaki, K. Takimiya, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1228–1234.
- [203] R. Stalder, J. Mei, K. R. Graham, L. A. Estrada, J. R. Reynolds, *Chem. Mater.* **2014**, *26*, 664–678.
- [204] B. He, A. B. Pun, D. Zherebetsky, Y. Liu, F. Liu, L. M. Klivansky, A. M. McGough, B. A. Zhang, K. Lo, T. P. Russell, L. Wang, Y. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15093–15101.
- [205] P. Hohenberg, W. Kohn, *Phys. Rev.* **1964**, *136*, B864–B871.
- [206] W. Kohn, L. J. Sham, *Phys. Rev.* **1965**, *140*, A1133–A1138.
- [207] E. Runge, E. K. U. Gross, *Phys. Rev. Lett.* **1984**, *52*, 997–1000.
- [208] M. ea Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, *Gaussian 16*, Gaussian, Inc. Wallingford, CT, **2016**.
- [209] A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *J. Phys. Chem. B* **2009**, *113*, 6378–6396.
- [210] K. Fukui, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 363–368.
- [211] H. P. Hratchian, H. B. Schlegel, *Dykstra, CE* **2005**, *195*.
- [212] G. A. Zhurko, **2005**.
- [213] A. P. Ginsberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 111–117.
- [214] L. Noodleman, *J. Chem. Phys.* **1981**, *74*, 5737–5743.
- [215] K. Yamaguchi, F. Jensen, A. Dorigo, K. N. Houk, *Chem. Phys. Lett.* **1988**, *149*, 537–542.
- [216] D. F. Taber, C. G. Nelson, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 8973–8974.
- [217] H. Li, H. Chen, Y. Zhou, J. Huang, J. Yi, H. Zhao, W. Wang, L. Jing, *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 555–559.
- [218] P. Hu, M. Tan, L. Cheng, H. Zhao, R. Feng, W.-J. Gu, W. Han, *Nat Commun* **2019**, *10*, 2425.
- [219] W. Wang, J. Yang, F. Wang, M. Shi, *Organometallics* **2011**, *30*, 3859–3869.
- [220] H. Teller, M. Corbet, L. Mantilli, G. Gopakumar, R. Goddard, W. Thiel, A. Fürstner, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 15331–15342.