



**HAL**  
open science

**Pour une chimie plus verte - catalyseurs chiraux  
supportés sur solide pour recyclage et développement de  
procédés en continu**

Abdelhak Lachguar

► **To cite this version:**

Abdelhak Lachguar. Pour une chimie plus verte - catalyseurs chiraux supportés sur solide pour recyclage et développement de procédés en continu. Chimie de coordination. Université Paul Sabatier - Toulouse III, 2022. Français. NNT : 2022TOU30023 . tel-04544746

**HAL Id: tel-04544746**

**<https://theses.hal.science/tel-04544746>**

Submitted on 13 Apr 2024

**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

En vue de l'obtention du

## DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

Délivré par :

Université Toulouse 3 Paul Sabatier (UT3 Paul Sabatier)

---

**Présentée et soutenue par :**

**Abdelhak LACHGUAR**

le jeudi 10 février 2022

**Titre :**

Pour une chimie plus verte - Catalyseurs chiraux supportés  
sur solide pour recyclage et développement de procédés en  
continu

---

**École doctorale et discipline ou spécialité :**

ED SDM : Chimie organométallique de coordination - CO 043

**Unité de recherche :**

LCC - Laboratoire de Chimie de Coordination

**Directeur/trice(s) de Thèse :**

Pr. Eric DEYDIER

**Jury :**

Dr. Frédéric LAMATY (Rapporteur)

Pr. Dominique ARMSPACH (Rapporteur)

Dr. Belen ALBELA (Examinatrice)

Pr. Marie-Joëlle MENU (Présidente du jury)

Pr. Eric DEYDIER (Directeur de thèse)

Dr. Chloé THIEULEUX (Invitée)



## Remerciements

Ces travaux de recherche ont été réalisés au sein de Laboratoire de Chimie de coordination (LCC) et au laboratoire de recherche du département de Chimie situé à l'IUT A Paul Sabatier à Castres.

Je remercie tout d'abord la région Occitanie, l'IUT A Paul Sabatier et le Syndicat Mixte de la Communauté d'Agglomération Castres-Mazamet pour le financement de ma bourse de thèse. Je remercie aussi le LCC et le Département de Chimie de l'IUT à Castres pour leur soutien matériel. J'adresse mes remerciements les plus sincères à toutes les personnes qui ont participé à ce projet ou qui m'ont apporté leur soutien tant au niveau moral que scientifique pendant ces trois années.

Je souhaite remercier en premier lieu mon directeur de thèse, le Pr. Eric Deydier, pour m'avoir transmis sa passion pour la recherche ainsi que pour ses précieux conseils tant au niveau professionnel que personnel. Ta bienveillance quotidienne, ta patience en toutes circonstances et ta rigueur scientifique m'ont fait grandir et progresser année après année. Ton énergie positive et ta confiance ont été des éléments moteurs pour moi. Tes formidables qualités pédagogiques m'ont donné aujourd'hui l'envie de continuer ma carrière dans le monde de la recherche.

J'adresse de chaleureux remerciements aux Dr. Agnès Labande, Dr. Eric Manoury et au Pr. Rinaldo Poli. Je vous suis très reconnaissant de m'avoir guidé, d'avoir toujours répondu présent dans les moments où j'en ai eu le plus besoin. Je vous remercie pour votre attention de tout instant, vos conseils avisés qui ont été prépondérants pour la bonne réussite de cette thèse.

J'adresse aussi de chaleureux remerciements au Dr. Chloé Thieuleux pour m'avoir m'accueilli dans son équipe au sein du laboratoire CP2M à Lyon, m'offrant ainsi une première expérience dans le domaine de la recherche en chimie de surface. Merci également pour tes bons conseils, tes remarques pertinentes, ta disponibilité et ton soutien sans faille.

Je remercie également tous les membres du jury d'avoir pris part à la soutenance. Notamment le Dr. Frédéric Lamaty et le Pr. Dominique Armspach pour avoir accepté d'être les

rapporteurs de ce manuscrit ainsi que le Dr. Belen Albela et le Pr. Marie-Joëlle MENU pour avoir évalué mes travaux de recherches. Merci pour vos avis précieux et vos commentaires qui m'ont permis d'améliorer la qualité de ce manuscrit.

Je voudrais enfin remercier toute l'équipe G. Merci à Sandrine d'avoir été là avec ton sourire et ta bonne humeur contagieuse. Merci à Pascal et à Dominique de m'avoir aidé quand j'en avais besoin et pour les moments conviviaux que l'on a partagé ensemble. Merci au Dr. Jean-Claude Daran pour la détermination par Rayons-X des nombreuses structures. Merci également à Mehdi Ech-Chariy et Clément Mouton qui m'ont aidé durant ces travaux de thèse pendant leurs stages au laboratoire. Un grand merci également à toutes les belles personnes que j'ai pu rencontrer durant ces années de thèse à Castres et avec qui j'ai partagé d'agréables moments : Yun, Oussama, Josipa, Arijeta, Marta, Xuming, Matea, Silvija, Romane, Faïssal, Caroline, Israil, Fadwa, Uchchhal...

Je voudrais également remercier mes chers amis de longue date, Ahmed, Oussama, Hamza, Karim... pour m'avoir supporté et soutenu toutes ces dernières années.

Enfin, je remercie tous mes proches, mes parents qui m'ont toujours soutenu dans tout ce que j'ai pu entreprendre depuis ma plus tendre enfance, merci à mes frères, à ma sœur et à toute ma famille qui je le sais me soutiens par la pensée.





## Liste des abréviations

**AV** = alcool vanillique

**Ac** = acétate

**Å** = angstrom ( $10^{-10}$  m)

**APTS** = acide para-toluène sulfonique

**ATG** = analyse thermogravimétrique

**APTMS** = aminopropyltriméthoxysilane

**AES** = spectromètre d'émission atomique

**BSA** = bis(triméthylsilyl)acétamid

**BET** = théorie Brunauer, Emmett et Teller

**BJH** = équation Barrett, Joyner et Halenda

**br** = large

**Cat.** = catalyseur

**Conv.** = conversion

**CCM** = core cross-linked micelles

**CMC** = concentration micellaire critique

**COMS** = chimie organométallique de surface

**Cp** = cyclopentadiène

**CCM** = chromatographie sur couche mince

**COSY** = corrélation spectroscopie (homonucléaire)

**d<sub>p</sub>** = diamètre de pore

**DMA** = diméthylacétamide

**DCM** = dichlorométhane

**DPPS** = diphénylphosphinostyrène

**DEGDMA** = diethylene glycol diméthacrylate

**DMF** = N,N-diméthylformamide

**DIPEA** = N,N-diisopropyléthylamine

**DMSO** = diméthylsulfoxyde

**DRIFT** = diffusion infra-rouge à transformée de Fourier

**DCI** = désorption-ionisation chimique

**DMAP** = 4-diméthylaminopyridine

**DEAD** = diethyl azodicarboxylate

**DFT** = la théorie de la fonctionnelle de la densité

**d** = doublet

**ee** = excès énantiomérique

**Et** = éthyle

**éq.** = équivalent

**ES** = électronebulisation

**GC-MS** = chromatographie gazeuse couplé a la spectrométrie de masse

**h** = heure,

**HPLC** = chromatographie liquide a haute préférence

**HMQC** = cohérence quantique multiple hétéronucléaire  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$

**HMBC** = corrélation de liaisons multiples hétéronucléaires

**HRMS** = masse spectroscopie a haute résolution

**ICP-MS** = spectrométrie de masse par plasma à couplage inductif

**IR** = infrarouge

**MMP** = 2-méthoxy-4- méthylphénol

**MOFs** = metal-organics frameworks

**MCM-41** = mobil composition of matter - 41

**Me** = méthyl

**m** = multiplet

**mol%** = pourcentage molaire

**NHC** = N-hétérocyclique carbène

**NP** = nanoparticule

**NG** = nanogels

**ORTEP** = oak ridge thermal ellipsoid plot program

**PS-PEG** = polystyrène-poly(éthylèneglycol)

**PEG** = polyéthylèneglycols

**PCC** = polymères cœur-coquille

**Ph** = phényl

**PCP** = polymères de coordination poreux

**PMO** = organosilicates mésoporeux périodiques

**P123** = pluronic (poly(oxyde d'éthylène)<sub>20</sub>-poly(oxyde de propylène)<sub>70</sub>-poly(oxyde d'éthylène)<sub>20</sub>)

**P<sub>0</sub>** = pression de vapeur saturante

**P/P<sub>0</sub>** = pression relative

**ppm** = partie par million

**q** = quadruplet

**Rdt** = rendement

**rGO** = oxyde de graphène réduit

**RMN CP MAS** = résonance magnétique nucléaire polarisation croisée et rotation à l'angle magique

**rac** = racémique

**SBA-15** = santa barbara amorphous-15

**s** = singulet

**SN1** = substitution nucléophile 1

**TA** = température ambiante

**TOF** = turnover frequency

**TMS** = triméthylsilyl

**TON** = Turnover number

**TEOS** = tétraéthoxysilane

**THF** = tetrahydrofurane

**TEBAC** = chlorure de triethylbenzylammonium

**TBDMS** = tert-butyldiméthylsilyle

**t** = triplet

**TBAF** = fluorure de tetrabutylammonium

**TsCl** = chlorure de tosyle

**V** = vanilline

**V<sub>a</sub>** = surface spécifiques

**XR** = rayons X

**%** = pourcentage

**v** = number d'onde



### Introduction générale

La prise de conscience par la société de la notion de développement durable a conduit les chimistes à repenser le développement des procédés industriels au travers des douze principes de la chimie verte.<sup>1</sup> Dans cette approche « verte » de la chimie, la catalyse, notamment avec les complexes des métaux de transition, occupe une place de choix : amélioration des activités (moins de consommation d'énergie), amélioration des sélectivités (moins de sous-produits), découverte de nouvelles réactions catalytiques (réactifs moins dangereux, solvants plus propres, économie d'atomes,...), contrôle de la stéréochimie (synthèse de médicaments, de composés phytosanitaires, de polymères)... Malheureusement, le coût parfois élevé des catalyseurs, leurs difficultés de recyclage ou la diminution des teneurs résiduelles réglementaires en métal dans les produits finis sont un frein à leur utilisation industrielle.<sup>2, 3, 4, 5</sup>

Les réactions catalytiques peuvent être réalisées en phase homogène (une phase réactionnelle) ou hétérogène quand le milieu réactionnel présente plusieurs phases (deux phases liquides, une phase solide et une phase liquide, trois phases liquides...). Si le catalyseur et les produits ou les réactifs de la réaction sont dans des phases différentes, l'intérêt de la catalyse hétérogène est alors évident car il suffit de séparer les phases par des processus simples et économiques comme la décantation (deux phases liquides) ou la filtration (une phase liquide et une phase solide) pour séparer les différents constituants du milieu réactionnel et récupérer ou même recycler le catalyseur. En revanche, l'un des inconvénients des procédés hétérogènes est que les activités sont souvent plus faibles (nécessité de transfert de matière entre phases).

La catalyse homogène supportée (catalyseur homogène immobilisé sur support solide) permet dans les cas favorables de combiner les avantages de la catalyse homogène (espèces catalytiques moléculaires mieux définies présentant de bonnes sélectivités) et ceux de la catalyse hétérogène (séparation simple et à faible coût énergétique du catalyseur et des produits...). Elle permet également de diminuer et dans certains cas de s'affranchir de l'utilisation de solvants ou de travailler dans des milieux plus « propres » (milieux non usuels). Ceci est particulièrement bénéfique lorsqu'on travaille avec des catalyseurs coûteux tels que les complexes organométalliques des métaux de transition.<sup>6, 7, 8</sup> Des études ont

également montré que l'hétérogénéisation pouvait améliorer la stabilité des composés incorporés et, dans certains cas, augmenter la réactivité et la sélectivité des réactions catalytiques.<sup>9,10</sup> Enfin, la catalyse homogène supportée, notamment sur support solide, facilite le développement de réactions en continu, qui enrichissent les possibilités de contrôle réactionnel (variation rapide des températures et des temps d'exposition, manipulation de réactifs dangereux en toute sécurité par génération in situ...), d'ingénierie de réaction (réalisation de réactions multi étapes, de purifications ou d'analyses en série) et de développement industriel.

C'est à ces thématiques que nous souhaitons nous attaquer en nous appuyant sur des catalyseurs chiraux, développés dans notre équipe et ayant démontré de bonnes activités et énantiosélectivités. Ces catalyseurs seront fonctionnalisés pour permettre leur greffage sur différents supports solides. Ces nouveaux matériaux hybrides (catalyseurs supportés) seront ensuite évalués en catalyse asymétrique afin de mieux comprendre l'influence du greffage (composition et structure du support solide) sur l'efficacité catalytique, la stabilité et le potentiel de recyclage. Le travail réalisé au cours de cette thèse est divisé en trois chapitres.

Le premier chapitre, "Catalyse supportée : concepts généraux et bibliographie", donne un aperçu des différentes stratégies d'hétérogénéisation de catalyseurs homogènes sur supports solides organiques et inorganiques. Nous détaillons leurs propriétés, les modes d'immobilisation des catalyseurs et leurs performances en catalyse supportée en ciblant plus particulièrement des applications en catalyse d'hydrogénation asymétrique ou de couplage carbone-carbone asymétrique (Suzuki-Miyaura) qui sont les réactions cibles de cette thèse.

Le second chapitre, "fonctionnalisation, greffage sur support solide et applications catalytiques d'un complexe de palladium à ligand NHC-Phosphine ferrocénique dans la réaction de Suzuki-Miyaura", présente dans sa première partie une brève introduction bibliographique sur les propriétés générales des carbènes N-hétérocycliques et leurs applications en catalyse de couplage croisé sous forme de complexes Pd-NHC plus particulièrement appliqués à la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique. La seconde partie du chapitre 2 traite les différentes investigations menées sur la fonctionnalisation d'un complexe de palladium et son évaluation en catalyse homogène dans la réaction de

couplage de Suzuki-Miyaura. La dernière partie développe le greffage sur support solide du catalyseur et son évaluation en catalyse hétérogène.

Dans le troisième chapitre, "fonctionnalisation, greffage sur support solide et applications catalytiques des ligands thioéthers/Phosphine ferrocéniques dans la réaction d'hydrogénation asymétrique des cétones" sont présentés un bref résumé bibliographique sur les ligands ferrocényles 1,2-substitués de type PP, PN et PS-ferrocéniques, et leurs applications en hydrogénation asymétrique. Sont décrites ensuite les voies synthétiques explorées pour fonctionnaliser des ligands PS-ferrocéniques, leurs évaluation en catalyse d'hydrogénation asymétrique de l'acétophénone en phase homogène, ainsi que leur greffage sur silice et à la caractérisation de systèmes supportés.

Nous concluons enfin sur les différents apports de ce travail, pratiquement abouti, malgré les délais induits par les confinements et couvre-feu successifs liés à la COVID.



Chapitre 1 : « Catalyse supportée », concepts généraux et  
bibliographie



## Table des matières

CHAPITRE 1 : « CATALYSE SUPPORTEE », CONCEPTS GENERAUX ET BIBLIOGRAPHIE.....	5
1 Introduction.....	9
2 Critères de comparaison des performances d'un catalyseur supporté.....	11
3 Catalyseurs immobilisés sur support organique .....	13
3.1 Polymères réticulés (insolubles) .....	13
3.2 Polymères linéaires (solubles).....	19
3.3 Polymères ramifiés.....	23
4 Support inorganique .....	29
4.1 Carbone .....	29
4.2 Metal–Organic Framework (MOF) .....	33
4.3 Silice.....	36
4.3.1 Généralités .....	36
4.3.2 Silices mésoporeuses .....	38
4.3.3 Stratégies d'immobilisation des catalyseurs homogènes sur silice et leurs évaluations .....	40
4.3.3.1 Greffage post-synthétique .....	41
4.3.3.2 Fonctionnalisation in-situ (synthèse directe).....	45
5 Effets de surface et de structure .....	48
6 Conclusion et état de l'art du projet .....	51
7 Références bibliographiques.....	54

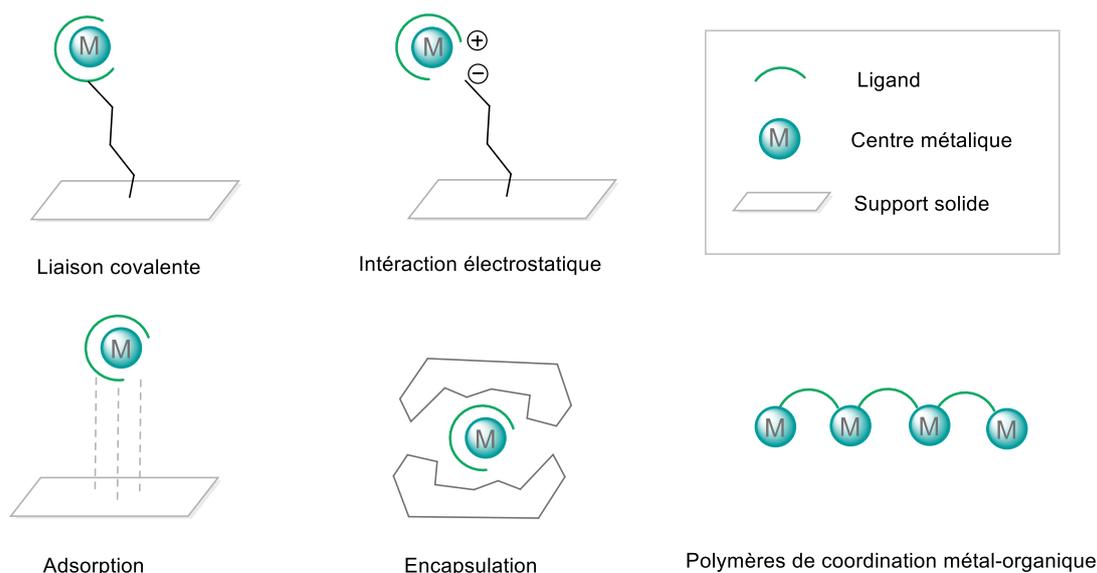


## 1 Introduction

À ce jour, de nombreux supports catalytiques, à la fois organiques et inorganiques, et différentes méthodologies d'immobilisation de catalyseurs homogènes ont été développés.<sup>11</sup> Il apparaît que les qualités « catalytiques » de ces systèmes dépendent de facteurs variés tels que : la nature du support solide, sa composition chimique, sa structure (monolithe, poudre, nanoparticule, porosité...), ses propriétés physico-chimiques, mais également : de la nature chimique et de la longueur de l'espaceur (lien entre le support et le catalyseur qui permet d'ancrer le catalyseur à la surface du solide), de la nature des liaisons qu'il fait avec la surface et le catalyseur (interaction covalente, ionique, adsorption), de la densité et de l'accessibilité de sites catalytiques à la surface du support...

Plusieurs stratégies ont été explorées pour l'hétérogénéisation des catalyseurs. Nous pouvons les différencier par la nature des liaisons ou interactions solide/ catalyseur assurant le greffage :

- Liaisons covalentes (les catalyseurs sont liés de manière covalente au support).
- Interactions ioniques.
- Interactions non covalentes ou physisorption (les catalyseurs sont adsorbés à la surface du support via des interactions intermoléculaires telles que des liaisons hydrogène et des interactions électrostatiques ou de van der Waals)
- Encapsulation (piégeage physique du catalyseur à l'intérieur des pores ou des cavités du support).
- Autoassemblage ou interactions de coordination (coordination de ligands polydentes sur des ions métalliques conduisant à des structures de type polymères de coordination) (Figure 1.1)



**Figure 1. 1.** Exemples de stratégies d'immobilisation des catalyseurs sur/dans des supports solides.

Dans ce chapitre nous présenterons différentes stratégies d'hétérogénéisation de catalyseurs homogènes sur supports solides organiques et inorganiques, nous nous focaliserons plus particulièrement sur les matériaux poreux et mésoporeux à base de silice en détaillant leurs propriétés, les modes d'immobilisation des catalyseurs et leurs performances en catalyse supportée. Nous ciblerons plus particulièrement des applications en catalyse d'hydrogénation asymétrique ou de couplage carbone-carbone asymétrique (Suzuki-Miyaura) qui sont des réactions étudiées durant cette thèse. La comparaison des performances des différents systèmes est un point délicat dans la mesure où les résultats publiés par les différents auteurs ne permettent pas toujours d'évaluer finement la performance d'un catalyseur (sous réserve que la définition de ce terme soit commune à tous) ou de comparer différents catalyseurs. La définition de critères d'évaluation de la performance d'un catalyseur s'impose donc en préalable à toute étude.

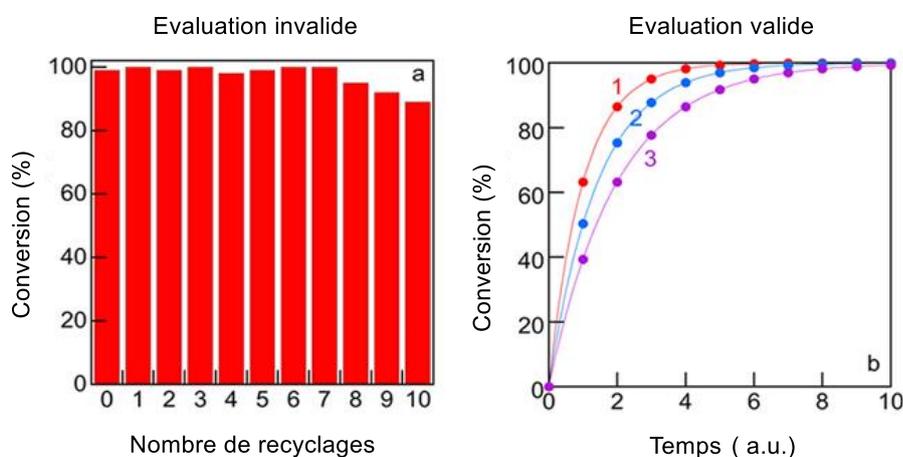
## 2 Critères de comparaison des performances d'un catalyseur supporté

La cinétique de la réaction ou l'énantiosélectivité peuvent être mesurées en phase homogène ou hétérogène. Ce sont des paramètres quantifiables, qui dépendent des conditions de réaction (solvant, température, agitation...) ce qui peut parfois compliquer les comparaisons lorsque les conditions varient d'une réaction à l'autre, d'un auteur à l'autre. Mais cette question se pose aussi bien en catalyse homogène qu'hétérogène. En revanche, la catalyse supportée présente des problématiques propres à cette approche, comme par exemple définir la nature de « l'espèce active » : est-ce le complexe greffé en surface ou des atomes métalliques ou encore des nanoparticules formées après décooordination ? Une autre problématique concerne la lixiviation « ou leaching en anglais », notamment lorsque l'on recycle le catalyseur : la baisse d'activité après chaque recyclage est-elle due à la dégradation du catalyseur ou à de la lixiviation (une partie du catalyseur se décroche du support solide) ? Et s'il se décroche, est-ce la surface du support qui se dégrade, la liaison support-espaceur, la liaison espaceur-catalyseur ou le complexe qui se rompent ? La désactivation du catalyseur peut également survenir en raison d'une diminution du nombre de sites actifs, ou d'un accès de plus en plus restreint aux sites actifs. Cela peut aussi être accompagné de changements de sélectivité. Si les variations d'activité ou de sélectivité peuvent être observées, il apparait délicat de déterminer avec certitude la cause de ces variations.

L'étude de réactions en phase hétérogène nécessite de prendre quelques précautions. Pour confirmer que la réaction a bien lieu en phase hétérogène, une microfiltration du milieu réactionnel à la température de réaction avec un suivi de l'avancement de la réaction dans le filtrat (la réaction se poursuit-elle ?) ainsi qu'une analyse des quantités d'atomes métalliques dans le filtrat (par ICP, par exemple) sont souvent nécessaires :

- L'arrêt de la conversion après la filtration signifie qu'il n'y a pas d'espèces actives dans la phase homogène (mais le métal peut être présent sous une forme non active).
- L'absence de traces de métal dans le filtrat confirme que le métal est toujours lié au support solide.

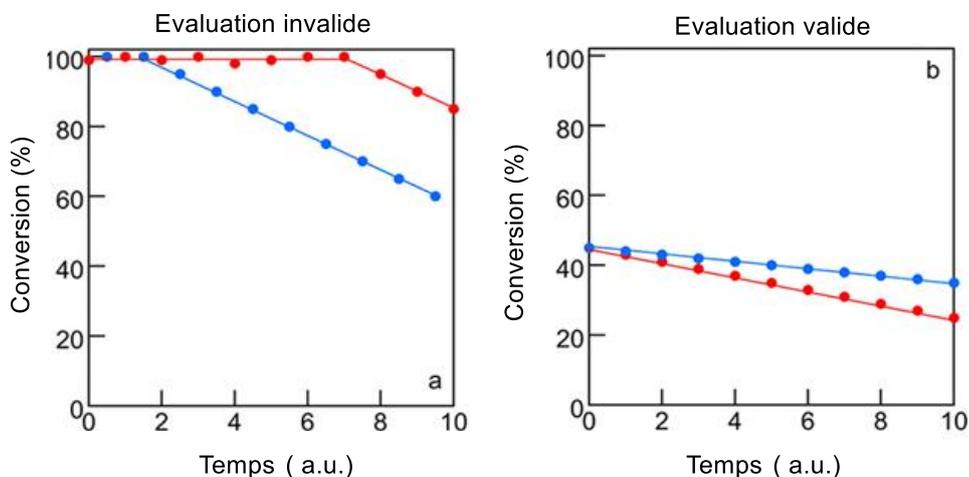
L'évaluation de la désactivation d'un catalyseur supporté devrait donc être réalisée par un suivi de la cinétique et de la sélectivité de la réaction. En effet, il est couramment présenté dans la bibliographie des essais de recyclage avec suivi de la conversion à un temps donné. L'inconvénient de telles études est que les conversions étant complètes, il n'est pas possible d'observer la désactivation du catalyseur comme l'illustre la figure ci-dessous (Figure 1. 2). Le suivi de la conversion à un temps donné (Figure 1. 2. (a)) semble présenter une amorce de désactivation au septième recyclage seulement, alors que le suivi cinétique montre une baisse d'activité dès le second cycle.<sup>12</sup> L. Scott précise pour cela qu'il est préférable de faire des tests de recyclage à une conversion inférieure à 50 %.



**Figure 1. 2.** Évaluation de la stabilité d'un catalyseur dans des conditions discontinues : (a) à gauche, suivi de la conversion à un temps donné (évaluation invalide) ; (b) à droite, suivi cinétique de la réaction.

Ces considérations sont également valables pour les réactions réalisées en flux. En effet, le temps écoulé avant qu'une diminution de la conversion soit observée ne reflète pas nécessairement la stabilité du système catalytique. La quantité de catalyseur peut être bien supérieure à ce qui est nécessaire pour obtenir une conversion complète dans le réacteur, masquant ainsi les traces de désactivation. Dans l'exemple illustré ci-dessous (Figure 1. 3. (a)), deux catalyseurs sont comparés en mesurant les conversions en fonction du temps. Les pentes de décroissance de la conversion sont similaires : ces résultats laissent penser que le catalyseur rouge est plus robuste que le bleu. Cependant, si l'on réalise des mesures avec une concentration ne permettant pas une conversion totale (Figure 1. 3. (b)), on peut voir

que la baisse de conversion est plus rapide avec le rouge. Dans l'exemple illustré, les deux catalyseurs se désactivent à des vitesses différentes.



**Figure 1. 3.** Évaluation de la stabilité du catalyseur dans des conditions de réaction en flux. (a) évaluation invalide à conversion complète (ou à l'équilibre) (b) Evaluation valide à conversion incomplète.

### 3 Catalyseurs immobilisés sur support organique

Différents polymères organiques, solubles ou insolubles, ont été étudiés comme supports de catalyseurs en raison de leur facilité de séparation du milieu réactionnel par filtration (après précipitation par addition d'un non solvant pour les polymères solubles) par exemple.<sup>13, 14, 15</sup>

#### 3.1 Polymères réticulés (insolubles)

Des polymères réticulés, généralement insolubles, ont été utilisés comme supports de catalyseurs. Leur synthèse est maîtrisée, ils sont chimiquement inertes, peu coûteux et facilement séparés du milieu réactionnel par filtration. De tels polymères sont généralement préparés par copolymérisation en suspension d'un mélange d'un monomère avec un monomère fonctionnalisé (portant le ligand ou le catalyseur) puis addition d'un agent de réticulation.<sup>16,17</sup> La (Figure 1. 4), représente un modèle général de molécule supportée sur polymère réticulé.

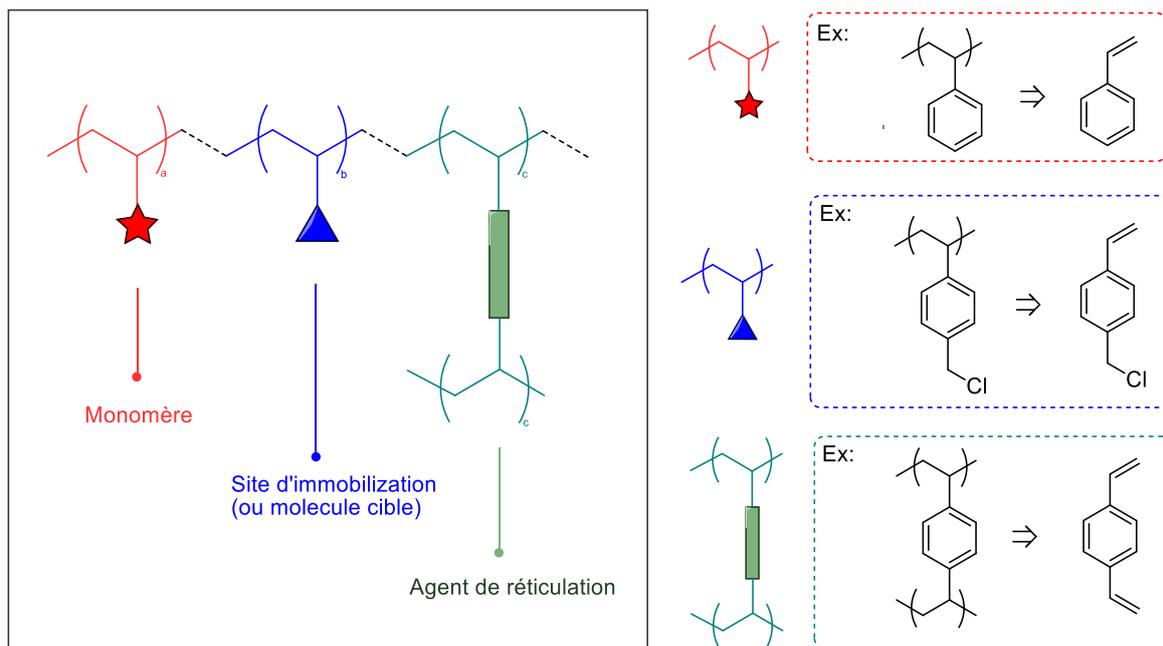


Figure 1. 4. Modèle général de molécule supportée sur polymère réticulé.

En 1963, Merrifield a rapporté la synthèse de la première résine réticulée chlorométhylée insoluble à partir d'un copolymère de styrène et de divinylbenzène. Le site chloré permettant le greffage de molécules telles que des acides aminés, ce polymère a été utilisé en synthèse peptidique.<sup>18</sup> (Schéma 1. 1)

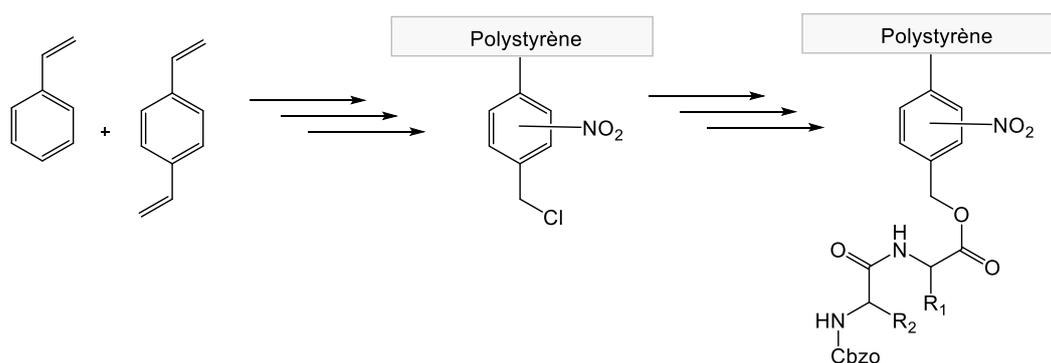
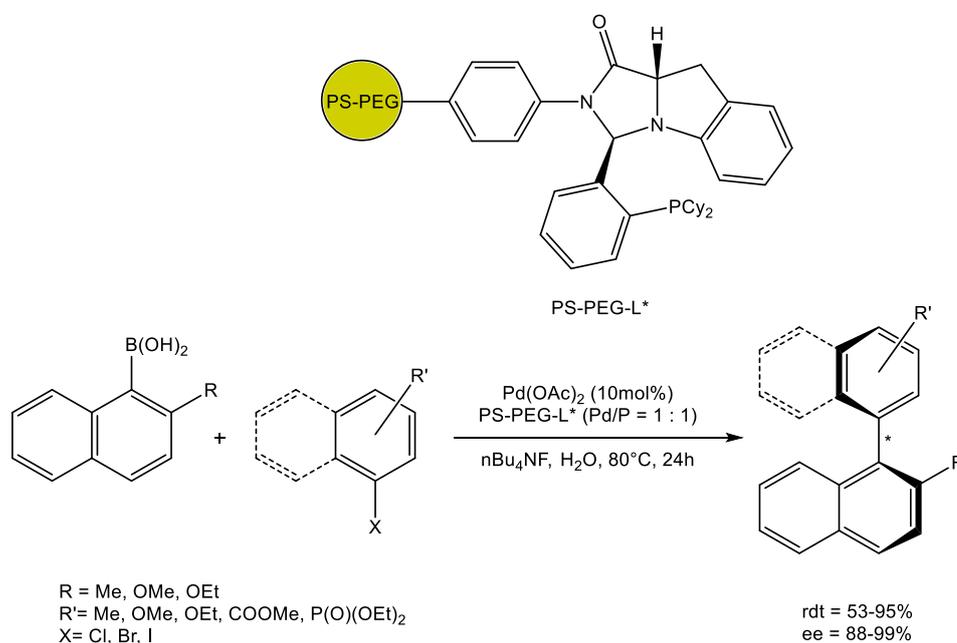


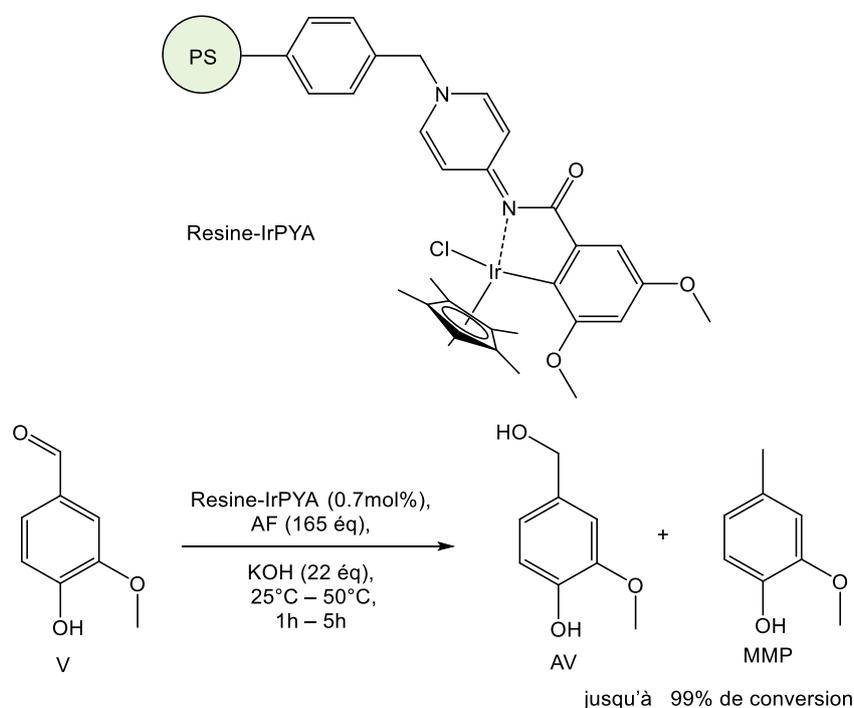
Schéma 1. 1. Première résine réticulée chlorométhylée insoluble à partir de copolymères de styrène et de divinylbenzène utilisée pour supporter des peptides.

De nombreuses résines réticulées à base de polystyrène (macroporeuses ou microporeuses) ont été développées depuis, commercialisées et utilisées en synthèse organique et en catalyse comme supports pour divers complexes métalliques et organocatalyseurs.<sup>19 20, 21, 22</sup> En 2009, Uozumi *et al.* ont publié la synthèse d'un nouveau ligand imidazoindole-phosphine chiral ( $L^*$ ) supporté sur une résine copolymère polystyrène-poly(éthylèneglycol) (PS-PEG). Ils ont démontré que ce support, en présence d'une solution aqueuse de  $\text{Pd}(\text{OAc})_2$  à 10 mol% dans un rapport 1/1 Pd/ $L^*$ , permettait de réaliser la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique dans l'eau avec d'excellents rendements et des énantiosélectivités remarquables (88-94% ee). Ils ont notamment observé que le catalyseur libre était inactif dans l'eau contrairement à la version greffée, soulignant ainsi l'amélioration apportée par l'immobilisation sur le support PS-PEG. Ils ont également démontré lors du couplage du 1-bromo-2-méthyl-naphtalène et l'acide (2-méthyl-naphtalén-1-yl)boronique que le catalyseur PS-PEG- $L^*$ -Pd pouvait être récupéré facilement et réutilisé jusqu'à quatre fois, sans perte significative d'activité catalytique ni de stéréosélectivité et sans aucune trace de palladium dans le filtrat, avec un rendement moyen de 86 % et une stéréosélectivité moyenne de 88 % ee.<sup>23</sup> (Schéma 1.2)



**Schéma 1. 2.** Couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique dans  $\text{H}_2\text{O}$  catalysé par PS-PEG- $L^*$ -Pd.

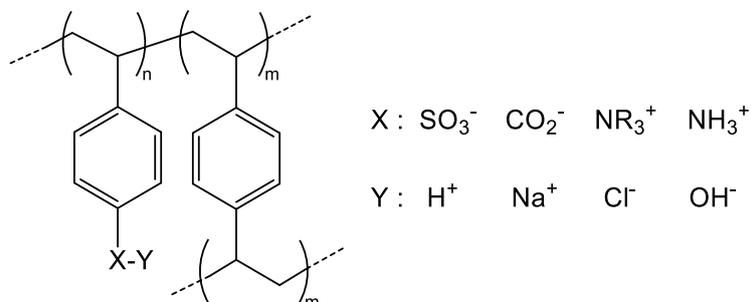
Récemment, Guterman *et al.* ont greffé un complexe d'iridium sur une résine Merrifield et ont démontré qu'ils étaient capables de réduire la vanilline en présence d'acide formique (AF – donneur d'hydrogène) à basse température (25°C-50°C).<sup>24</sup> Ils proposent un mécanisme d'hydrogénation où le complexe catalyse la décomposition de l'acide formique en H<sub>2</sub> + CO<sub>2</sub> puis l'hydrogénation de la vanilline (V) en alcool vanillique (AV) et 2-méthoxy-4-méthylphénol (MMP). La sélectivité du produit est contrôlée par la température : 54 % (molaire) maximum d'AV à 25 °C et 24 % maximum de MMP à 50 °C sont observés. Malheureusement, aucun test de recyclage n'a été réalisé, seule une appréciation qualitative, basée sur le fait que la solution restait incolore, a été avancée par les auteurs pour déclarer qu'il n'y avait pas de lixiviation. Schéma 1. 3)



**Schéma 1. 3.** Hydrogénation de la vanilline (V) en alcool vanillique (AV) et en 4-méthyl-2-méthoxyphénol (MMP).

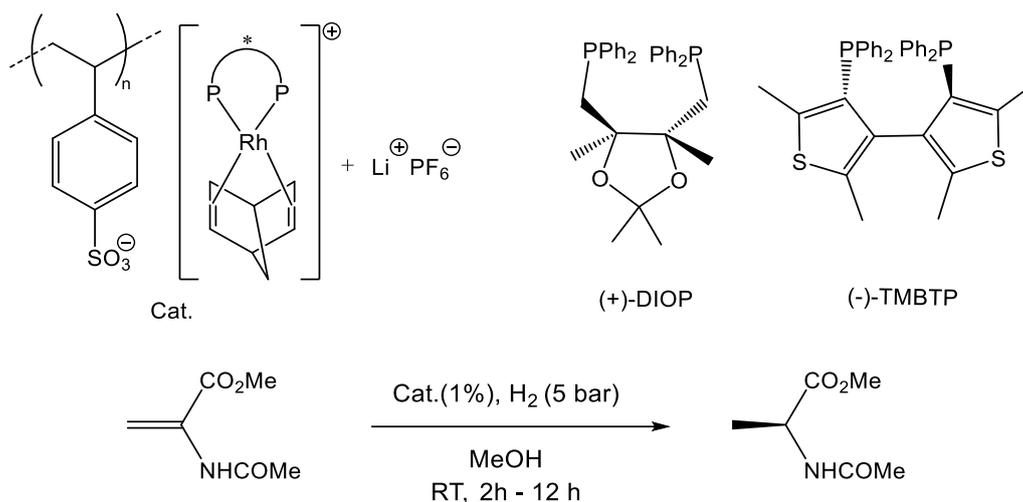
Les résines échangeuses d'ions (cationiques et anioniques), principalement composées de copolymère polystyrène-divinylbenzène réticulé fonctionnalisé, sont une autre variété de polymères étudiés.<sup>25,26,27</sup> Produites à grande échelle, elles se présentent sous forme de petites billes (typiquement d'un diamètre de 38 à 1180 µm de) ou de

membranes. Leur forme et leur taille permettent de les extraire facilement et quantitativement du milieu réactionnel par simple filtration ou décantation. (Figure 1. 5)



**Figure 1. 5.** Exemples de résines échangeuses d'ions.

L'immobilisation de complexes métalliques chargés sur une résine échangeuse d'ions est un processus équilibré, contrôlé par des interactions électrostatiques non covalentes entre la surface et le complexe, tous deux étant chargés. Il a été observé que l'affinité et la sélectivité des résines varient avec la taille et la charge des ions.<sup>28</sup> P. Barbaro *et al.* ont rapporté la synthèse de nouveaux systèmes basés sur l'immobilisation de complexes chiraux phosphine-rhodium cationiques sur une résine commerciale échangeuse de cations. Ces systèmes se sont montrés particulièrement efficaces dans l'hydrogénation asymétrique des oléfines prochirales (Schéma 1. 4). Les deux catalyseurs (ligand DIOP ou TMBPT) ont donné des conversions et des excès énantiomériques (ee) identiques lors de chaque cycle catalytique. Seuls deux cycles de recyclage du catalyseur ont été effectués, ce qui ne permet pas d'évaluer la robustesse du système. Des études de lixiviation mettent en évidence des pertes de rhodium de l'ordre de 2% à chaque cycle.<sup>29</sup>



Ligand / Metal	t (h)	Rdt (%)	ee (%)	Leaching de Rh (%)
Premier cycle				
(+)-DIOP / Rh	2.5	99.9	54.6	1.8
Deuxième cycle				
	12	98.2	49.6	1.5
Premier cycle				
(-) -TMBTP / Rh	2.0	99.9	99.9	2.0
Deuxième cycle				
	10	99.9	99.9	2.0

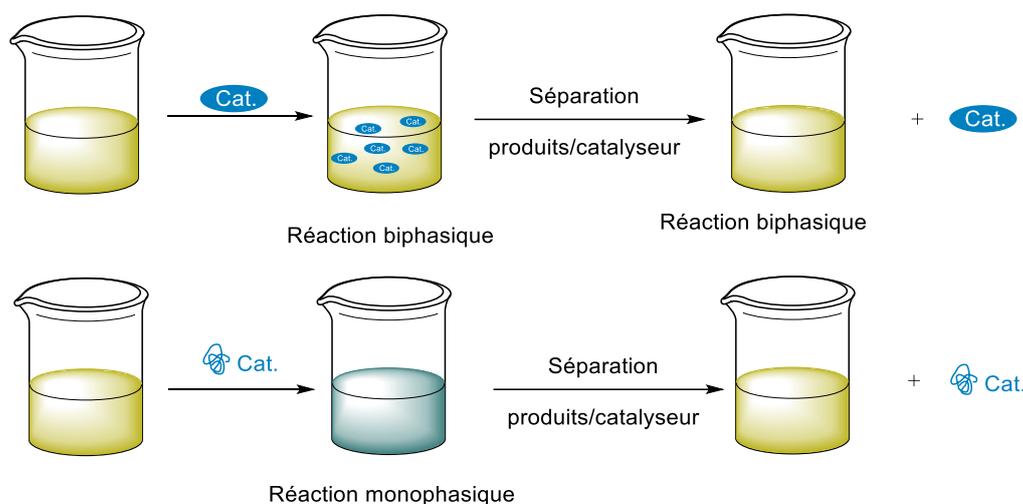
**Schéma 1. 4.** Hydrogénation asymétrique par des catalyseurs de Rh(I) à ligand DIOP ou TMBPT immobilisés sur des résines échangeuses de cations.

Les résines échangeuses d'ions ont également été utilisées pour supporter des nanoparticules (NP) métalliques de Pt, Rh, Pd, Au et Ru dans les pores de la charpente par le biais d'interactions électrostatiques et stériques via les groupes fonctionnels chargés et la porosité de la matrice, respectivement.<sup>30</sup>

Les polymères réticulés permettent un recyclage aisé des catalyseurs et ont parfois amélioré la stabilité du complexe et la sélectivité de la réaction. Ils présentent cependant quelques inconvénients, outre une baisse d'activité liée à l'hétérogénéisation (phénomènes de diffusion) à laquelle nous pouvons nous attendre : ainsi, l'inaccessibilité de certains sites réactionnels situés au cœur de la masse accroît encore l'activité.<sup>31, 32, 33, 34, 35,36</sup>

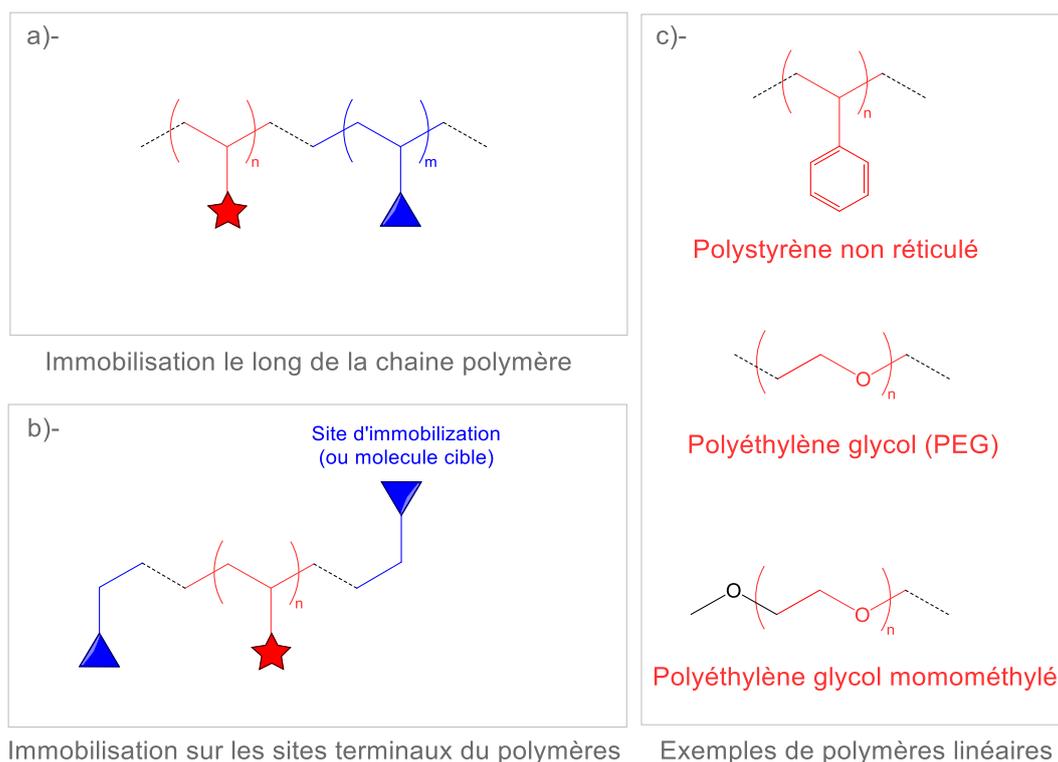
### 3.2 Polymères linéaires (solubles)

Des supports alternatifs viables à base de polymères linéaires solubles ont été proposés afin de surmonter les limitations liées aux polymères insolubles (Figure 1. 6).<sup>37, 38</sup> Les polymères solubles ont attiré beaucoup d'attention en catalyse car ils fournissent un environnement homogène qui réduit les limitations liées à la diffusion et permettant une récupération du catalyseur par filtration après précipitation (addition d'un non-solvant) ou une extraction liquide-liquide.<sup>36, 39, 40, 41, 42,</sup>



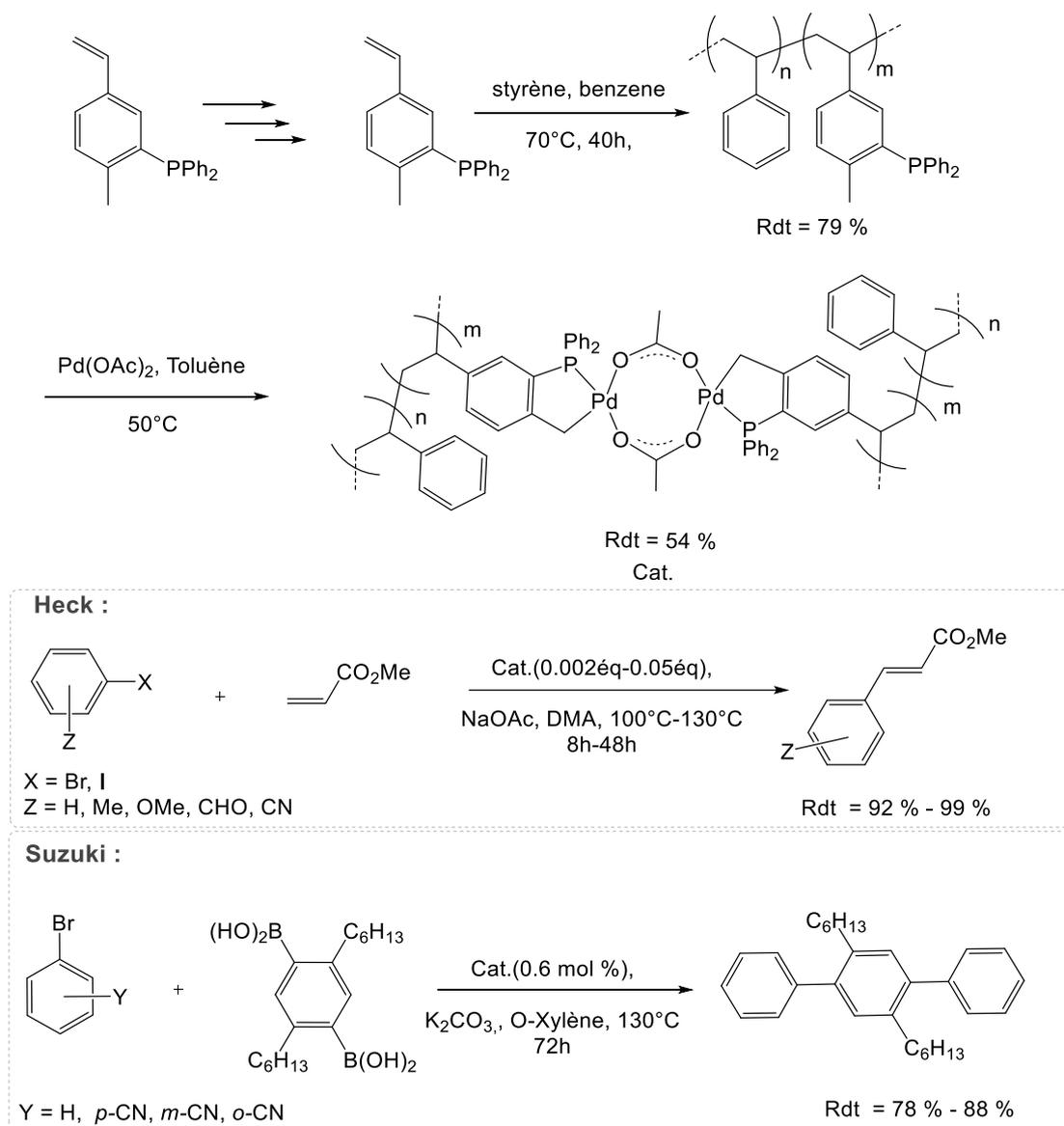
**Figure 1. 6.** Différences stratégiques entre l'utilisation d'un catalyseur supporté par un polymère réticulé insoluble et un catalyseur supporté par un polymère soluble.

Parmi les polymères linéaires solubles existants, les polyéthylèneglycols (PEGs) ou le polystyrène ont été particulièrement utilisés pour l'immobilisation d'une grande variété de complexes métalliques et d'organocatalyseurs.<sup>43, 44, 45</sup> Ces derniers sont greffés soit aux extrémités du polymère (support polymère fonctionnalisé en groupe terminal), soit tout au long de la chaîne polymère.<sup>46, 47, 48, 49, 50</sup>



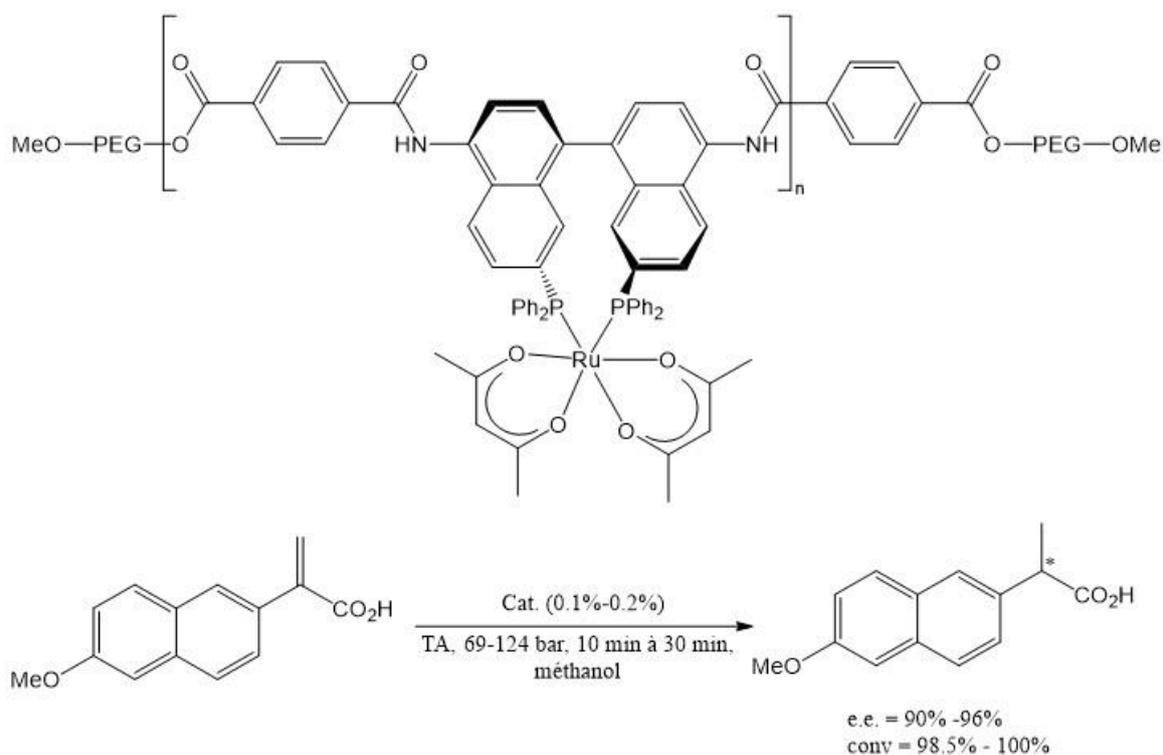
**Figure 1. 7.** a) et b) Différents modes d'immobilisation sur des polymères linéaires ; c) Exemples de polymères linéaires.

En 2005, Luo a décrit l'utilisation d'un complexe de palladium supporté par du polystyrène (soluble dans le tétrahydrofurane et le N,N-diméthylacétamide et qui précipite dans l'éther diéthylique ou l'acétonitrile) particulièrement efficace pour les réactions de Heck et de Suzuki-Miyaura (Schéma 1. 5). Le catalyseur a été recyclé quatre fois avec succès et a donné un rendement isolé de produit (cinnamate) de plus de 80 % dans le quatrième cycle (couplage de Heck). Le recyclage du catalyseur dans la réaction de Suzuki n'a pas été rapporté.<sup>51</sup>



**Schéma 1. 5.** Complexe de palladium supporté par du polystyrène et application dans les réactions de Heck et de Suzuki.

En 2001 Q.-H. Fan *et al.* ont rapporté des travaux en hydrogénation asymétrique avec des ligands BINAP fonctionnalisés par un PEG (MeO-PEG-RuBINAP.) (Schéma 1. 6).<sup>52</sup>



**Schéma 1. 6.** Réaction d'hydrogénation asymétrique de l'acide 2-(6'-méthoxy-2'-naphthyl)propénoïque catalysée par le MeO-PEG-RuBINAP.

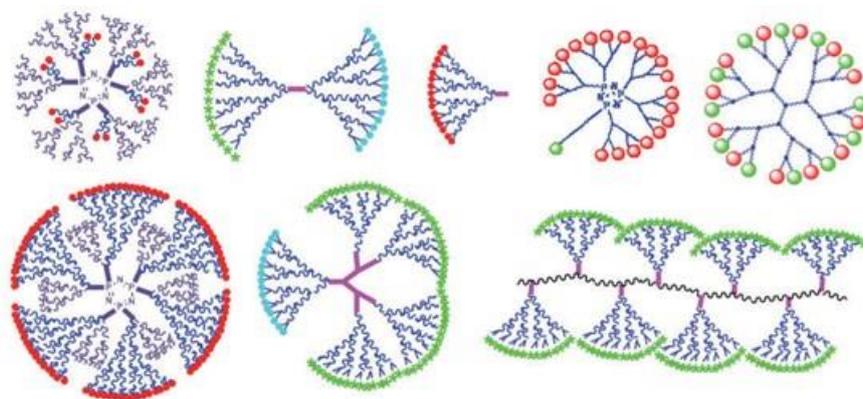
Les réactions ont été réalisées à température ambiante sous pression d'hydrogène, et après quelques minutes (10 à 30 min) des conversions de plus de 98% et des énantiosélectivités dépassant 90 % ont été observées. Le catalyseur immobilisé est plus actif et conserve une énantiosélectivité élevée par rapport au catalyseur moléculaire, il est facilement recyclé par précipitation avec du diéther et n'a montré aucune perte d'activité ou d'énantiosélectivité lors de la réutilisation.

Les polymères linéaires ont une solubilité limitée dans les solvants organiques et ils présentent une capacité de greffage relativement faible (cas de support polymère fonctionnalisé en groupe terminal). Certains de ces inconvénients ont été surmontés en utilisant des objets structurés tels que des dendrimères ou des polymères cœur-coquille.

### 3.3 Polymères ramifiés

#### 3.3.1 Dendrimères

Les dendrimères sont des matériaux nanostructurés arborescents, discrets, bien définis, constitués d'un noyau central, d'unités de ramification et de groupes périphériques (Figure 1. 8).<sup>53 54 55</sup> Ils assurent un continuum entre les molécules et les polymères puisque l'on peut les considérer comme des polymères ramifiés (pour les plus volumineux d'entre eux).



**Figure 1. 8.** Exemples de structures dendritiques.

Construits étape par étape, leur architecture symétrique et parfaitement contrôlée offre un grand degré de fonctionnalisation de surface, ce qui permet des modifications chimiques variées. Ils sont définis avec des caractéristiques uniques telles que la taille uniforme, la multivalence et une masse moléculaire bien définie.<sup>56 57 58</sup> Au regard de ces différentes caractéristiques, les dendrimères ont rapidement été utilisés en catalyse car ils permettaient de combiner les avantages de la catalyse homogène et hétérogène. Ils sont solubles dans différents solvants organiques et peuvent être récupérés par des méthodes de précipitation ou de nanofiltration.<sup>59</sup> Différentes stratégies de construction (catalyseurs dans le cœur, sur les branches ou sur les sites périphériques) ont été explorées avec des activités catalytiques et des sélectivités variables.<sup>60 61 62 63</sup>

Qing-Hua Fan *et al.* ont rapporté la synthèse d'une série de ligands dendritiques  $G_0$ - $G_3$  (Schéma 1. 7) porteurs de ligands 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle (BINAP) en introduisant des dendrons d'éthers polyaryles sur les quatre cycles phényles des atomes de phosphore. Leurs complexes de ruthénium ont été utilisés en hydrogénation asymétrique de cétoesters afin d'étudier l'effet de la taille des dendrons sur les propriétés catalytiques.

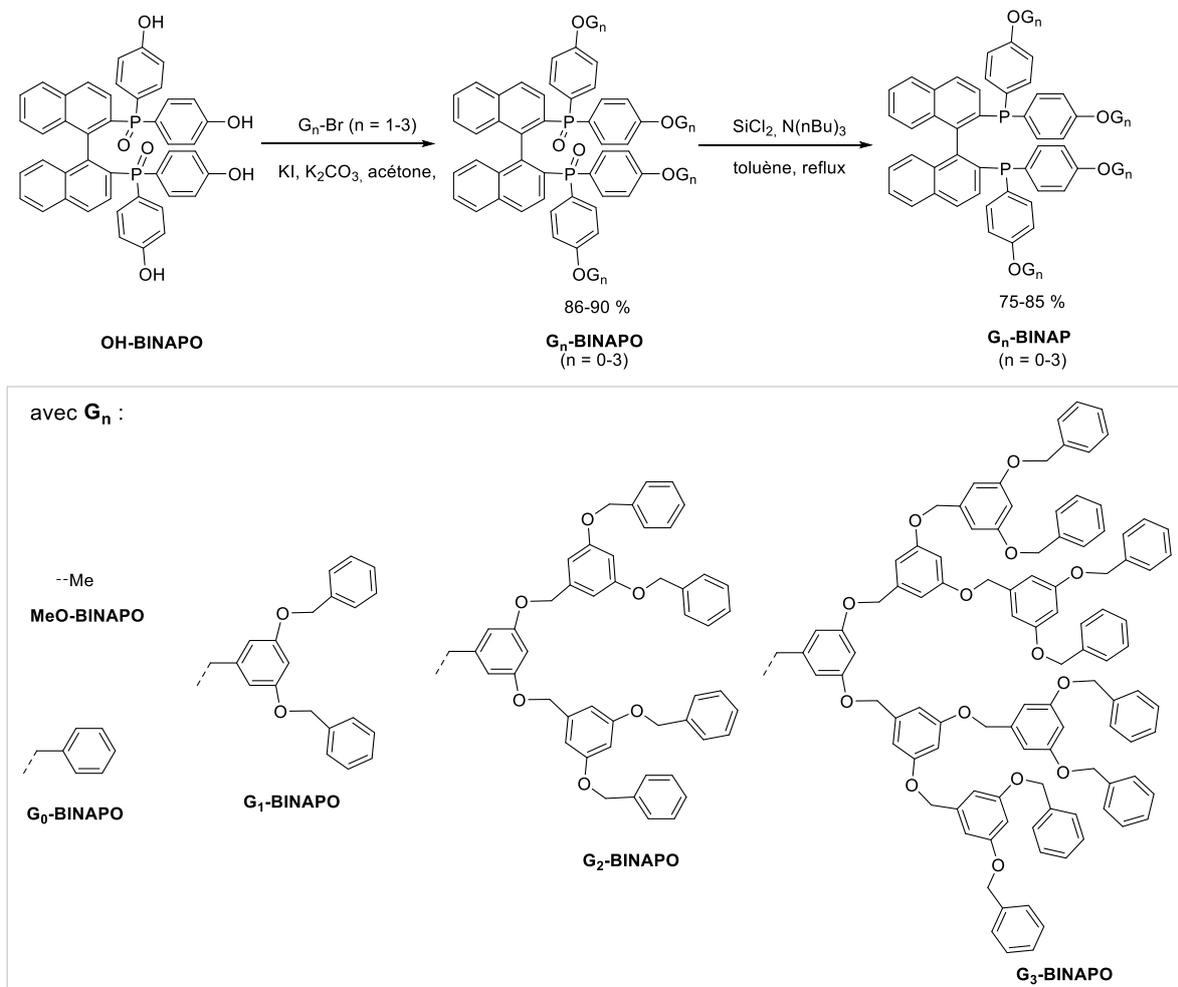
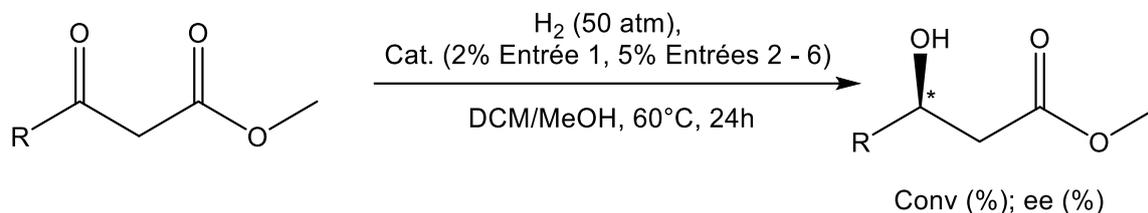


Schéma 1. 7. Synthèse de ligands BINAP dendritiques  $G_0$ - $G_3$

Les catalyseurs de deuxième et troisième génération ont présenté d'excellentes énantiosélectivités, qui sont remarquablement supérieures à celles obtenues à partir des catalyseurs de petite taille et du catalyseur de première génération (91% et 94%, respectivement, pour  $G_2$  et  $G_3$  contre 62% et 41% pour  $G_0$  et  $G_1$ ). La modélisation moléculaire indique que l'incorporation de branches dendritiques volumineuses peut influencer l'environnement stérique autour du centre métallique. De plus, le catalyseur au

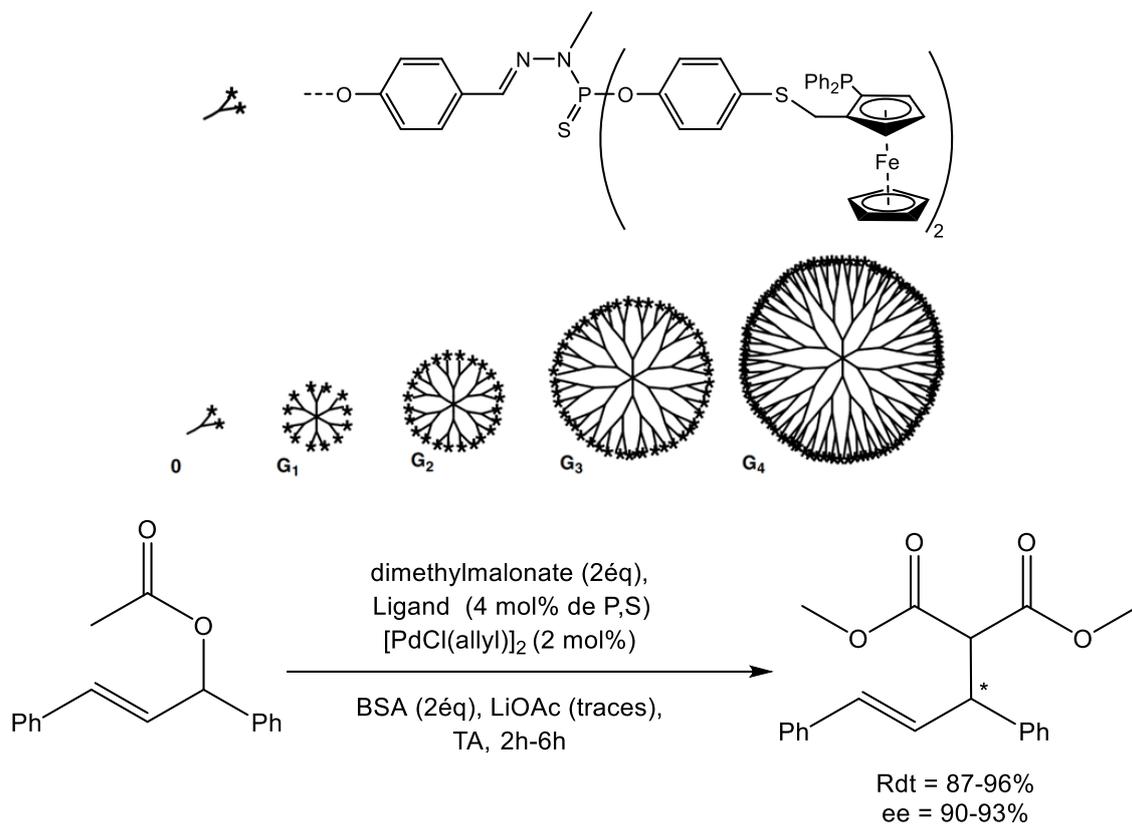
ruthénium portant un ligand dendritique de deuxième génération a pu être recyclé et réutilisé sept fois sans diminution significative de l'énantiosélectivité.<sup>64</sup> (Schéma 1. 8)



Entrée	R	MeO-BINAP	G <sub>0</sub> -BINAP	G <sub>1</sub> -BINAP	G <sub>2</sub> -BINAP	G <sub>3</sub> -BINAP
1	BnOCH <sub>2</sub> -	>95 ; 84	>95 ; 66	>95 ; 44	>95 ; 92	>95 ; 97
2	4-Br-Ph	>95 ; 83	>95 ; 67	>95 ; 54	>95 ; 95	>95 ; 97
3	4-Cl-Ph	>95 ; 82	>95 ; 69	>95 ; 42	>95 ; 92	67 ; 92
4	4-F-Ph	>95 ; 82	>95 ; 64	>95 ; 50	67 ; 93	33 ; 74
5	Ph	>95 ; 80	>95 ; 62	>95 ; 41	75 ; 91	36 ; 94
6	Ph	>95 ; 92	>95 ; 91	>95 ; 91	>95 ; 91	80 ; 9

**Schéma 1. 8.** Résultats (conversion ; ee) de réactions d'hydrogénation asymétrique de cétoesters par des dendrimères.

Dans le cadre d'une collaboration, les Drs E. Manoury et A.-M. Caminade ont fonctionnalisé la surface de dendrimères phosphorés de différentes tailles (Schéma 1. 9) avec des ligands phosphine/thioéther ferrocéniques chiraux (P,S) (du composé modèle 0 avec 2 ligands ferrocéniques P,S à la génération 4 avec 96 ligands ferrocéniques P,S). Ces nouveaux ligands dendritiques ont été utilisés avec succès en substitution allylique asymétrique. L'efficacité catalytique (activité et sélectivité) du ligand n'a pratiquement pas été affectée après le greffage sur les différents dendrimères comme l'indiquent les résultats rapportés dans le tableau suivant.<sup>65</sup>



Entrée	Ligand	T (h)	Conversion (%)	Rendement (%)	ee (%)
1	(S)-4Ph	2.5	100	96	93
2	0	2.5	100	95	91
3	G <sub>1</sub>	3	100	89	93
4	G <sub>2</sub>	3	100	93	92
5	G <sub>3</sub>	3	100	94	90
6	G <sub>4</sub>	2.5	100	92	91

**Schéma 1. 9.** Réaction de substitution allylique asymétrique catalysée par les dendrimères de G<sub>n</sub> (n=1 à 4).

Les dendrimères sont des objets présentant des intérêts évidents, l'inconvénient majeur est lié la complexité de leurs synthèses multi-étapes qui consomme énergie et matière.

### 3.3.2 Polymères cœur-coquille (PCC)

Le Pr R. Poli et le Dr E. Manoury ont développé, en collaboration avec l'équipe C2P2 de CPE Lyon (Franck D'Agosto, Muriel Lansalot) et l'équipe du Pr Henri Delmas du Laboratoire de Génie Chimique de Toulouse, des polymères cœur-coquille (PCC) donnant des dispersions colloïdales stables dans l'eau sous forme de micelles réticulées au cœur (CCM de l'anglais Core Cross-linked Micelles) ou des nanogels (NG) pour une utilisation comme nanoréacteurs pour la catalyse biphasique aqueuse. Ce nouveau concept de nanoréacteurs est une extension de celui de catalyse micellaire où des amphiphiles contenant les sites catalytiques dans la partie hydrophobe s'autossemblent dans l'eau sous forme de micelles qui agissent comme nanoréacteurs en accueillant les substrats et réactifs organiques, permettant ainsi à la réaction catalytique d'avoir lieu.<sup>66,67</sup> L'amélioration réalisée par notre équipe est d'avoir bloqué l'équilibre tensioactifs/micelles en liant de façon covalente toutes les branches constitutives des micelles. Le blocage de cet équilibre permet d'éliminer ou de limiter les phénomènes associés, comme la formation d'émulsions stables par gonflement important des micelles, la lixiviation par perte d'amphiphiles à l'interface solution aqueuse/solution organique ou par formation de micelles inverses dans la phase organique. Les nouveaux objets synthétisés dans l'équipe présentent une taille homogène de l'ordre de quelques dizaines de nanomètres, à l'intérieur desquels sont immobilisés les catalyseurs, ce qui permet de les considérer comme des nanoréacteurs. Les PCC sont constitués, d'une part, d'une partie hydrophobe constituée par un cœur réticulé via des liaisons covalentes et, d'autre part, d'une couche hydrophile qui permet la stabilisation de la macromolécule au sein de la phase aqueuse et le recyclage aisé du catalyseur lors de réactions catalytiques biphasiques (produits et réactifs restant dans la phase hydrophobe). Cette couche externe peut être de nature neutre, cationique ou/et anionique. Dans les NGs, les catalyseurs (ou les ligands) se trouvent dans la partie réticulée, à l'intérieur du cœur alors que pour les CCMs ils sont dans la partie non-réticulée du cœur hydrophobe.<sup>68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75</sup> (Figure 1. 9)

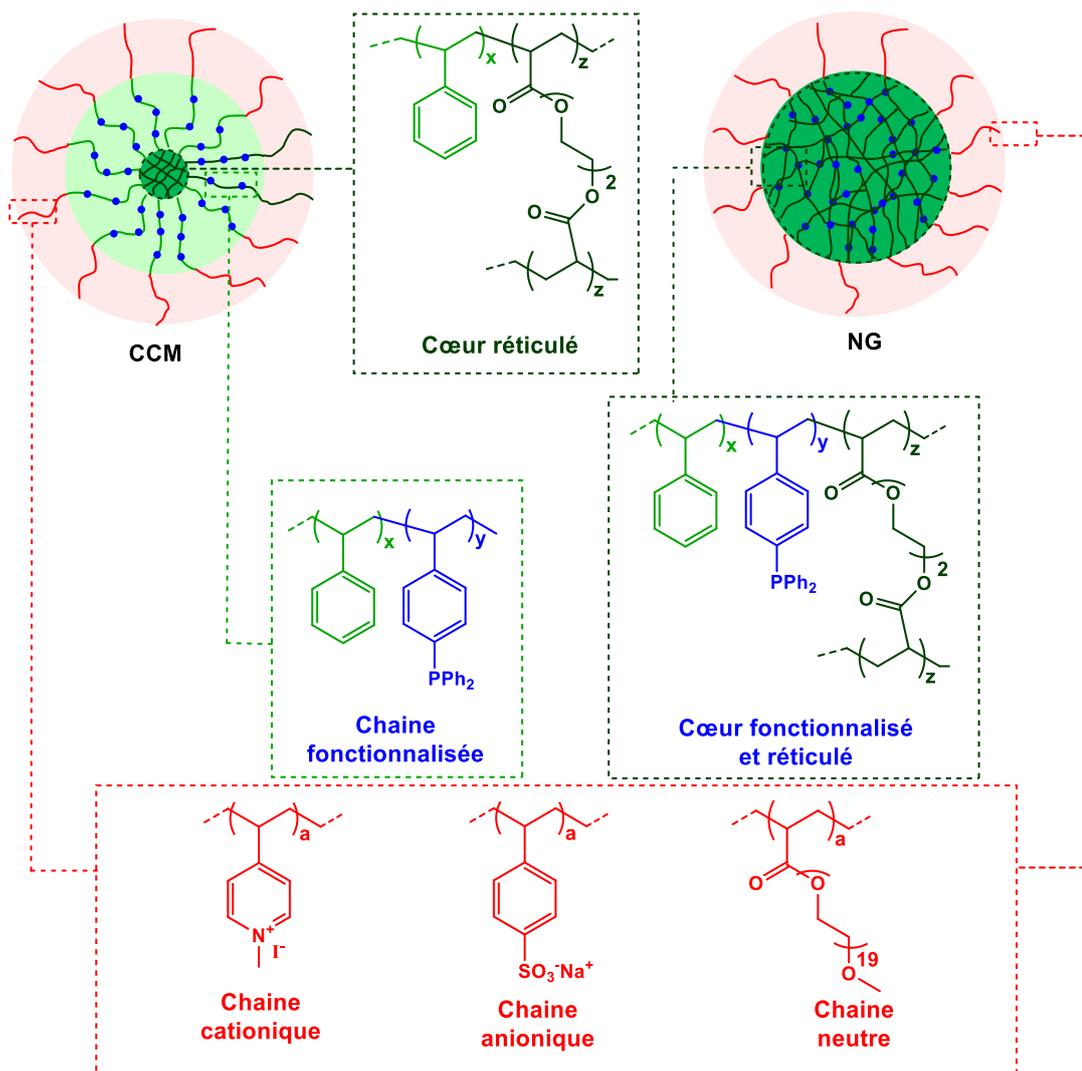


Figure 1. 9. Morphologie et composants du PCC (CCM et NG).

La synthèse des CCM cationiques, par exemple, est réalisée en deux étapes à partir de l'agent macroRAFT  $(R_0-(4VPMe^+I^-)_{140}-b-S_{50}-SC(S)SPr)$ . Une extension de chaîne avec un mélange de styrène et de diphenylphosphinostyrène (DPPS) donne des chaînes linéaires amphiphiles  $R_0-(4VPMe^+I^-)_{140}-b-S_{50}-b-(S_{1-x}-co-DPPS_x)_{300}-SC(S)SPr$  qui s'organisent spontanément en micelles dans le milieu réactionnel. Ces polymères ont ensuite été réticulés avec un mélange DEGDMa/Styrène (10:90) dans l'étape finale pour donner  $R_0-(4VPMe^+I^-)_{140}-b-S_{50}-b-(S_{1-x}-co-DPPS_x)_{300}-b-(S_{0.9}-co-DEGDMa_{0.1})_{140}-SC(S)SPr$  (CCM). Les NG correspondants ont été obtenus en une seule étape, à partir du même agent macroRAFT par copolymérisation simultanée du styrène et du diphenylphosphinostyrène (DPPS) en présence du réticulant DEGDMa. (Schéma 1. 10)<sup>76,77</sup>

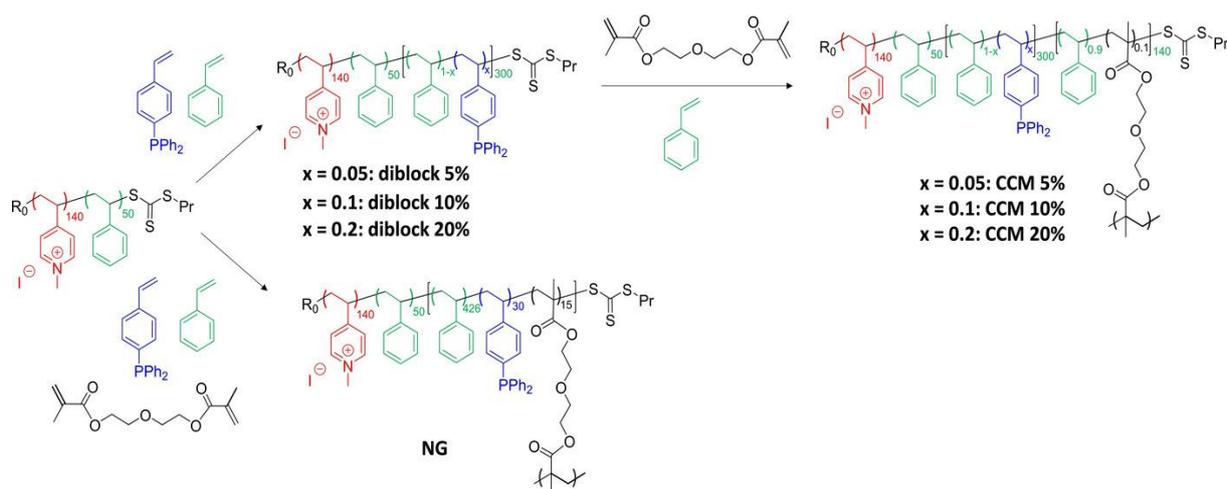


Schéma 1. 10. Synthèse des CCMs et NGs.

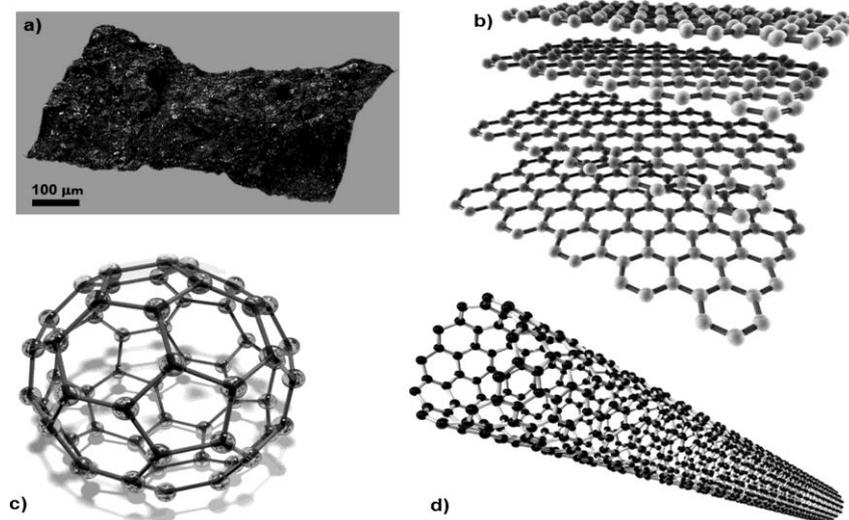
Après coordination avec  $[\text{RhCl}(\text{COD})]_2$  pour produire respectivement  $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{TPP}@ \text{CCM})]$  ou  $[\text{RhCl}(\text{COD})(\text{TPP}@ \text{NG})]$ , les polymères ont été utilisés comme nanoréacteurs polymères dans l'hydrogénation biphasique aqueuse des substrats modèles styrène et 1-octène, soit pur (pour le styrène) soit dans un solvant organique (toluène ou 1-nonanol). Toutes les hydrogénations ont été rapides (TOF jusqu'à  $300 \text{ h}^{-1}$ ) à  $25^\circ\text{C}$  et 20 bar de  $\text{H}_2$ . Le mélange biphasique décante rapidement en fin de réaction ( $< 2 \text{ min}$ ), la perte de Rh est faible ( $< 0,1 \text{ ppm}$  dans la phase organique récupérée), et la phase catalytique a pu être recyclée 10 fois sans perte significative d'activité catalytique. Les performances de ces nanoréacteurs à coque cationique sont supérieures à celles des polymères équivalents à coque neutre en termes d'activité, de stabilité du catalyseur, de recyclabilité et de lixiviation du catalyseur, ce qui peut être attribué à la plus grande capacité de la coque polycationique à confiner les nanoréacteurs en phase aqueuse. <sup>78</sup>

## 4 Support inorganique

### 4.1 Carbone

Les matériaux carbonés tels que le charbon actif (Norit), le graphite, les graphènes, les fullerènes ou encore les nanotubes de carbones (Figure 1. 10) ont été largement utilisés comme supports de catalyseurs en raison de leur grande surface spécifique, de leur structure bien déterminée, de leur stabilité chimique et thermique, de leur conductivité

électrique et de leur facilité de fonctionnalisation. Ces supports peuvent être préparés à partir de précurseurs à faible coût tels que les biodéchets, ce qui accroît leur intérêt.<sup>79</sup>



**Figure 1. 10.** Exemples de supports de catalyseurs à base de carbone (a) charbon actif (Norit), (b) graphite, (c) fullerène de Buckminster (C60), (d) nanotube de carbone.

Le greffage de catalyseurs à leur surface peut être réalisé par différentes méthodes. Elles peuvent être classées en deux catégories : immobilisation par interactions covalentes (après modification de la surface) ou non covalentes.

*-Interaction covalente :* L'oxyde de graphite par exemple est un matériaux de base qui peut être préparé selon le protocole de Hummer, publié pour la première fois en 1958.<sup>80</sup> Le graphite est traité avec du permanganate de potassium et du nitrate de sodium dans de l'acide sulfurique concentré. Il est ensuite traité avec du peroxyde d'hydrogène aqueux, générant des fonctions époxydes, alcools ou carbonyles utilisées comme sites de fonctionnalisation ultérieure (liaisons covalentes) avec des catalyseurs. (Figure 1. 11)

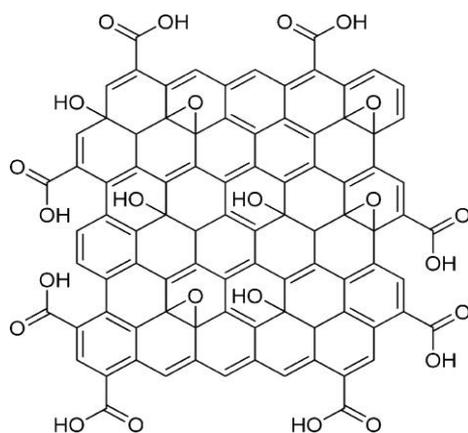


Figure 1. 11. Structure de l'oxyde de graphène de Lerf.<sup>81</sup>

Différentes stratégies de fonctionnalisation des surfaces carbonées par des liens covalents sans oxydation préalable ont également été décrites dans la bibliographie. Les principales voies de synthèse sont représentées dans le Schéma 1. 11.

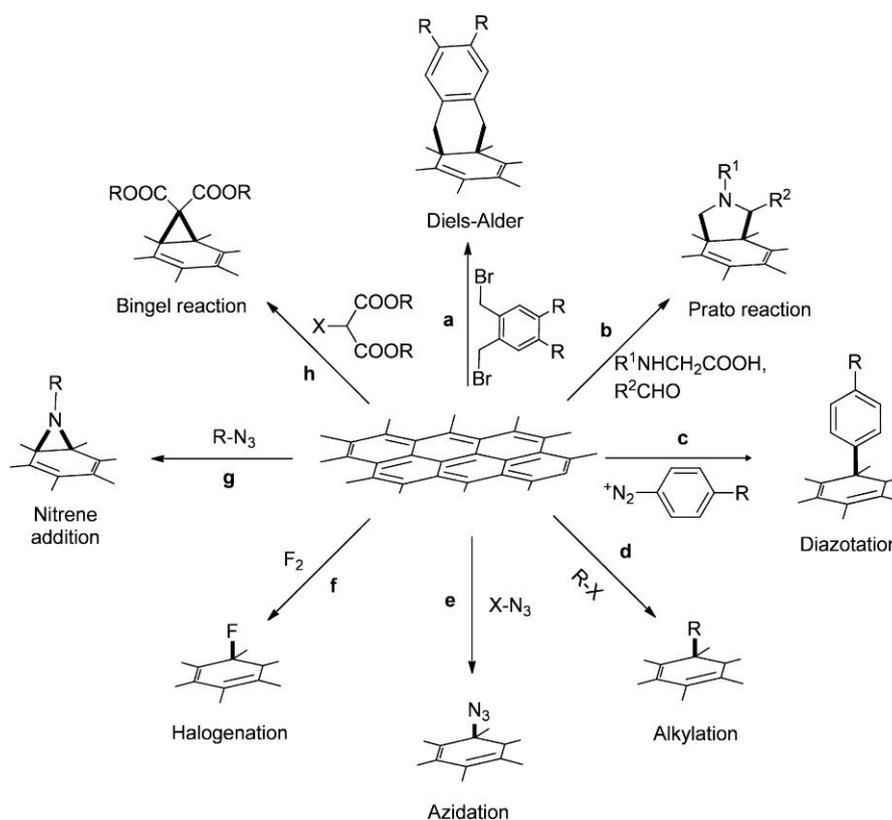
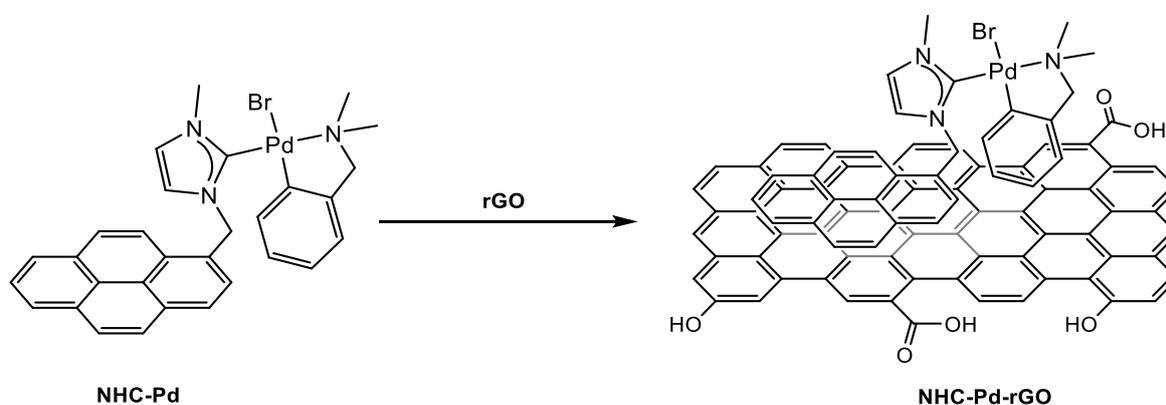


Schéma 1. 11. Fonctionnalisation covalente des carbones hybridés  $sp^2$  réaction de (a) Diels-Alder, (b) Prato, (c) diazonium, (d) alkylation de l'oxyde de graphène/graphènes activés, (e) azidation, (f) halogénéation, (g) nitrène, et (h) de Bingel.<sup>82, 83, 84, 85, 86,87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94</sup>

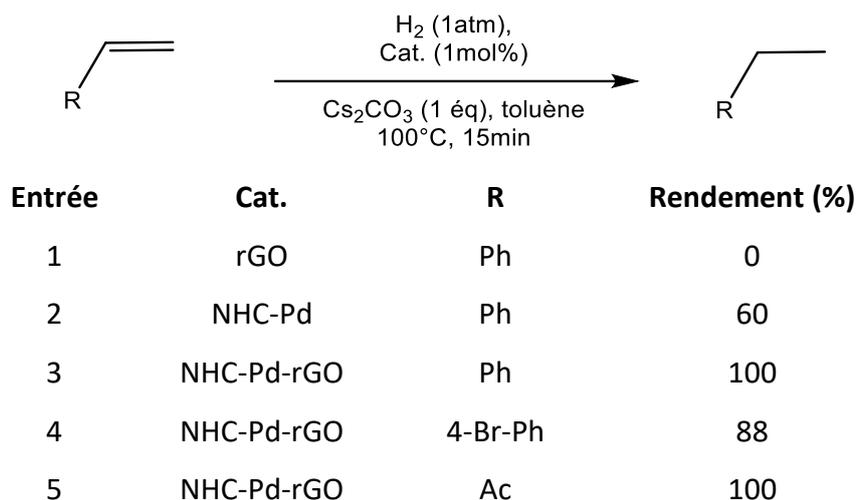
- *Interaction non covalente* : Le graphène et ses dérivés offrent une opportunité unique d'immobilisation par des interactions non covalentes avec des molécules contenant des hydrocarbures aromatiques polycycliques, dont les systèmes fonctionnalisés au pyrène constituent des exemples prometteurs. L'interaction non covalente entre le pyrène et le graphène est basée sur les forces de van der Waals ( $\pi$ -stacking). Ce type d'immobilisation ne dépend pas du pH de la solution, elle est contrôlée thermodynamiquement et permet l'immobilisation de complexes métalliques sans affecter le réseau électronique du support.

En 2014,<sup>95</sup> Mata, Peris *et al.* ont rapporté la synthèse d'un matériau hybride "NHC-Pd-rGO" à base d'un complexe de palladium à ligand carbène N-hétérocyclique immobilisé sur une surface d'oxyde de graphène réduit (rGO). (Schéma 1. 12)



**Schéma 1. 12.** Synthèse de matériau hybride NHC-Pd-rGO.

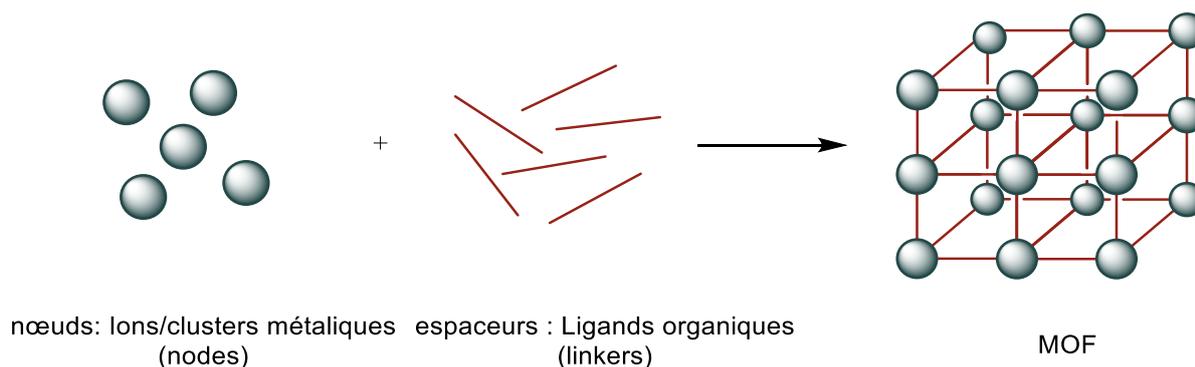
Les propriétés catalytiques de ce matériau hybride ont été étudiées en hydrogénation d'alcènes catalysée par le palladium. Les résultats montrent que les propriétés catalytiques sont améliorées dans les matériaux hybrides, par rapport aux résultats obtenus en homogène (de 60% à 100% en rendement dans l'hydrogénation du styrène, par exemple). Le matériau hybride a été réutilisé jusqu'à 10 fois sans qu'aucune diminution d'activité ne soit observée (rendement de 100%). Une expérience de filtration à chaud a également été réalisée, démontrant que la catalyse est de nature hétérogène. Cependant, des analyses ICP-MS des solutions laissent apparaître une lixiviation de palladium d'environ 0.8% à chaque cycle.



**Schéma 1. 13.** Réaction d'hydrogénation d'alcènes catalysée par le palladium.

## 4.2 Metal–Organic Framework (MOF)

Les Metal–Organic Frameworks (MOFs), également connus sous le nom de polymères de coordination poreux (PCP), sont des structures cristallines à haute porosité capables de supporter des catalyseurs. Ils sont constitués d'ions ou clusters métalliques (nœuds) et de ligands organiques multi-topiques (ligands) qui s'auto-assemblent pour former des matériaux poreux, structurés périodiquement, capables de présenter des réseaux identiques de catalyseurs, de sites de greffage ou de fonctions permettant le greffage ultérieur de catalyseurs (Figure 1. 12).<sup>96</sup>



**Figure 1. 12.** Schéma de la formation générale des MOFs par assemblage d'unités de construction inorganiques (nœuds ou « nodes ») et organiques (« linkers ») dans une structure 3D.

Ces matériaux ont soulevé l'intérêt de différentes équipes pour des applications en catalyse hétérogène en raison de leurs propriétés uniques (porosité et cristallinité élevées)

ainsi que de la possibilité d'ajuster facilement la taille, la forme et l'environnement chimique de leurs pores. La modularité synthétique des MOFs permet l'utilisation d'une grande variété de blocs de construction (grande variété de propriétés et de fonctionnalités) ce qui facilite le ciblage de propriétés spécifiques.<sup>97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107</sup> Lin *et al.* ont ainsi synthétisé une série de MOFs chiraux mésoporeux avec des acides tétracarboxyliques dérivés de BINOL de différentes tailles et de l'acétate de cuivre  $[\text{Cu}_2(\text{OAc})_4]$  (Schéma 1.14).<sup>108</sup> Les MOFs résultants possèdent des canaux ouverts de tailles variées (selon la taille des dérivés du BINOL).

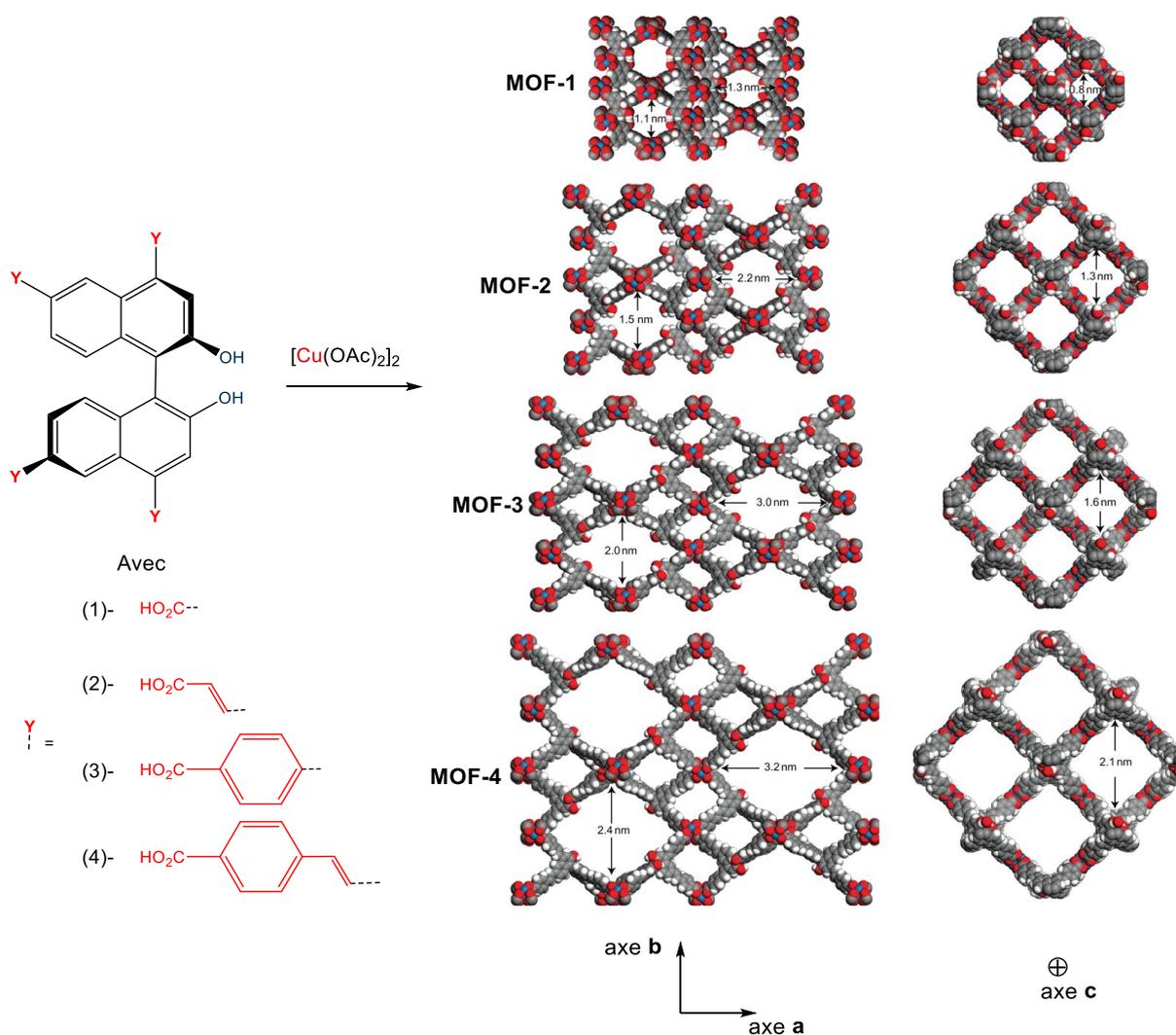
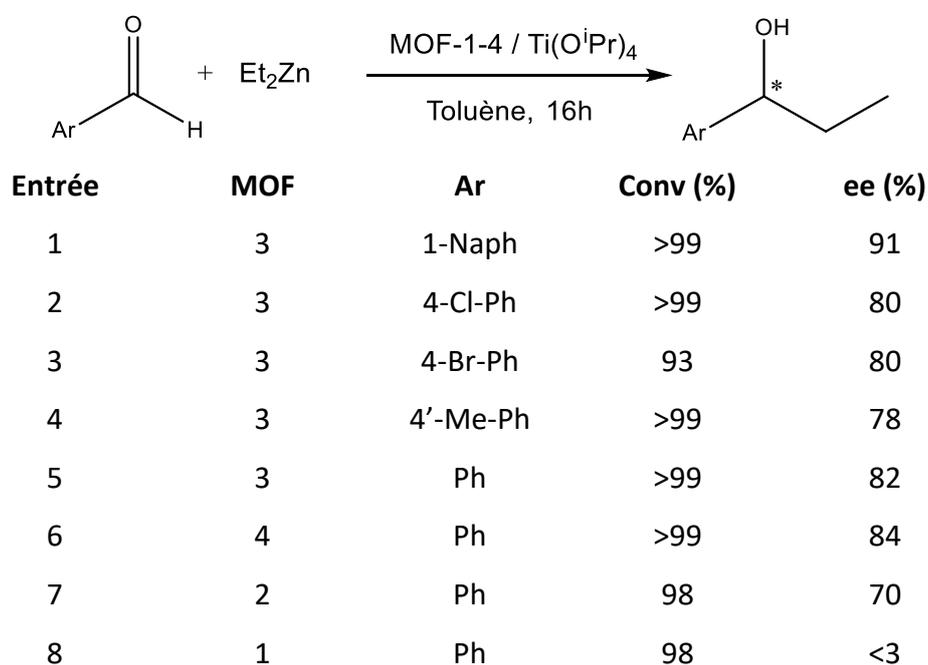


Schéma 1.14. Synthèse de MOFs.

Les MOFs 1 à 4 fournissent une plate-forme modulable pour générer des catalyseurs chiraux hétérogènes via une modification post-synthétique avec  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ . Le traitement avec un excès de  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  a donné des catalyseurs actifs pour l'ajout de diéthylzinc sur une gamme variée d'aldéhydes aromatiques, avec des conversions presque complètes (jusqu'à 99 %) et une sélectivité élevée pour les alcools secondaires (jusqu'à 92 % et des ee élevés, jusqu'à 91 %). Comme le montre le tableau 1 (entrée 5-8), les ee du 1-phényl-1-propanol résultant de l'ajout de diéthylzinc sur le benzaldéhyde décroissent avec la taille des canaux. Le MOF-1 / $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$  par exemple a donné moins de 3% d'excès énantiomérique, en raison de la petite taille du canal qui ne permet pas l'accès simultané de l'aldéhyde et du diéthylzinc. Le 1-phényl-1-propanol résulte donc principalement de la réaction catalysée par  $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ , qui est un complexe non chiral, la réaction est donc essentiellement racémique. Avec l'accroissement de la taille des canaux, l'ee du 1-phényl-1-propanol augmente. Cela est expliqué par la diffusion facilitée des réactifs dans les canaux du catalyseur MOF/ $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ . (Schéma 1. 15)



**Schéma 1. 15.** Addition de diéthylzinc sur des aldéhydes aromatiques catalysée par MOF 1-4/ $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$

Bien que les MOFs soient des supports de catalyseurs attrayants en raison du contrôle structurel qu'offrent leurs techniques de synthèse, quelques limitations subsistent comme

leur faible stabilité thermique et la possibilité de dégradation de la charpente dans certains milieux.

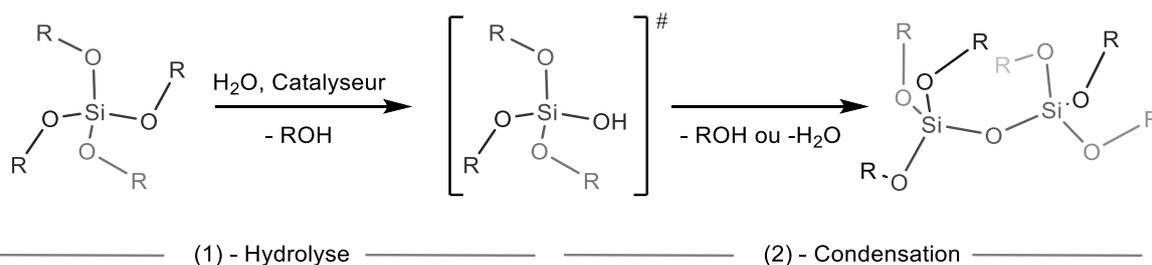
### 4.3 Silice

S'agissant du support utilisé dans cette étude, la synthèse, les propriétés et la fonctionnalisation du support seront décrits plus en détail.

#### 4.3.1 Généralités

La silice est typiquement un matériau amorphe avec des surfaces spécifiques relativement élevées comprises entre 50 et 1000 m<sup>2</sup>g<sup>-1</sup>.<sup>109 110 111</sup> Le quartz et la cristobalite sont des formes cristallines de la silice, mais la très faible surface spécifique de ces matériaux (respectivement 2,6 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup> et 2,1 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>)<sup>112</sup> limite le nombre de sites de surface par unité de masse, ce qui restreint leur application comme supports de catalyseurs. La texture et la forme de la silice amorphe dépendent principalement de la méthode de préparation. La pyrolyse à la flamme de SiCl<sub>4</sub> sous H<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> au-dessus de 1000 °C donne une silice non poreuse de haute pureté avec une surface spécifique de l'ordre 50 à 380 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>.<sup>113 114</sup> Les matériaux mésostructurés tels que MCM-41 et SBA-15 sont préparés en utilisant un procédé sol-gel en présence d'un tensioactif pour contrôler la méso-porosité.<sup>115 116</sup> Ces matériaux présentent des surfaces spécifiques pouvant atteindre 1000 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>.

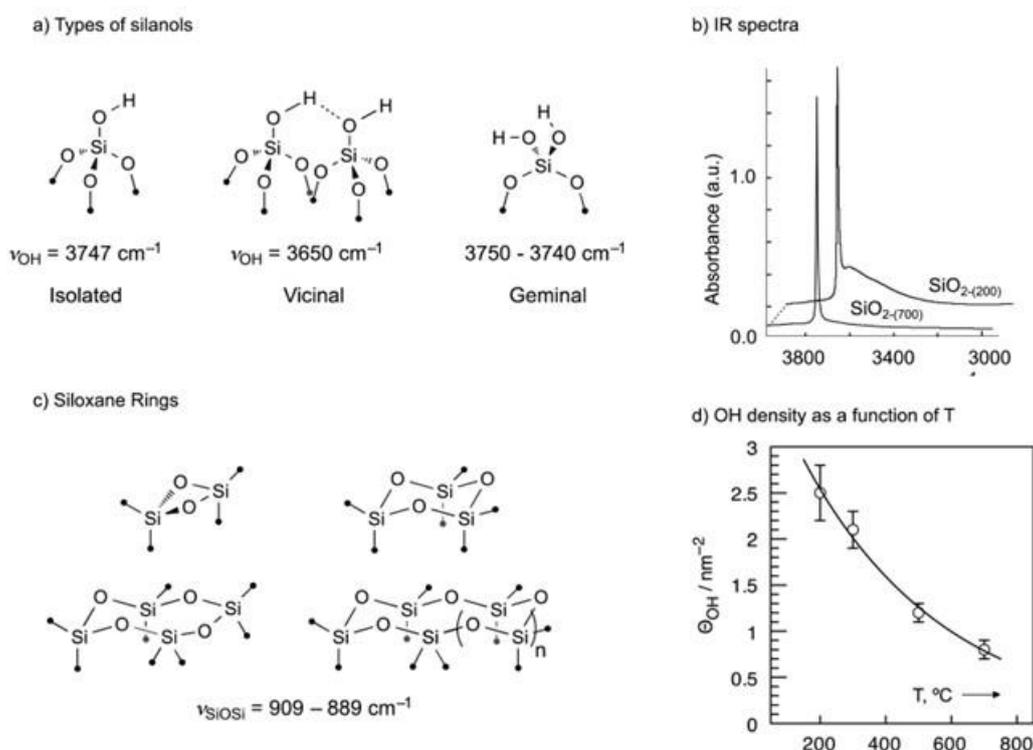
**a) préparation des silices :** Le procédé sol-gel est une technique qui transforme des précurseurs tels que les alkoxyde de silicium en polymères céramiques inorganiques dans des conditions douces. Ce procédé implique l'hydrolyse et la condensation de l'alcoolate de silicium en milieu liquide dans des conditions basiques ou acides pour former un réseau d'oxydes métalliques avec des liaisons Si-O-Si (Schéma 1. 16).<sup>117</sup>



**Schéma 1. 16.** Hydrolyse et condensation des monomères alcoxilanes en milieux aqueux.

La polyvalence de ces supports offre un degré élevé de contrôle sur les propriétés des produits finaux. De nombreux supports à base de silice, allant des xérogels et aérogels traditionnels à la silice mésoporeuse,<sup>118, 119</sup> aux organosilicates mésoporeux périodiques (PMO),<sup>120</sup> aux nanoparticules de silice (NP),<sup>121</sup> microcapsules<sup>122</sup> ou nanosphères,<sup>123 124</sup> sont couramment utilisés pour immobiliser des catalyseurs organiques et organométalliques.

La silice est principalement composée d'unités tétraédriques  $\text{SiO}_4$  ( $Q_4$ ) reliées les unes aux autres par des ponts Si-O-Si pour former des cycles de siloxanes de tailles variées, de 4 à 12 chaînons (Figure 1. 13).



**Figure 1. 13.** a)- Types de silanols. b)- Spectre infrarouge de l'Aerosil-200 partiellement déshydroxylé à 200  $^\circ\text{C}$  et 700  $^\circ\text{C}$  ( $\text{SiO}_2-(200)$  et  $\text{SiO}_2-(700)$ ). c)- Cycles siloxanes, d)- Effet de température sur la densité de groupements OH de surface.<sup>125</sup>

La surface de silice est constituée d'anneaux ou ponts siloxanes (Si-O-Si) et de groupement silanols (Si-OH,  $\text{Si}(\text{OH})_2$ ). Ces groupements sont les sites de greffage. La nature et la densité de ces groupements peuvent être contrôlées par traitement thermique sous vide. Le chauffage à température élevée élimine l'eau adsorbée et condense ensuite les sites

Si-OH de proximité pour former des unités Si-O-Si. Par exemple, le traitement de la silice à 700 °C sous vide ( $10^{-5}$  mbar) forme du SiO<sub>2</sub>-700 qui contient environ 0,8 SiOH / nm<sup>2</sup> (Figure 1. 13. (d)).<sup>126, 127, 128</sup> Ce procédé réduit donc la densité globale de groupes Si-OH qui peuvent servir au greffage de catalyseurs.

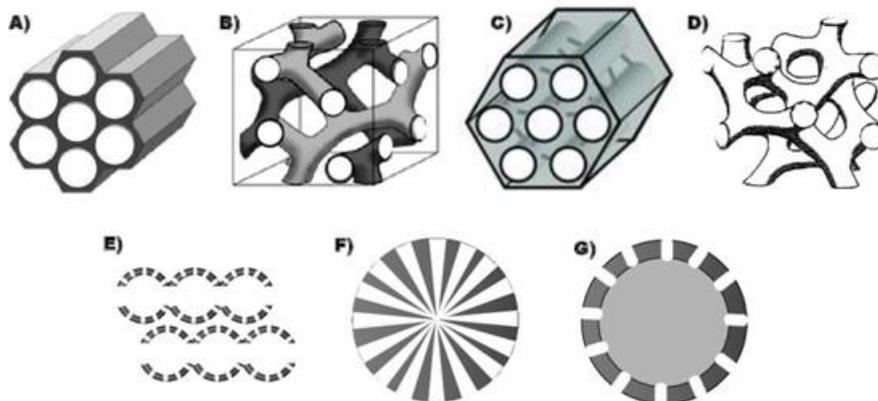
**b) Caractérisation des silices :** Les silanols géminaux et isolés (Figure 1. 13. (a)) sont présents même à des températures de traitement thermique très élevées (> 700 °C) et sont facilement observables en spectroscopie IR (Figure 1. 13. (b)).<sup>129 130</sup> Les silanols vicinaux sont deux sites silanols très proches sur la surface qui forment des liaisons hydrogène entre eux. Les silanols vicinaux apparaissent dans le spectre IR sous la forme d'une large bande décalée vers le rouge et centrée à 3650 cm<sup>-1</sup>. Le traitement de la silice à des températures supérieures à 150 °C sous vide ou dans un flux de gaz (inerte) entraîne une désorption de l'eau physisorbée. Au-dessus de cette température, les silanols vicinaux commencent à se condenser pour former des ponts siloxanes libérant plus d'eau. En utilisant l'Aerosil-200 fumé (200 m<sup>2</sup> g<sup>-1</sup>) par exemple, la diminution de la concentration en silanols de surface est presque exponentielle avec l'augmentation de la température. La densité de Si-OH diminue d'environ 3 OH / nm<sup>2</sup> à environ 0,8 OH / nm<sup>2</sup> pour Aerosil-200 partiellement déshydroxylé à 200 et 700°C. Dans la silice partiellement déshydroxylée à 700 °C (SiO<sub>2</sub>-700) (Figure 1. 13 – (d)), la plupart des silanols présents sont isolés, mais 5 à 10 % des silanols sont également géminés.<sup>131</sup> À mesure que la température de déshydroxylation augmente, les ponts siloxanes tendus sont formés.

### 4.3.2 Silices mésoporeuses

Au-delà de leur résistance thermique, de leur résistance aux solvants, de leur stabilité, la structure du matériau peut également être contrôlée. Il est notamment possible de générer des pores de forme et de taille contrôlée. Ainsi, il est possible de greffer des catalyseurs en surface de la structure, dans des pores, au sein d'un espace confiné.<sup>132, 133</sup>

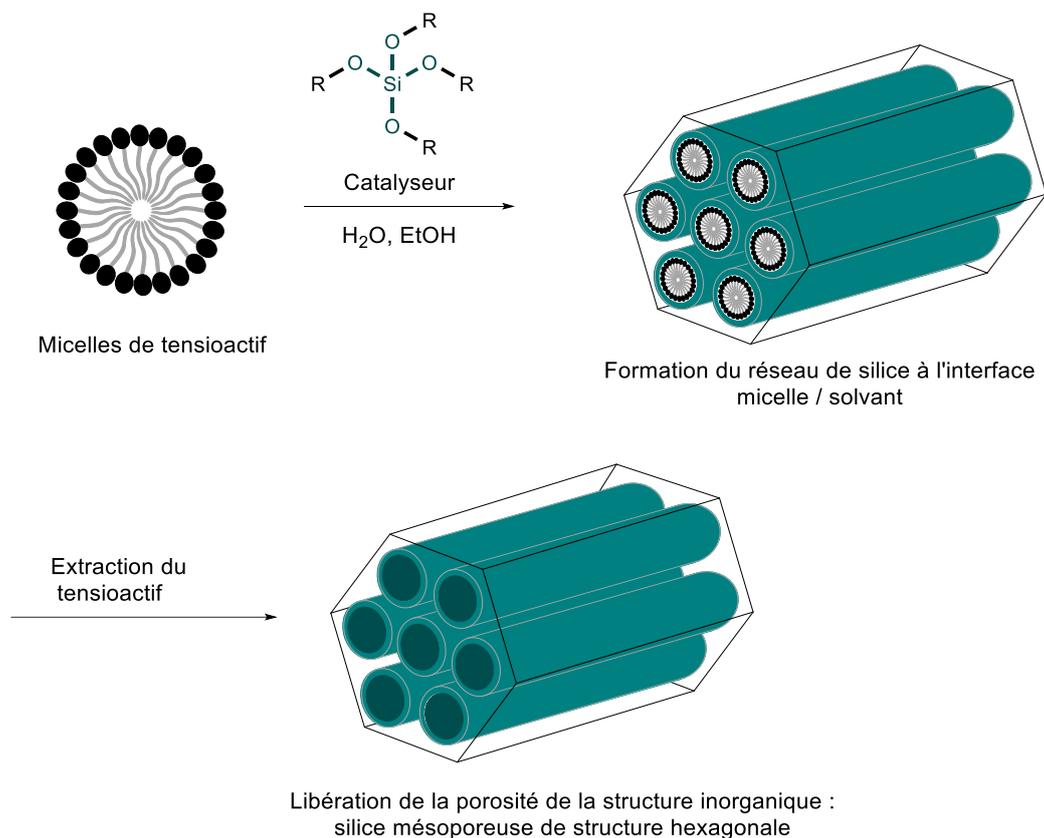
Depuis la découverte de matériaux silicates mésoporeux en 1992 par Kresge *et al.*,<sup>134</sup> les procédés de synthèse ont évolué et ces matériaux ne cessent de gagner en intérêt. La structure des pores est ajustable (de 2 à 50 nm), ils présentent des surfaces spécifiques et des morphologies variées (nanoparticules, particules aimantées, microparticules et

macroparticules...) et offrent des capacités de fonctionnalisation (taux de greffage, en surface ou à l'intérieur des pores) très intéressantes (Figure 1. 14).



**Figure 1. 14.** Exemples de matériaux mésoporeux : (A) MCM-41 hexagonal ; (B) MCM-48 cubique, (C) SBA-15 hexagonal avec des connexions microporeuses (D) LMU-1 trouble (E) IBN-3 mousse mésocellulaire (F) pores dendritiques (G) particules creuses mésoporeuses.

Parmi les différentes techniques de synthèse,<sup>135</sup> soulignons les procédés sol-gel. Le tensioactif est mis en solution dans un mélange d'eau et d'éthanol à une concentration supérieure (généralement) à sa CMC (Concentration Micellaire Critique) de manière à former des micelles. Le précurseur de silice alcoxyasilane est alors introduit dans la solution micellaire et s'organise autour des micelles puis s'hydrolyse et se condense. L'agent tensioactif joue le rôle de gabarit pour déterminer la taille des pores. Ensuite le tensioactif est retiré de la structure par différentes méthodes selon la nature du tensioactif utilisé, de la morphologie désirée et de la stabilité thermique du matériau synthétisé (Figure 1. 15).<sup>136, 137</sup>



**Figure 1. 15.** Principe de formation de silice mésoporeuse structurée non fonctionnalisée.

#### 4.3.3 Stratégies d'immobilisation des catalyseurs homogènes sur silice et leurs évaluations

Au fil des années, différentes stratégies de greffage ont été développées. Deux méthodes de fonctionnalisation sont possibles : le greffage post-synthétique qui s'effectue après la synthèse du matériau, et la fonctionnalisation in-situ (synthèse directe) quand le composé désiré est introduit dans le milieu réactionnel pendant la synthèse de la silice par procédé sol-gel (Schéma 1. 17 étapes (e) et (f)).

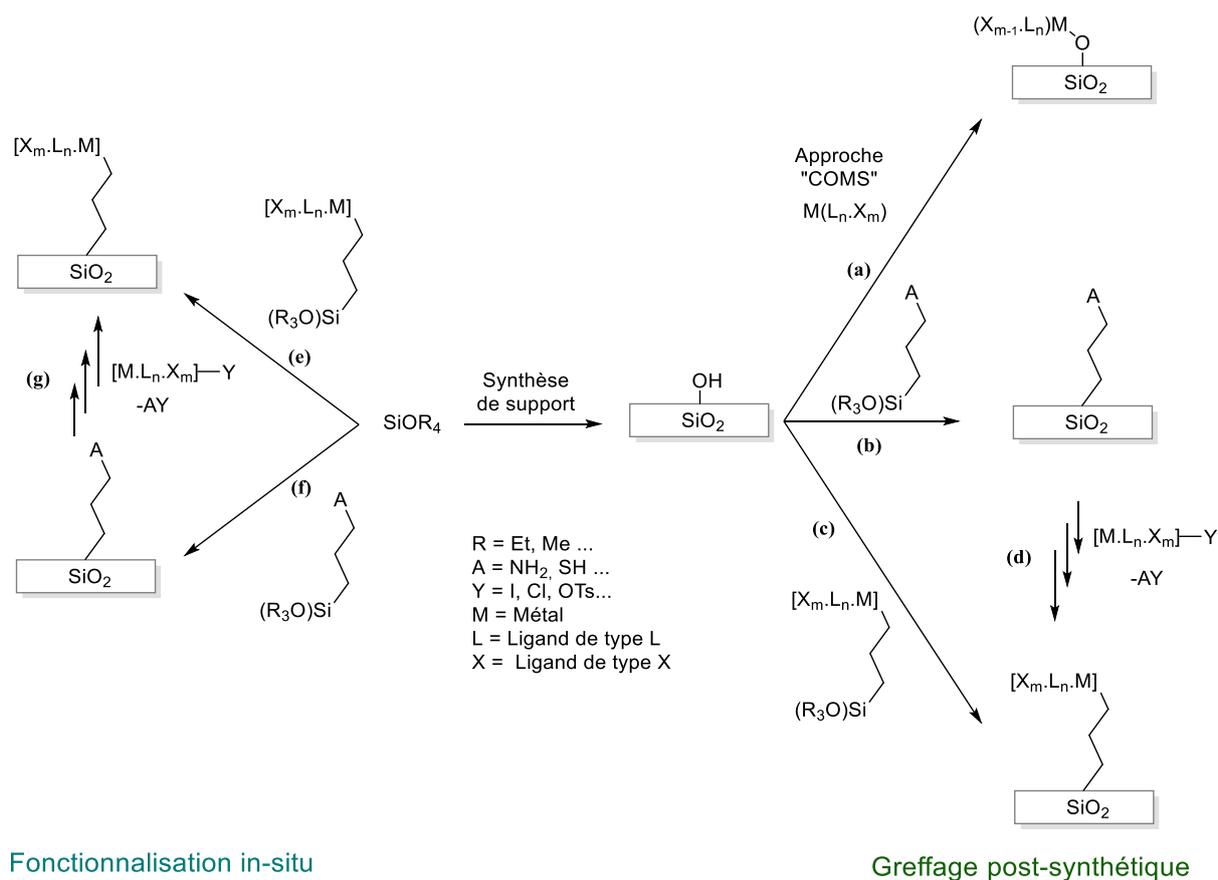


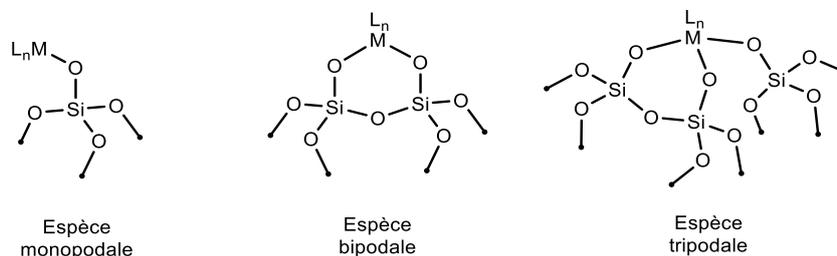
Schéma 1. 17. Stratégies d'immobilisation des catalyseurs homogènes sur silice.

#### 4.3.3.1 Greffage post-synthétique

Cette méthode de post-greffage est probablement la plus simple et elle permet de conserver l'intégrité structurale du matériau, le nombre de silanols en surface (potentiel de greffage) et la porosité. Il est à noter que le suivi du volume poreux donne une indication sur les zones de greffage. En effet, la diminution du volume poreux du solide après le greffage est l'une des caractéristiques de l'immobilisation sur la surface du matériau dans les pores ou à l'entrée (obstruction). Le catalyseur ou le précurseur métallique peut interagir directement avec les groupements silanols de la surface, dans ce cas on parle de chimie organométallique de surface (COMS) (Schéma 1. 17. étape (a)), ou via une fonctionnalisation de l'un de ses ligands (Schéma 1. 17. étapes (b), (c), (d) et (g)).

Le concept clé de la chimie organométallique de surface (COMS) est de traiter les surfaces d'oxyde comme un ligand de type X isolé. Les supports de silice sont terminés par

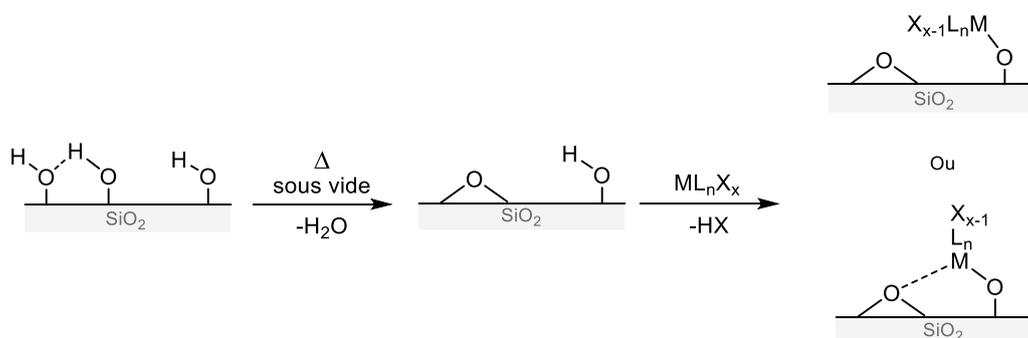
les fonctionnalités Si–O–Si, Si–OH. Il peut y avoir formation de différentes espèces (monopodale, bipodale ou encore tripodale) lors du greffage du précurseur métallique. (Figure 1. 16)



**Figure 1. 16.** Espèces pouvant être obtenues en fonction du support.

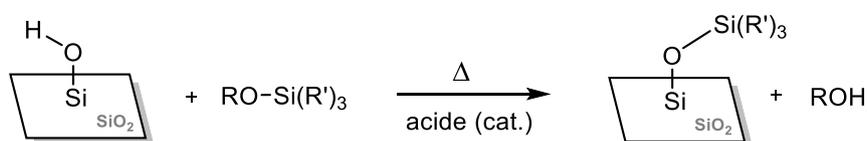
Le traitement thermique, sous vide ou sous flux d'un gaz inerte, élimine l'eau adsorbée et condense les sites Si–OH de proximité pour former de l'eau et un Si–O–Si sur la surface de l'oxyde. Ce procédé réduit la densité globale de groupes Si–OH qui peuvent être fonctionnalisés en surface, ainsi que le nombre de sites catalytiques que l'on pourra ultérieurement greffer. En revanche, la réaction de ces Si–OH isolés avec des précurseurs moléculaires (complexes ou complexes fonctionnalisés) donne des espèces de surface bien définies.

Des complexes métalliques de type  $L_nMX_x$  peuvent ainsi réagir avec les Si–OH pour former des espèces du type Si–O– $ML_nX_{x-1}$  avec libération de HX. Si–O– $ML_nX_{x-1}$  peut également interagir ou réagir avec des sites adjacents Si–O–Si ou acides de Lewis (Schéma 1. 18).



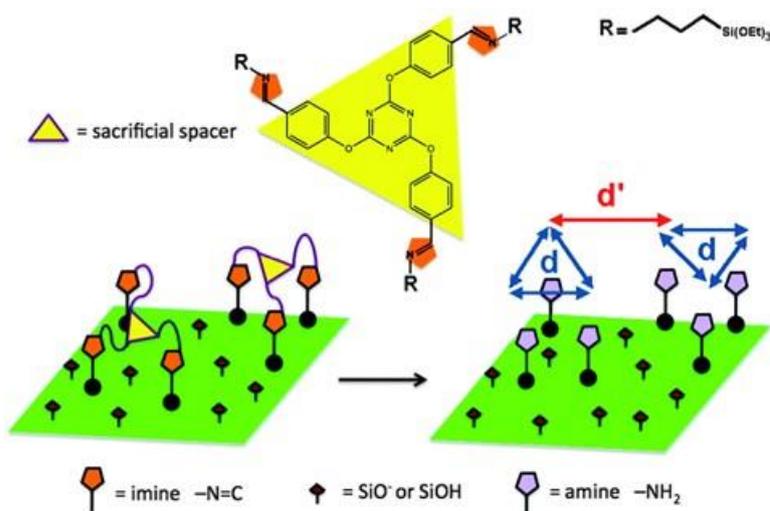
**Schéma 1. 18.** Immobilisation de complexes métalliques sur silice par la chimie organométallique de surface.

Cependant les synthèses de type « COMS » sont plutôt réservées aux métaux dits « précoces » ou oxophiles pour lesquels la liaison métal-O-Support (Si, Al, Ti...) est forte. Dans le cas de métaux tels que l'iridium, le ruthénium ou le palladium qui sont peu oxophiles, un ligand fonctionnalisé assurera le lien métal-support solide. Cela implique généralement l'utilisation de précurseurs silylés comportant des groupements alcoxysilanes, comme par exemple les précurseurs organotrialkoxysilanes  $\text{RSi}(\text{OR}')_3$ , qui réagissent avec les groupements hydroxyles de surface pour former des liaisons Si-O-Si. Cette réaction est accompagnée de la libération d'une molécule d'alcool (Schéma 1. 19).



**Schéma 1. 19.** Greffage post-synthétique d'un précurseur organotrialkoxysilane sur les groupements silanols d'une surface de silice.

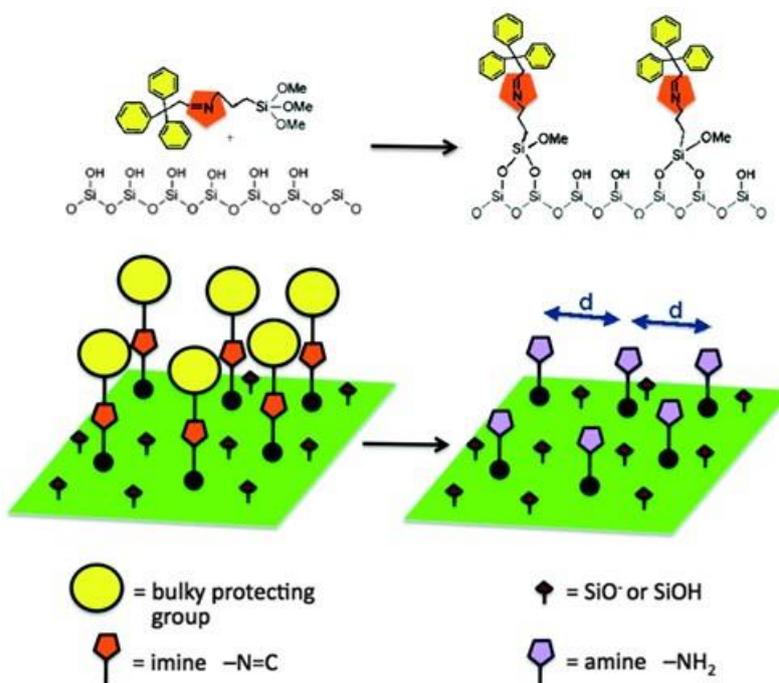
Des alternatives au traitement thermique ont été développées pour pouvoir générer des sites isolés en surface de la silice.<sup>138</sup> L'une des stratégies consiste à préparer une plateforme moléculaire (espaceur sacrificiel ou « sacrificial spacer » sur la Figure 1. 17) contenant deux ou trois fonctions à greffer maintenues à une distance définie les unes des autres. La plateforme est ensuite retirée par traitement chimique, laissant les fonctions espacées. Cette approche est dérivée de la technique dite d'impression moléculaire qui a été largement développée dans le domaine des polymères.<sup>139, 140, 141, 142</sup>



**Figure 1. 17.** Utilisation d'une plate-forme (en jaune) pour contrôler la distance entre les fonctions amines greffées, selon le principe de l'empreinte.<sup>143, 144, 145</sup>

Deux autres approches ont également été développées :

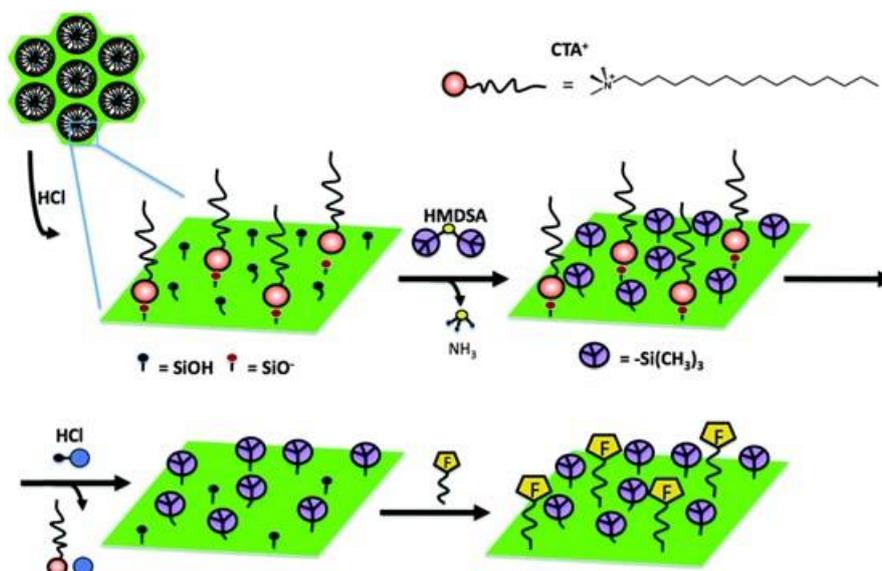
- Soit par contrôle stérique, en utilisant des motifs volumineux qui éloignent les fonctions à greffer. Ces motifs encombrants sont ensuite retirés par traitement chimique (Figure 1. 18).<sup>146, 147</sup>



**Figure 1. 18.** Méthode de protection-déprotection utilisant un groupe protecteur volumineux.<sup>148</sup>

-Soit en choisissant comme motif moléculaire une molécule chargée qui est répartie de manière homogène à la surface du solide (répulsion électrostatique), puis en greffant la

molécule souhaitée dans l'espace restant (Figure 1. 19).<sup>149, 150, 151</sup> Cette dernière approche, bien que plus compliquée d'un point de vue synthétique, est polyvalente et peut être adaptée pour synthétiser des matériaux multifonctionnels.



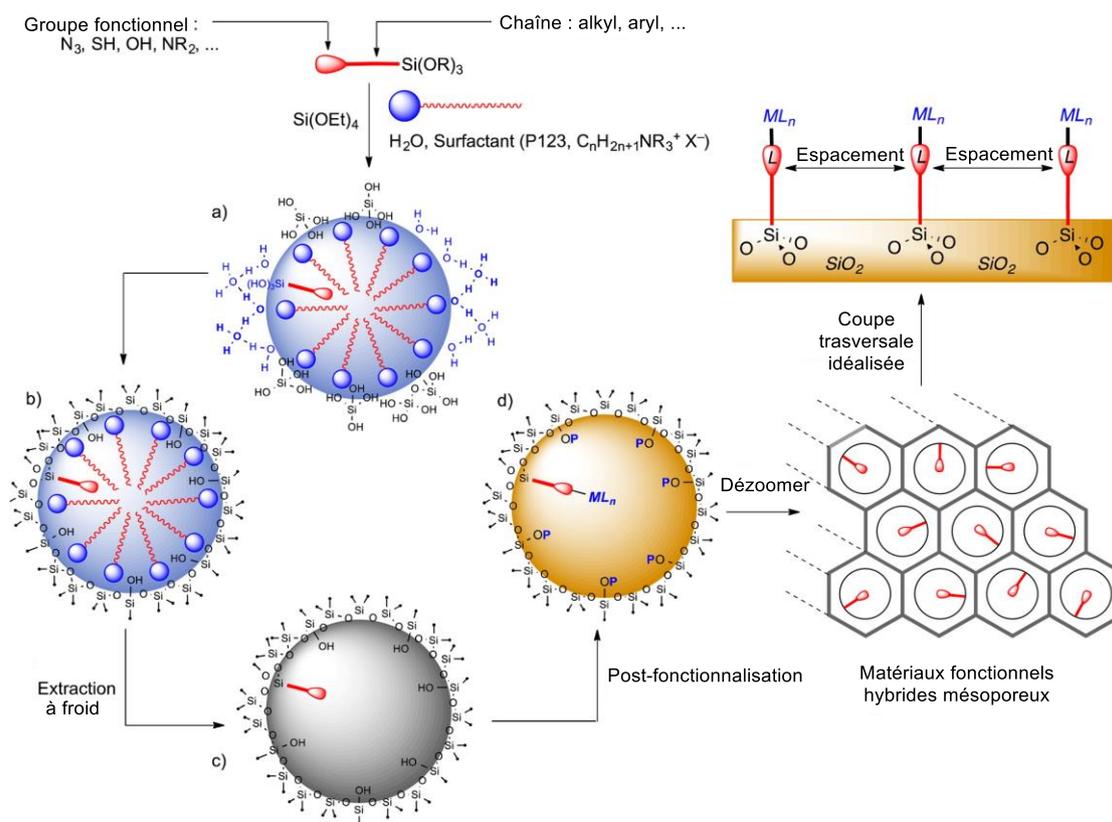
**Figure 1. 19.** Technique de motif au pochoir moléculaire conçue pour une distribution homogène de deux fonctions : la fonction F est isolée par des groupements hydrophobes (TMS = triméthylsilyl).<sup>149, 150, 152</sup>

Ces stratégies ne permettent cependant pas de contrôler le taux de greffage, car il n'est pas lié à la quantité de précurseur introduit et la distribution peut être hétérogène. Sur silice mésoporeuse par exemple, la densité de groupements greffés est plus importante à l'entrée des pores du support.<sup>153</sup> De plus, des groupements silanols résiduels restent présents après greffage et peuvent nuire aux réactions catalytiques sensibles aux fonctions hydroxyles.<sup>154</sup>

#### 4.3.3.2 Fonctionnalisation in-situ (synthèse directe)

Dans cette approche, le réseau silicique est préparé à partir d'un précurseur tétraalcoxysilane ( $\text{Si}(\text{OR})_4$ ) et d'un précurseur organosilane, le plus souvent des organotrialcoxysilanes ( $\text{R}'\text{Si}(\text{OR})_3$ ). Ces précurseurs subissent des réactions d'hydrolyse et de condensation simultanées (on parle dans ce cas de co-hydrolyse et co-condensation). Il est à

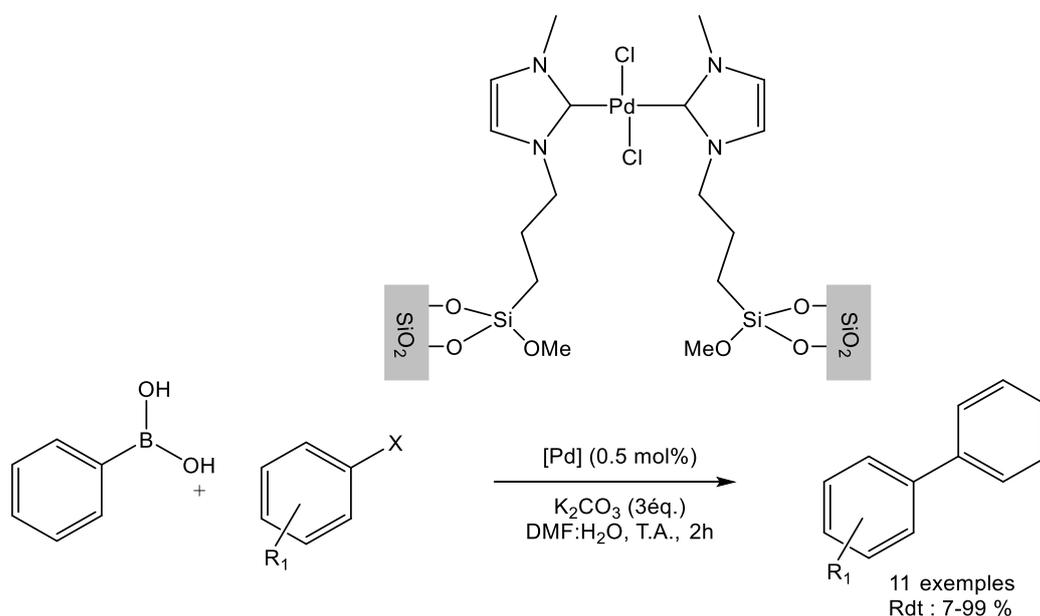
noter que les fragments organiques ne sont pas forcément distribués de façon homogène au sein du matériau final. En revanche, l'introduction d'un tensioactif adapté lors du procédé sol-gel pour obtenir des charpentes siliciques à porosité contrôlée peut lui permettre d'interagir avec le groupement organique du précurseur organosilane et permettre son incorporation régulière à la surface des pores du matériau final. Cependant la quantité de groupements organiques doit être maîtrisée afin de garder un matériau structuré. En effet, plus la teneur en organosilane est importante, moins l'organisation du matériau est aisée. Il existe en fait une limite maximale d'incorporation des organosilanes dans le support car la chaîne organique du précurseur interagit avec les micelles du tensioactif et peut les déstabiliser au-delà d'une certaine concentration. Les tensioactifs et l'organosilane en excès sont ensuite extraits à faible température (par lavage) afin de ne pas dégrader la fonction organique introduite dans la structure de la charpente silicique (Figure 1. 20).



**Figure 1. 20.** Formation modélisée de matériaux organo-silices hybrides mésostructurés (a- auto-assemblage ; b- matériau condensé avec surfactant ; c- matériau condensé sans surfactant ; d- matériau passivé)

Le choix d'une procédure pour l'immobilisation d'un catalyseur homogène sur silice dépend essentiellement de sa stabilité aux conditions réactionnelles de greffage mais également des applications catalytiques ultérieures.

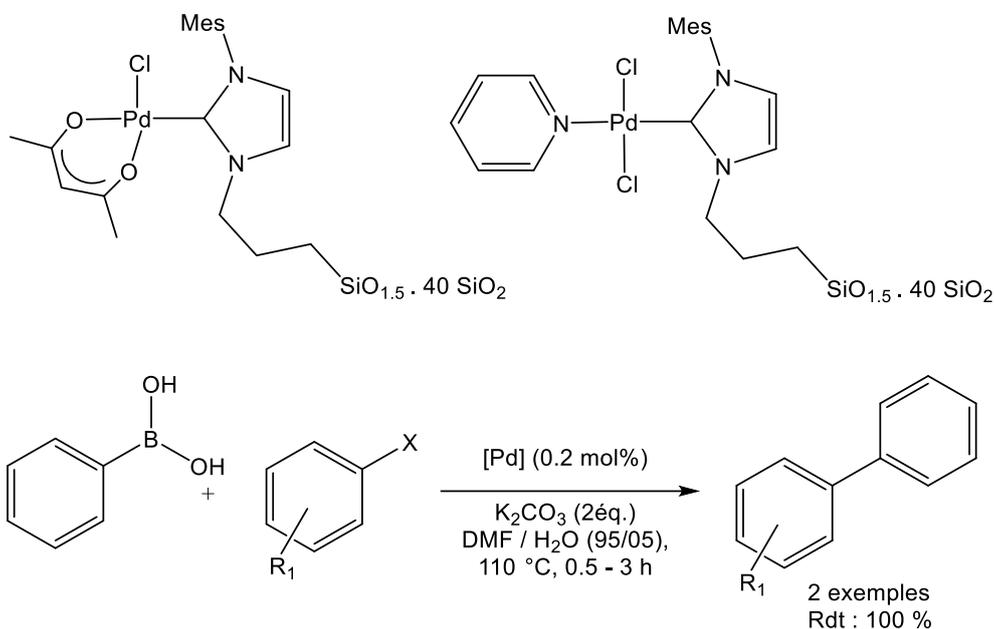
Lee *et al.* ont publié des travaux rapportant le greffage sur silice de complexes Pd-NHC silylés. L'activité catalytique a été évaluée dans la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura (Schéma 1. 20).<sup>155</sup> Le complexe a permis la transformation de 11 substrats différents avec des rendements allant de 7 à 99 %, avec une charge catalytique de 0.5 mol%. Des tests de recyclage à conversion complète ont été effectués, cependant la nature de l'espèce catalytique (homogène ou hétérogène) n'a pas été déterminée.



**Schéma 1. 20.** Complexe de palladium développé par Lee *et al.* pour la réaction de Suzuki-Miyaura.

Borja *et al.* ont rapporté la synthèse d'un matériaux hybride greffé avec un complexe de palladium silylé (Schéma 1. 21)<sup>156</sup> et préparé par synthèse directe via le procédé sol-gel en présence de TEOS. Le matériau a ensuite été évalué en catalyse de couplage de Suzuki et un TON de 500 a été mesuré avec une charge catalytique de 0.2 mol%. Les essais de recyclage ont montré qu'une conversion complète pouvait être maintenue à chaque cycle (5 cycles), sous réserve d'augmenter le temps de réaction à chaque cycle, ce qui démontre une baisse d'activité du catalyseur. Cela a été confirmé par des analyses HR-TEM, dont les images

montrent la formation de nanoparticules après chaque utilisation. De plus, des tests de filtration à chaud suivis par des analyses ICP-MS indiquent que la catalyse est faite par le palladium en solution (décroché du support) avec une quantité comprise entre 7 et 23 ppm.

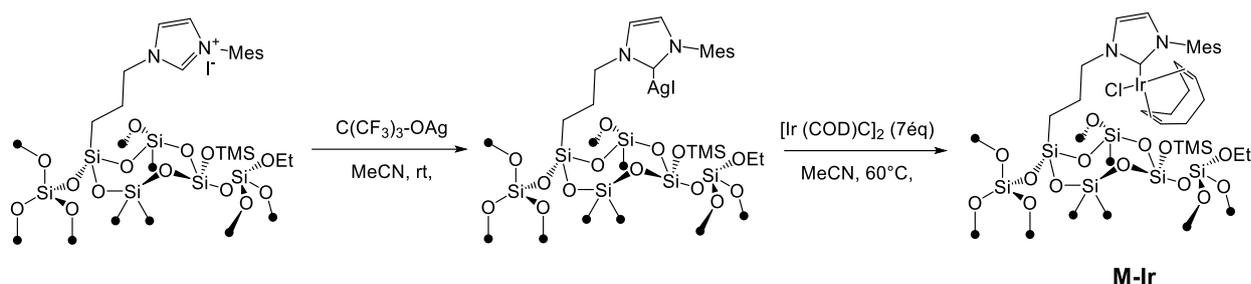


**Schéma 1. 21.** Complexes de palladium développés par Borja *et al.* pour la réaction de Suzuki-Miyaura.

## 5 Effets de surface et de structure

Au-delà de l'intérêt lié au recyclage, des effets de surface et de structure liés aux matériaux et à sa composition chimique ont également été observés ou suspectés.

C. Thieuleux *et al.*,<sup>157</sup> par exemple, ont rapporté la préparation des matériaux catalytiques M-Ir à partir d'un matériau plateforme à base de la silice contenant des fonctionnalités iodopropyles. Ces fonctionnalités iodopropyles ont été transformées en groupements imidazoliums puis en complexes carbènes N-hétérocycliques d'argent (I). Les complexes d'iridium ont ensuite été formés par transmétallation en utilisant le précurseur  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  (Schéma 1. 22).



**Schéma 1. 22.** Complexe d'iridium développé par C. Thieuleux *et al.* pour la réaction d'hydrogénation d'alcènes.

Les performances catalytiques du matériau M-Ir et de ses homologues moléculaires neutre  $[\text{IrCl}(\text{COD})(\text{MesImPr})]$  et cationique  $[\text{Ir}(\text{COD})(\text{MesImPr})]\text{BF}_4$  (en solution) ont été testés en réaction d'hydrogénation du trans-stilbène dans des conditions douces (0,1 mol% de catalyseur, 3 bar de  $\text{H}_2$ ,  $T = 40^\circ\text{C}$ ). Le matériau M-Ir a montré une activité 50 fois supérieure à celle du complexe neutre  $[\text{IrCl}(\text{MesImPr})(\text{COD})]$  et 15 à 20 fois supérieure à celle du complexe cationique  $[\text{Ir}(\text{MesImPr})(\text{COD})]\text{BF}_4$ . Le TOF calculé après 5 h de réaction pour M-Ir est de  $38\text{ h}^{-1}$ , et d'environ  $1,8\text{ h}^{-1}$  et  $0,75\text{ h}^{-1}$  pour  $[\text{IrCl}(\text{MesImPr})(\text{COD})]$  et  $[\text{Ir}(\text{MesImPr})(\text{COD})]\text{BF}_4$ , respectivement (Figure 1. 21). Ces résultats suggèrent que l'amélioration significative de l'activité catalytique du matériau M-Ir par rapport aux homologues homogènes serait due à la dispersion (espacement) des complexes d'Ir sur le support qui neutralise les processus de désactivation bimoléculaire, mais aussi à l'activation plus rapide du pré-catalyseur en catalyseur et à la stabilisation des espèces actives par les oxydes de surface du matériau. (Figure 1. 21)

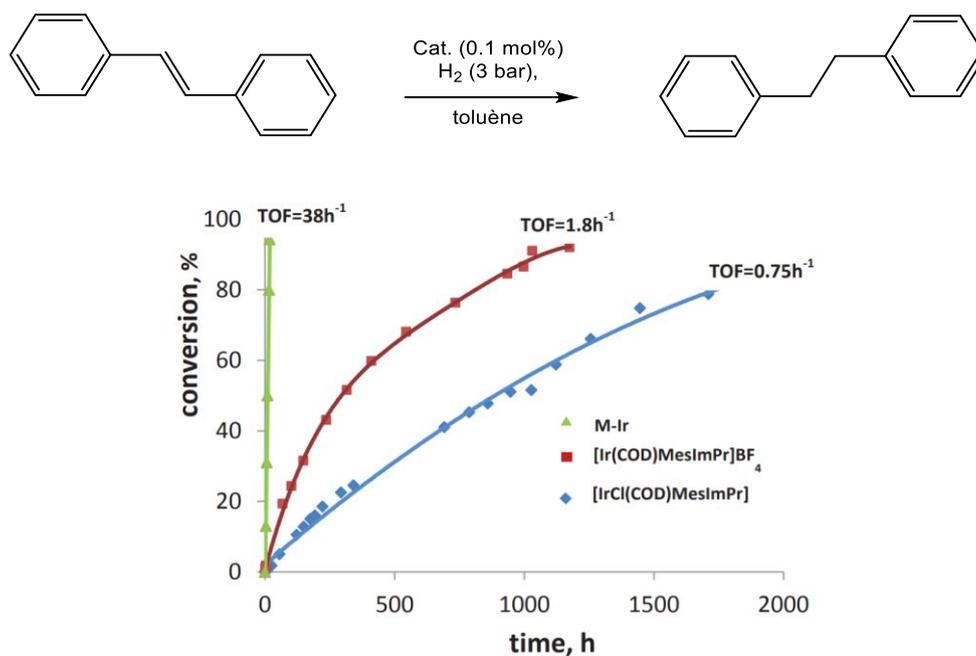
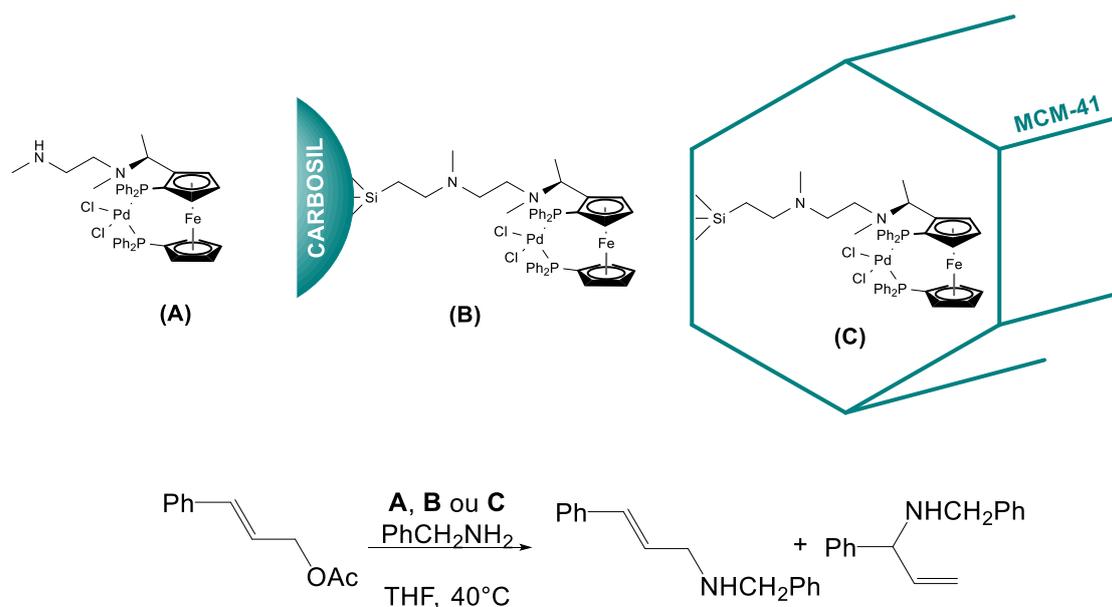


Figure 1. 21. Hydrogénation du trans-stilbène.

Des effets liés au confinement des catalyseurs (contraintes stériques exercées par le mur de silice à l'intérieur des pores) sur leur activité ou sélectivité ont également été rapportés dans la bibliographie.<sup>10</sup> Ainsi, Thomas *et al.*<sup>158</sup> se sont intéressés à l'amination allylique de l'acétate de cinnamyle avec le catalyseur de palladium **C** (Schéma 1. 23) immobilisé sur les parois internes d'une silice MCM-41 mésoporeuse. Ils ont observé que ce catalyseur (**C**) présentait des propriétés catalytiques supérieures à celles du catalyseur **B** (immobilisé sur Carbosil, une silice non poreuse de grande surface) et celles du catalyseur homogène **A**.



Catalyseur	Conv (%)	Chaîne linéaire (%)	Ramifié (%)	e.e. (%)
(A)	76	>99	-	-
(B)	98	98	2	43
(C)	>99	49	51	>99

**Schéma 1. 23.** Amination allylique de l'acétate de cinnamyle.

Le catalyseur **C** a montré un degré de régiosélectivité pour le produit ramifié souhaitable (51%) et une énantiosélectivité extrêmement élevée, supérieure à 99% ee, alors que le catalyseur immobilisé sur Carbosil (**B**) a donné le produit ramifié avec un rendement de seulement 2% et 43% d' ee. Dans le cas du catalyseur homogène **A**, la réaction a conduit uniquement au produit à chaîne linéaire (Schéma 1. 23).

## 6 Conclusion et état de l'art du projet

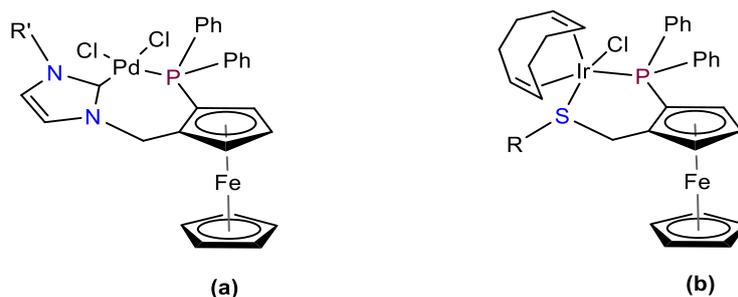
Le greffage de catalyseurs sur support solide est une stratégie séduisante pour permettre le recyclage de ces espèces onéreuses mais également pour ouvrir la voie vers des procédés en continu dont la transposition à l'échelle industrielle est plus aisée.

J. G. De Vries *et al.*<sup>159</sup> soulignent cependant que l'immobilisation de catalyseurs sur une surface solide n'a pas d'intérêt industriel immédiat dans la mesure où ces matériaux sont délicats à synthétiser (nombreuses étapes de synthèse), chers à produire, et peu stables

(lixiviation, formations de nanoparticules...). Il y a là des freins évidents à leur développement. Cependant, comme nous avons pu le rapporter, dans certains cas, le greffage permet une stabilisation des espèces catalytiques et accroît même l'activité et la sélectivité des catalyseurs. Une meilleure compréhension des interactions catalyseur-surface et des effets de dispersion ou de confinement des catalyseurs permettront de lever les freins à leur développement.

Parmi les différents supports possibles, les silices sont un matériau dont les procédés de synthèse permettent une modularité contrôlée de différentes propriétés structurales : densité de surface des groupements silanols, surface spécifique, taille (nanoparticule à microparticule), taille des pores pour les silices poreuses. C'est également un support relativement inerte, résistant aux solvants et à la température.

Nous nous proposons dans cette thèse de greffer des catalyseurs développés dans l'équipe sur différentes silices et d'étudier l'influence du greffage sur leur activité et leur sélectivité. Il s'agit de catalyseurs d'iridium à ligands P,S ferrocéniques ayant démontré d'excellentes activités et sélectivités en hydrogénation asymétrique de cétones et d'alcènes, ainsi que d'un catalyseur de palladium à ligand NHC,P ferrocénique développé pour la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique. (Figure 1. 22)



**Figure 1. 22.** (a) complexe de palladium à ligand NHC/phosphine ; (b) complexe d'iridium à ligand thioéther/phosphine.

Nous aborderons dans ce manuscrit les différentes stratégies de fonctionnalisation des ligands afin de permettre leur greffage sur support solide ainsi que leur caractérisation. La préparation des silices mésoporeuses de type SBA-15, le greffage des catalyseurs en leur

surface et la caractérisation de ces supports sera présentée. Enfin nous comparerons les activités et sélectivité des catalyseurs lors des réactions en milieu homogène (catalyseur libre) et hétérogène (catalyseur supporté).

## 7 Références bibliographiques

- (1) Anastas, P.; Eghbali, N. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39 (1), 301–312.
- (2) Tabanelli, T.; Cespi, D.; Cucciniello, R. *Catalysts* **2021**, 11 (2), 225.
- (3) Cespi, D.; Esposito, I.; Cucciniello, R.; Anastas, P. T. *Curr. Res. Green Sustain. Chem.* **2020**, 3, 100028.
- (4) Fasolini, A.; Cespi, D.; Tabanelli, T.; Cucciniello, R.; Cavani, F. *Catalysts* **2019**, 9 (9), 722.
- (5) Bellè, A.; Tabanelli, T.; Fiorani, G.; Perosa, A.; Cavani, F.; Selva, M. *ChemSusChem* **2019**, 12 (14), 3343–3354.
- (6) Vos, D. D.; Vankelecom, I. F. J.; Jacobs, P. A. *Chiral Catalyst Immobilization and Recycling*; John Wiley & Sons, 2008.
- (7) Früchtel, J. S.; Jung, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35 (1), 17–42.
- (8) Zabeti, M.; Wan Daud, W. M. A.; Aroua, M. K. *Fuel Process. Technol.* **2009**, 90 (6), 770–777.
- (9) Mateo, C.; Palomo, J. M.; Fernandez-Lorente, G.; Guisan, J. M.; Fernandez-Lafuente, R. *Enzyme Microb. Technol.* **2007**, 40 (6), 1451–1463.
- (10) Grommet, A. B.; Feller, M.; Klajn, R. *Nat. Nanotechnol.* **2020**, 15 (4), 256–271.
- (11) Sherrington, D. C.; Kybett, A. P. *Supported Catalysts and Their Applications*; Royal Society of Chemistry, 2007.
- (12) Scott, S. L. *ACS Catal.* **2018**, 8 (9), 8597–8599.
- (13) Altava, B.; Isabel Burguete, M.; García-Verdugo, E.; V. Luis, S. *Chem. Soc. Rev.* **2018**, 47 (8), 2722–2771.
- (14) Mayr, M.; Wang, D.; Kröll, R.; Schuler, N.; Prühs, S.; Fürstner, A.; Buchmeiser, M. R. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347 (2–3), 484–492.
- (15) Lu, J.; Toy, P. H. *Chem. Rev.* **2009**, 109 (2), 815–838.
- (16) Sherrington, D. C. *Chem. Commun.* **1998**, 0 (21), 2275–2286.
- (17) Arshady, R.; Ledwith, A. *React. Polym. Ion Exch. Sorbents* **1983**, 1 (3), 159–174.
- (18) Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85 (14), 2149–2154.
- (19) McNamara, C. A.; Dixon, M. J.; Bradley, M. *Chem. Rev.* **2002**, 102 (10), 3275–3300.
- (20) Fan, Q.-H.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Chem. Rev.* **2002**, 102 (10), 3385–3466.
- (21) Thomas, G. L.; Böhner, C.; Ladlow, M.; Spring, D. R. *Tetrahedron* **2005**, 61 (51), 12153–12159.
- (22) Haag, R.; Roller, S. Polymeric Supports for the Immobilisation of Catalysts. In *Immobilized Catalysts: Solid Phases, Immobilization and Applications*; Kirschning, A., Ed.; Topics in Current Chemistry; Springer: Berlin, Heidelberg, 2004; pp 1–42.
- (23) Uozumi, Y.; Matsuura, Y.; Arakawa, T.; Yamada, Y. M. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48 (15), 2708–2710.
- (24) A. Smith, C.; Brandi, F.; Al-Naji, M.; Guterman, R. *RSC Adv.* **2021**, 11 (26), 15835–15840.
- (25) Gelbard, G. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, 44 (23), 8468–8498.
- (26) Harmer, M. A.; Sun, Q. *Appl. Catal. Gen.* **2001**, 221 (1), 45–62.
- (27) Passaniti, P.; Ceroni, P.; Balzani, V.; Lukin, O.; Yoneva, A.; Vögtle, F. *Chem. Weinh. Bergstr. Ger.* **2006**, 12, 5685–5690.
- (28) Barbaro, P.; Liguori, F. *Chem. Rev.* **2009**, 109 (2), 515–529.
- (29) Barbaro, P.; Bianchini, C.; Giambastiani, G.; Oberhauser, W.; Bonzi, L. M.; Rossi, F.; Dal Santo, V. **2020**.

- (30) Liguori, F.; Moreno-Marrodan, C.; Barbaro, P. *Chin. J. Catal.* **2015**, *36* (8), 1157–1169.
- (31) Selke, R.; Čapka, M. *J. Mol. Catal.* **1990**, *63* (3), 319–334.
- (32) Selke, R.; Häupke, K.; Krause, H. W. *J. Mol. Catal.* **1989**, *56* (1), 315–328.
- (33) Selke, R.; Pracejus, H. *J. Mol. Catal.* **1986**, *37* (2), 213–225.
- (34) Selke, R. *J. Mol. Catal.* **1986**, *37* (2), 227–234.
- (35) Brunner, H.; Bielmeier, E.; Wiehl, J. *J. Organomet. Chem.* **1990**, *384* (1), 223–241.
- (36) Lu, J.; Toy, P. H. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (2), 815–838.
- (37) Bayer, E.; Mutter, M. *Nature* **1972**, *237* (5357), 512–513.
- (38) Mutter, M.; Hagenmaier, H.; Bayer, E. *Angew. Chem. Int. Ed Engl.* **1971**, *10* (11), 811–812.
- (39) Bergbreiter, D. E.; Sung, S. D. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348* (12–13), 1352–1366.
- (40) Toy, P. H.; Janda, K. D. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33* (8), 546–554.
- (41) Chen, J.; Yang, G.; Zhang, H.; Chen, Z. *React. Funct. Polym.* **2006**, *66* (12), 1434–1451.
- (42) Bergbreiter, D. E. *ACS Macro Lett.* **2014**, *3* (3), 260–265.
- (43) Haag, R.; Roller, S. Polymeric Supports for the Immobilisation of Catalysts. In *Immobilized Catalysts: Solid Phases, Immobilization and Applications*; Kirschning, A., Ed.; Topics in Current Chemistry; Springer: Berlin, Heidelberg, 2004; pp 1–42.
- (44) Piermatti, O.; Abu-Reziq, R.; Vaccaro, L. Strategies to Immobilized Catalysts. In *Catalyst Immobilization*; John Wiley & Sons, Ltd, 2020; pp 1–22.
- (45) Gravert, D. J.; Janda, K. D. *Chem. Rev.* **1997**, *97* (2), 489–510.
- (46) Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Puglisi, A.; Celentano, G. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344* (5), 533–542.
- (47) Annunziata, R.; Benaglia, M.; Cinquini, M.; Cozzi, F.; Tocco, G. *Org. Lett.* **2000**, *2* (12), 1737–1739.
- (48) Varray, S.; Lazaro, R.; Martinez, J.; Lamaty, F. *Organometallics* **2003**, *22* (12), 2426–2435.
- (49) Reger, T. S.; Janda, K. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122* (29), 6929–6934.
- (50) Gruttadauria, M.; Giacalone, F. *Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis: Advanced Materials, Techniques, and Applications*; John Wiley & Sons, 2011.
- (51) Luo, F.-T.; Xue, C.; Ko, S.-L.; Shao, Y.-D.; Wu, C.-J.; Kuo, Y.-M. *Tetrahedron* **2005**, *61* (25), 6040–6045.
- (52) Fan, Q.-H.; Deng, G.-J.; Lin, C.-C.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron Asymmetry* **2001**, *12* (8), 1241–1247.
- (53) Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P. *Macromolecules* **1986**, *19* (9), 2466–2468.
- (54) Bosman, A. W.; Janssen, H. M.; Meijer, E. W. *Chem. Rev.* **1999**, *99* (7), 1665–1688.
- (55) Astruc, D.; Chardac, F. *Chem. Rev.* **2001**, *101* (9), 2991–3024.
- (56) Hecht, S.; Fréchet, J. M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40* (1), 74–91.
- (57) Svenson, S.; Tomalia, D. A. *Adv. Drug Deliv. Rev.* **2012**, *64*, 102–115.
- (58) Boas, U.; Christensen, J. B.; Heegaard, P. M. H. *Dendrimers in Medicine and Biotechnology: New Molecular Tools*; Royal Society of Chemistry, 2006.
- (59) Wang, D.; Astruc, D. *Coord. Chem. Rev.* **2013**, *257* (15), 2317–2334.
- (60) Brunner, H. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *500* (1), 39–46.
- (61) Lang, H.; May, R. A.; Iversen, B. L.; Chandler, B. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (48), 14832–14836.
- (62) Caminade, A.-M.; Ouali, A.; Laurent, R.; Turrin, C.-O.; Majoral, J.-P. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44* (12), 3890–3899.

- (63) Turrin, C.-O.; Manoury, E.; Caminade, A.-M. *Molecules* **2020**, *25* (3), 447.
- (64) Ma, B.; Miao, T.; Sun, Y.; He, Y.; Liu, J.; Feng, Y.; Chen, H.; Fan, Q.-H. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20* (32), 9969–9978.
- (65) Routaboul, L.; Vincendeau, S.; Turrin, C.-O.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P.; Daran, J.-C.; Manoury, E. *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692* (5), 1064–1073.
- (66) Sorella, G. L.; Strukul, G.; Scarso, A. *Green Chem.* **2015**, *17* (2), 644–683.
- (67) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Cortes-Clerget, M. *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24* (26), 6672–6695.
- (68) Zhang, X.; Cardozo Perez, A. F.; Chen, S.; Zhang, W.; Julcour-Lebigue, C.; Lansalot, M.; Blanco, J.-F.; Gayet, F.; Delmas, H.; Charleux, B.; Manoury, E.; D’Agosto, F.; Poli, R. *Chem. – Eur. J.* **2014**, *20* (47), 15505–15517.
- (69) Cardozo, A. F.; Julcour, C.; Barthe, L.; Blanco, J.-F.; Chen, S.; Gayet, F.; Manoury, E.; Zhang, X.; Lansalot, M.; Charleux, B.; D’Agosto, F.; Poli, R.; Delmas, H. *J. Catal.* **2015**, *324*, 1–8.
- (70) Chen, S.; Manoury, E.; Gayet, F.; Poli, R. *Polymers* **2016**, *8* (2), 26.
- (71) Joumaa, A.; Chen, S.; Vincendeau, S.; Gayet, F.; Poli, R.; Manoury, E. *Mol. Catal.* **2017**, *438*, 267–271.
- (72) Lobry, E.; Cardozo, A. F.; Barthe, L.; Blanco, J.-F.; Delmas, H.; Chen, S.; Gayet, F.; Zhang, X.; Lansalot, M.; D’Agosto, F.; Poli, R.; Manoury, E.; Julcour, C. *J. Catal.* **2016**, *342*, 164–172.
- (73) Chen, S.; Gayet, F.; Manoury, E.; Joumaa, A.; Lansalot, M.; D’Agosto, F.; Poli, R. *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22* (18), 6302–6313.
- (74) Joumaa, A.; Gayet, F.; Garcia-Suarez, E. J.; Himmelstrup, J.; Riisager, A.; Poli, R.; Manoury, E. *Polymers* **2020**, *12* (5), 1107.
- (75) Wang, H.; Vendrame, L.; Fliedel, C.; Chen, S.; Manoury, E.; Zhang, X.; D’Agosto, F.; Lansalot, M.; Poli, R. *Macromolecules* **2020**, *53* (6), 2198–2208.
- (76) Wang, H.; Vendrame, L.; Fliedel, C.; Chen, S.; Gayet, F.; D’Agosto, F.; Lansalot, M.; Manoury, E.; Poli, R. *Chem. – Eur. J.* **2021**, *27* (16), 5205–5214.
- (77) Wang, H.; Fiore, A. M.; Fliedel, C.; Manoury, E.; Philippot, K.; Dell’Anna, M. M.; Mastroilli, P.; Poli, R. *Nanoscale Adv.* **2021**, *3* (9), 2554–2566.
- (78) Wang, H.; Vendrame, L.; Fliedel, C.; Chen, S.; Gayet, F.; D’Agosto, F.; Lansalot, M.; Manoury, E.; Poli, R. *Chem. – Eur. J.* **2021**, *27* (16), 5205–5214.
- (79) Schaetz, A.; Zeltner, M.; Stark, W. J. *ACS Catal.* **2012**, *2* (6), 1267–1284.
- (80) RPGR2019\_Nishina\_Yuta\_275.Pdf.
- (81) Davies, I. W.; Matty, L.; Hughes, D. L.; Reider, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123* (41), 10139–10140.
- (82) Sarkar, S.; Bekyarova, E.; Niyogi, S.; Haddon, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (10), 3324–3327.
- (83) Hudhomme, P. *Comptes Rendus Chim.* **2006**, *9* (7), 881–891.
- (84) R. Wilson, S.; Wu, Y. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1993**, *0* (9), 784–786.
- (85) Da Ros, T.; Prato, M.; Carano, M.; Ceroni, P.; Paolucci, F.; Roffia, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120* (45), 11645–11648.
- (86) Martín, N.; Altable, M.; Filippone, S.; Martín-Domenech, A.; Echegoyen, L.; Cardona, C. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45* (1), 110–114.
- (87) Liu, L.-H.; Lerner, M. M.; Yan, M. *Nano Lett.* **2010**, *10* (9), 3754–3756.
- (88) Allongue, P.; Delamar, M.; Desbat, B.; Fagebaume, O.; Hitmi, R.; Pinson, J.; Savéant, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119* (1), 201–207.

- (89) Bourdillon, C.; Delamar, M.; Demaille, C.; Hitmi, R.; Moiroux, J.; Pinson, J. *J. Electroanal. Chem.* **1992**, *336* (1), 113–123.
- (90) S. Coleman, K. *Annu. Rep. Sect. Inorg. Chem.* **2008**, *104* (0), 379–393.
- (91) Lee, Y.-S. *J. Fluor. Chem.* **2007**, *128* (4), 392–403.
- (92) Chakraborty, S.; Guo, W.; Hauge, R. H.; Billups, W. E. *Chem. Mater.* **2008**, *20* (9), 3134–3136.
- (93) Hassner, A. *Acc. Chem. Res.* **1971**, *4* (1), 9–16.
- (94) Anando Devadoss and Christopher E. D. Chidsey. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 17, 5370–5371.
- (95) Sabater, S.; Mata, J. A.; Peris, E. *ACS Catal.* **2014**, *4* (6), 2038–2047.
- (96) *Chem. Rev.* **2012**, *112* (2), 673–674.
- (97) MacGillivray, L. R. *Metal-Organic Frameworks: Design and Application*; John Wiley & Sons, **2010**.
- (98) García, H.; Navalón, S. *Metal-Organic Frameworks: Applications in Separations and Catalysis*; John Wiley & Sons, **2018**.
- (99) Howarth, A. J.; Liu, Y.; Li, P.; Li, Z.; Wang, T. C.; Hupp, J. T.; Farha, O. K. *Nat. Rev. Mater.* **2016**, *1* (3), 1–15.
- (100) Kaskel, S. *The Chemistry of Metal-Organic Frameworks, 2 Volume Set: Synthesis, Characterization, and Applications*; John Wiley & Sons, **2016**.
- (101) Xamena, F. X. L. i; Gascon (Profesor), J. *Metal Organic Frameworks as Heterogeneous Catalysts*; Royal Society of Chemistry, **2013**.
- (102) H. Chughtai, A.; Ahmad, N.; A. Younus, H.; Laypkov, A.; Verpoort, F. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44* (19), 6804–6849.
- (103) Fang, X.; Shang, Q.; Wang, Y.; Jiao, L.; Yao, T.; Li, Y.; Zhang, Q.; Luo, Y.; Jiang, H.-L. *Adv. Mater.* **2018**, *30* (7), 1705112.
- (104) Wu, C.-D.; Zhao, M. *Adv. Mater.* **2017**, *29* (14), 1605446.
- (105) Zhu, L.; Liu, X.-Q.; Jiang, H.-L.; Sun, L.-B. *Chem. Rev.* **2017**, *117* (12), 8129–8176.
- (106) A. Goetjen, T.; Liu, J.; Wu, Y.; Sui, J.; Zhang, X.; T. Hupp, J.; K. Farha, O. *Chem. Commun.* **2020**, *56* (72), 10409–10418.
- (107) Li, B.; Ju, Z.; Zhou, M.; Su, K.; Yuan, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58* (23), 7687–7691.
- (108) Ma, L.; Falkowski, J. M.; Abney, C.; Lin, W. *Nat. Chem.* **2010**, *2* (10), 838–846.
- (109) Rascón, F.; Wischert, R.; Copéret, C. *Chem. Sci.* **2011**, *2* (8), 1449–1456.
- (110) Zhuravlev, L. T. *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.* **2000**, *173* (1), 1–38.
- (111) Bolis, V.; Busco, C.; Aina, V.; Morterra, C.; Ugliengo, P. *J. Phys. Chem. C* **2008**, *112* (43), 16879–16892.
- (112) Harris, J. R.; Rossington, D. R. *J. Am. Ceram. Soc.* **1968**, *51* (9), 511–518.
- (113) Wagner, E.; Brünner, H. *Angew. Chem.* **1960**, *72* (19–20), 744–750.
- (114) Zhao, D.; Feng, J.; Huo, Q.; Melosh, N.; Fredrickson, G. H.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D. *Science* **1998**, *279* (5350), 548–552.
- (115) Beck, J. S.; Vartuli, J. C.; Roth, W. J.; Leonowicz, M. E.; Kresge, C. T.; Schmitt, K. D.; Chu, C. T. W.; Olson, D. H.; Sheppard, E. W.; McCullen, S. B.; Higgins, J. B.; Schlenker, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114* (27), 10834–10843.
- (116) Kresge, C. T.; Leonowicz, M. E.; Roth, W. J.; Vartuli, J. C.; Beck, J. S. *Nature* **1992**, *359* (6397), 710–712.
- (117) Brinker, C. J.; Scherer, G. W. *Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing*; Academic Press, **2013**.

- (118) Douroumis, D.; Onyesom, I.; Maniruzzaman, M.; Mitchell, J. *Crit. Rev. Biotechnol.* **2013**, *33* (3), 229–245.
- (119) Zhou, Y.; Quan, G.; Wu, Q.; Zhang, X.; Niu, B.; Wu, B.; Huang, Y.; Pan, X.; Wu, C. *Acta Pharm. Sin. B* **2018**, *8* (2), 165–177.
- (120) G. Croissant, J.; Cattoën, X.; Man, M. W. C.; Durand, J.-O.; M. Khashab, N. *Nanoscale* **2015**, *7* (48), 20318–20334.
- (121) Tang, F.; Li, L.; Chen, D. *Adv. Mater.* **2012**, *24* (12), 1504–1534.
- (122) Fujiwara, M.; Shiokawa, K.; Tanaka, Y.; Nakahara, Y. *Chem. Mater.* **2004**, *16* (25), 5420–5426.
- (123) Chen, Y.; Liu, N.; Cao, Y.; Lin, X.; Xu, L.; Zhang, W.; Wei, Y.; Feng, L. *Sci. Rep.* **2016**, *6* (1), 32540.
- (124) Yokoi, T.; Karouji, T.; Ohta, S.; Kondo, J. N.; Tatsumi, T. *Chem. Mater.* **2010**, *22* (13), 3900–3908.
- (125) Copéret, C.; Comas-Vives, A.; Conley, M. P.; Estes, D. P.; Fedorov, A.; Mougél, V.; Nagae, H.; Núñez-Zarur, F.; Zhizhko, P. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (2), 323–421.
- (126) Rascón, F.; Wischert, R.; Copéret, C. *Chem. Sci.* **2011**, *2* (8), 1449–1456.
- (127) Zhuravlev, L. T. *Colloids Surf. Physicochem. Eng. Asp.* **2000**, *173* (1), 1–38.
- (128) Bartram, M. E.; Michalske, T. A.; Rogers, J. W. *J. Phys. Chem.* **1991**, *95* (11), 4453–4463.
- (129) Rascón, F.; Wischert, R.; Copéret, C. *Chem. Sci.* **2011**, *2* (8), 1449–1456.
- (130) Hoffmann, P.; Knözinger, E. *Surf. Sci.* **1987**, *188* (1), 181–198.
- (131) Liu, C. C.; Maciel, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118* (21), 5103–5119.
- (132) Giraldo, L. F.; López, B. L.; Pérez, L.; Urrego, S.; Sierra, L.; Mesa, M. *Macromol. Symp.* **2007**, *258* (1), 129–141.
- (133) Liang, J.; Liang, Z.; Zou, R.; Zhao, Y. *Adv. Mater.* **2017**, *29* (30), 1701139.
- (134) Kresge, C. T.; Leonowicz, M. E.; Roth, W. J.; Vartuli, J. C.; Beck, J. S. *Nature* **1992**, *359* (6397), 710–712.
- (135) Kumar, S.; Malik, M. M.; Purohit, R. *Mater. Today Proc.* **2017**, *4* (2, Part A), 350–357.
- (136) Hui, C. L.; Li, X. G.; Hsing, I.-M. *Electrochimica Acta* **2005**, *51* (4), 711–719.
- (137) Long, T. M.; Simmons, B. A.; McElhanon, J. R.; Kline, S. R.; Wheeler, D. R.; Loy, D. A.; Rahimian, K.; Zifer, T.; Jamison, G. M. *Langmuir* **2005**, *21* (20), 9365–9373.
- (138) Albela, B.; Bonneviot, L. *New J. Chem.* **2016**, *40* (5), 4115–4131.
- (139) Wulff, G. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34* (17), 1812–1832.
- (140) Mosbach, K.; Ramström, O. *Bio/Technology* **1996**, *14* (2), 163–170.
- (141) Mayes, A. G.; Mosbach, K. *TrAC Trends Anal. Chem.* **1997**, *16* (6), 321–332.
- (142) Wulff, G.; Schönfeld, R. *Adv. Mater.* **1998**, *10* (12), 957–959.
- (143) Tahmasebi, D. C.; Sasaki, T. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (3), 679–681.
- (144) Hwang, K.-O.; Yakura, Y.; Ohuchi, F. S.; Sasaki, T. *Mater. Sci. Eng. C* **1995**, *3* (2), 137–141.
- (145) Shin, Y.; Liu, J.; Wang, L.-Q.; Nie, Z.; Samuels, W. D.; Fryxell, G. E.; Exarhos, G. J. *Angew. Chem.* **2000**, *112* (15), 2814–2819.
- (146) McKittrick, M. W.; Jones, C. W. *Chem. Mater.* **2003**, *15* (5), 1132–1139.
- (147) McKittrick, M. W.; Jones, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (10), 3052–3053.
- (148) G. Paradis, G.; Kreiter, R.; Tuel, M. M. A. van; Nijmeijer, A.; F. Vente, J. *J. Mater. Chem.* **2012**, *22* (15), 7258–7264.
- (149) Abry, S.; Lux, F.; Albela, B.; Artigas-Miquel, A.; Nicolas, S.; Jarry, B.; Perriat, P.; Lemerrier, G.; Bonneviot, L. *Chem. Mater.* **2009**, *21* (12), 2349–2359.

- (150) Abry, S.; Albela, B.; Bonneviot, L. *Comptes Rendus Chim.* **2005**, *8* (3), 741–752.
- (151) Calmettes, S.; Albela, B.; Hamelin, O.; Ménage, S.; Miomandre, F.; Bonneviot, L. *New J. Chem.* **2008**, *32* (4), 727–737.
- (152) Badiei, A.; Bonneviot, L.; Crowther, N.; Mohammadi Ziarani, G. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691* (26), 5911–5919.
- (153) Lim, M. H.; Stein, A. *Chem. Mater.* **1999**, *11* (11), 3285–3295.
- (154) Besson, S.; Ricolleau, C.; Gacoin, T.; Jacquiod, C.; Boilot, J.-P. *Microporous Mesoporous Mater.* **2003**, *60* (1), 43–49.
- (155) Lee, S.-M.; Yoon, H.-J.; Kim, J.-H.; Chung, W.-J.; Lee, Y.-S. *Pure Appl. Chem.* **2007**, *79* (9), 1553–1559.
- (156) Borja, G.; Monge-Marcet, A.; Pleixats, R.; Parella, T.; Cattoën, X.; Wong Chi Man, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012* (19), 3625–3635.
- (157) Romanenko, I.; Gajan, D.; Sayah, R.; Crozet, D.; Jeanneau, E.; Lucas, C.; Leroux, L.; Veyre, L.; Lesage, A.; Emsley, L.; Lacôte, E.; Thieuleux, C. *Angew. Chem.* **2015**, *127* (44), 13129–13133.
- (158) Johnson, B. F. G.; Raynor, S. A.; Shephard, D. S.; Mashmeyer, T.; Mashmeyer, T.; Thomas, J. M.; Sankar, G.; Bromley, S.; Oldroyd, R.; Gladden, L.; Mantle, M. D. *Chem. Commun.* **1999**, No. 13, 1167–1168.
- (159) Hübner, S.; de Vries, J. G.; Farina, V. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (1), 3–25.



Chapitre 2 : fonctionnalisation, greffage sur support solide et applications catalytiques d'un complexe de palladium à ligand NHC-Phosphine ferrocénique dans la réaction de Suzuki-Miyaura



## Table des matières

CHAPITRE 2 : FONCTIONNALISATION, GREFFAGE SUR SUPPORT SOLIDE ET APPLICATIONS CATALYTIQUES D'UN COMPLEXE DE PALLADIUM A LIGAND NHC-PHOSPHINE FERROCENIQUE DANS LA REACTION DE SUZUKI-MIYAURA .....	61
1 Introduction.....	65
1.1 Définition, découverte et propriétés générales des NHCs .....	65
1.2 Les complexes de palladium à ligand NHC dans les réactions de couplages croisés	68
1.3 Les complexes de Palladium à ligand NHC en catalyse asymétrique de Suzuki-Miyaura .....	75
1.4 Objectif et méthodologie de ce travail .....	82
2 Fonctionnalisation du complexe de palladium et évaluation en catalyse homogène	86
2.1 Synthèse et caractérisation du catalyseur de palladium fonctionnalisé .....	87
2.1.1 Synthèse de l'alcool ferrocénique.....	87
2.1.2 Synthèse de l'imidazole fonctionnalisé avec un groupement CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH .....	89
2.1.3 Couplage de l'imidazole et de la phosphine .....	90
2.1.4 Désulfuration de la phosphine .....	92
2.1.5 Synthèse du pré-catalyseur .....	92
2.2 Evaluation en catalyse homogène .....	95
2.2.1 Impact de la fonctionnalisation sur l'activité du catalyseur .....	96
2.2.2 Influence de l'eau sur l'activité et la stabilité du catalyseur .....	99
2.3 Conclusion .....	101
3 Greffage sur support solide du catalyseur de palladium et évaluation en catalyse hétérogène .....	103
3.1 Greffage du catalyseur sur une silice fonctionnalisée avec des groupements propylamines (méthode convergente) .....	104
3.1.1 Substitution de la fonction TBDMS par une fonction tosylo.....	104
3.1.2 Fonctionalisation et caractérisation de la silice avec un groupement propylamine .....	106
3.1.3 Greffage du catalyseur .....	109

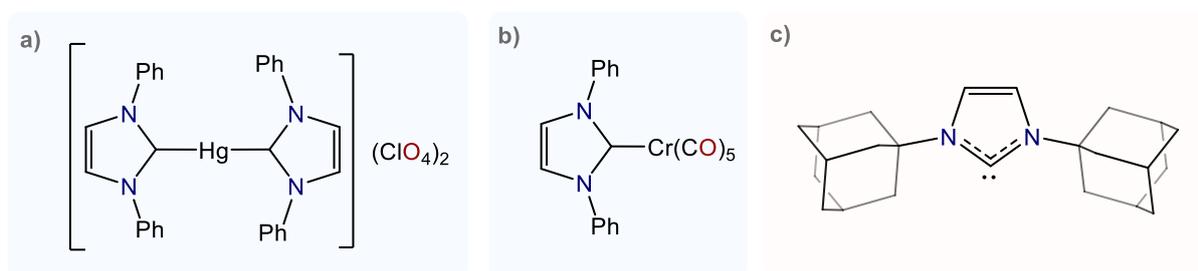
3.2	Greffage du catalyseur fonctionnalisé avec un groupement trisopropoxysilane sur une silice sphérique non poreuse (méthode directe).....	111
3.2.1	Synthèse du catalyseur fonctionnalisé avec un groupement triisopropoxysilane.....	111
3.2.2	Greffage sur silice sphérique non poreuse .....	116
3.3	Greffage du catalyseur fonctionnalisé avec un groupement trisopropoxysilane sur une silice SBA15 (méthode directe) .....	118
3.3.1	Synthèse et caractérisation de la silice SBA15.....	119
3.3.2	Greffage du catalyseur sur silice SBA15 .....	122
3.4	Essais en catalyse hétérogène.....	128
4	Conclusions et perspectives .....	133
5	Partie expérimentale.....	135
5.1	Considérations générales .....	135
5.2	Synthèses et caractérisations.....	136
5.3	Procédure générale des expériences de catalyse de Suzuki-Miyaura .....	147
5.4	Procédure générale pour le test de filtration à chaud :.....	147
5.5	Procédure générale pour le test de recyclage du catalyseur :.....	148
6	Références bibliographiques.....	149

## 1 Introduction

Dans cette introduction nous allons décrire les propriétés générales des carbènes N-hétérocycliques et leurs applications en catalyse asymétrique. Différentes revues<sup>1,2,3</sup> et ouvrages<sup>4,5,6,7</sup> abordent de façon approfondie ce sujet. Nous nous focaliserons ici sur les travaux réalisés en couplage croisé avec les complexes Pd-NHC et plus particulièrement sur la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique.

### 1.1 Définition, découverte et propriétés générales des NHCs

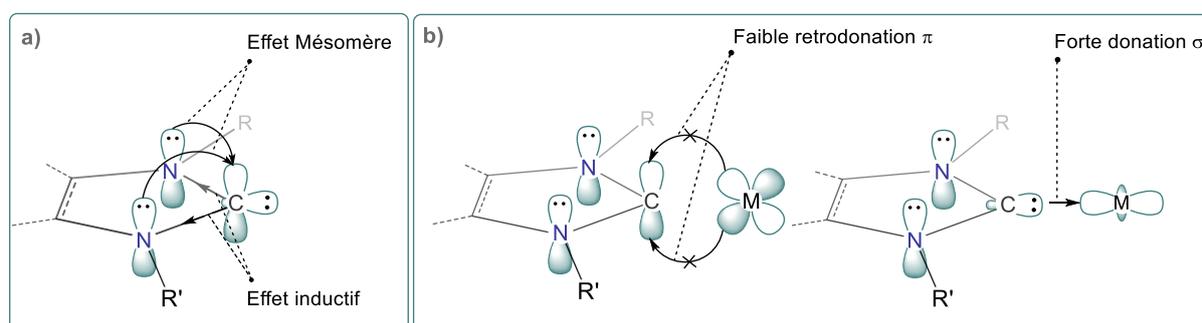
Le terme carbène N-hétérocyclique (NHC) s'applique à tout système neutre comportant un atome de carbone divalent contenu dans une structure cyclique, entouré d'un ou deux atomes d'azote et ne possédant que six électrons de valence. Les travaux sur les NHCs ont commencé avec Wanzlick<sup>8</sup> et Öfele<sup>9</sup> en 1986, lorsqu'ils ont synthétisé indépendamment l'un de l'autre les premiers complexes métalliques à ligand NHC (Figure 2. 1. a et b). Cependant, considérés comme instables ou trop réactifs, les recherches sur les NHC sont restées limitées jusqu'en 1991, lorsque Arduengo et ses collègues ont décrit le premier NHC libre et isolé sous forme cristalline. Ce composé démontre une stabilité thermique remarquable car il est capable de supporter des températures élevées, jusqu'à son point de fusion (240 ° C), sans décomposition. Ces travaux ont marqué un tournant majeur dans le domaine (Figure 2. 1. c).<sup>10</sup>



**Figure 2. 1** a) Complexe de Wanzlick, b) Complexe de Öfele, c) Premier NHC libre isolé par Arduengo en 1991.

Depuis cette découverte, la recherche sur les NHCs a été très active, que ce soit en catalyse organométallique<sup>11,12,13,14,15,16</sup>, organocatalyse<sup>17,18</sup> mais également dans des domaines aussi variés que les matériaux luminescents,<sup>19</sup> les composés biologiquement actifs,<sup>20</sup> les matériaux moléculaires<sup>21</sup> ou les stabilisants d'espèces réactives et de radicaux.<sup>22,23</sup>

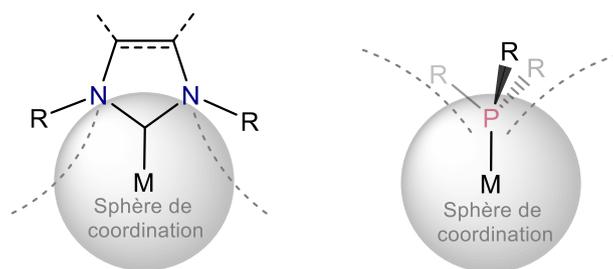
La stabilité des NHCs dépend de différents facteurs. Elle est assurée en partie par l'encombrement stérique engendré par les substituants R et R' qui stabilisent le carbène et favorisent son caractère  $\sigma$ -donneur, mais principalement par les effets électroniques inductifs attracteurs et les effets mésomères donneurs induits par les atomes d'azote voisins, stabilisant respectivement l'orbitale  $\sigma$  et l'orbitale  $\pi$ -liantes du carbène (Figure 2. 2. a). Les NHCs sont des ligands de choix pour les métaux de transition. La liaison métal-carbène est thermodynamiquement très stable, possède un fort caractère  $\sigma$ -donneur et un faible caractère  $\pi$ -accepteur (cas des imidazol-2-ylidènes par exemple) (Figure 2. 2. b).<sup>24, 25</sup>



**Figure 2. 2 a)** Stabilisation électronique du NHC, **b)** Propriétés électroniques de la liaison métal-NHC.

Les ligands NHC sont souvent comparés aux ligands phosphines qui sont eux aussi des ligands neutres (ligands de type L) très utilisés en catalyse. Cependant, les propriétés stériques et électroniques diffèrent. Bien que cela soit dépendant de la nature des substituants et de leur structure, les ligands NHC sont généralement plus  $\sigma$ -donneurs et moins  $\pi$ -accepteurs que les ligands phosphines. Une différence majeure entre les deux types de ligands est l'orientation de la contrainte stérique autour du centre métallique. En effet, les substituants liés aux deux atomes d'azote dans les ligands NHC sont orientés vers le

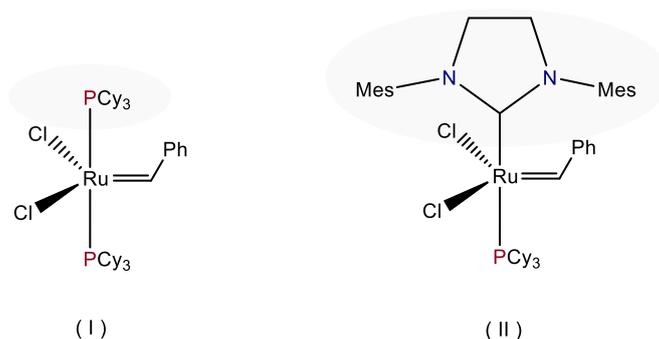
centre métallique (géométrie « en éventail ») contrairement aux substituants de la phosphine qui pointent à l'opposé de celui-ci (géométrie « en cône ») (Figure 2. 3).<sup>26,27</sup> Pour un même substituant, l'encombrement stérique induit par les carbène est bien supérieur à celui des phosphines permettant de stabiliser des complexes réactifs.



**Figure 2. 3** Différence d'encombrement stérique autour du centre métallique entre le NHC (en éventail) et la phosphine (en cône).

D'un point de vue synthétique, il est plus facile d'ajuster indépendamment les facteurs stériques et électroniques d'un NHC que d'une phosphine où tous les substituants sont portés par un seul et même atome de phosphore. Dans le cas d'un ligand NHC, ils sont portés par deux atomes qui peuvent être fonctionnalisés de façon indépendantes facilitant ainsi le design de ligands et complexes chiraux.<sup>28</sup>

Un autre avantage des complexes à ligand NHC est leur meilleure tolérance à l'eau et à l'oxygène comparativement aux phosphines, sensibles à l'oxydation. Il est à noter également que les énergies de dissociation des liaisons C-M sont généralement plus élevées que les liaisons P-M.<sup>29,30</sup> Le catalyseur de Grubbs (prix Nobel 2005), où l'un des deux ligands  $\text{PCy}_3$  est remplacé par un ligand NHC, en est une illustration (Figure 2. 4). Ce simple échange de ligand lui confère une bien meilleure stabilité thermique tout en améliorant l'activité catalytique dans les réactions de métathèse (charges catalytiques beaucoup plus faibles).<sup>31</sup>

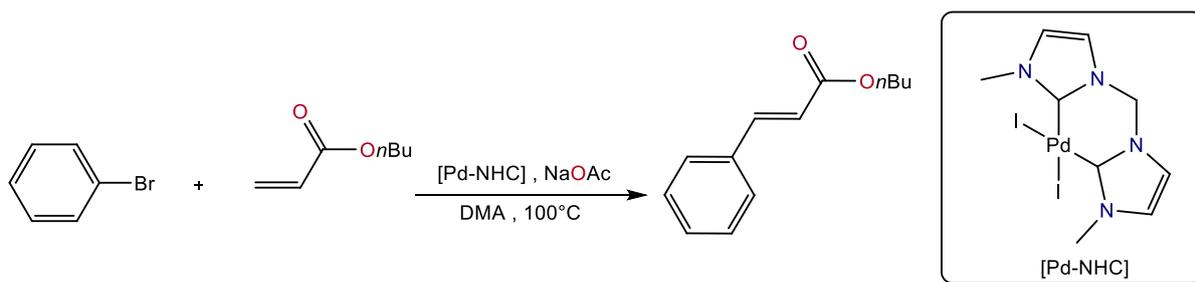


**Figure 2. 4** Exemples de catalyseurs de Grubbs: **(I)** première génération et **(II)** deuxième génération.

Les complexes de palladium-NHC ont focalisé beaucoup d'attention sur leur utilisation dans les réactions de couplage croisé carbone-carbone et carbone-hétéroatome.

## 1.2 Les complexes de palladium à ligand NHC dans les réactions de couplages croisés

En 1995 Hermann et coll. ont rapporté le premier exemple d'utilisation d'un complexe NHC-Pd en catalyse (schéma 2. 1).<sup>33</sup> Ces travaux ont démontré le potentiel des ligands NHC dans la réaction de Mizoroki-Heck (catalyse homogène) pour laquelle des TON très élevés ont été observés (15 000 h<sup>-1</sup>).

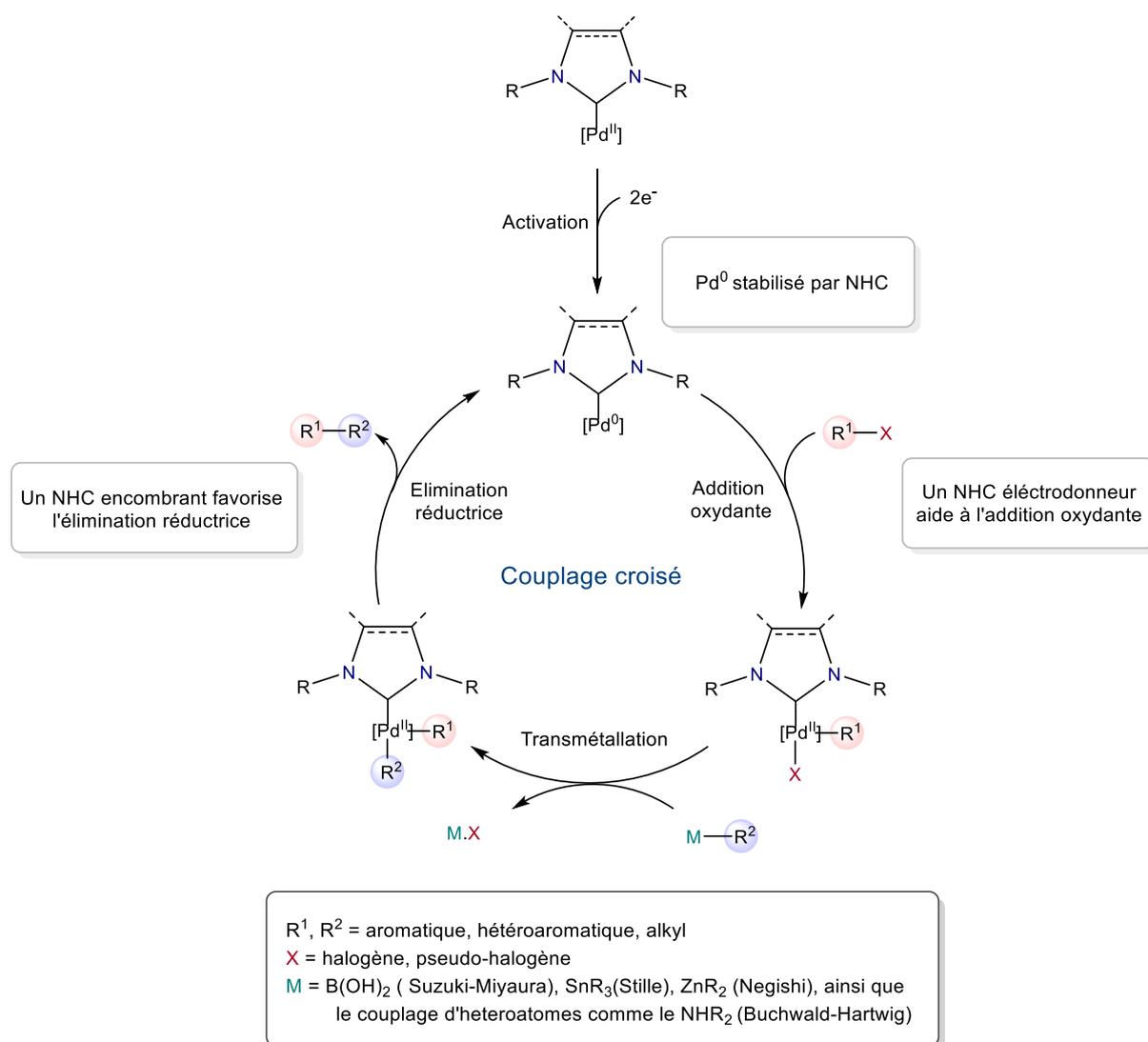


**Schéma 2. 1** Premier exemple de réaction de Mizoroki-Heck catalysée par un complexe de palladium à ligand NHC (Hermann et collaborateurs).

Une grande variété de catalyseurs au palladium à ligands NHC a été développée pour des réactions de couplage croisé tels que Negishi,<sup>34</sup> Kumada,<sup>35</sup> Suzuki-Miyaura<sup>36</sup> ou les aminations de Buchwald-Hartwig<sup>37,38</sup> et des efforts considérables ont été déployés pour comprendre leur mécanisme d'action. Il a été démontré que l'espèce active dans la plupart

des réactions de couplage croisé est un complexe de Pd<sup>0</sup> lié à un ligand NHC.<sup>39</sup> En raison de l'instabilité des complexes de Pd<sup>0</sup>, les chercheurs ont développé des pré-catalyseurs NHC-Pd<sup>II</sup> bien définis, stables et facilement réduits à NHC-Pd<sup>0</sup> (espèce active) dans les conditions de réaction.

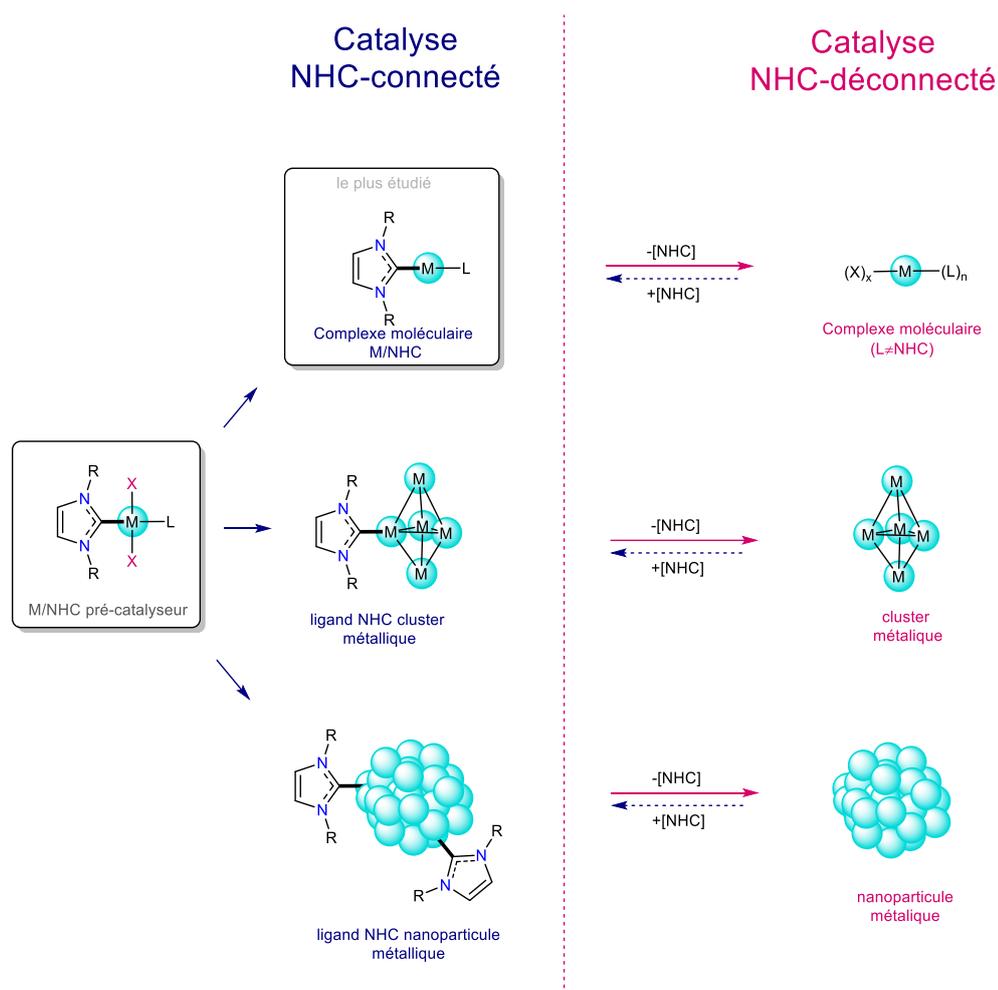
Concernant le mécanisme, des différents voies ont été envisagées.<sup>40, 41, 42, 43,44,45, 46,47,48, 49</sup> Un mécanisme simplifié de couplage croisé couramment admis est illustré dans la Figure 2. 5. Les propriétés particulières des NHCs conduisent à des améliorations à différentes étapes du cycle catalytique. Le fort caractère sigma-donneur du carbène enrichit en électrons le métal, le rendant plus enclin à être oxydé (favorise l'étape d'addition oxydante). Cette caractéristique est particulièrement importante pour le couplage de chlorures d'aryles difficiles, qui possèdent de fortes liaisons carbone-chlore résistantes à l'addition oxydante. L'influence stérique importante des NHCs encombrés tend à limiter le nombre de coordination (liaison métal ligand), stabilisant de fait des complexes de palladium déficients en électrons (forme plus réactive) et facilitant l'élimination réductrice.<sup>50,51,52,53</sup>



**Figure 2. 5** Mécanisme général du couplage croisé avec les complexes Pd-NHC.

D'un point de vue mécanistique, une question régulièrement posée à propos de ces complexes concerne la nature de l'espèce active : la réaction est-elle réalisée par un complexe moléculaire ou bien par des nanoparticules ? Les travaux dans ce domaine sont nombreux et il est difficile de trancher en faveur de l'une ou de l'autre hypothèse. Ananikov et al. ont montré dans une revue récente<sup>54</sup> que les mécanismes impliquant des M/NHC peuvent être divisés en deux types principaux en fonction de la structure des centres actifs générés in-situ (Figure 2. 6) :

- (i) Les « NHC-connectés » où les centres actifs métalliques (métal, cluster ou nanoparticule) présentent une liaison sigma métal-C<sub>NHC</sub> typique (indispensables en catalyse asymétrique)
- (ii) Les « NHC-déconnectés » où les centres actifs métalliques (métal, cluster ou nanoparticule) ne présentent pas de liaisons sigma métal-C<sub>NHC</sub>.



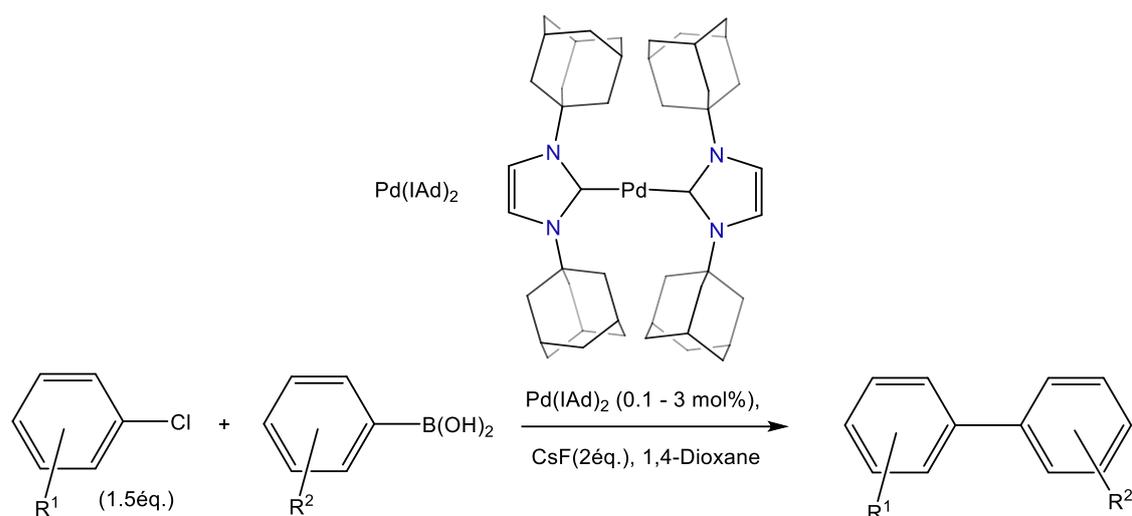
**Figure 2. 6** Espèces actives de type « "NHC-connecté » et « NHC-déconnecté » des catalyseurs M/NHC.

Au-delà de ces considérations conceptuelles alimentées par des travaux expérimentaux, il reste difficile de confirmer sans ambiguïté la nature exacte de l'espèce active. Ces études soulignent l'importance de comprendre le mode de fonctionnement de chaque catalyseur, notamment en catalyse asymétrique, car les conditions réactionnelles

(solvant, température), la nature des substrats et des réactifs et la nature du complexe de palladium à ligand NHC jouent un rôle essentiel dans le mécanisme réactionnel.

L'une des réactions de couplage croisé les plus étudiées est la réaction de Suzuki-Miyaura. Décrite pour la première fois en 1979<sup>55</sup> par Akira Suzuki (prix Nobel de chimie 2010), cette réaction permet le couplage entre deux carbones  $sp^2$ , issus d'un halogénure ou pseudo-halogénure d'aryle ou de vinyle et d'un dérivé d'acide ou d'ester boronique. Le succès de cette réaction est lié à ses nombreux avantages : conditions opératoire douces, réactifs accessibles, stabilité des dérivés boroniques (air, humidité), excellente réactivité des catalyseurs (TON pouvant atteindre 1 000 000) et tolérance de nombreux groupements fonctionnels. Il est à noter que l'activité des catalyseurs tend à diminuer lorsque l'on passe des iodures aux bromures d'aryles et elle diminue encore plus pour les chlorures d'aryles. Développer des catalyseurs présentant de fortes activités avec les chlorures d'aryle (plus commun et moins onéreux que les autres halogénures d'aryle) est apparu comme un défi à relever par nombre d'équipes.

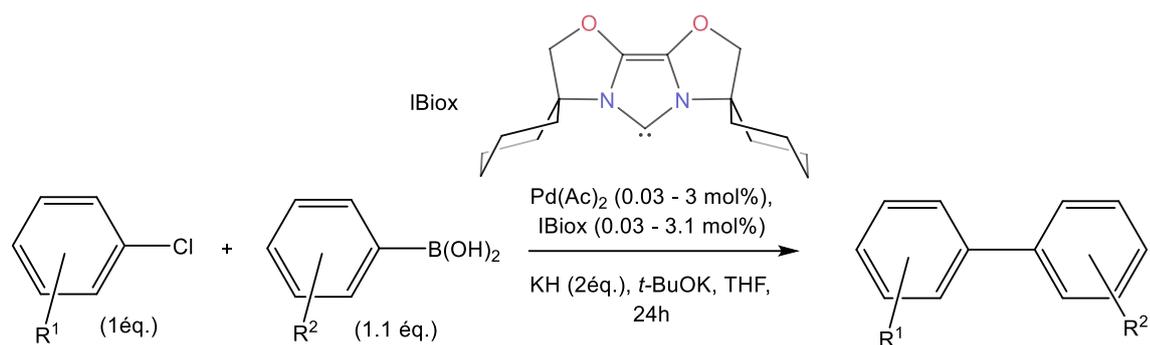
Un premier exemple de l'utilisation d'un catalyseur Pd-NHC pour le couplage croisé de Suzuki-Miyaura a été rapporté par Herrmann en 2002 (Schéma 2. 2).<sup>56</sup> Le complexe  $[Pd(IAd)_2]$  a permis la production de 4-phényltoluène à partir de 4-chlorotoluène et d'acide phénylboronique avec un TON de 573 et d'excellents rendements, atteignant plus de 99%. Il s'agissait alors du TON le plus élevé impliquant des chlorures d'aryle à température ambiante.



Entrée	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Cat (mol%)	t / T	Rendement (%)
1	4-Me	H	3	20 min / 80°C	97
2	4-Me	H	0.1	2 h / t.a.	75
3	4-Me	H	3	24 h / t.a.	57
4	4-OMe	H	3	6 h / t.a.	> 99
5	4-CF <sub>3</sub>	H	3	2 h / t.a.	95
6	4-CF <sub>3</sub>	H	3	6 h / t.a.	> 99
7	3-Me	H	3	2 h / t.a.	80
8	3-Me	H	3	24 h / t.a.	93
9	4-CF <sub>3</sub>	3-OMe	3	24 h / t.a.	97
10	4-COOMe	3-OMe	3	24 h / t.a.	95
11	4-Me	3-OMe	3	24 h / t.a.	80

**Schéma 2. 2** Couplage de Suzuki-Miyaura des chlorures d'aryls utilisant [Pd(IAd)<sub>2</sub>].

En 2003, F. Glorius *et al.* ont rapporté l'utilisation d'un NHC flexible, IBiox (Schéma 2. 3) qui a permis la production avec des rendements élevés (jusqu'à 94%) de biaryles encombrés à température ambiante et faible charge catalytique (jusqu'à 0.03 %).<sup>57</sup>



Entré	Chlorure d'aryl	Acide boronique	T (°C)	Pd(Ac) <sub>2</sub> / IBiox (mol%)	Rendement (%)
1	4-Me	H	60	0.03	82
2	2-Me	H	t. a.	3	83
3	2-Me, 5-Me	2-Me	t. a.	3	94
4	2-Me, 6-Me	H	60	0.03	79
5	2-Me, 6-Me	4-CF <sub>3</sub>	t. a.	3	85
6	2-Me, 6-Me	4-OMe	t. a.	3	87
7	2-Me, 4-Ac, 6-Me	H	t. a.	0.03	52
8	2-Me, 4-Ac, 6-Me	H	60	0.03	94
9	4-Me	2-Me, 6-Me	t. a.	3	70
10	2-Me	2-Me, 6-Me	t. a.	3	69
11	4-Ac	2-Me, 6-Me	t. a.	3	95
12	4-OMe	2-Me, 6-Me	t. a.	3	72
13	3-OMe, 5-OMe	2-Me, 6-Me	t. a.	3	76
14	2-Me, 6-Me	2-Me, 6-Me	60	0.03	66

**Schéma 2. 3** Couplage de Suzuki-Miyaura des chlorures d'aryls utilisant IBiox.

Depuis ces premiers travaux, différents catalyseurs ont été explorés dans la réaction de Suzuki-Miyaura. Aujourd'hui, le catalyseur développé par G.-H. Song (imine-Pd-NHC) est considéré l'un des plus actifs pour le couplage de chlorures d'aryls (Schéma 2. 4).

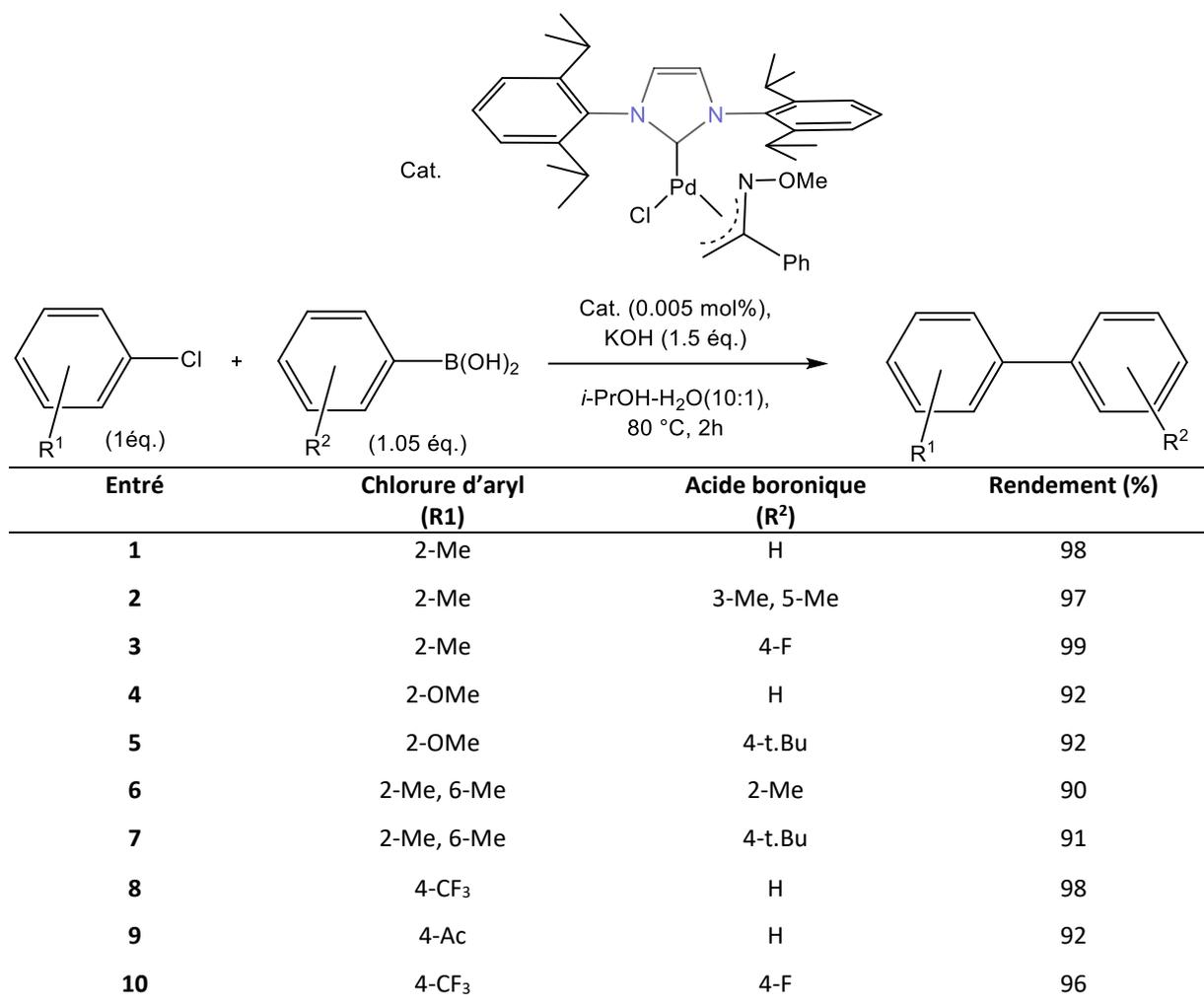


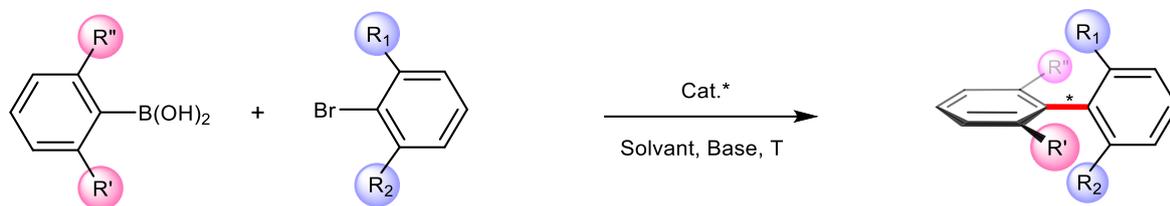
Schéma 2. 4Couplage de Suzuki-Miyaura des chlorures d'aryles utilisant Imine-Pd-NHC.

Le catalyseur de G.-H. Song permet d'atteindre des rendements de 90 à 99% en deux heures, à une température de 80°C et 0,005 mol% de catalyseur soit seulement 50 ppm. L'excellente activité du catalyseur compense le rôle délétère sur la cinétique de certains substituants.

### 1.3 Les complexes de Palladium à ligand NHC en catalyse asymétrique de Suzuki-Miyaura

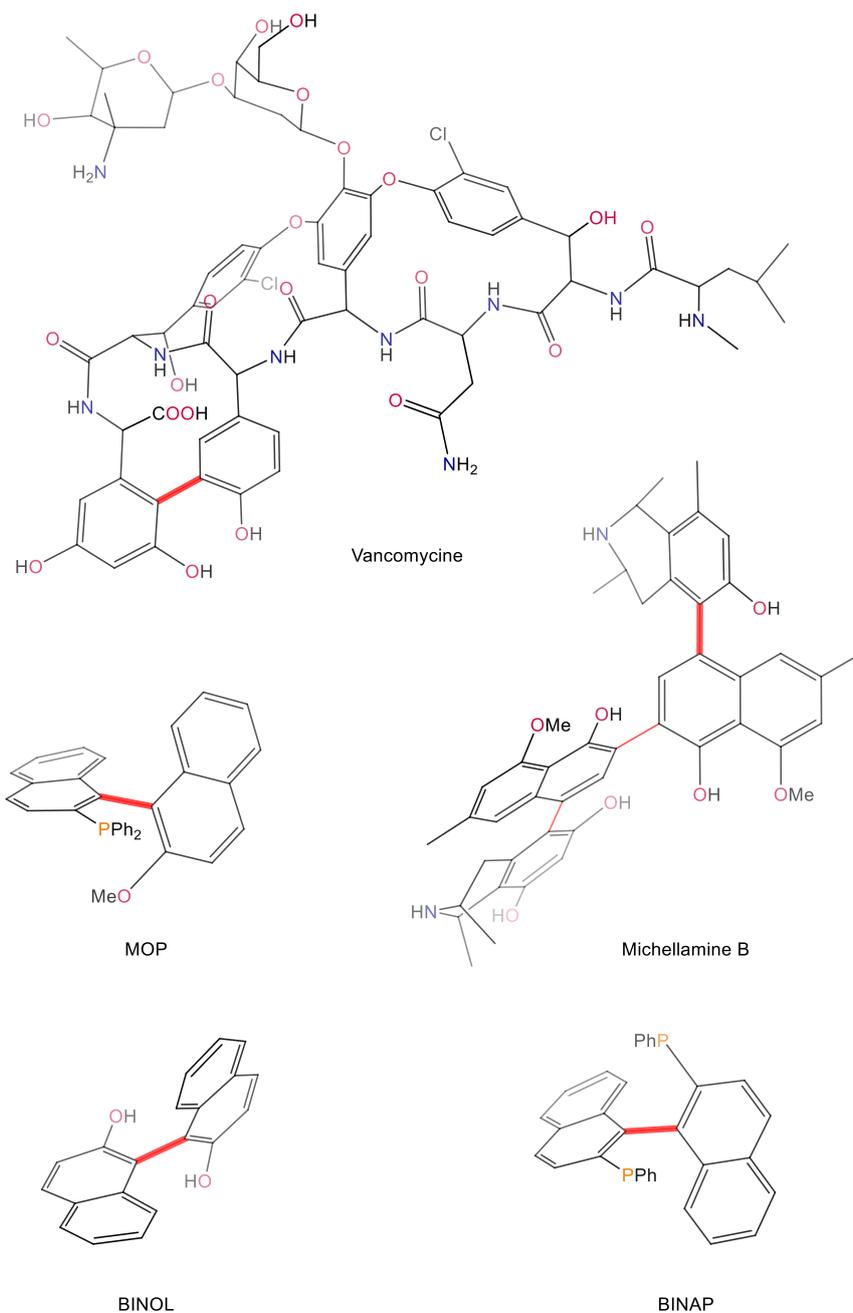
La catalyse énantiosélective est l'une des méthodes les plus directes pour obtenir des molécules chirales énantiomériquement pures.<sup>58</sup> Dans le cas de la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique, le produit de couplage entre deux aryles substitués en ortho du site

de couplage peut donner des énantiomères si les substituants (au nombre de trois au minimum) bloquent la rotation de la liaison C-C. Le produit de la réaction présente alors une chiralité axiale, appelée atropoisomérisation (Schéma 2. 5).<sup>59</sup>,



**Schéma 2. 5** Exemple de couplage de Suzuki-Miyaura asymétrique par un catalyseur chiral.

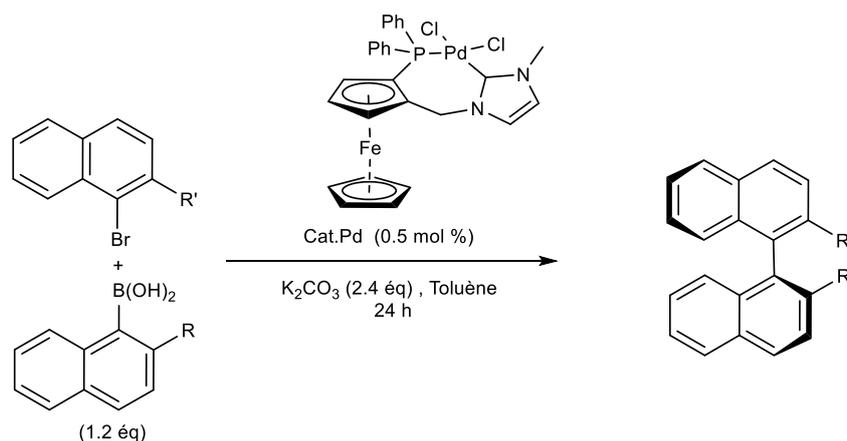
La version asymétrique de la réaction de Suzuki-Miyaura présente un intérêt pour des applications variées, comme la synthèse de ligands performants pour la catalyse (BINAP<sup>60,61</sup>, MOP<sup>62</sup> et BINOL<sup>63</sup> par exemple) mais également dans la synthèse de molécules biologiquement actives comme la vancomycine<sup>64</sup> (antibiotique) ou encore la michellamine B<sup>65</sup> (anti VIH) (Figure 2. 7).



**Figure 2. 7** Structures de la Vancomycine, de la Michellamine, du MOP, du BINAP et du BINOL.

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude de la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique au cours des dernières décennies.<sup>58,66</sup> Dans ce contexte, l'utilisation de ligands NHCs chiraux s'est bien développée au cours des 10 dernières années. En introduisant des groupements chiraux sur les atomes d'azote du NHC ou sur son squelette arrière, on obtient un ligand chiral qui peut ensuite être coordonné à un métal pour donner un complexe

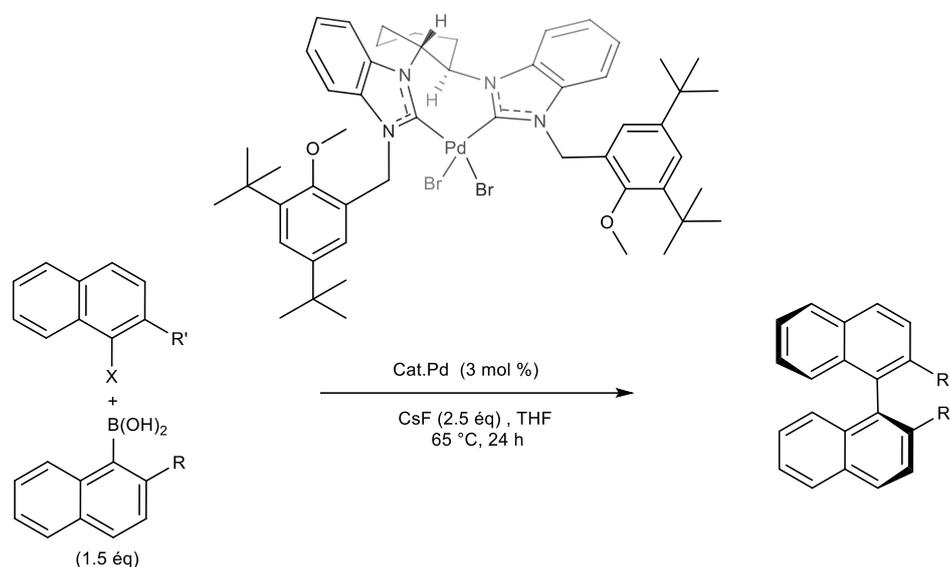
énantiopur susceptible d'induire de la chiralité en catalyse. Ainsi en 2010, notre groupe (Drs A. Labande et E. Manoury) a rapporté le premier exemple d'utilisation d'un ligand NHC chiral (Schéma 2. 6) pour la catalyse de Suzuki-Miyaura asymétrique. Il s'agit d'un ligand chélatant, NHC/phosphine ferrocénique (P-NHC), présentant une chiralité planaire uniquement, contrairement aux ligands ferrocéniques de Cammidge *et al.* qui présentent également une chiralité centrale. Le complexe  $[PdCl_2(P-NHC)]$  a démontré une très bonne activité catalytique (rendements isolés jusqu'à 93%) dans le couplage de bromonaphtalènes substitués et d'acide naphthylboronique avec une charge catalytique de seulement 0.5 mol % dans des conditions douces (40 à 70°C). Les énantiosélectivités sont cependant restées modestes (jusqu'à 42%) et très dépendantes de la nature des substrats impliqués. Il ne présente pas non plus d'activité en présence de chlorures d'aryles.<sup>67</sup>



Entré	R	R'	T (°C)	Rendement (%)	e.e. (%)
1	H	Me	70	89	38
2	H	OMe	70	86	33
3	H	OEt	70	89	30
4	H	Me	40	88	42
7	H	OEt	40	92	24
9	H	OMe	40	95	35
11	Me	H	10	0	-

**Schéma 2. 6** Catalyse de la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique par le complexe de palladium à ligand chélatant NHC/Phosphine ferrocénique développé par A. Labande et E. Manoury.

Lors des dix dernières années, différents ligands NHC chiraux monodentes<sup>68,69,70</sup> ou bidentes<sup>71,72,73,74</sup> ont été développés pour la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique catalysée par des complexes de palladium. En 2012, Zhang *et al.* ont étudié les performances catalytiques de pré-catalyseurs de palladium à ligands bis-NHC chiraux (construits sur le squelette de la 1,2- cyclohexanediamine) dans la synthèse de binaphthyles (Schéma 2. 7).<sup>75</sup> Ces travaux soulignent l'influence de la nature des substituants (R' par exemple) et de l'encombrement stérique des ligands sur l'énantiosélectivité de la réaction. Remplacer un OMe par un OCH<sub>2</sub>Ph permet un gain de 12 % en énantiométrie (entrées 1 et 2).<sup>76</sup>

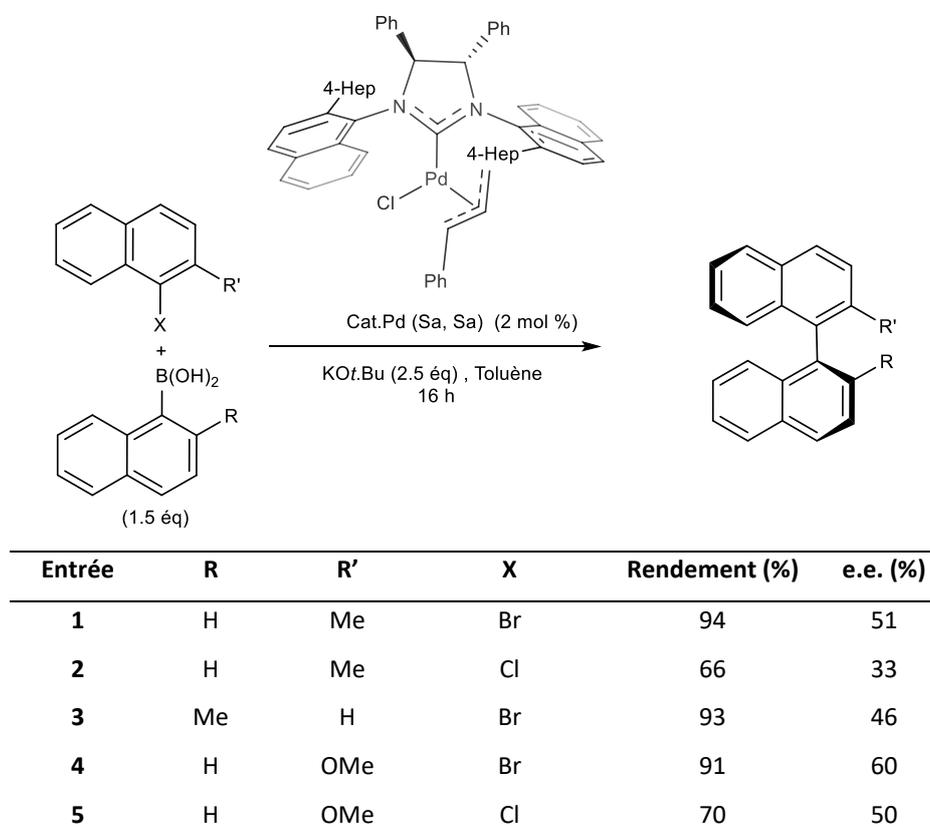


Entrée	R	R'	X	Rendement (%)	e.e. (%)
1	H	OMe	Br	83	45
2	H	OCH <sub>2</sub> Ph	Br	45	57
3	Me	OMe	Br	0	-
4	H	OMe	Cl	52	64

**Schéma 2. 7** Catalyse de la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique par le complexe de palladium développé par Zhang *et al.*

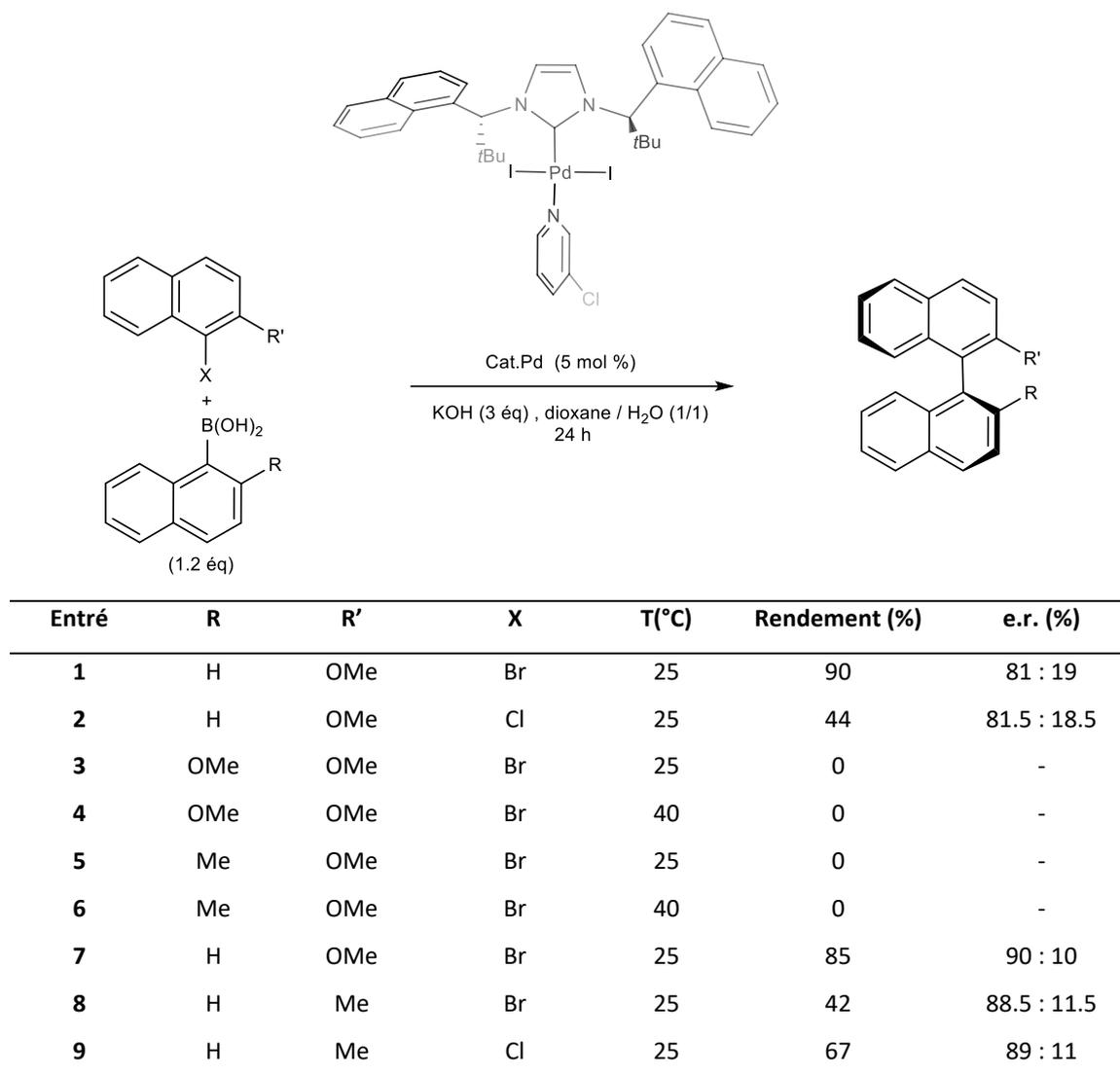
En 2013, Dorta *et al.* ont décrit le premier exemple d'utilisation d'un complexe de palladium à ligand NHC chiral monodente (Schéma 2. 8) dans le couplage de Suzuki-Miyaura

asymétrique, et des biaryles chiraux ont été obtenus avec des bons rendements et des sélectivités modérées allant jusqu'à 60%.<sup>77</sup>



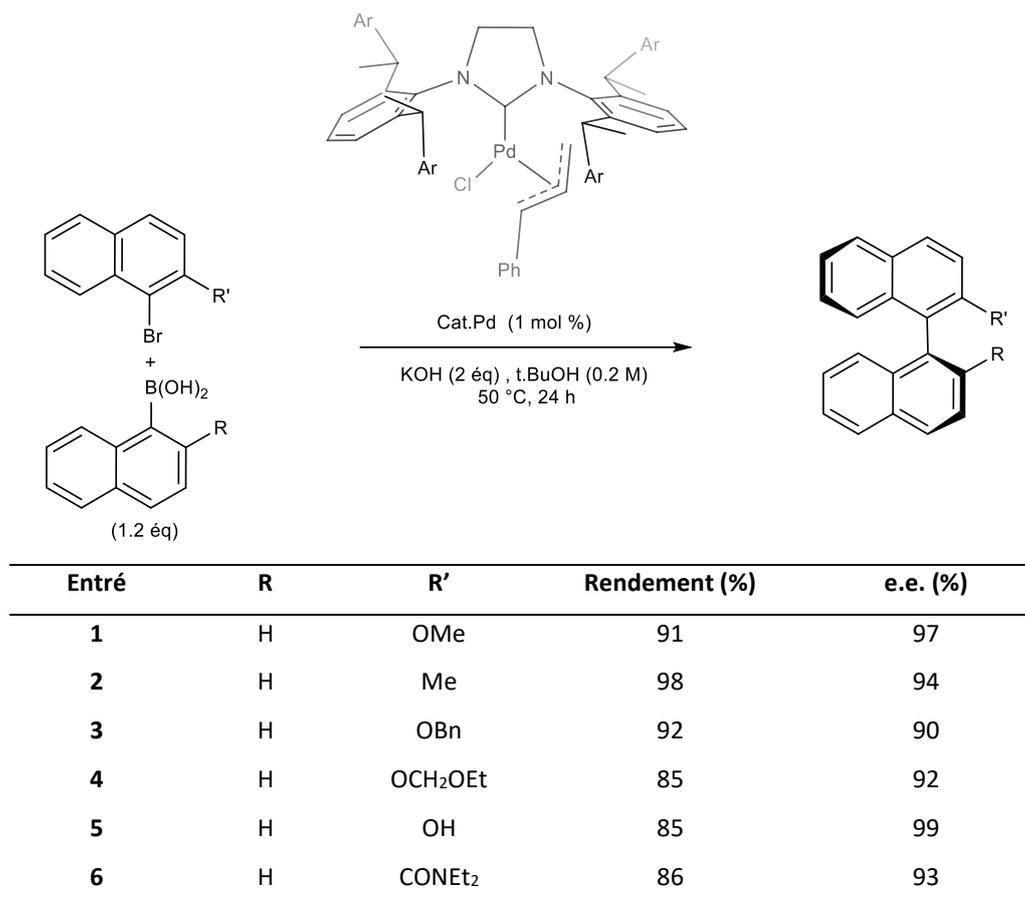
**Schéma 2. 8** Catalyse de la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique par le complexe de palladium développé par Dorta *et al.*

Kündig *et al.* ont décrit en 2014 la synthèse de complexes de palladium "PEPPSI" à ligands NHC chiraux monodentes stériquement encombrés (Schéma 2. 9). Ils ont observé les meilleurs résultats avec un pré-catalyseur à ligand imidazol-2-ylidène (insaturé). Ces travaux soulignent que la nature de l'halogène ne joue que sur la cinétique, l'abaissement de la température de la réaction accroît l'énantiosélectivité et l'encombrement stérique excessif des substrats bloque la réaction (R et R' différents de H).<sup>78</sup>



**Schéma 2. 9** Catalyse de la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique par le complexe de palladium développé par Kündig *et al.* (e.r. : pourcentage de chaque énantiomère).

Le ligand (R, R, R, R)-DTB-SIPE, rapporté par Shi *et al.*<sup>79</sup>, en 2019, est sans aucun doute à ce jour le ligand NHC donnant les meilleures énantiosélectivités (> 90% ee). De symétrie C<sub>2</sub>, le fort encombrement stérique des substituants portés par les atomes d'azote bloque la rotation autour de la liaison métal-carbone (NHC).<sup>80</sup> (Schéma 2. 10)



**Schéma 2. 10** Catalyse de la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique par le complexe de palladium développé par Shi *et al.*

Malgré les nombreux travaux réalisés sur la réaction de Suzuki-Miyaura, des limitations importantes subsistent et par conséquent des défis restent à être relevés. Un catalyseur qui permettrait la synthèse d'atropisomères avec d'excellentes énantioselectivités indépendamment des groupes fonctionnels présents reste à découvrir.

#### 1.4 Objectif et méthodologie de ce travail

La synthèse d'atropisomères énantiomériquement purs par la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique demeure un challenge. Bien que le thème ait été largement étudié en catalyse homogène, il est important de noter qu'à ce jour, il n'y a aucun catalyseur permettant de réaliser cette réaction dans sa version asymétrique sur un large panel de réactifs. En effet nombre de réactions présentant d'excellent e.e. sont limités à quelques types de substituants en alpha des carbones constituant l'axe de chiralité. Au regard de ces

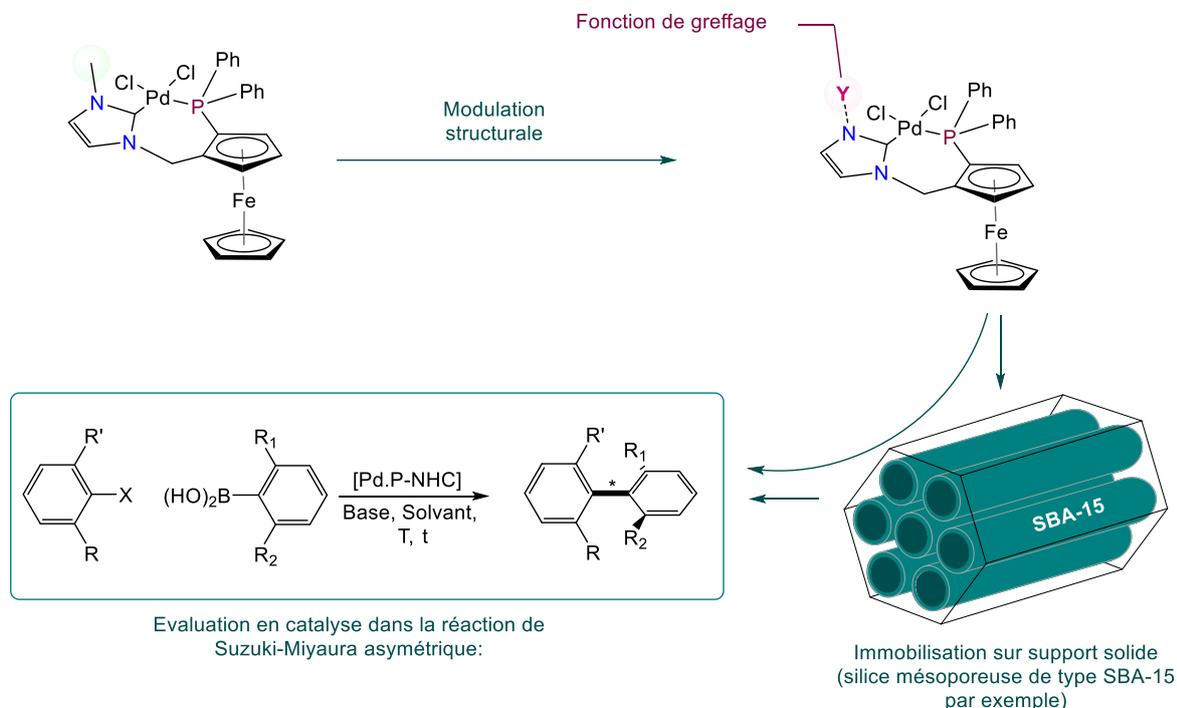
résultats, nous avons souhaité développer un catalyseur de palladium hétérogène afin d'étudier l'influence du greffage (nature de la surface du support, effets de confinement dans les pores) sur l'activité et la sélectivité de la réaction tout en préservant l'intégrité du support et sa stabilité (tests de lixiviation).

Nous avons choisi un catalyseur à ligand bidenté P-NHC ayant démontré une bonne efficacité en catalyse homogène, mais qui présente une marge d'amélioration certaine en termes d'énantiosélectivité. L'intérêt de ce ligand est également lié au fait qu'il conjugue deux atomes donneurs différents et notamment un fragment NHC connu pour générer une liaison forte avec le métal, ce qui devrait accroître la stabilité du complexe et limiter les risques de lixiviation. Pour mener à bien ce travail nous l'avons séquencé en deux grandes étapes : la synthèse du ligand fonctionnalisé et son évaluation en catalyse homogène, puis le greffage sur support solide du catalyseur et son évaluation en catalyse hétérogène.

- *Fonctionnalisation du complexe de palladium et évaluation en catalyse homogène* : Le complexe [Pd(P-NHC)] chiral développé dans notre équipe, par A. Labande, s'est montré particulièrement actif dans la réaction de Suzuki-Miyaura et notamment pour le couplage de composé encombrés comme le bromure de naphthyle avec l'acide naphtylboronique (rendement jusqu'à 88% en 24 heures à 40°C et seulement 0.5 mol% de catalyseur). Aucun signe de décomposition ou de formation de noir de palladium à la fin de la réaction n'ont été observés, laissant présager une excellente stabilité du catalyseur.<sup>81</sup>



pluri-moléculaires observés en solution (formation de nanoparticules de palladium inactives).

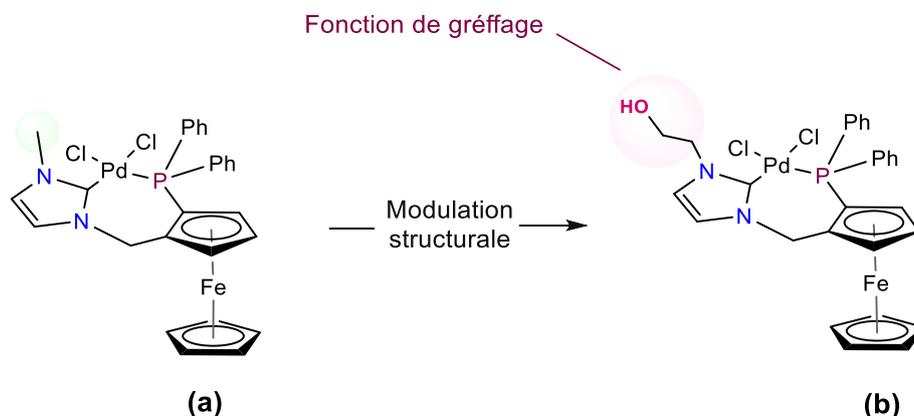


**Figure 2. 8** Stratégie du travail : Fonctionnalisation, greffage sur support solide et évaluation en catalyse de Suzuki-Miyaura asymétrique en phase homogène et hétérogène

Les supports greffés seront caractérisés par les techniques de caractérisation de surface (RMN à l'état solide, IR, analyse élémentaire, physisorption d'azote...) afin de confirmer leur intégrité structurale à l'issue du greffage. Une étude approfondie du comportement catalytique de ce matériau (activité et de sélectivité) et des phénomènes de lixiviations éventuels sera réalisée et comparée à celles menée en solution.

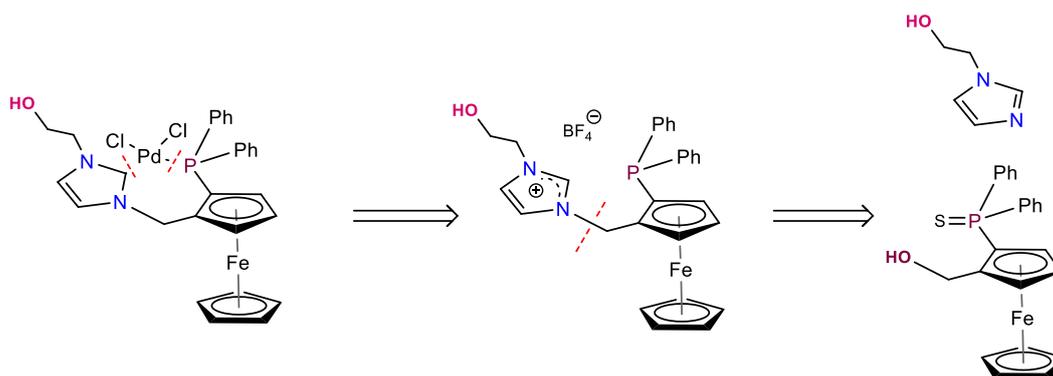
## 2 Fonctionnalisation du complexe de palladium et évaluation en catalyse homogène

Notre objectif ici est de synthétiser un analogue du ligand **(a)** (Schéma 2. 11), portant une chaîne carbonée fonctionnalisée permettant son greffage ultérieur sur silice. L'influence de cette chaîne sur la réaction de Suzuki-Miyaura en phase homogène sera examinée afin de disposer d'un élément de comparaison lors de l'étude en catalyse de la version greffée sur solide. Afin de garder l'environnement stéréoélectronique le plus proche possible du ligand **(a)**, nous avons choisi d'introduire sur le NHC une chaîne alkyle courte, portant une fonction alcool (composé **b**). La présence d'un groupe hydroxyle terminal devrait permettre d'envisager un large éventail de partenaires de couplage : le groupe hydroxyle pourrait soit être utilisé directement dans des conditions basiques avec des électrophiles, soit transformé en groupe partant pour permettre des réactions avec des nucléophiles.



**Schéma 2. 12** Fonctionnalisation du complexe développé par A. Labande *et al.*

La synthèse du complexe de palladium à ligand P-NHC fonctionnalisé se fera sur la base du protocole optimisé par A. Labande pour la synthèse de **(a)**. Pour ce faire, nous préparerons un imidazole fonctionnalisé avec un groupement  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ , puis ce dernier sera couplé avec le 2-(diphénylthiophosphinoferrocényl)méthanol en présence d' $\text{HBF}_4$ . Après déprotection de la phosphine, le ligand sera complexé au palladium (Schéma 2. 12).



**Schéma 2. 13** Stratégie (rétro-synthèse) de fonctionnalisation du complexe de palladium [Pd.(P-NHC)].

## 2.1 Synthèse et caractérisation du catalyseur de palladium fonctionnalisé

Nous décrivons ici les différentes étapes de la préparation du catalyseur en commençant par la préparation de l'alcool ferrocénique chiral ou 2-(diphénylthiophosphino-ferrocényl)méthanol, celle de l'imidazole fonctionnalisé, leur couplage, la désulfuration de la phosphine et enfin la complexation avec du palladium.

### 2.1.1 Synthèse de l'alcool ferrocénique

La brique de base du ligand fonctionnalisé est le 2-(diphénylthiophosphino-ferrocényl)méthanol dont la version racémique (**rac**)-II-4 a été synthétisée avec des rendements élevés par une méthode développée par E. Manoury dans notre équipe,<sup>82</sup> en optimisant une procédure classique développée par Hayashi *et al.*<sup>83</sup> (Schéma 2. 1).

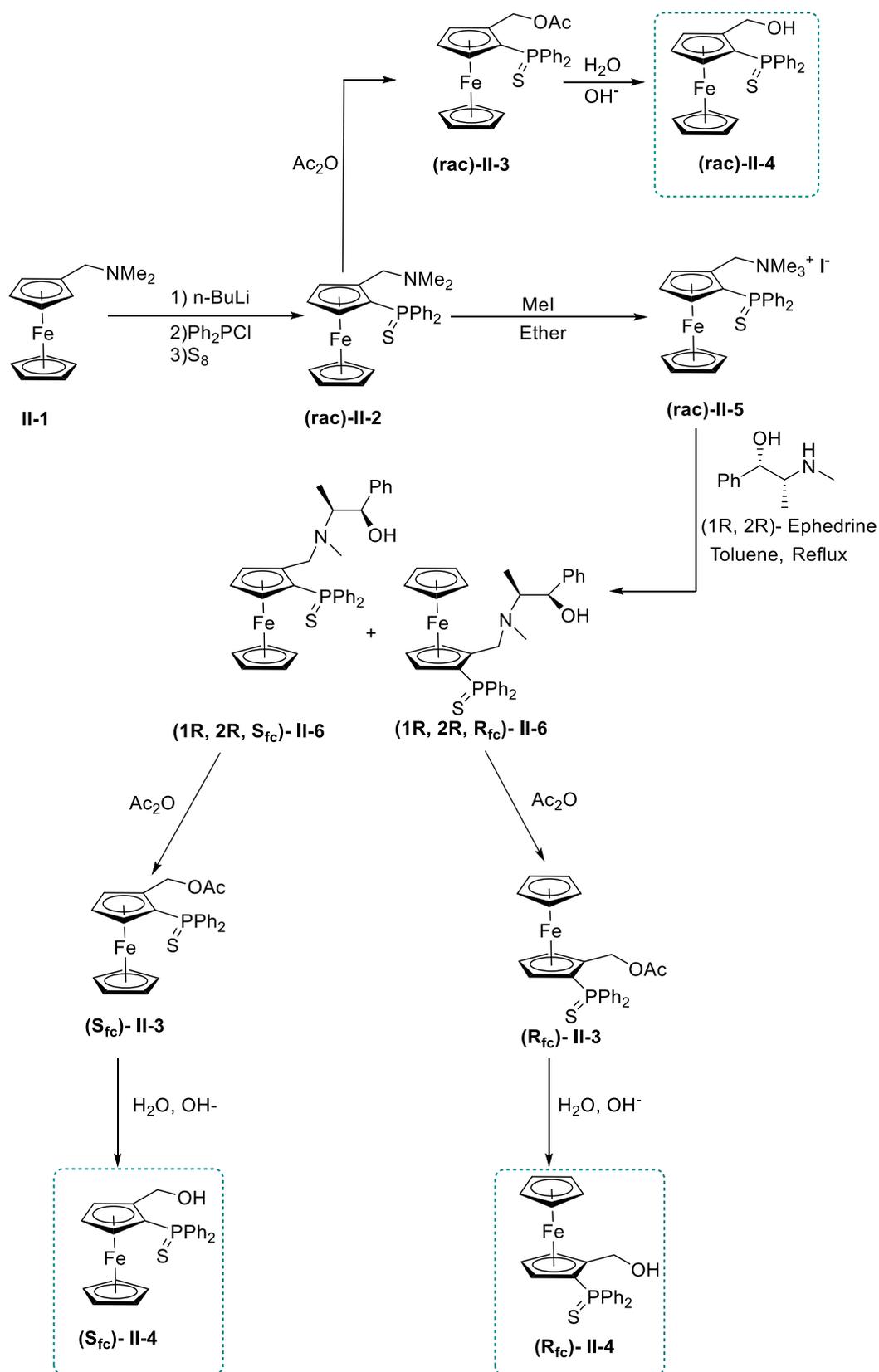


Schéma 2. 14 Synthèse de l'alcool II-4 racémique et énantiomériquement pur.

La première étape en « one-pot » est une ortho-lithiation de la ferrocénylamine **II-1** suivie d'une réaction sur  $\text{PPh}_2\text{Cl}$  puis protection de la phosphine par sulfuration pour produire le composé **II-2** sous forme racémique, (*rac*)-**II-2**, avec un rendement de 91%. Insensible à l'oxydation, la forme  $\text{P}=\text{S}$  rend les synthèses ultérieures plus simples. Le composé a ensuite été transformé en acétate (*rac*)-**II-3** par addition d'anhydride acétique puis en l'alcool (*rac*)-**II-4** après saponification. Le rendement global est de l'ordre 80 à 90 % par rapport au N,N-diméthylaminométhylferrocène **II-1** (Schéma 2. 13).

La synthèse des alcools **II-4** énantiopurs a été réalisée suivant une méthode développée par l'équipe et inspirée de travaux de Weissensteiner.<sup>84,85 86</sup> Pour ce faire nous sommes partis de l'amine ferrocénique **II-2** sous forme racémique, (*rac*)-**II-2**. L'addition d'iodométhane a conduit quantitativement au sel d'ammonium (*rac*)-**II-5**. La substitution de l'ammonium par l'éphédrine (**1R, 2R**) énantiomériquement pure donne deux diastéréoisomères (**1R, 2R, S<sub>fc</sub>**)- **II-6** et (**1R, 2R, R<sub>fc</sub>**)- **II-6** présentant une chiralité planaire opposée (**S<sub>fc</sub>** et **R<sub>fc</sub>**) en mélange 50 :50, qui sont séparés par chromatographie sur gel de silice. Chaque diastéréoisomère énantiomériquement pur est ensuite acétylé puis saponifié pour donner les deux alcools énantiomériquement purs (**R<sub>fc</sub>**) et (**S<sub>fc</sub>**)-**II-4** avec un rendement global de 70 % depuis le N,N-diméthylaminométhylferrocène **II-1** (Schéma 2. 13).

### 2.1.2 Synthèse de l'imidazole fonctionnalisé avec un groupement $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$

Nous avons tous d'abord entrepris de synthétiser le 2-(1-imidazol-1-yl) éthanol en utilisant la procédure précédemment développée par Burdeinyi *et al.*<sup>87</sup> L'imidazole déprotoné par addition d'hydroxyde de sodium a été utilisé pour réaliser la substitution nucléophile sur le 2-chloroéthanol en présence de chlorure de triéthylbenzylammonium (TBAC) comme catalyseur de transfert de phase dans le dioxane. Le 2-(1-imidazol-1-yl) éthanol a ainsi été obtenu avec un rendement de 68 % (Schéma 2. 14).

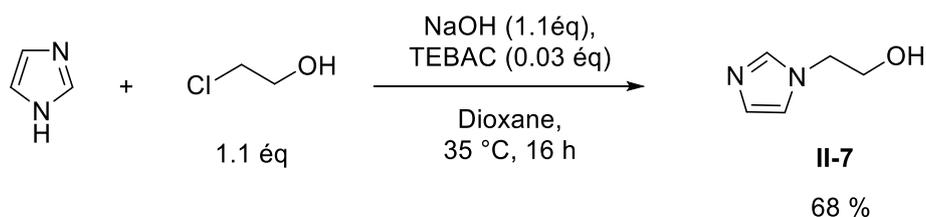


Schéma 2. 15 Synthèse de II-7

Afin de préserver le groupement hydroxyle jusqu'à l'étape d'immobilisation et d'éviter toute réaction secondaire, nous avons protégé la fonction par un groupement *tert*-butyldiméthylsilyle ou TBDMS (Schéma 2. 15). Ce procédé consiste en une réaction de substitution nucléophile de l'alcool sur le *tert*-butyldiméthylchlorosilane en présence de *N,N*-diisopropyléthylamine (DIPEA). Après une nuit de réaction à température ambiante le produit a été obtenu avec un rendement de 65% et sa structure a été confirmée par spectroscopie RMN<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.

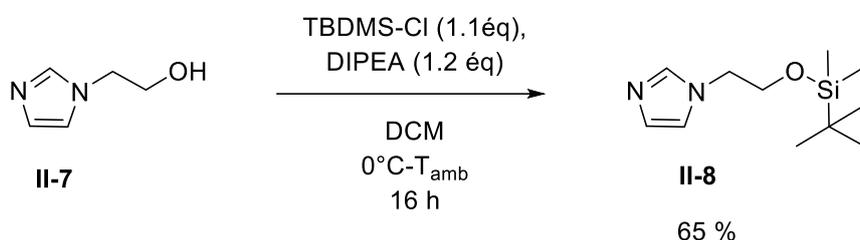


Schéma 2. 16 Synthèse de II-8

### 2.1.3 Couplage de l'imidazole et de la phosphine

Le sel d'imidazolium-phosphine ferrocénique, **II-9** (Schéma 2. 15), a ensuite été synthétisé selon un protocole décrit par A. Labande et E. Manoury.<sup>88</sup> L'alcool ferrocénique a été utilisé dans sa version racémique pour développer et optimiser la synthèse des complexes de palladium. L'addition de HBF<sub>4</sub>.Et<sub>2</sub>O sur l'alcool ferrocénique conduit à la formation d'un carbocation par protonation de l'alcool puis départ d'une molécule d'eau. Cet intermédiaire est stabilisé par les doublets non-liants du fer et probablement aussi par la présence du soufre à proximité.<sup>89</sup> L'ajout immédiat de l'imidazole fonctionnalisé **II-8** conduit

à la formation du sel **II-9** qui est purifié par chromatographie sur gel de silice et isolé avec un rendement modeste de 45%.

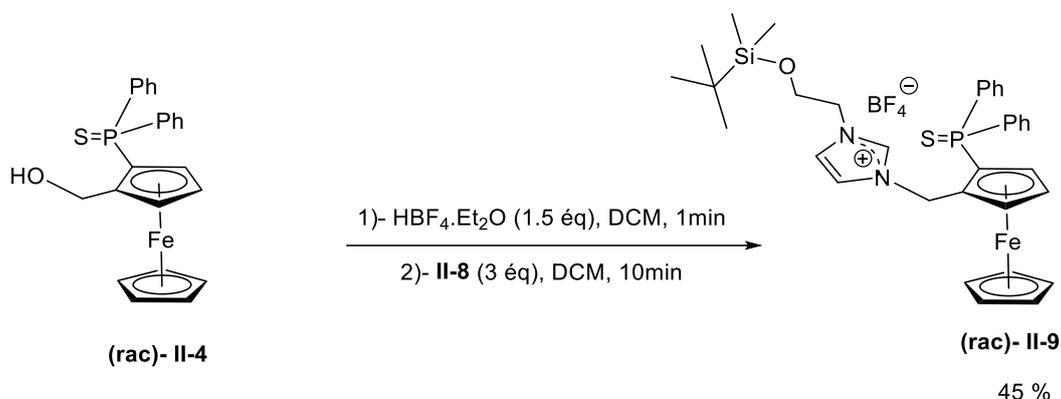


Schéma 2. 17 Synthèse du sel **(rac)-II-9**.

Ce faible rendement peut être expliqué par le caractère faiblement nucléophile de l'imidazole substitué, qui permet la formation de l'éther ferrocénique **(rac)-II-10** (Figure 2. 9) comme produit secondaire et qui résulte de l'attaque du diéthyléther sur le carbocation ferrocénique.

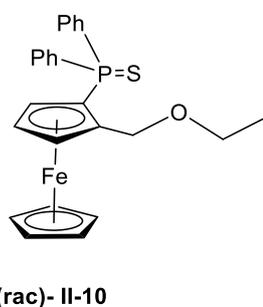


Figure 2. 9 Ether ferrocénique **(rac)-II-10**

Le sel d'imidazolium **(rac)-II-9** a été caractérisé par RMN<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et <sup>31</sup>P. Le signal du proton acide porté par le carbone en position 2 (entre les deux atomes de N) donne un singulet intégrant pour un proton à 8,65 ppm, caractéristique des sels d'imidazolium possédant un cation non coordonnant. Les cinq protons du cyclopentadiène non substitué, Cp(B), donnent un singulet à 4,47 ppm. Les trois protons du cyclopentadiène substitué, Cp(A), sont visibles à 5,17 ppm (m), 4,67 ppm (t,  $J_{HH} = 2.6$  Hz) et 3,97 ppm (m) intégrant pour

un proton chacun. Le système AB observé pour les protons diastéréotopiques du pont méthylène ( $\text{CH}_2$  pontant les fragments ferrocényle et imidazolyle), ainsi que les  $\text{CH}_2$  de la chaîne éthyle confirment la présence de chiralité planaire au ferrocène. Les protons du groupement protecteur silylé sortent sous forme d'un singulet intégrant pour 9H à 0.87 ppm ( $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_3$ ), et de deux singulets intégrant 3H à 0.03 et 0.02 ppm ( $\text{Si-C}(\text{CH}_3)_2$ ). Le déplacement chimique du phosphore en RMN  $^{31}\text{P}$  est de 40.04 ppm.

#### 2.1.4 Désulfuration de la phosphine

Avant de procéder à la coordination du palladium, le groupement thiophosphine est désoufré avec du nickel de Raney (Schéma 2. 17). L'avancement de la réaction peut être suivi par RMN  $^{31}\text{P}$ . Après 24 heures, filtration sur Célite® et évaporation du solvant, le sel d'imidazolium/phosphine ferrocénique (***rac***-II-10) a été obtenu sous forme d'un solide jaune, avec un rendement de 98%. L'analyse RMN a confirmé l'absence de produit de départ (disparition du signal de la thiophosphine à 40 ppm) et la présence d'un seul produit phosphoré, donnant un signal à -26 ppm et attribué à la phosphine libre.

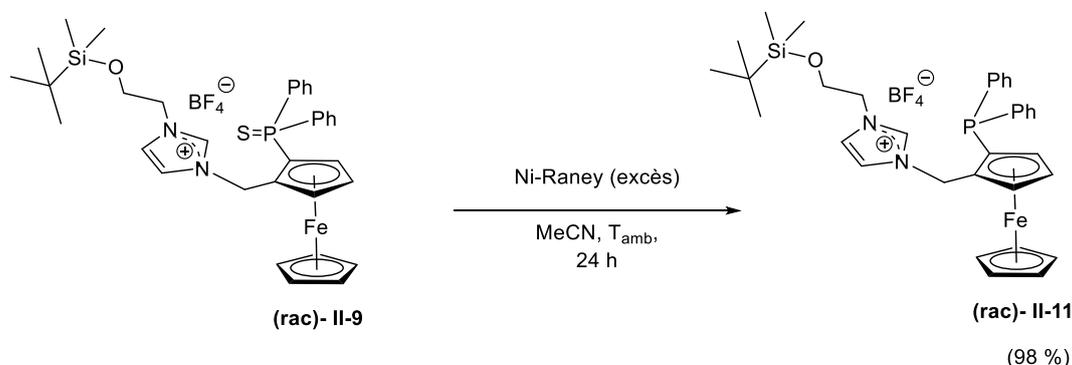


Schéma 2. 18 Synthèse de (***rac***)-II-10.

#### 2.1.5 Synthèse du pré-catalyseur

Les complexes incorporant les ligands  $[\text{NHC}]\text{-}[\text{P}]$  sont généralement synthétisés par des voies applicables aux dérivés NHCs classiques (Schéma 2. 18). Nous pouvons dégager quatre méthodologies : 1) pré-coordination de la partie phosphine de  $[\text{NHC-H}]^+\text{-}[\text{P}]$  suivie par la déprotonation du sel d'imidazolium avec le ligand anionique jouant le rôle de base interne ; 2) déprotonation du sel d'imidazolium  $[\text{NHC-H}]^+\text{-}[\text{P}]$  avec une base externe pour donner le NHC stable suivie par la complexation du précurseur métallique ; 3) transmétallation à partir

du complexe d'argent obtenu par le traitement de  $[\text{NHC-H}]^+-[\text{P}]$  avec  $\text{Ag}_2\text{O}$  et 4) pré-coordination de la partie phosphine de  $[\text{NHC-H}]^+-[\text{P}]$  suivie par la déprotonation par ajout de base externe.

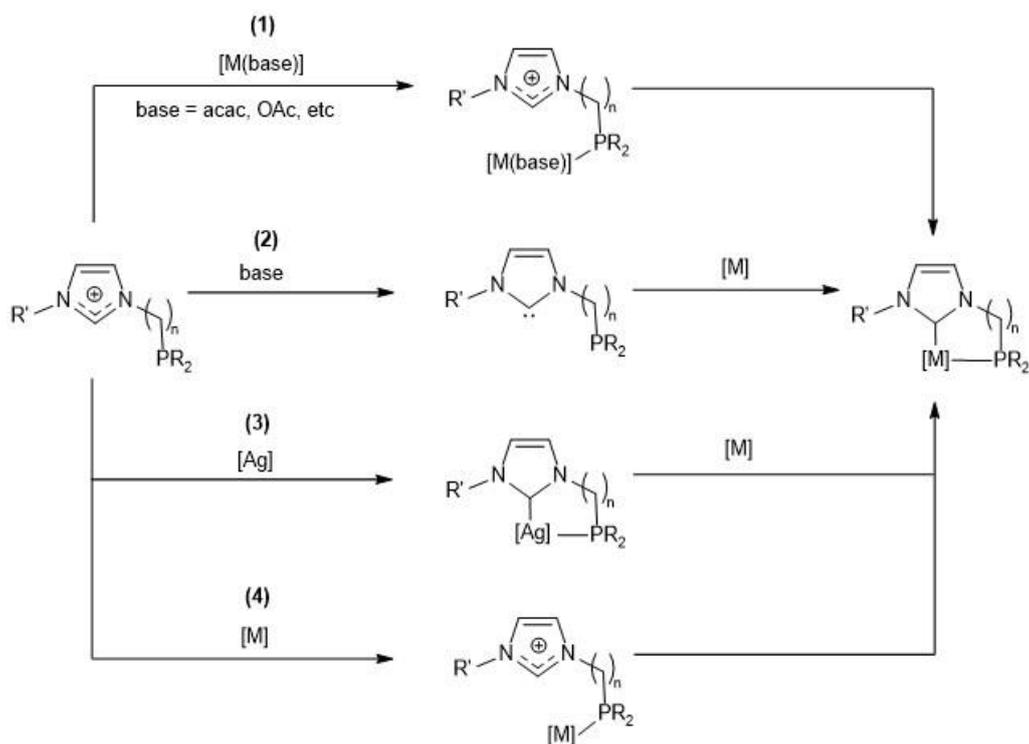


Schéma 2. 19 Méthodes de complexation du ligand  $[\text{NHC}]-[\text{P}]$ .

Dans le cas présent, nous avons retenu la 4<sup>ème</sup> stratégie (pré-coordination de la phosphine de **(rac)-II-11** suivie par la déprotonation de l'imidazolium par ajout de base externe) en suivant le protocole publié lors de la synthèse du complexe présentant le ligand P-NHC non fonctionnalisé (Schéma 2. 19).<sup>90</sup>

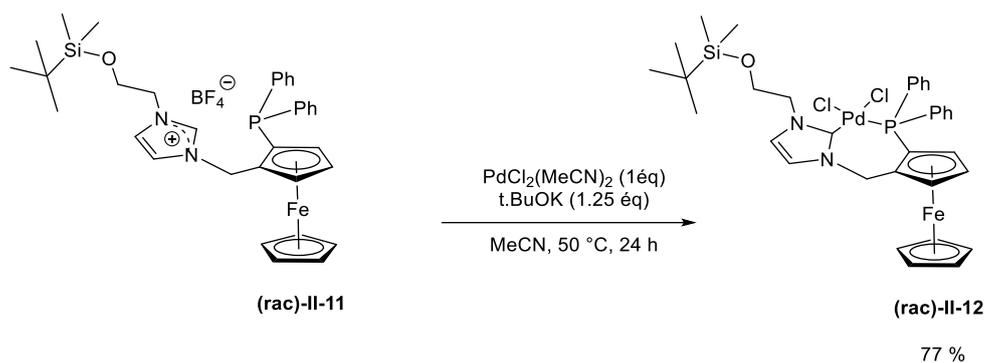
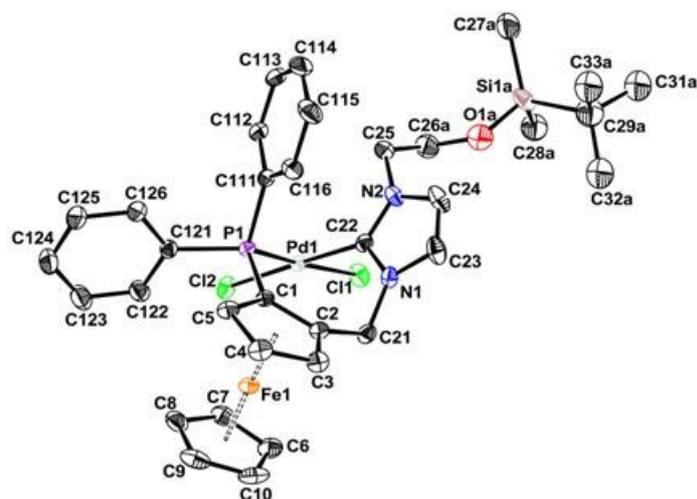


Schéma 2. 20 Synthèse du complexe de palladium **(rac)-II-12**.

Cette synthèse consiste dans un premier temps en la coordination de la phosphine sur le palladium en faisant réagir le sel d'imidazolium **(rac)-II-11** et  $[\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2]$  dans l'acétonitrile sec. La solution de couleur jaune devient rouge dès l'ajout du sel métallique, ce qui tend à confirmer la coordination de la phosphine au palladium. Ce changement de couleur avait déjà été observé avec le ligand non fonctionnalisé, où une analyse RMN  $^{31}\text{P}$  avait confirmé la coordination de la phosphine. La base, ici le *tert*-butylate de sodium ( $t\text{BuONa}$ ), est ajoutée pour générer le carbène par déprotonation du sel d'imidazolium. Le carbène se coordonne ensuite au palladium pour donner le complexe de palladium **(rac)-II-12** attendu, en version racémique, avec un rendement après purification par chromatographie sur gel de silice de 77%.

Le produit **(rac)-II-12** a été entièrement caractérisé par RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et  $^{31}\text{P}$ . La RMN  $^1\text{H}$  montre la disparition du signal du proton acide de l'imidazolium en position C2 à 8,65 ppm. Le groupe TBDMS est toujours présent et donne trois signaux à 0,83, -0,01 et -0,04 ppm. Le spectre RMN  $^{13}\text{C}$  donne un signal caractéristique, à 156,2 ppm, attribué au carbone quaternaire du NHC coordonné au palladium. Le spectre RMN  $^{31}\text{P}$  présente un signal à 4,4 ppm caractéristique de la phosphine liée au palladium.

Le complexe de palladium **(rac)-II-12** a été cristallisé par diffusion lente de vapeurs d' $\text{Et}_2\text{O}$  dans une solution concentrée de DCM, puis analysé par diffraction des rayons X sur monocristal (Figure 2. 10).



**Figure 2. 10** Représentation ORTEP du complexe de palladium (*rac*)-II-12. Les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté. Les ellipsoïdes sont représentés à de 30%.

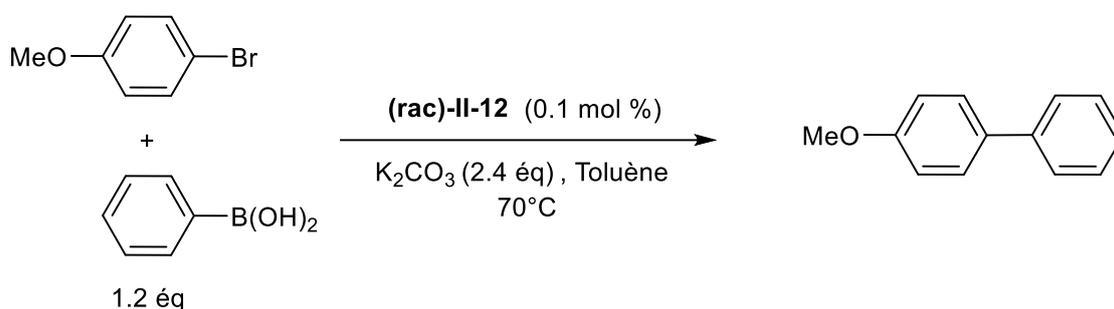
L'unité asymétrique contient une seule molécule du complexe (*rac*)-II-12. Le complexe mononucléaire adopte une géométrie plan carré légèrement distordue, ce dernier cristallise dans le groupe d'espace R-3 : H du système trigonal. Les longueurs de liaisons Pd-C et Pd-P  $C(22)-Pd(1) = 1.987(4) \text{ \AA}$ ,  $P(1)-Pd(1) = 2.2588(10) \text{ \AA}$  sont comparables à celles reportées pour des complexes de palladium neutres à ligand chélatant NHC/phosphine  $C(22)-Pd(1) = 1.991(3) \text{ \AA}$ ,  $P(1)-Pd(1) = 2.2444(8) \text{ \AA}$ .<sup>90</sup> Les liaisons Pd-Cl en position *trans* par rapport au groupement diphénylphosphine et la liaison Pd-Cl en position *trans* par rapport au NHC sont pratiquement identiques :  $Pd-Cl1 = 2.3450(10) \text{ \AA}$  et  $Pd-Cl2 = 2.3471(10) \text{ \AA}$ . Les deux cycles  $C_p$  sont pratiquement parallèles et forment un angle dièdre de  $3.62^\circ$ .

## 2.2 Evaluation en catalyse homogène

Il est nécessaire d'évaluer l'activité catalytique de l'espèce moléculaire, portant le bras- $CH_2CH_2CH_2OTBDMS$ , afin d'établir un point de comparaison avec les complexes hétérogénéisés. La fonctionnalisation du complexe de palladium avec un « bras » peut modifier ses propriétés catalytiques. Nous nous intéresserons dans cette partie à l'influence du bras fonctionnalisé sur l'activité du catalyseur comparativement à la version non fonctionnalisée (travaux publiés).<sup>91</sup> Ces résultats serviront de référence lorsque nous les comparerons à ceux réalisés avec le catalyseur greffé sur support solide. Dans une seconde partie, nous présenterons le rôle majeur de l'eau dans cette réaction.

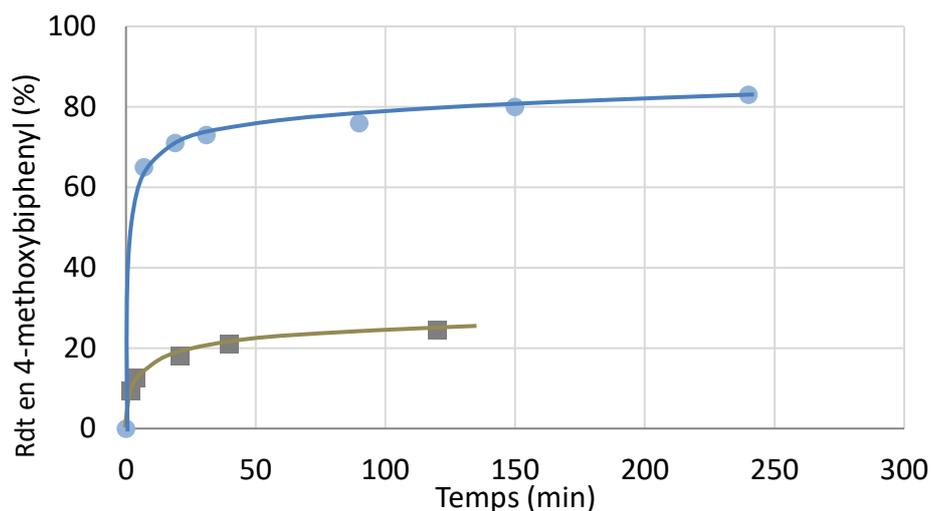
## 2.2.1 Impact de la fonctionnalisation sur l'activité du catalyseur

Le complexe de palladium en version racémique, **(rac)-II-12**, a été testé dans la réaction de couplage de Suzuki-Miyaura du 4-bromoanisole avec l'acide phénylboronique comme réaction modèle (Schéma 2. 22). Les conditions qui ont donné les meilleurs résultats avec le complexe de palladium non fonctionnalisé ont été appliquées ici, à savoir 0,1 mol% de catalyseur, le carbonate de potassium comme base (2,4 équivalents), à 70°C dans du toluène.



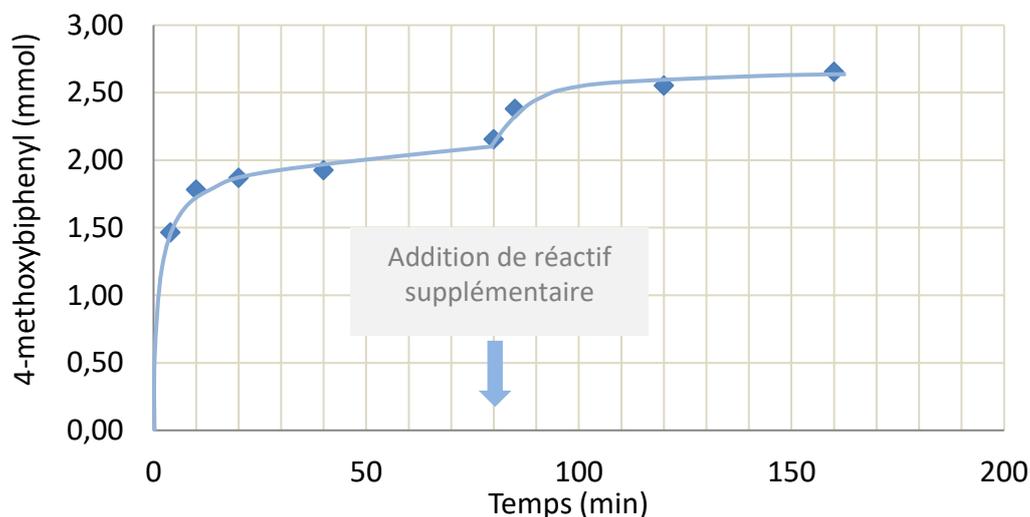
**Schéma 2. 21** Couplage de Suzuki-Miyaura du 4-bromoanisole avec l'acide phénylboronique.

La réaction a été réalisée avec des réactifs commerciaux sans aucune purification préalable. Le suivi cinétique par chromatographie gazeuse montre une très bonne activité dans les premières minutes, avec 67% de conversion après seulement 7 minutes, puis un ralentissement donnant 86% de conversion après 4 h (Figure 2. 11). Cette réactivité est cohérente avec celle du complexe de palladium non fonctionnalisé où un rendement de 83 % a été atteint après 1 h.<sup>90,92</sup> Ceci est une première indication que la présence d'une chaîne alkyle (bras fonctionnalisé) à la place d'un groupe méthyle ne nuit pas à l'activité, même avec une charge catalytique inférieure (0,01 mol %, courbe ■). Ces résultats soulignent l'efficacité du catalyseur car nous mesurons des TON de l'ordre de 820 et 2500 lors des réactions réalisées avec 0.1 et 0.01% de catalyseur respectivement.



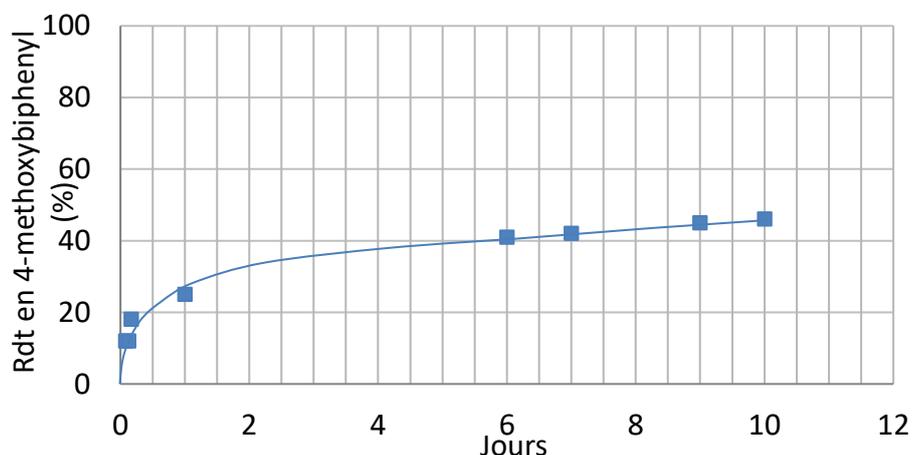
**Figure 2. 11** Suivi cinétique du rendement en 4-méthoxybiphényle avec 0,1 mol% (Cercles) et 0,01 mol% (Carrés) de catalyseur.

Nous avons également observé que l'addition de 50 % de réactif supplémentaire après 80 min relance la production du 4-méthoxybiphényle, ce qui confirme que le catalyseur reste actif (Figure 2. 12).



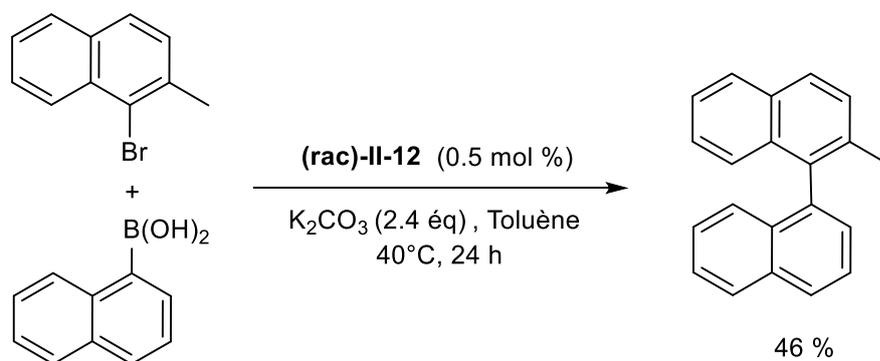
**Figure 2. 12** Suivi cinétique du rendement en 4-méthoxybiphényle (mmol) en fonction du temps avec addition de 50 % de réactif supplémentaire à 80 min.

Enfin, une expérience réalisée à température ambiante avec 0,1 mol% de catalyseur a montré que le système reste actif pendant au moins 10 jours, atteignant un rendement de 45 % (Figure 2. 13). Ces résultats soulignent la robustesse du complexe de palladium.



**Figure 2. 13** GC suivi cinétique du rendement du 4-méthoxybiphényl avec une charge de catalyseur de 0,1 mol% à température ambiante.

Des essais sur des substrats naphthyles encombrés ont également été réalisés en prévision d'applications en version asymétrique de la réaction Suzuki-Miyaura (Schéma 2. 23).



**Schéma 2. 22** Couplage de Suzuki-Miyaura de 1-bromo-2-méthyl-3-naphtalène avec l'acide naphthylboronique.

Le couplage du 1-bromo-2-méthyl-naphtalène avec l'acide naphthylboronique a été effectué dans du toluène, avec 0,5 mol% de complexe de palladium, à 40 ° C, pendant 24 h. Il semble dans ces conditions que la présence du bras fonctionnalisé (CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>OTBDMS) ait une influence non négligeable sur le rendement. En effet 46 % de 2-méthylbinaphtyle ont été obtenus contre 88 % avec le complexe de Pd portant un substituant méthyle.<sup>90</sup> Comme attendu, la combinaison de substrats volumineux et de substituants volumineux sur le ligand nuit à l'activité catalytique.<sup>91</sup>

### 2.2.2 Influence de l'eau sur l'activité et la stabilité du catalyseur

L'utilisation d'une quantité d'eau fixe, soit comme co-solvant, soit comme additif, est mentionnée dans de nombreuses études et a souvent démontré un effet positif sur l'activité.<sup>93,94,95,96</sup> Nous l'avons d'ailleurs observé dans l'équipe par le passé.<sup>90</sup> Cela peut être une préoccupation majeure lors du travail avec un catalyseur greffé sur des supports hygroscopiques comme la silice, car les conditions de séchage du support peuvent être incompatibles avec la stabilité du catalyseur greffé.

Nous nous sommes donc intéressés à l'influence de la présence d'eau sur la réaction. La teneur en eau des réactifs a tout d'abord été contrôlée par analyse thermogravimétrique (ATG). Nous avons mesuré 9,7 % et 4,2 % d'eau dans la base et dans l'acide boronique, respectivement. L'élimination de l'eau étant observée autour de 150°C, les deux réactifs ont été séchés sous vide à 160°C pendant 4 heures et stockés sous atmosphère inerte. La déshydratation a été confirmée par ATG et la teneur résiduelle en eau est inférieure à 0,4 %.

En prenant le 4-bromoanisole comme référence, des réactions contenant 0, 0,5, 1, 10 et 50 équivalents molaires d'eau ont été réalisées et la cinétique a été suivie par analyse en chromatographie gazeuse du brut réactionnel (Figure 2. 14). Le rendement de 4-méthoxybiphényle augmente de 35 % (0 eq. H<sub>2</sub>O à 240 min) à 77 % après addition d'un seul équivalent d'eau et a atteint 91 % avec 10 équivalents. Cependant, avec des concentrations plus élevées (50 équivalents d'eau) la cinétique se dégrade.

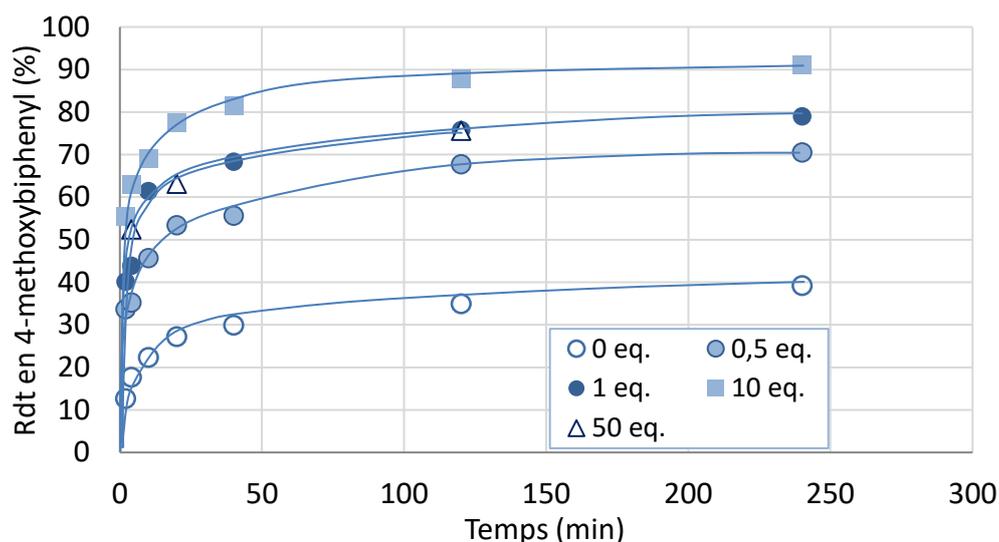


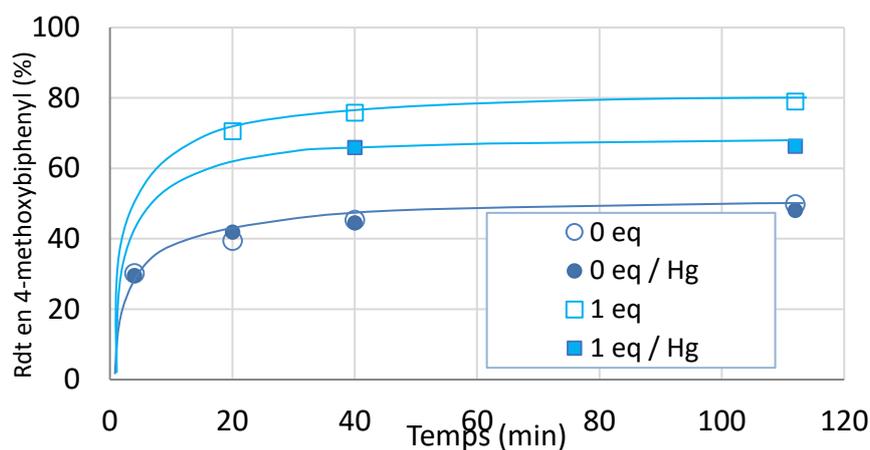
Figure 2. 14 Influence de l'eau sur la cinétique de la réaction.

Ces résultats pourraient être expliqués en partie par une meilleure solubilité de la base inorganique ( $K_2CO_3$ ) ou de l'acide boronique en présence d'eau dans le milieu organique (toluène). En effet, avec 10 et 50 équivalents d'eau (respectivement 2,6 et 13,0 % en volume), la solution trouble est devenue claire. Cependant, l'activité plus importante observée avec les teneurs en eau les plus faibles, 0,5 et 1 équivalent, qui ne représentent que 0,13 et 0,26 % en volume d'eau, ne peut être expliquée par une amélioration de la solubilité. A. Jutand *et al.* ont démontré que les bases anioniques comme  $CO_3^{2-}$  ou  $OH^-$ , produites à partir de carbonates en présence d'eau, peuvent se coordonner au centre métallique, accélérant dans une certaine mesure les étapes de transmétallation et d'élimination réductrice. Cependant, des concentrations plus élevées en base ont un impact négatif sur la cinétique, donnant lieu à des intermédiaires non réactifs tels que  $ArB(OH)_3^-$

<sup>94,97, 98</sup>

Ces résultats sont en accord avec des résultats précédemment rapportés. Cependant, des précipités légèrement gris ont été observés avec 10 et 50 éq. d'eau, suggérant la formation de nanoparticules de Pd (NPs de Pd) traduisant de fait une décomposition du catalyseur. Des réactions avec 0 éq. et 1 éq. d'eau ont été réalisées sans (0 éq. et 1 éq., respectivement) et avec addition de mercure (0 éq./Hg et 1 éq./Hg, respectivement) qui est connu pour piéger les nanoparticules (Figure 2. 15). Les conditions anhydres (0 éq. et 0 éq./Hg) ont donné la même cinétique, ce qui confirme que dans ce cas, la réaction est

effectuée uniquement par le complexe moléculaire. Avec 1 éq. d'eau, l'ajout de mercure a diminué le rendement (baisse de 13 % à 110 min) en raison du piégeage des nanoparticules de Pd qui catalysent également la réaction. Avec 10 éq. d'eau, la baisse de rendement est encore plus forte (-25% à 110 min).



**Figure 2. 15** Influence de l'addition d'Hg sur la cinétique de réaction, en présence de H<sub>2</sub>O.

En conclusion, si l'eau peut avoir un effet positif sur la cinétique elle favorise, à partir de seulement 1 équivalent, la décomposition du catalyseur et la formation de nanoparticules. Celles-ci catalysent également la réaction et participent à l'augmentation de la cinétique mais peuvent avoir un effet délétère sur l'énantiosélectivité.

La formation de nanoparticules de Pd pendant les réactions de Suzuki-Miyaura est un phénomène communément observé qui ajoute un problème supplémentaire lorsque l'on travaille avec des catalyseurs hétérogénéisés,<sup>99,100</sup> car les nanoparticules de Pd formées participent à la lixiviation du catalyseur. Par conséquent, l'obtention d'un catalyseur greffé efficace nécessitera un travail en milieu anhydre même si cela se fait au détriment de l'activité.

### 2.3 Conclusion

Ces résultats ont montré que le bras fonctionnalisé ne modifiait pas l'efficacité du catalyseur avec de petits substrats. L'ajout d'eau augmente la vitesse de la réaction mais

favorise également la décomposition du catalyseur via la formation de nanoparticules de palladium, également actifs dans le couplage Suzuki-Miyaura. Cette meilleure compréhension du comportement du catalyseur est essentielle pour développer des applications efficaces en catalyse hétérogène, notamment dans la version asymétrique de cette réaction.

### 3 Greffage sur support solide du catalyseur de palladium et évaluation en catalyse hétérogène

Nous avons exploré ici deux approches différentes. La première, dite approche convergente, consiste à fonctionnaliser la silice avec un groupement susceptible de réagir avec le bras fonctionnalisé du catalyseur. La seconde, dite approche directe, consiste à introduire un groupement trialkoxysilane sur le catalyseur afin de permettre son greffage direct sur la silice (Schéma 2. 23).

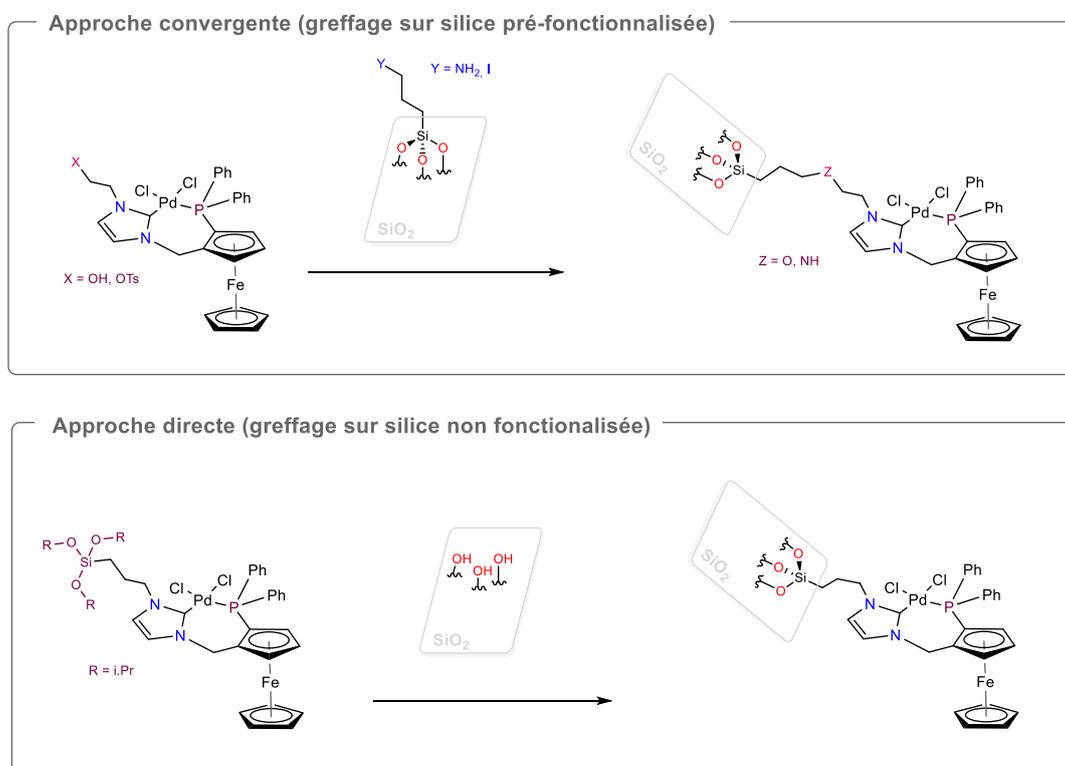


Schéma 2. 23 Les deux approches explorées pour le greffage du complexe de de palladium sur silice

### 3.1 Greffage du catalyseur sur une silice fonctionnalisée avec des groupements propylamines (méthode convergente)

Le greffage envisagé ici comporte trois étapes : introduire une fonction tosylé sur le complexe (étape 1), fonctionnaliser une silice sphérique commerciale avec des groupements propylamines (étape 2) et enfin greffer le catalyseur sur la silice fonctionnalisée (étape 3).

#### 3.1.1 Substitution de la fonction TBDMS par une fonction tosylé

Largement décrite dans la littérature<sup>101</sup> comme une méthode efficace de régénération des groupements hydroxyles protégé par des silanes, l'ajout d'un excès de fluorure de tetrabutylammonium (TBAF) en solution dans du THF sec à 0°C a permis la déprotection sélective de la fonction alcool du complexe de palladium (**rac**)-II-12 (Schéma 2. 20). Le précipité jaune a été isolé par filtration et analysé par RMN. Le spectre RMN <sup>1</sup>H dans le DMSO ne présente plus les signaux caractéristiques du TBDMS, ce qui confirme la déprotection totale de la fonction alcool. Le spectre <sup>31</sup>P montre un léger déplacement vers 4.9 ppm. Malheureusement, la faible solubilité du complexe (**rac**)-II-13 dans la plupart des solvants, probablement due à des interactions O-H...Cl-Pd, n'a pas permis sa caractérisation totale par RMN <sup>13</sup>C.

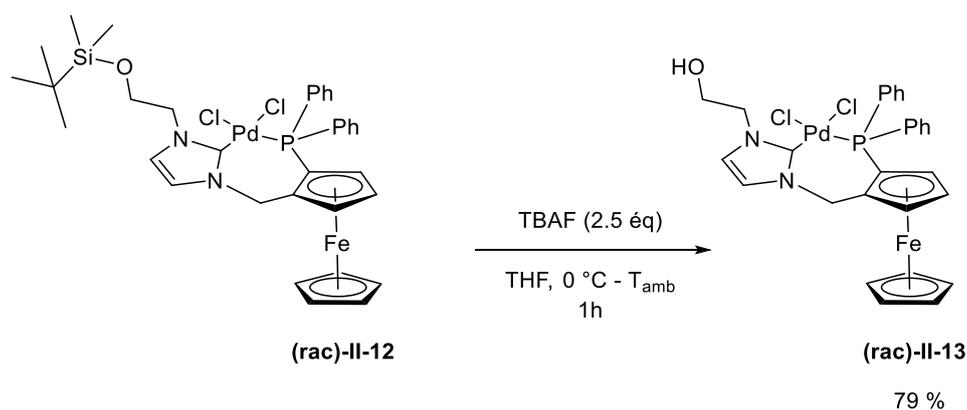


Schéma 2. 24 Déprotection du groupement hydroxyle sur le complexe (**rac**)-II-12.

Cette faible solubilité nous a contraint à introduire une fonction tosylé sur l'alcool afin d'accroître sa solubilité et faciliter les possibilités de greffage par substitution

nucléophile. Cette synthèse a été réalisée dans le DCM en présence de  $\text{NEt}_3$ , à température ambiante (Schéma 2. 21).

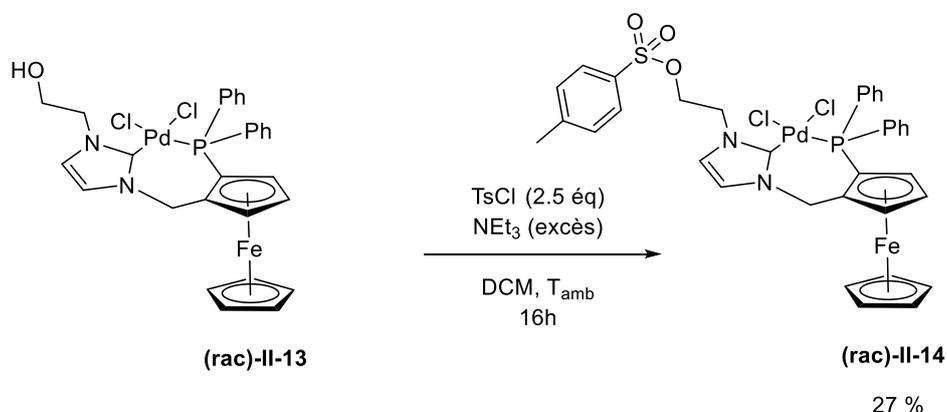


Schéma 2. 25 Synthèse de complexe **(rac)-II-14**

Le complexe tosylé **(rac)-II-14** présente une meilleure solubilité et a été entièrement caractérisé par RMN. En RMN  $^1\text{H}$  nous observons l'apparition des signaux caractéristiques du fragment tosylé : singulet du méthyle à 2.41 ppm et le système AB de l'aromatique (deux doublets à 7.77 ppm et 7.49 ppm). Le spectre RMN  $^{31}\text{P}$  montre un seul singulet à 3.79 ppm correspondant à la phosphine liée au palladium **(rac)-II-14**.

## 3.1.2 Fonctionnalisation et caractérisation de la silice avec un groupement propylamine

La fonctionnalisation consiste à additionner de l'aminopropyltriméthoxysilane (APTMS) sur une silice sphérique commerciale, non poreuse, constituée de grains de 40-75  $\mu\text{m}$  de diamètre et d'une surface spécifique de l'ordre de 300  $\text{m}^2/\text{g}$  (Schéma 2. 24). L'APTMS est un réactif commercial souvent utilisé comme bras espaceur pour le greffage des molécules sur silice.<sup>102,103,104</sup> Après activation de la silice à 150°C sous vide pendant 6h (élimination d'eau physisorbée afin de libérer les silanols de la surface), le greffage est réalisé dans du toluène anhydre, à reflux, pendant 24 heures. Les fonctions méthoxysilane permettent d'immobiliser l'APTMS à la surface de la silice par formation de ponts Si-O-Si, avec les silanols accessibles en surface et libération de méthanol. La silice est ensuite lavée afin d'éliminer toutes traces de réactifs et séchée sous vide à 100°C.

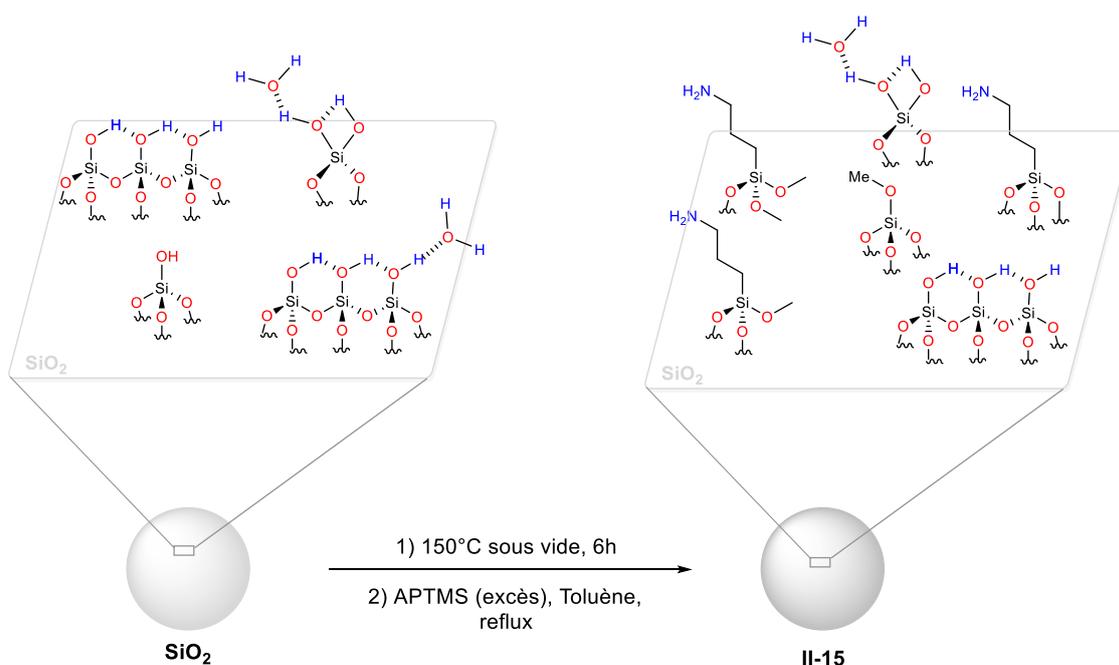


Schéma 2. 26 Greffage post-synthèse de l'APTMS sur silice sphérique.

Le taux de greffage est déterminé par analyse élémentaire en utilisant l'azote des fonctions  $\text{NH}_2$  comme sonde. Les résultats obtenus (%N = 2.15%) indiquent que nous avons une concentration moyenne de 1.54 mmol de fonction  $\text{NH}_2$  par gramme de matériau (II-15).

Le greffage en surface est confirmé par analyse RMN à l'état solide. Le spectre RMN  $^1\text{H}$  MAS présente des signaux qui correspondent aux différents protons que l'on rencontre sur le matériaux II-15 (silanols, molécules d'eau physisorbées, méthoxy,  $\text{CH}_2$  de la chaîne

propyle),<sup>105</sup> mais malheureusement, les signaux sont extrêmement larges et/ou se chevauchent, ne nous permettant pas d'extraire d'informations pertinentes.

Le spectre RMN <sup>13</sup>C CP-MAS (Figure 2. 16) présente des signaux à 7.48, 24.30 et 41.86 ppm correspondant au fragment organique -(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-. On observe également deux autres signaux à 45.95 et 49.61 ppm attribués l'un à des fonctions méthoxy de l'APTMS qui n'ont pas réagi et à des méthoxysilanes en surface de la silice (méthoxy formé après lavage au méthanol).<sup>106</sup>

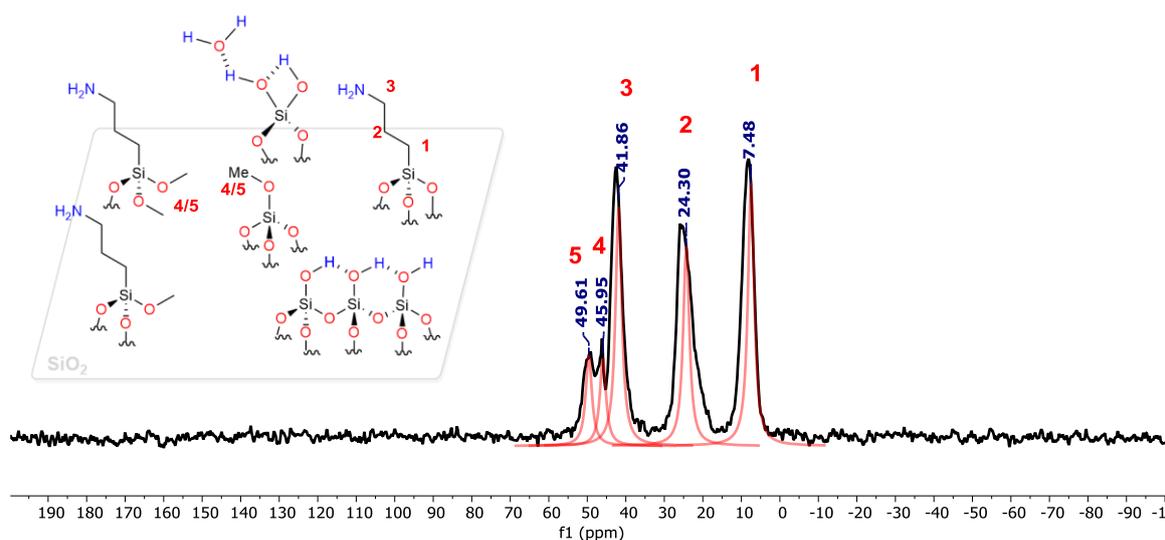


Figure 2. 16 Spectre RMN <sup>13</sup>C CP MAS de II-15

Le spectre RMN <sup>29</sup>Si CP MAS (Figure 2. 17) confirme le greffage covalent en surface du catalyseur, les signaux de type T<sup>2</sup> et T<sup>3</sup> aux alentours de -59 et -67 ppm étant attribués respectivement aux fragments R-SiOH(-O-Si)<sub>2</sub> et R-Si(-O-Si)<sub>3</sub> (R = propylamine).<sup>107</sup> Les signaux à -102 et -111 ppm correspondent respectivement aux environnements Q<sup>3</sup> et Q<sup>4</sup> (Q<sub>n</sub>= Si(OSi)<sub>n</sub>(OH)<sub>4-n</sub>) qui sont caractéristiques de la silice SiO<sub>2</sub>.<sup>108</sup>

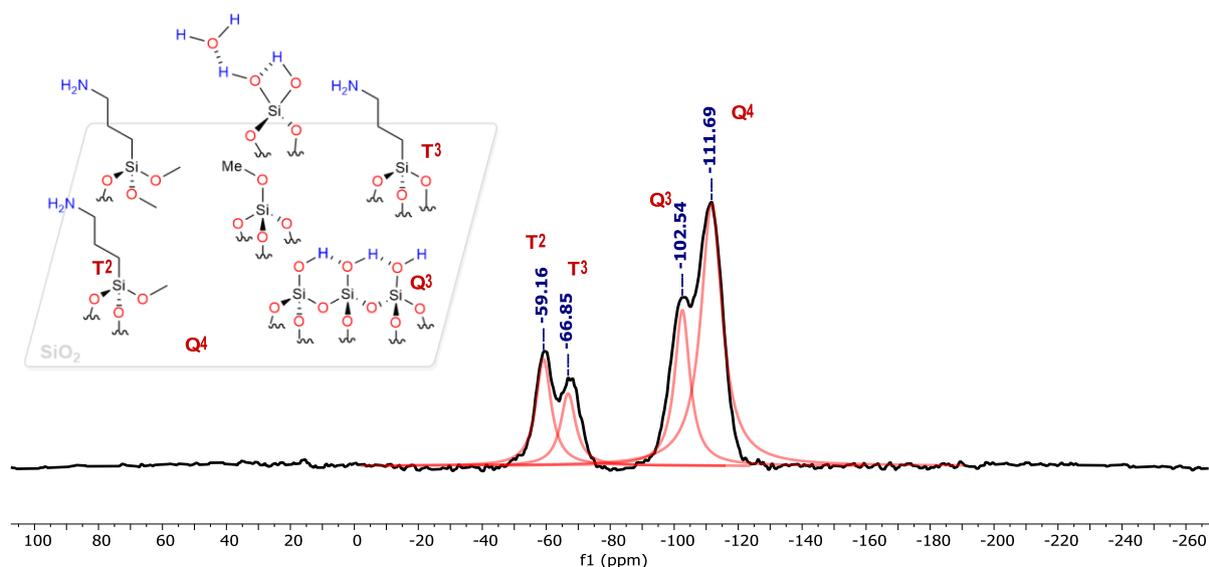


Figure 2. 17 Spectre RMN  $^{29}\text{Si}$  CP MAS de II-15

Nous avons également réalisé une quantification du taux de greffage par RMN  $^1\text{H}$  en nous inspirant d'un article dans lequel les auteurs décomposaient la silice en milieu basique.<sup>109</sup> Le silane (fragment organique) décroché de la surface est alors dosé par RMN  $^1\text{H}$  en solution, à l'aide d'un étalon interne, ici l'acide benzoïque (stable en solution basique sous forme de benzoate et soluble dans l'eau), en comparant l'intensité de leurs signaux. Nous obtenons un taux de greffage de l'aminopropylsilane de l'ordre de 1.77 mmol/g de matériau II-15 ( $\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_2)_3\text{@SiO}_2$ ) (Figure 2. 16) comparable à celui obtenu par analyse élémentaire (1.54 mmol/g). L'écart entre ces deux valeurs est probablement dû aux faibles concentrations et aux incertitudes de chacune de ces méthodes, mais nous n'avons pas mené d'études complémentaires.

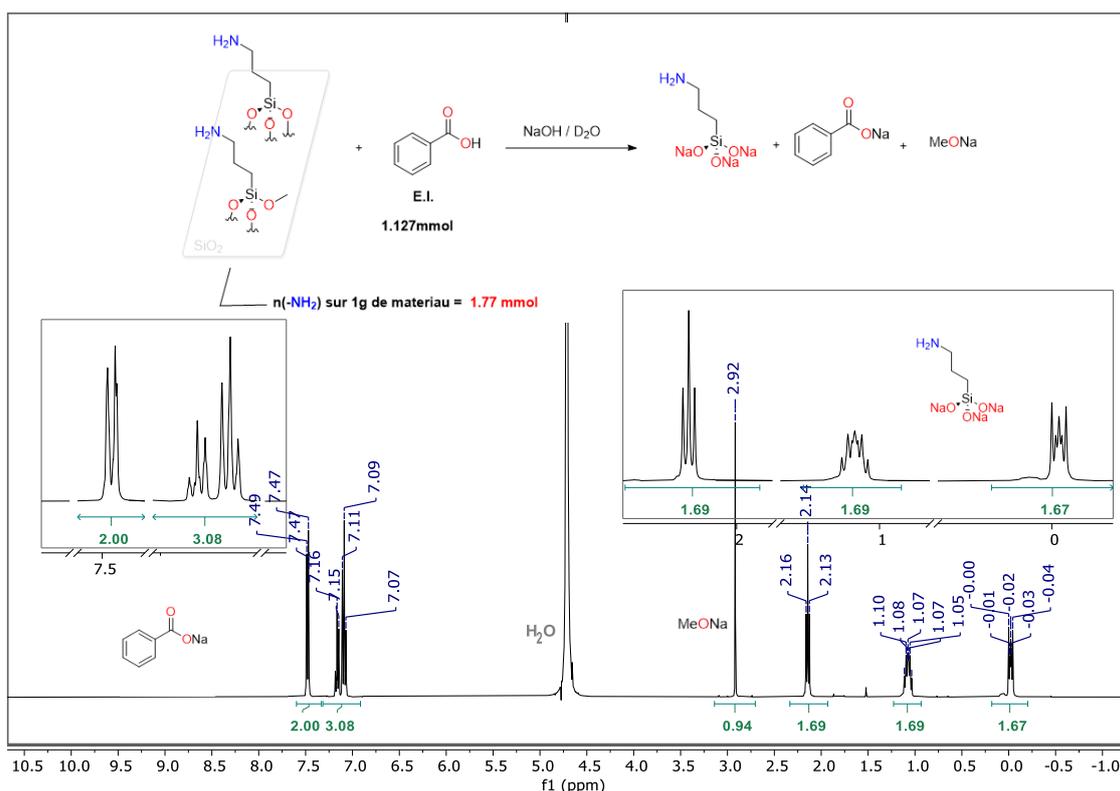


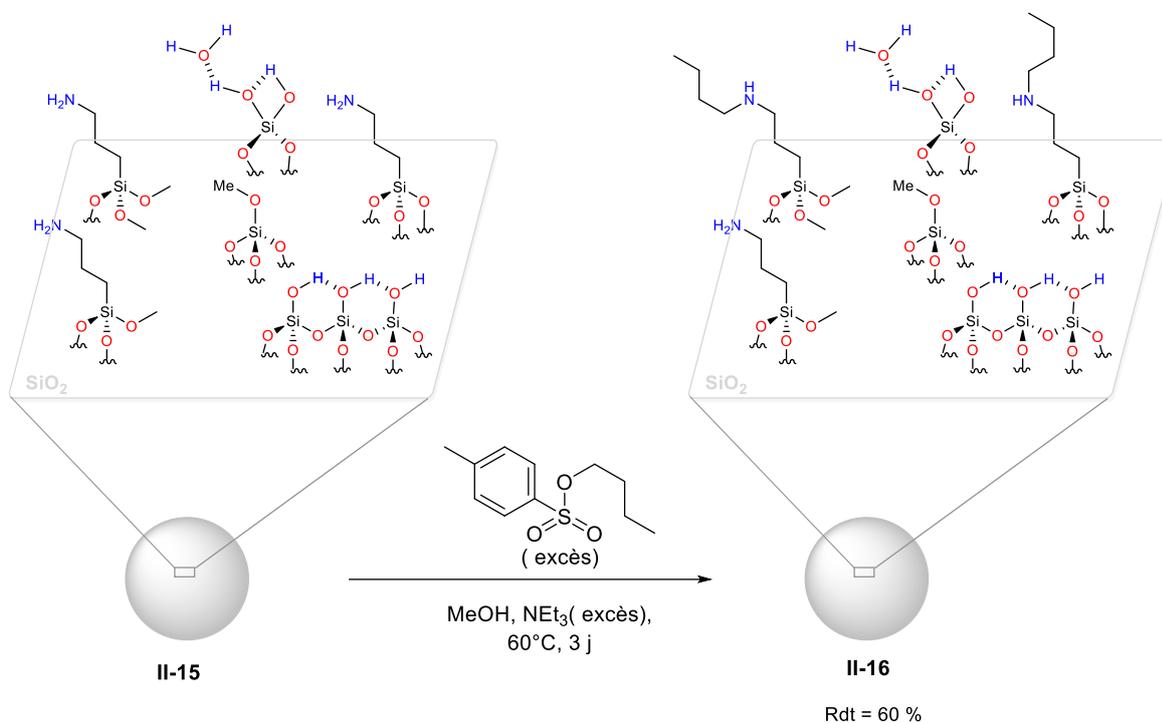
Figure 2. 18 Spectre RMN  $^1\text{H}$  de la quantification du fragment  $\text{NH}_2$  de **II-15**

A l'occasion de cette analyse, nous avons également observé un signal à 2.92 ppm attribué au méthanolate de sodium provenant des groupements méthoxysilane de surface ou des traces de méthanol, ce qui est en accord avec les signaux observés à 46 et 49 ppm en RMN  $^{13}\text{C}$  CP MAS.

### 3.1.3 Greffage du catalyseur

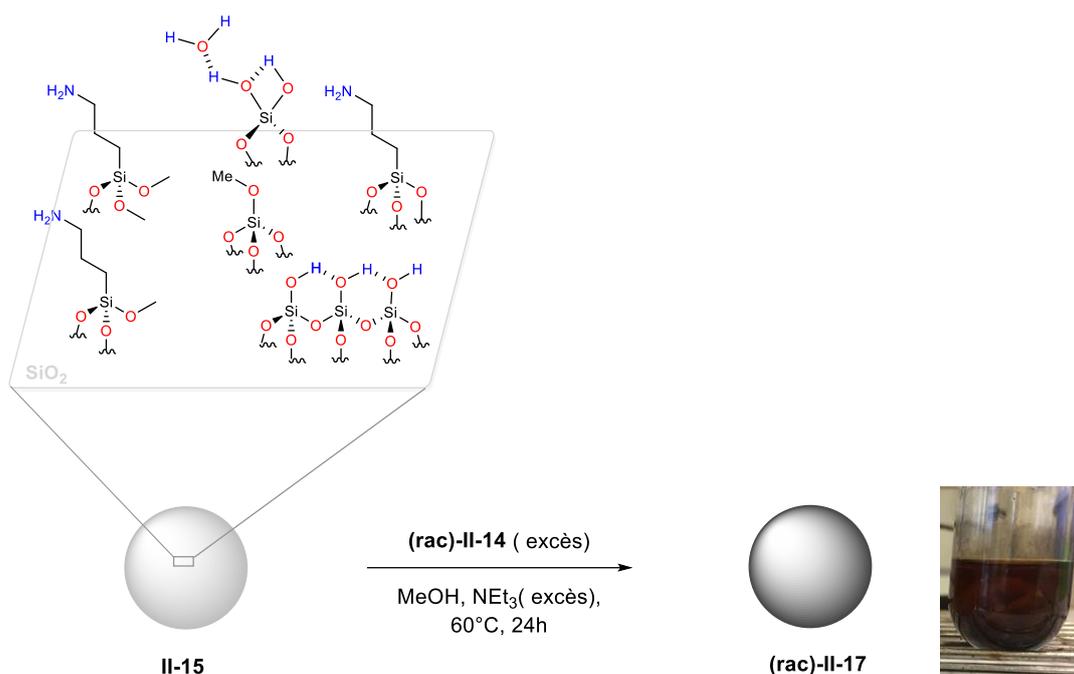
La dernière étape consiste à greffer le complexe de palladium (**rac**)-**II-14** par substitution du groupement tosyle par le groupement amine du matériau **II-15** (substitution nucléophile). Nous avons tout d'abord optimisé les conditions de réaction avec un substrat modèle, le 4-méthylbenzènesulfonate de butyle (Schéma 2. 25) pour ne pas gaspiller de catalyseur. Parmi les différentes conditions testées (DMF /  $\text{NEt}_3$  / 80 °C / 24 h ;  $\text{NEt}_3$  / 60 °C / 24 h ; THF / 65 °C etc...), le méthanol comme solvant à reflux a permis l'obtention de 14 % en taux de greffage du 4-méthylbenzènesulfonate de butyle sur la silice fonctionnalisée **II-15** (calculé par RMN  $^1\text{H}$  à l'état liquide en milieu basique : 86 % des amines sur la surface n'ont

pas réagi). La modification des conditions réactionnelles par ajout de base (triéthylamine) a permis d'augmenter le taux de greffage de BuOTs jusqu'à 60 %.



**Schéma 2. 27** Greffage post-synthèse du 4-méthylbenzènesulfonate de butyle sur le matériau II-15.

Ces conditions ont ensuite été appliquées pour le greffage du complexe de palladium (*rac*)-II-14 sur le matériau II-15 (H<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>@SiO<sub>2</sub>) (Schéma 2. 26). Malheureusement le milieu réactionnel a noirci progressivement avec le temps, probablement en raison de la formation de noir de palladium (apparition d'un dépôt noir sur les parois du réacteur).



**Schéma 2. 28** Essai de greffage du complexe de palladium **(rac)-II-14** sur le matériau **II-15**.

Nous avons également testé ces conditions en solution homogène, sans silice fonctionnalisée (propylamine + **(rac)-II-14**), mais la solution a également noirci. Ces observations sont similaires à celles que nous avons faites lors des essais de catalyse homogène avec des traces d'eau. Les solvants protiques sont à proscrire avec ce catalyseur, nous avons donc décidé de changer le bras fonctionnel et d'introduire un groupement trialkoxysilane qui permettra un greffage direct en conditions anhydres.

### 3.2 Greffage du catalyseur fonctionnalisé avec un groupement triisopropoxysilane sur une silice sphérique non poreuse (méthode directe)

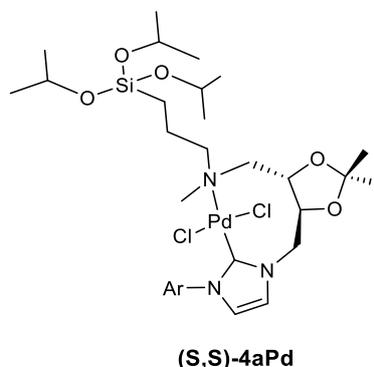
Nous explorerons ici la méthode directe qui consiste tout d'abord à fonctionnaliser le catalyseur avec un groupement triisopropoxysilane. Le greffage sur silice se fait en une seule étape, en conditions anhydres sans solvant protique (toluène sec à reflux).

#### 3.2.1 Synthèse du catalyseur fonctionnalisé avec un groupement triisopropoxysilane

Parmi les alcoxysilanes envisageables, les groupements triméthoxysilanes sont plus réactifs que les groupements triéthoxy ou triisopropoxysilanes, en revanche ils ont tendance à s'hydrolyser plus rapidement et nécessitent des conditions de synthèse strictement anhydres. Afin de simplifier nos conditions de synthèse, nous avons décidé d'utiliser un

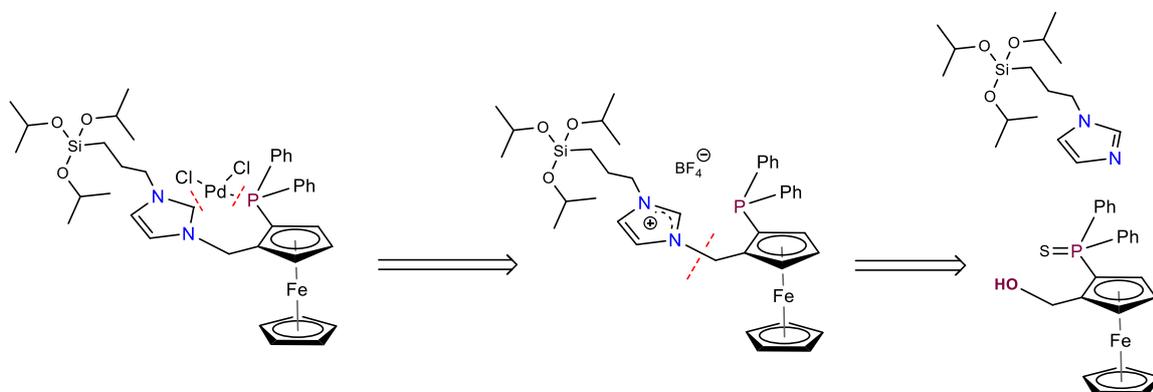
groupement triisopropoxysilane plus stable et capable de supporter les étapes de synthèse du ligand et du complexe ainsi que celles de purification par chromatographie de gel de silice.<sup>110</sup>

Il est à noter que F. Sánchez *et al.*<sup>111</sup> ont rapporté la synthèse d'un matériau hybride par greffage du complexe de palladium **(S,S)-4aPd** sur silice mésoporeuse **MCM-41**, en utilisant une fonction triisopropoxysilane. La réaction de coupage de la silice **MCM-41** avec le complexe **(S,S)-4aPd** (Figure 2. 19) est réalisée le toluène à reflux pendant 16 h, conditions qui sont compatibles avec la stabilité de notre catalyseur.



**Figure 2. 19** Complexe **(S,S)-4aPd** développé par Sánchez *et al.*

La synthèse envisagée s'appuie sur le schéma rétrosynthétique suivant, en partant de l'alcool ferrocénique énantiomériquement pur (Schéma 2. 27).



**Schéma 2. 29** Rétro-synthèse du complexe de Palladium à fonction **Si(Oi.Pr)<sub>3</sub>**.

Dans un premier temps nous avons synthétisé le 3-iodopropyltriisopropoxysilane **II-18** par transestérification du 3-iodopropyltriméthoxysilane (Schéma 2. 28). La synthèse est réalisée dans l'isopropanol sec à 100°C. L'évaporation progressive d'une partie du mélange réactionnel toutes les 2 h nous a permis de déplacer l'équilibre de la réaction vers le produit désiré. Cela a été fait afin de préparer un alcoxysilane où la liaison Si-O-C est encombrée et donc moins réactive, plus résistante aux conditions réactionnelles de la synthèse de ligand.

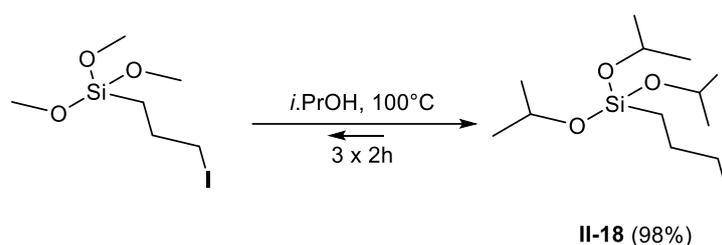


Schéma 2. 30 Synthèse de **II-18**.

Nous avons ensuite procédé à l'alkylation de l'imidazole, par substitution nucléophile de l'iodure du 3-iodopropyltriisopropoxysilane par l'imidazolite de sodium, préalablement préparé dans du THF sec à 0°C en présence de sodium métallique. Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore entièrement caractérisée par RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C et spectrométrie de masse (Schéma 2. 29).

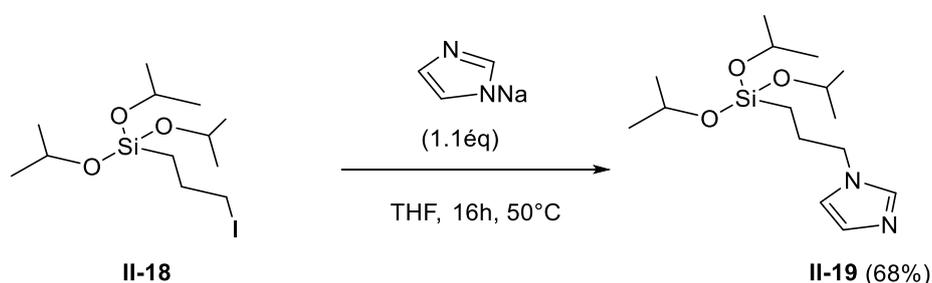


Schéma 2. 31 Synthèse de **II-19**.

Le couplage de **II-19** avec l'alcool férrocénique énantiomériquement pur (**S<sub>fc</sub>**)-**II-4** a été réalisé, comme décrit précédemment (synthèse de (**rac**)-**2-9**), par addition de HBF<sub>4</sub> dans le dichlorométhane sec (Schéma 2. 30). Lors de cette étape nous avons réduit la quantité de l'acide à 0.9 éq. au lieu de 1.5 éq. afin d'éviter toute attaque sur le groupement silane par l'excès d'HBF<sub>4</sub>, ainsi que la quantité de **II-19** pour faciliter la purification par chromatographie (**II-19** et **II-20** trainent en chromatographie sur colonne). Le produit (**S<sub>fc</sub>**)-**II-20** a été ensuite isolé après purification par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 51%, et entièrement caractérisé par RMN <sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P, <sup>13</sup>C.

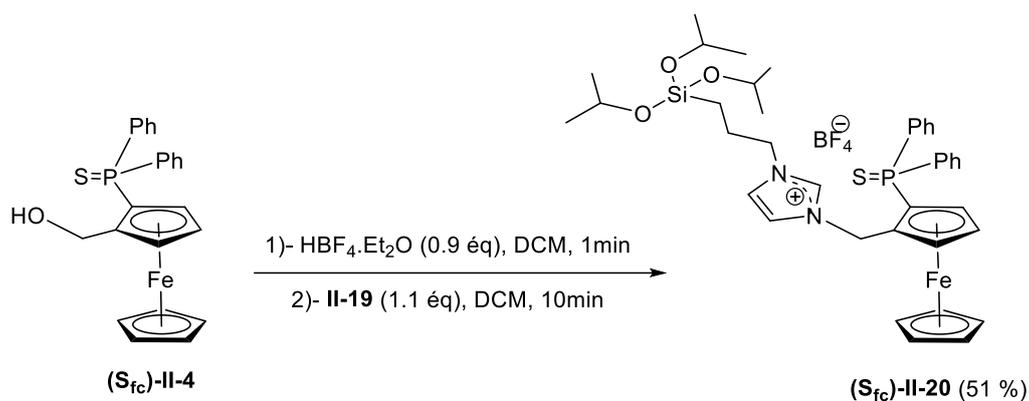


Schéma 2. 32 Synthèse de (**S<sub>fc</sub>**)-**II-20**.

Avant de procéder à la coordination du palladium, le groupement thiophosphine a été désoufré avec du nickel de Raney, en solution dans l'acétonitrile à température ambiante (Schéma 2. 31).

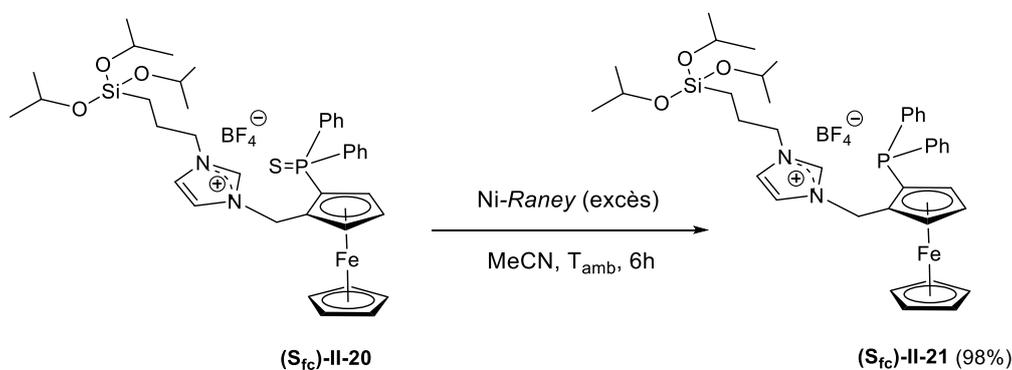


Schéma 2. 33 Synthèse de (**S<sub>fc</sub>**)-**II-21**.

Nous avons appliqué, dans un premier temps, le protocole précédemment utilisé pour la coordination du ligand hydroxylé sur le précurseur métallique (pré-coordination de la phosphine de **(rac)**-II-11 suivie par la déprotonation de l'imidazolium par ajout de *t*BuOK) mais le complexe de palladium attendu n'a pas été observé. L'analyse RMN  $^1\text{H}$  semble indiquer que le carbène n'aurait pas été généré (présence du proton acide de l'imidazolium en RMN  $^1\text{H}$ ).

Le carbène libre a finalement été généré à basse température ( $-78^\circ\text{C}$ ) en utilisant le *n*BuLi en solution dans le THF, sur lequel est ajouté le précurseur de palladium (Schéma 2. 32). Le complexe de palladium attendu (**(S<sub>fc</sub>)**-II-22 a été obtenu après purification avec un rendement de 57%.

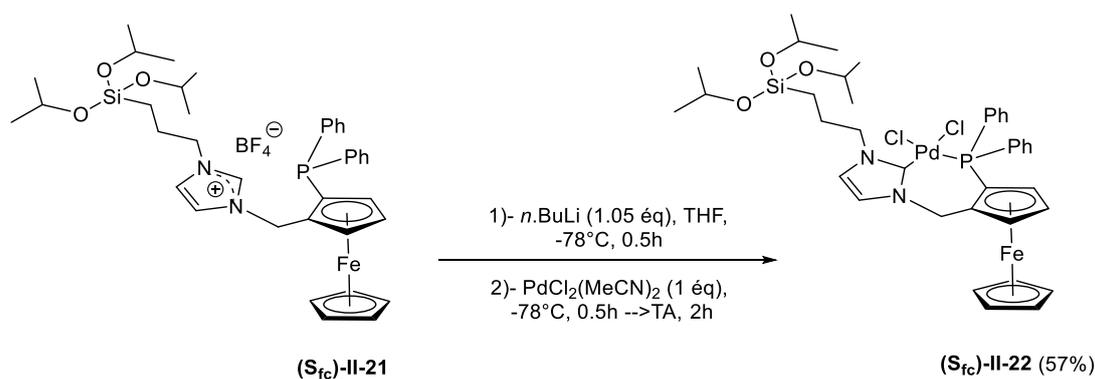
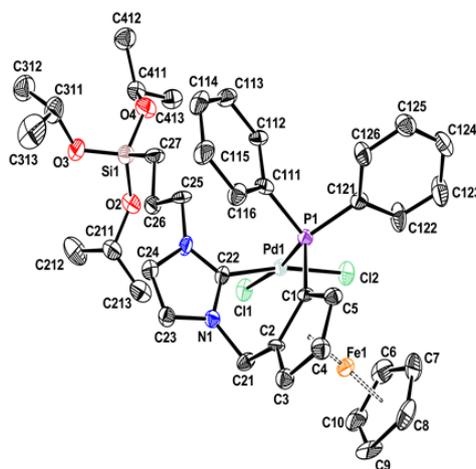


Schéma 2. 34 Synthèse du complexe de palladium (**(S<sub>fc</sub>)**-II-22).

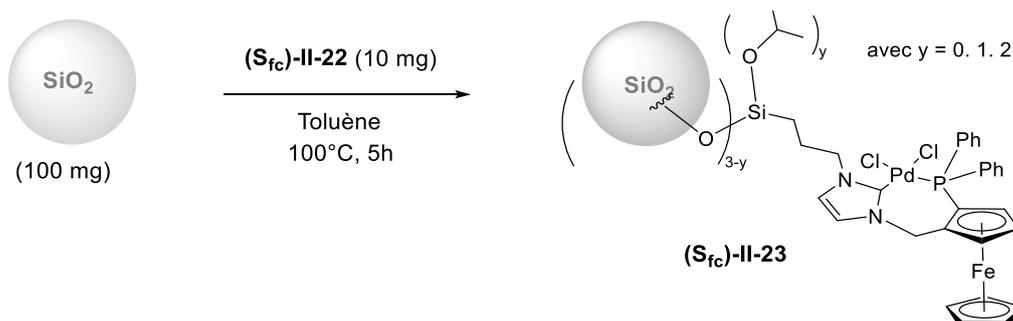
Le complexe (**(S<sub>fc</sub>)**-II-22 a été entièrement caractérisé par RMN multi-noyaux 1D et 2D. Les monocristaux obtenus par diffusion lente d'hexane dans une solution concentrée du complexe (**(S<sub>fc</sub>)**-II-22 dans le DCM, ont permis de déterminer la structure du complexe par diffraction des rayons X (Figure 2. 20).



**Figure 2. 20** Représentation ORTEP de la structure moléculaire du complexe de palladium (**S<sub>fc</sub>**)-II-22, Les atomes d'hydrogène sont omis pour plus de clarté.

### 3.2.2 Greffage sur silice sphérique non poreuse

En appliquant le protocole proposé par Sánchez *et al.*, nous avons dans un premier temps tenté d'immobiliser le complexe de palladium (**S<sub>fc</sub>**)-II-22 sur une silice sphérique commerciale, non poreuse, constituée de grains de 40-75 µm de diamètre et d'une surface spécifique de l'ordre de 300 m<sup>2</sup>/g (Schéma 2. 33).



**Schéma 2. 35** Synthèse de matériau (**S<sub>fc</sub>**)-II-23.

Après 15 minutes, afin de suivre l'avancement de la réaction, nous avons arrêté l'agitation et constaté que la solution était totalement incolore. Le complexe de palladium (**S<sub>fc</sub>**)-II-22 est fortement adsorbé ou greffé sur la silice et ce, en quelques minutes (Figure 2. 21). Nous avons également observé que le mélange s'assombrissait avec le temps, nous

avons donc décidé d'arrêter la réaction après 5 heures afin d'éviter toute décomposition du complexe.



Figure 2. 21  $(S_{fc})$ -II-22 adsorbé sur silice.

La silice a ensuite été lavée à l'éthanol puis l'éther, séchée et analysée par RMN à l'état solide. Le spectre RMN  $^{31}\text{P}$  CP-MAS (Figure 2. 22) montre la présence d'un seul signal correspondant à la phosphine coordonnée au palladium vers 7.55 ppm, légèrement décalé par rapport au complexe moléculaire.

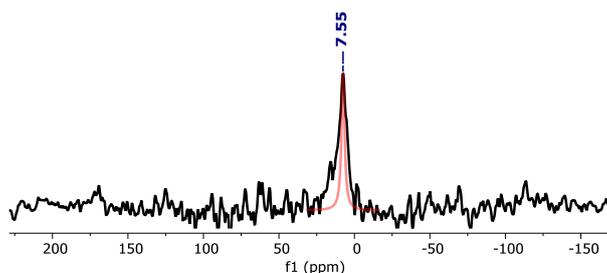


Figure 2. 22 Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  CP-MAS de  $(S_{fc})$ -II-23.

En revanche, le spectre RMN  $^{29}\text{Si}$  CP quant-MAS (Figure 2. 23) ne présente pas de signaux  $T^n$  correspondant aux groupements  $\text{SiO}_2\text{-}\underline{\text{Si}}\text{CH}_2\text{-}$ . Cela nous conduit à proposer deux hypothèses : soit le complexe est seulement adsorbé en surface (lié de façon non covalente), soit le taux de greffage covalent est trop faible pour que les fonctions Si-O-Si soient

observées. Une observation similaire a été faite en RMN  $^{13}\text{C}$  CP MAS, où l'on ne voit pas tous les signaux.

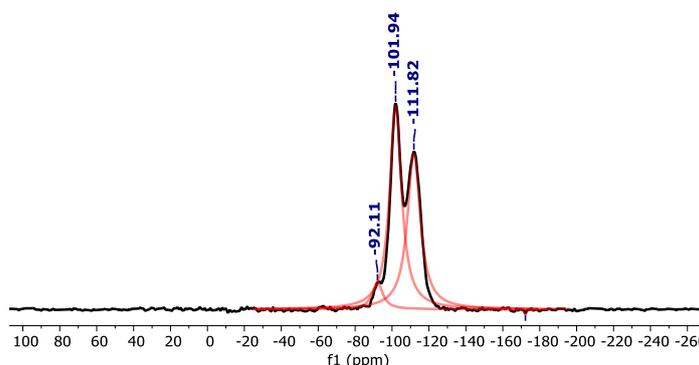


Figure 2. 23 Spectre RMN  $^{29}\text{Si}$  CP quant-MAS de  $(\text{S}_{\text{fc}})\text{-II-23}$ .

Le taux de greffage pourrait probablement être amélioré en augmentant la durée de la réaction (> 5 h) mais le noircissement de la solution laisse craindre une décomposition du complexe, probablement en raison d'un séchage préalable insuffisant de la silice. Nous avons donc envisagé de reproduire la synthèse en utilisant un support mieux contrôlé, présentant une plus grande surface spécifique, parfaitement séché et poreux pour étudier l'influence du confinement en catalyse asymétrique.

### 3.3 Greffage du catalyseur fonctionnalisé avec un groupement trisopropoxysilane sur une silice SBA15 (méthode directe)

La silice mésoporeuse SBA-15 (Santa Barbara amorphous-15) a été choisie comme support en raison de sa surface spécifique élevée (environ  $1000 \text{ m}^2 \text{ g}^{-1}$ ) qui offre un plus grand nombre de fonctions silanols de surface pour greffer le catalyseur (meilleur taux de greffage attendu). Elle présente également une bonne stabilité thermique, jusqu'à  $700^\circ\text{C}$ ,<sup>112</sup> sans effondrement de la mésostructure et des pores de bonne dimension (environ 8 nm dans le cas présent) ce qui évite les problèmes de diffusion pendant les processus catalytiques.<sup>113,114</sup>

La synthèse et la caractérisation de la silice SBA15 ainsi le greffage du catalyseur ont été réalisés en collaboration avec Dr. Chloé Thieuleux, experte dans ce domaine, à l'occasion d'un séjour dans son laboratoire (équipe CP2M de CPE - Lyon).

## 3.3.1 Synthèse et caractérisation de la silice SBA15

**SBA-15<sub>brut</sub>** a été synthétisé en utilisant un procédé sol-gel.<sup>115,116</sup> Le Pluronic P123, copolymère tribloc symétrique de structure poly(oxyde d'éthylène)<sub>20</sub>-poly(oxyde de propylène)<sub>70</sub>-poly(oxyde d'éthylène)<sub>20</sub>, est utilisé comme agent directeur de structure (modèle) pour assurer une taille de pores uniforme. Le tétraéthoxysilane (TEOS) est dissous dans de l'eau distillée acide (pH = 1.5) en présence de NaF (catalyseur) et de la matrice formée par le P123 dans le milieu pour donner le matériau mésoporeux **SBA-15<sub>brut</sub>** bien structuré (Figure 2. 24).

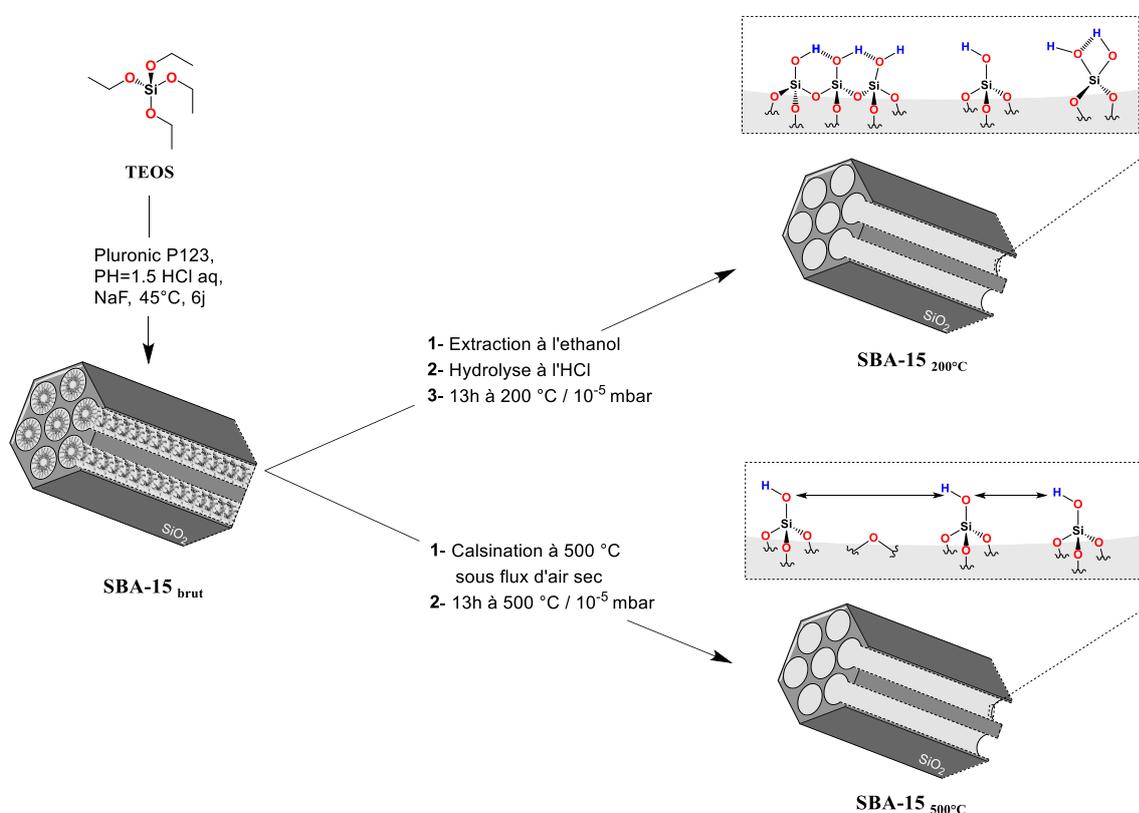


Figure 2. 24 Synthèse et traitement de la silice SBA-15.

L'espacement entre les sites de greffage et par conséquent la distance entre deux sites catalytiques (bien espacés ou proches sur la surface de support) peut être contrôlé par la méthode d'extraction de l'agent structurant :

- Il peut être extrait par Soxhlet dans l'éthanol chaud. Le matériau est ensuite traité par une solution aqueuse d'HCl (2 M) afin de libérer les groupements silanols (Si-OH) capés par l'éthanol sous forme de Si-O-Et suite à l'extraction à l'éthanol. Le matériau est enfin

séché pendant 13 h à 200 °C afin d'éliminer toute l'eau physisorbée en surface, donnant ainsi le matériau **SBA-15<sub>200°C</sub>** (Figure 2. 24).

- Il peut également être extrait par calcination à 500°C sous flux continu d'air sec. Le matériau est ensuite déshydraté puis déshydroxylé (condensation de deux silanols proches en pont silane) par une augmentation progressive de la température jusqu'à 500°C sous vide poussé ( $10^{-5}$  mbar), donnant le matériau **SBA-15<sub>500°C</sub>**. Cette dernière étape du processus est extrêmement importante pour contrôler la densité de silanols en surface et assurer leur espacement (Figure 2. 24).

Le spectre de diffusion infra-rouge à transformée de Fourier (DRIFT) du **SBA-15<sub>500°C</sub>** présente une bande fine et intense à  $3742\text{ cm}^{-1}$  caractéristique des silanols isolés (Figure 2. 25 ; spectre en rouge).<sup>117</sup> Le spectre du matériau **SBA-15<sub>200°C</sub>** en revanche laisse apparaître une bande large vers  $3100\text{-}3800\text{ cm}^{-1}$  attribuée aux différents types de groupes hydroxyles de surface (silanols de surface vicinaux et géminés). Les bandes autour de  $2790\text{-}3050\text{ cm}^{-1}$  sont, elles, caractéristiques des elongation CH du Pluronic resté piégé dans la charpente de la silice **SBA-15<sub>200°C</sub>** (Figure 2. 25 ; spectre en bleu).

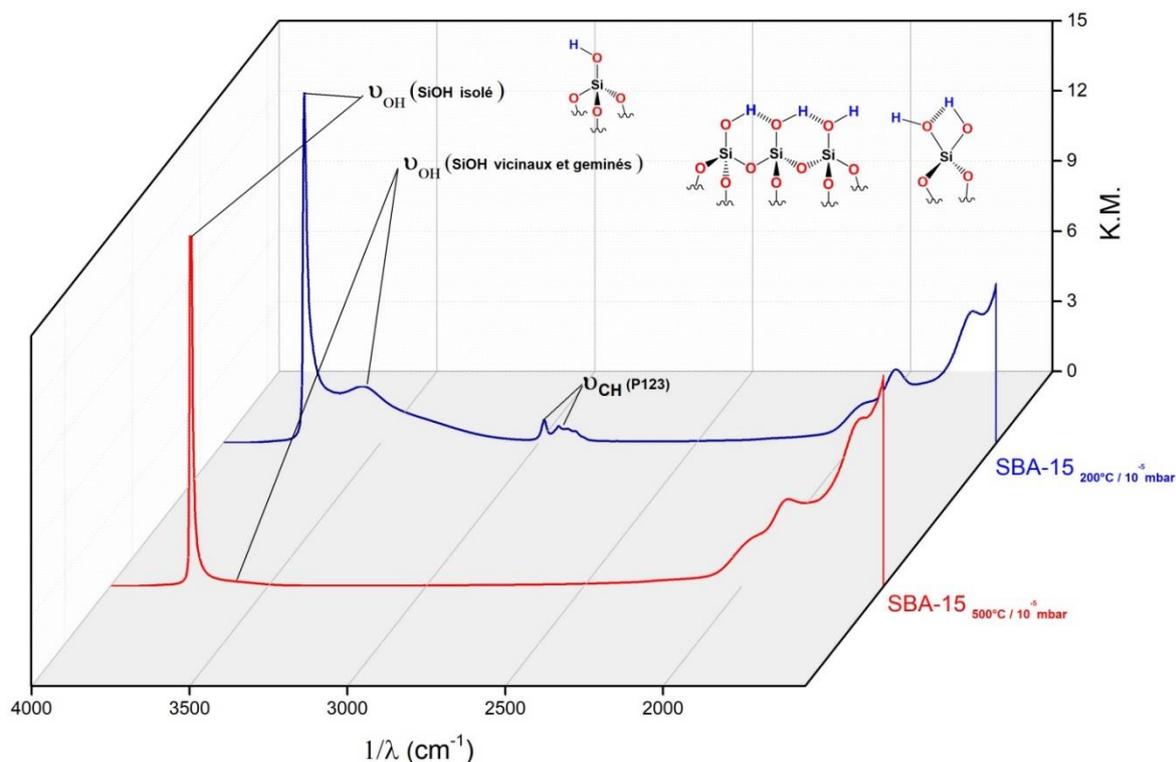
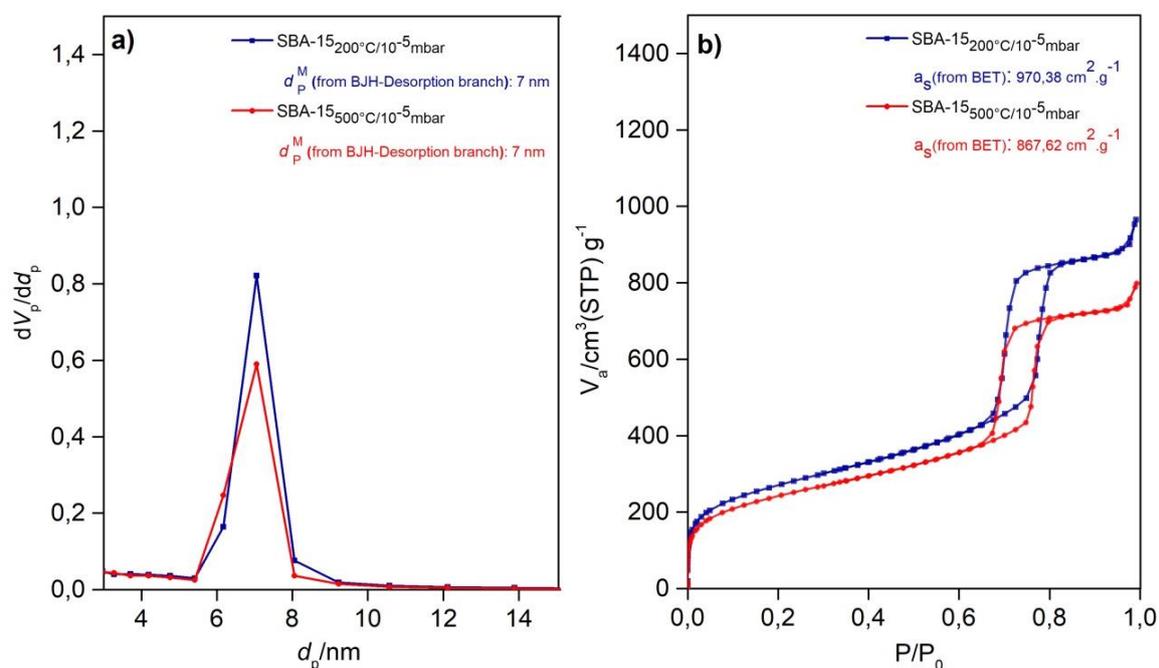


Figure 2. 25 Spectres DRIFT de : en bleu **SBA-15<sub>200°C</sub>**, en rouge **SBA-15<sub>500°C</sub>**.

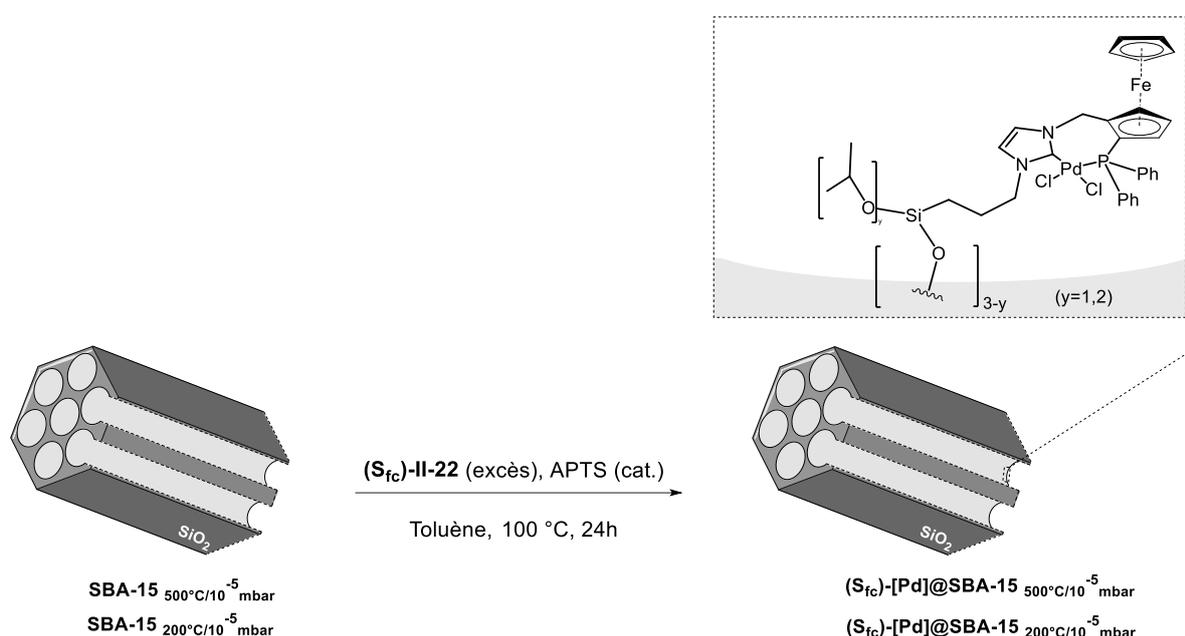
L'isotherme d'adsorption-désorption d'azote permet de caractériser les propriétés texturales du matériau, tel que le diamètre moyen des pores, leur volume et la surface spécifique. Les courbes d'adsorption-désorption (Figure 2. 26. b) représentent le volume d'azote adsorbé par gramme de matériau, en fonction de la pression relative  $P/P_0$  ( $P_0$  étant la pression de vapeur saturante). Leur allure de type IV selon la nomenclature IUPAC, est caractéristique des matériaux à pores cylindriques mésostructurés. La pente initiale, de faible déclivité, à  $P/P_0 < 0,3$  correspond au remplissage monocouche de la surface. La seconde pente, plus forte,  $0,3 < P/P_0 < 0,75$  est due à la condensation par capillarité de l'azote à l'intérieur du mésopore, et donc au remplissage volumique du pore. Pour  $P/P_0 > 0,7$ , l'adsorption se poursuit sur la surface externe. Enfin, pour  $P/P_0 > 0,95$ , il s'agit du remplissage de la porosité intraparticulaire. Le processus de désorption faisant appel à un mécanisme dit « de retrait du ménisque », différent de celui de l'adsorption, les isothermes qui en résultent ne se recouvrent pas totalement (présence d'une hystérèse). A l'aide de ces courbes, nous avons mesuré des surfaces spécifiques de l'ordre de  $790 \text{ m}^2/\text{g}$  et  $867 \text{ m}^2/\text{g}$  respectivement pour les matériaux **SBA-15<sub>200°C</sub>** et **SBA-15<sub>500°C</sub>** (donnée par l'équation BET) et un diamètre moyen de pores (Figure 2. 26. a) de 7 nm pour les deux matériaux (calculé par la méthode BJH d'adsorption).<sup>118</sup>



**Figure 2. 26 a)** distributions des diamètres des pores; **b)** isothermes d'adsorption / désorption de l'azote à 77K (en bleu **SBA-15<sub>200°C</sub>**, en rouge **SBA-15<sub>500°C</sub>**).

## 3.3.2 Greffage du catalyseur sur silice SBA15

Le greffage du complexe **(S<sub>fc</sub>)-II-22** sur les deux silices **SBA-15<sub>200°C</sub>** et **SBA-15<sub>500°C</sub>** a été réalisé dans les mêmes conditions : toluène à 100°C en présence d'une quantité catalytique d'acide para-toluène sulfonique (APTS) (Schéma 2. 34). Le suivi (visuel) de l'aspect des réactions ne montre pas de noircissement avec le temps, contrairement à ce que l'on avait observé lors du greffage sur la silice sphérique. Cela peut être dû aux traitements sous vide à 10<sup>-5</sup> mbar effectué sur les silices **SBA-15<sub>200°C</sub>** et **SBA-15<sub>500°C</sub>**, afin de les sécher notamment, et confirmerait de fait nos observations sur la dégradation du complexe de **(S<sub>fc</sub>)-II-22** en présence d'eau.



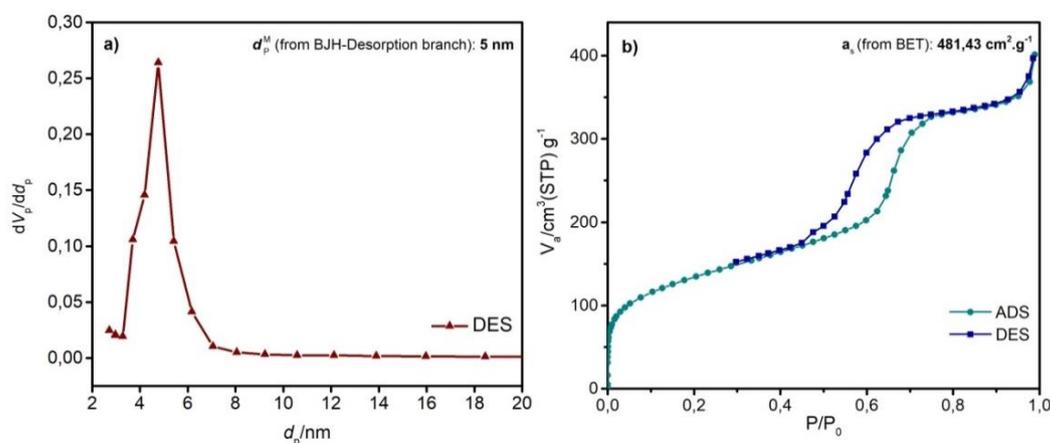
**Schéma 2. 36** Greffage post synthèse de **(S<sub>fc</sub>)-II-22** sur silices **SBA-15**.

La silice a ensuite été lavée au toluène, à l'acétone, à l'éther puis séchée sous vide poussé (10<sup>-5</sup> mbar) à 40°C pendant une nuit. Le solide a ensuite été caractérisé par analyse élémentaire, RMN du solide, adsorption/désorption d'azote. Les résultats d'analyse élémentaire de ces deux matériaux, en considérant les concentrations en Pd et phosphore (trop de variations sur l'azote), donnent un taux de greffage moyen de l'ordre de 0.43 mmol/g pour **(S<sub>fc</sub>)-[Pd]@SBA-15<sub>200°C</sub>** et **(S<sub>fc</sub>)-[Pd]@SBA-15<sub>500°C</sub>** (tableau 2. 1).

**Tableau 2. 1** Résultat d'analyse élémentaire de  $(S_{fc})-[Pd]@SBA-15_{200}$  et  $(S_{fc})-[Pd]@SBA-15_{500}$ 

Matériau	Atome (nombre)	% massique	n (mmol) / g de matériau
$(S_{fc})-[Pd]@SBA-15_{200}$	N (2)	1.32	0.94
	P (1)	1.42	0.46
	Pd (1)	4.34	0.41
	Si (n)	28.8	10.25
$(S_{fc})-[Pd]@SBA-15_{500}$	N (2)	0.85	0.61
	P (1)	1.35	0.44
	Pd (1)	4.6	0.43
	Si (n)	28	9.96

Comme attendu, les isothermes adsorption/désorption d'azote obtenus sont toujours de type IV ce qui correspond bien à un matériau mésoporeux. Les surfaces spécifiques sont de l'ordre de 481.43 m<sup>2</sup>/g et 426.71 m<sup>2</sup>/g respectivement pour  $(S_{fc})-[Pd]@SBA-15_{500}$  et  $(S_{fc})-[Pd]@SBA-15_{200}$  (donnée par l'équation BET) et des diamètres de pore de 5 nm pour les deux matériaux (calculé par la méthode BJH d'adsorption) qui sont couramment observés après fonctionnalisation (Figure 2. 27 et Figure 2. 28). Ces résultats confirment que la silice a gardé sa structure mésoporeuse.

**Figure 2. 27** Isothermes d'adsorption / désorption d'azote à 77K de  $(S_{fc})-[Pd]@SBA-15_{500}$ .

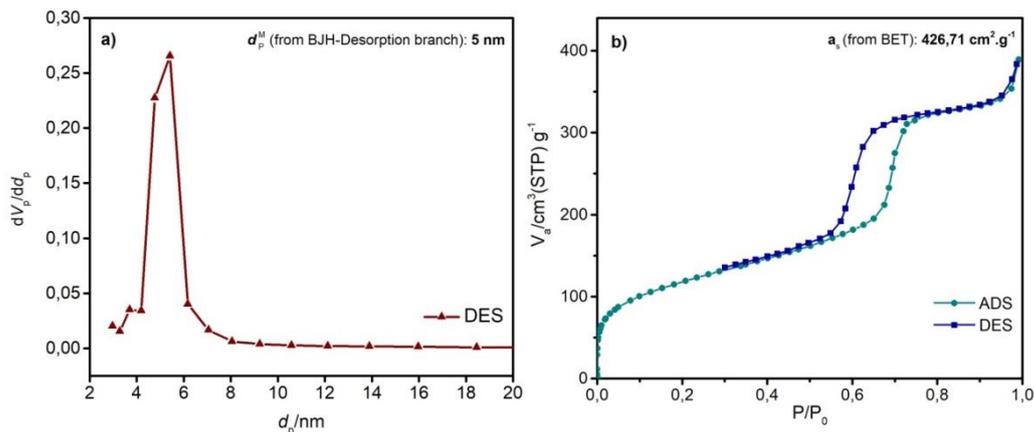


Figure 2. 28 Isothermes d'adsorption / désorption d'azote à 77K de  $(S_{fc})-[Pd]@SBA-15_{200}$ .

L'analyse RMN du solide  $^{13}C$  CP-MAS est cohérente avec les résultats attendus et comparable pour les deux supports (Figure 2. 29). Les signaux des carbones aromatiques correspondant au groupe  $PPh_2$  sont observés dans la région 145-120 ppm. Les signaux vers 71 ppm sont attribués aux cycles cyclopentadiényles du ferrocène. Les signaux observés dans la région alkyle correspondent aux noyaux de carbone de la chaîne alkyle du complexe (espaceur Pr) et à ceux des groupements isopropoxy  $Si(OiPr)$  qui n'ont pas réagi avec les silanols de surface (Schéma 2.34). Les signaux observés vers 210 ppm sont attribués à des bandes de rotation.

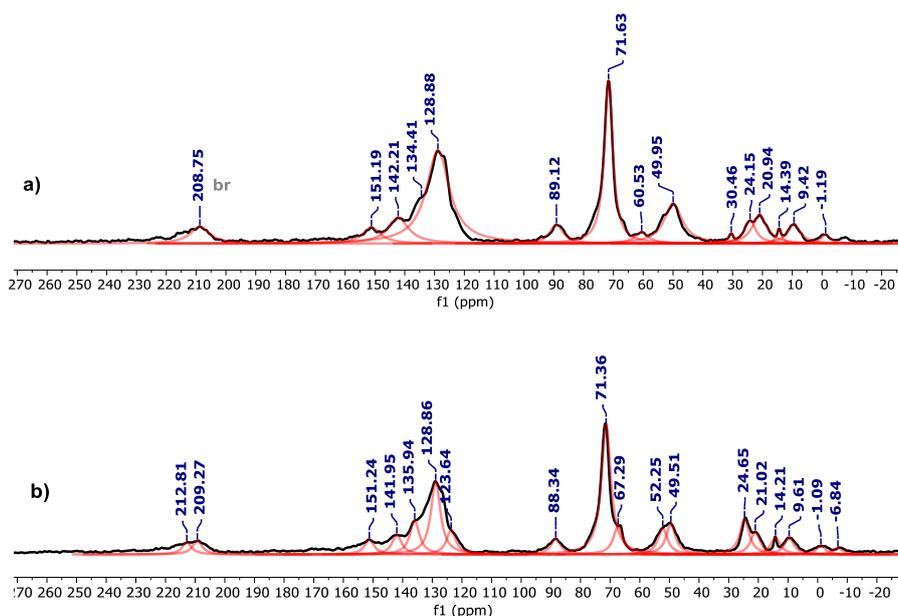
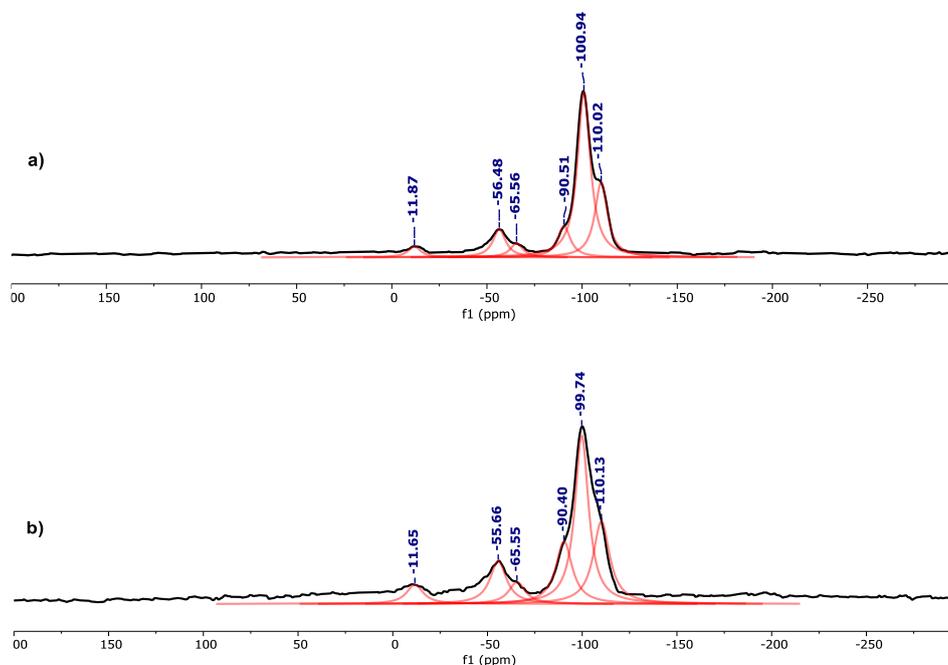


Figure 2. 29 RMN  $^{13}C$  CP MAS de : a)-  $(S_{fc})-[Pd]@SBA-15_{200}$  et b)-  $(S_{fc})-[Pd]@SBA-15_{500}$ .

Le spectre RMN  $^{31}\text{Si}$  CP-MAS (Figure 2. 30) présente les signaux des groupements  $\text{Q}^n$  dans la région -90 et -110 ppm et des groupement  $\text{T}^n$  (noyaux de silicium liés aux silanols de la surface) à -50 et -70 ppm, confirmant le greffage covalent du complexe sur les supports SBA-15.



**Figure 2. 30** RMN  $^{29}\text{Si}$  CP MAS de : a)-  $(\text{S}_{\text{fc}})\text{-}[\text{Pd}]\text{@SBA-15}_{200}$ . et b)-  $(\text{S}_{\text{fc}})\text{-}[\text{Pd}]\text{@SBA-15}_{500}$ .

Les spectres RMN  $^{31}\text{P}$  MAS (Figure 2. 31) montrent la présence de deux signaux, le premier à 10.4 ppm correspondant à la phosphine coordonnée au palladium (légèrement décalé par rapport au complexe moléculaire  $(\text{S}_{\text{fc}})\text{-II-22}$  vers 4.11 ppm) et un second signal, beaucoup moins intense, à 22.4 ppm résultant probablement d'une interaction du centre métallique avec la surface du support.

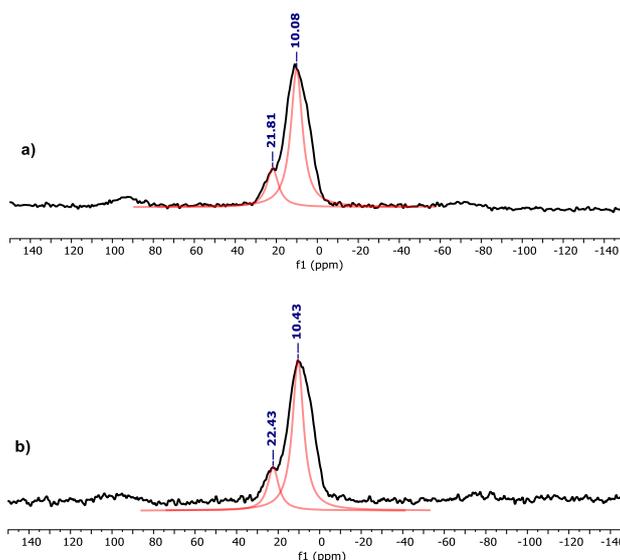
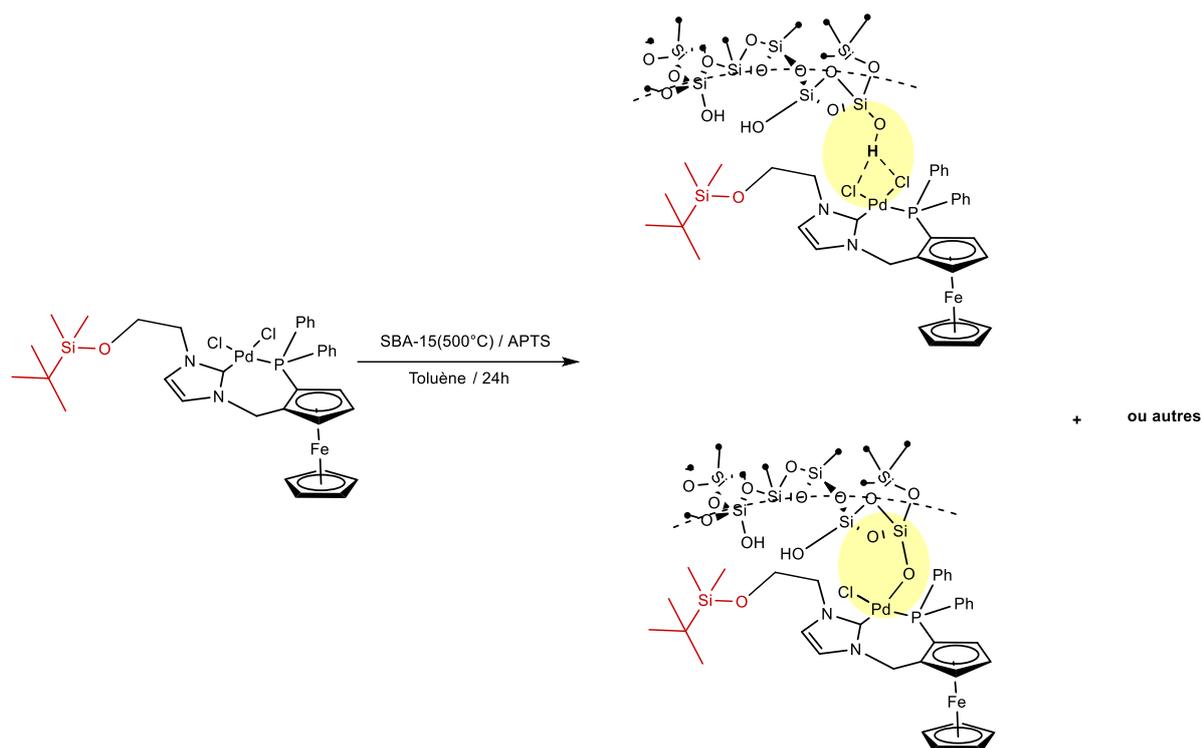


Figure 2. 31 RMN  $^{31}\text{P}$  MAS de : a)-  $(S_{fc})\text{-[Pd]@SBA-15}_{200}$ . et de b)-  $(S_{fc})\text{-[Pd]@SBA-15}_{500}$ .

Afin de confirmer la présence d'une coordination éventuelle des fonctions silanols de surface à l'atome de palladium nous avons réalisé la physisorption du complexe **(rac)-II-12** (absence de fonction de greffage  $\text{Si}(\text{OiPr})_3$ ) sur la silice **SBA-15<sub>500</sub>**. (Schéma 2. 36) en appliquant les mêmes conditions opératoires que pour le greffage (toluène en présence d'une quantité catalytique d'APTS). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 24 h puis filtré et séché sous pression réduite.



**Schéma 2. 37** Complexe **(rac)-II-12** physisorbé sur silice **SBA-15<sub>500</sub>**.

Le spectre RMN  $^{31}\text{P}$  MAS (Figure 2. 32) montre comme précédemment la présence de deux signaux. Le plus intense est attribué au complexe de palladium physisorbé sur silice dont le déplacement chimique (7,5 ppm) est légèrement décalé par rapport au complexe moléculaire **(rac)-II-12** (4,11 ppm). Le second signal à 18.65 ppm pourrait être attribué à l'interaction du complexe avec les silanols de la surface à proximité (probablement une substitution de l'un ou des deux chlorure(s) du complexe de palladium **(rac)-II-12** par les silanols de surface).

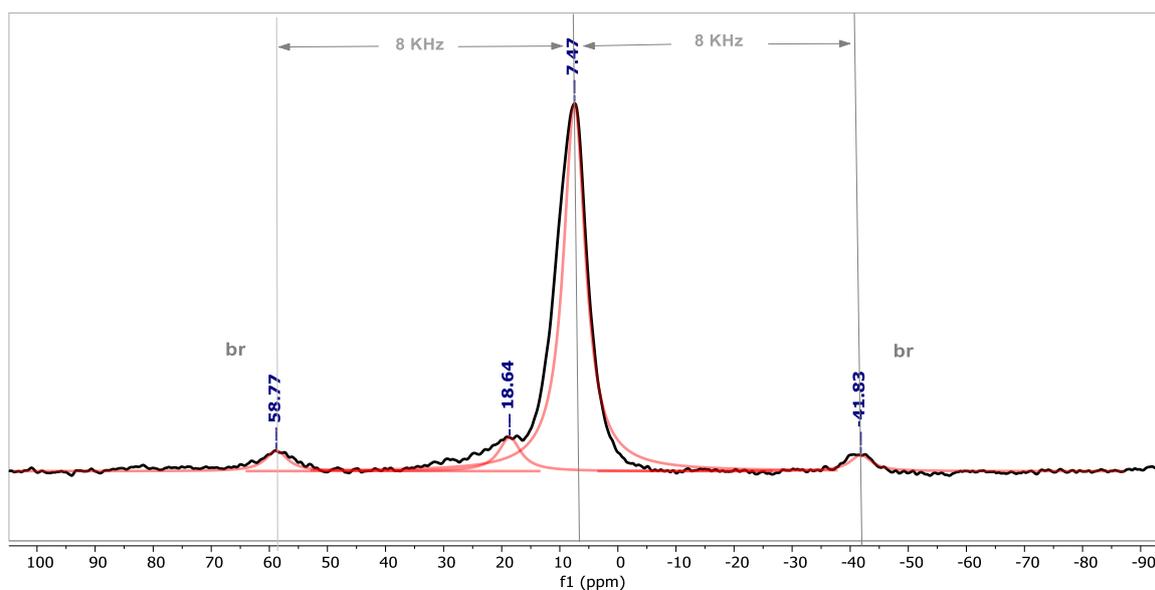
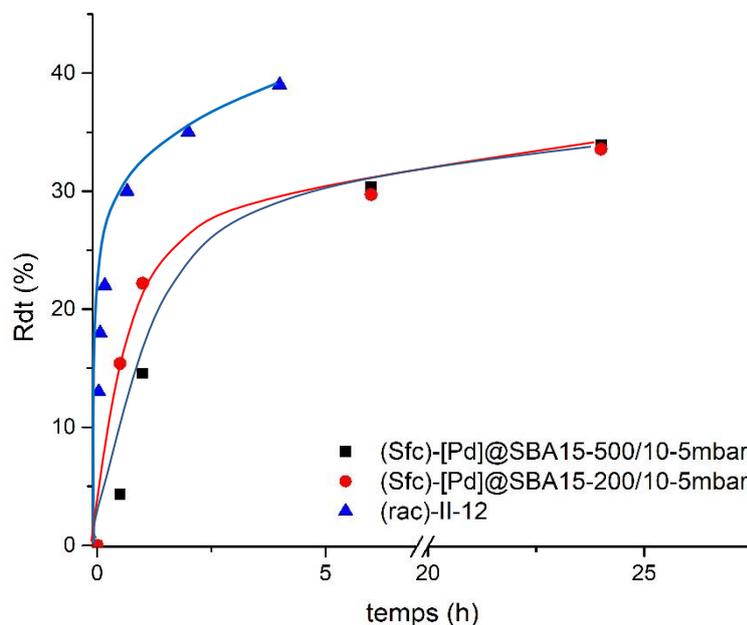
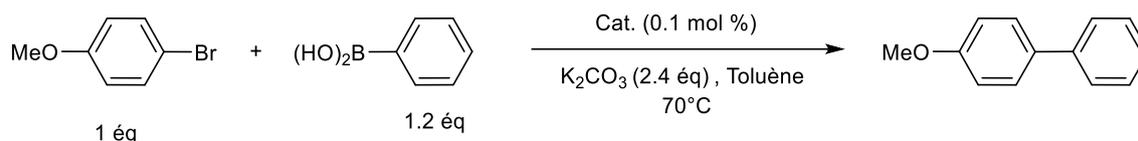


Figure 2. 32 RMN  $^{31}\text{P}$  CP MAS du complexe **(rac)-II-12** physisorbé sur silice **SBA-15<sub>500</sub>**.

La nature de ce second signal est délicate à expliquer, mais nous disposons tout de même d'un catalyseur greffé sur solide que nous allons pouvoir évaluer en catalyse.

### 3.4 Essais en catalyse hétérogène

Nous avons évalué les matériaux **(S<sub>fc</sub>)-[Pd]@SBA-15<sub>200</sub>** et **(S<sub>fc</sub>)-[Pd]@SBA-15<sub>500</sub>** dans la réaction de couplage carbone-carbone de Suzuki-Miyaura en appliquant les mêmes conditions que celle utilisées pour les essais avec le complexe moléculaire **(rac)-II-12**, soit 0,1 mol% de complexe de palladium, 2,4 équivalents de carbonate de potassium, à 70°C dans du toluène sec. Le suivi cinétique de l'avancement de la réaction a été réalisé avec les deux matériaux et la courbe ci-dessous précise la valeur du rendement brut en biphényle en fonction du temps. (Figure 2. 33)

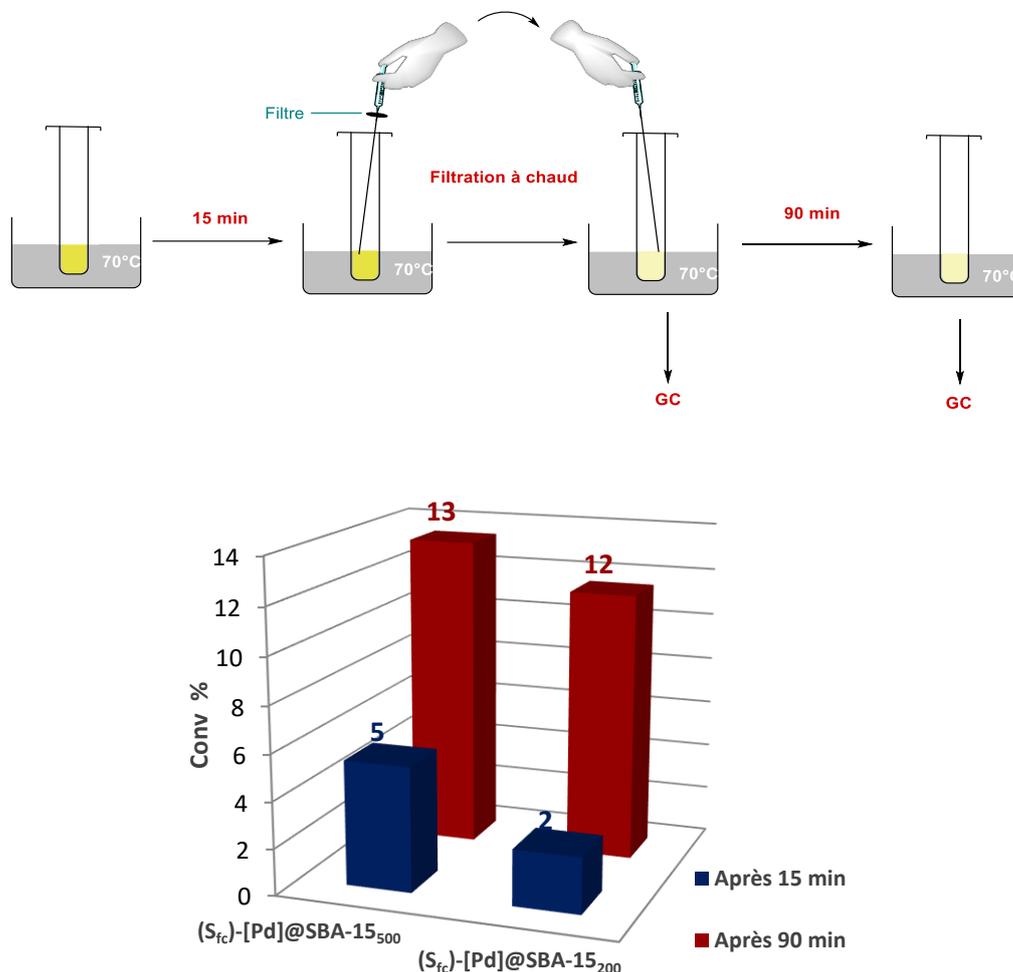


**Figure 2. 33** Suivi cin\u00e9tique du rendement du 4-m\u00e9thoxybiph\u00e9nyle par GC avec le catalyseur mol\u00e9culaire **(rac)-II-2** (triangle) et les deux mat\u00e9riaux **(S<sub>fc</sub>)-[Pd]@SBA-15<sub>200</sub>** (cercles) et **(S<sub>fc</sub>)-[Pd]@SBA-15<sub>500</sub>** (carr\u00e9)

Les deux supports pr\u00e9sentent des cin\u00e9tiques similaires, ce qui n'est pas aberrant car tous deux pr\u00e9sentent un taux de palladium greff\u00e9 et des diam\u00eatres de pores similaires. Leur cin\u00e9tique est en revanche plus lente que celle obtenue en conditions homog\u00e8nes avec le complexe mol\u00e9culaire **(rac)-II-12**, probablement en raison de ph\u00e9nom\u00e8nes de diffusion en milieu h\u00e9t\u00e9rog\u00e8ne.

Afin de s'assurer que la r\u00e9action \u00e9tait bien due au catalyseur support\u00e9 (et non pas par du palladium libre en solution), nous avons r\u00e9alis\u00e9 des tests de filtration \u00e0 chaud. Le principe de ces tests (Figure 2. 34) est de filtrer le m\u00e9lange r\u00e9actionnel une fois la r\u00e9action commenc\u00e9e (apr\u00e8s l'\u00e9tape d'activation de catalyseur) et de contr\u00f4ler si elle se poursuit dans le filtrat. Dans le cas d'une r\u00e9action r\u00e9alis\u00e9e par le catalyseur support\u00e9, la filtration devrait stopper l'avancement de la r\u00e9action.

Nous avons donc filtré (diamètre de coupure à 14  $\mu\text{m}$ ) le mélange réactionnel après 15 minutes de réaction et effectué un contrôle de l'avancement par chromatographie gazeuse juste après la filtration et 1h30 plus tard.

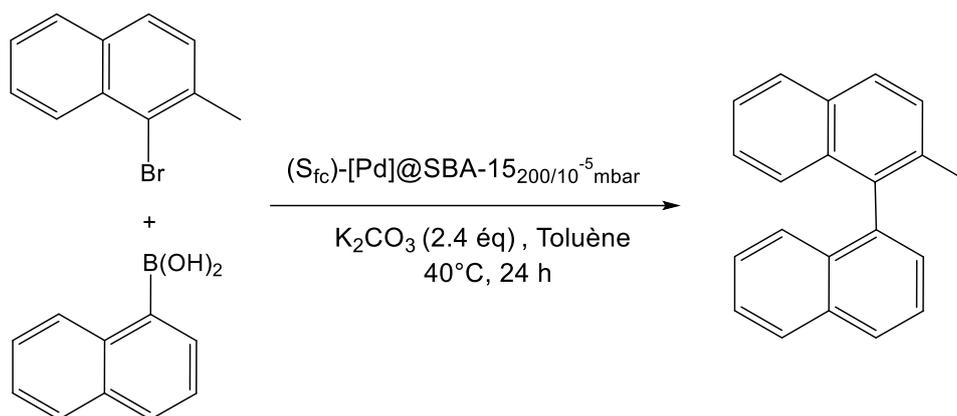


**Figure 2. 34** Conversion en 4-bromoanisole avant et après la filtration à chaud.

Les résultats d'analyse (Figure 2. 34) démontrent malheureusement que la réaction se poursuit après la filtration, ce qui confirme la présence de palladium libre en solution (relargage du métal, décrochage du catalyseur) ou la présence de fines particules de silice greffées qui seraient passées au travers du filtre.

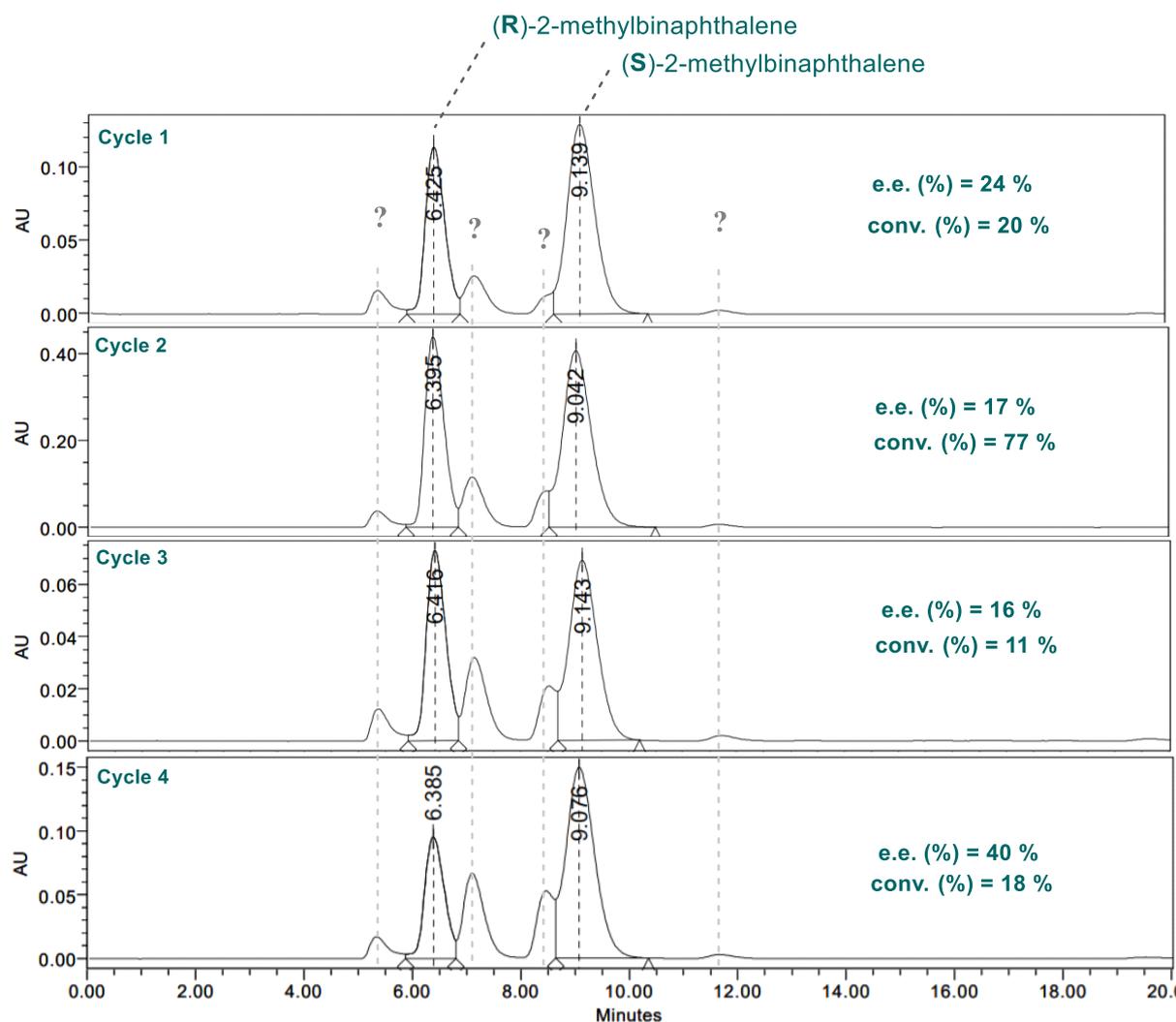
Nous avons également réalisé des essais en catalyse asymétrique afin d'observer l'impact du support sur la sélectivité de la réaction (régio/stéréosélectivité). La réaction a été réalisée dans des conditions similaires à celles publiées en phase homogène (0,5 mol% de

complexe de palladium,  $K_2CO_3$ , à 40 °C dans du toluène).<sup>81</sup> Cependant, souhaitant évaluer en parallèle de l'activité et de la sélectivité, la lixiviation en palladium et les possibilités de recyclage, et ceci dans un temps raisonnable, nous avons travaillé avec une quantité supérieure de catalyseur (10 mol% de palladium supporté).



**Schéma 2. 38** Synthèse de 2-méthylbinaphtalène par la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique catalysée par le complexe  $(S_{fc})-[Pd]@SBA-15_{200}$

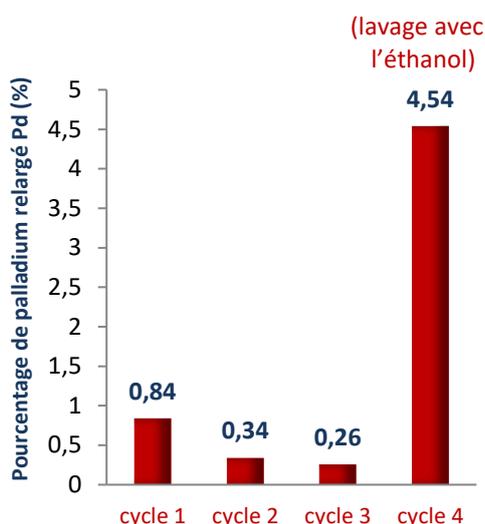
Après filtration sur colonne de gel de silice à l'hexane, la fraction contenant le 2-méthylbinaphtalène (identifié par CCM en utilisant le 2-méthylbinaphtalène commercialement disponible), est analysée par HPLC chirale (Figure 2. 35). Les chromatogrammes montrent la présence des deux énantiomères du 2-méthylbinaphtalène mais également de quatre signaux supplémentaires. Le chevauchement de ces pics avec ceux du 2-méthylbinaphtalène perturbe la détermination de l'excès énantiomérique. Nous constatons également l'augmentation relative de ces sous-produits par rapport à celle du 2-méthylbinaphtalène attendu au fur et à mesure des recyclages.



**Figure 2. 35** Chromatogrammes des produits résultant de la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique catalysée par le complexe  $(S_{fc})$ -[Pd]@SBA-15<sub>200</sub>

Nous avons également analysé ces mélanges par GC-MS afin d'essayer de déterminer la nature des sous-produits. Les analyses révèlent la présence de plusieurs espèces parmi lesquels le produit d'homocouplage (binaphtalène  $C_{20}H_{14}$ ) et des produits de formule brute  $C_{21}H_{16}$  dont le rapport  $m/z$  correspond au produit ciblé. Les conditions d'analyse par GC-MS étant plus « dures » que celles réalisées par l'HPLC, il nous faudrait analyser les mélanges par HPLC-MS pour pouvoir conclure sur la nature des sous-produits. Une hypothèse pourrait être la formation de bi-méthylnaphtalène ( $C_{21}H_{16}$ ) résultant de l'homocouplage du 1-bromo-2-méthylnaphtalène, qui serait lui aussi racémique et donnerait deux pics proches en HPLC.

Le pourcentage de lixiviation en Pd (déterminé par rapport à la quantité de palladium supporté utilisé dans la réaction) a été mesuré après chaque cycle par ICP-AES (Figure 2. 36). Nous constatons que le taux de lixiviation en palladium baisse après chaque cycle, comme si l'on éliminait, lors des premiers lavages, les catalyseurs mal greffés ou les particules de silice greffées les plus petites. Les taux de relargage restent cependant assez faibles.



**Figure 2. 36** Taux de lixiviation en palladium mesuré après chaque cycle par ICP-AES

A l'issus de troisième cycle le fritté s'est bouché, nous avons donc réalisé un lavage à l'éthanol. Nous observons alors une forte augmentation du taux de lixiviation confirmant si cela était encore nécessaire l'instabilité de notre système en présence de solvants protiques.

## 4 Conclusions et perspectives

Au cours de ce travail, nous avons fonctionnalisé un complexe de palladium à ligand P-NHC et démontré que la fonctionnalisation n'affectait pas de manière significative l'activité du complexe de palladium en phase homogène. Nous avons également démontré que la présence d'eau en faible quantité (dès 0.5 équivalent par rapport au bromure d'aryle) accélérerait de façon significative la cinétique et générerait des nanoparticules de palladium. Cela souligne la sensibilité du catalyseur à l'eau et la nécessité absolue de contrôler le taux d'humidité dans la réaction.

Après différentes approches (séquencée et directe) nous avons synthétisé un catalyseur fonctionnalisé avec un groupement  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{OiPr})_3$ , ce qui nous permettait un greffage direct sur silice. Nous avons également préparé deux silices de type SBA-15 (où la concentration en silanols de surface est bien contrôlée) parfaitement caractérisées et sèches. La réaction de greffage a été réalisée en milieu anhydre et ces deux matériaux ont été évalués en catalyse hétérogène. Outre la baisse d'activité attendue, nous avons malheureusement observé une baisse de l'énantiosélectivité par rapport à la réaction réalisée en conditions homogènes et la présence de sous-produits non identifiés. Les taux de lixiviation en palladium restent modestes.

Le manque de temps nous a malheureusement contraints à arrêter nos travaux à cette étape. Nous aurions souhaité :

- Caractériser la nature du palladium relargué au cours des réactions de catalyse (nanoparticules, complexe moléculaire, fragments de silice greffée de petite taille) en utilisant des filtres de plus petit diamètre et en réalisant une filtration à chaud suivie d'un ajout de mercure. Cela permettrait de déterminer quel type de mécanisme ce complexe suit dans le couplage de Suzuki-Miyaura (NHC connecté ou non-connecté). Dans le cas d'un mécanisme connecté, la passivation de la silice après greffage est nécessaire afin d'éviter toute interaction avec les silanols libres de la surface du support.

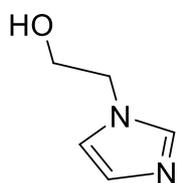
## 5 Partie expérimentale

### 5.1 Considérations générales

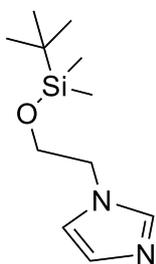
Sauf indication contraire toutes les manipulations ont été effectuées sous une atmosphère inerte d'argon sec en utilisant des techniques de ligne à vide et de tube de Schlenk. Les solvants pour les synthèses ont été séchés et dégazés par des méthodes standard avant utilisation. Les produits chimiques commerciaux ont été achetés chez Acros, Aldrich, Alfa Aesar ou Fluka et utilisés tels quels. **RMN.** Les spectres RMN 1D et 2D ont été enregistrés avec un spectromètre Bruker Avance 400 (et/ou 300). Les déplacements chimiques  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et  $^{31}\text{P}$  ( $\delta$ ) sont donnés en ppm ( $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  : le pic résiduel de solvant deutéré a été utilisé comme référence). Les pics sont indentifiés comme singulet (s), doublet (d), triplet (t), multiplet (m) et large (br). Les attributions de protons et de carbone ont été confirmées par des expériences 2D ( $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY,  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMQC et  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  HMBC). Les spectres RMN du solide à température ambiante ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker AVANCE III 400 WB, équipé d'une sonde MAS (magic angle spinning) de 4,0 mm. Les spectres MAS de polarisation croisée (CP)  $^{13}\text{C}$  ont été comparés à la glycine. **GC-FID.** Les analyses par chromatographie en phase gazeuse ont été effectuées avec un instrument Perkin Elmer Clarus 480 en utilisant une colonne COL-Velocity-1. **HRMS.** Les spectres MS ont été enregistrés sur un instrument Waters Xevo G2 Q TOF par le service de spectroscopie de masse de l'Institut de Chimie de Toulouse. **HPLC-Chiral.** Les analyses HPLC sont réalisées par le service de chromatographie à l'Institut de Chimie de Toulouse. **Analyses élémentaires.** Les analyses élémentaires des matériaux ont été réalisées sous atmosphère inerte au Mikroanalytisches Labor Pascher (Remagen, Allemagne), les analyses ICP-OES ont été réalisées à l'aide d'un Activa de Jobin Yvon. Les analyses ICP-OES ont été réalisées aussi au Laboratoire de Chimie de Coordination (LCC). **XR.** Les structures cristallographiques ont été obtenues à partir du diffractomètre monocristal Oxford Xcalibur (Agilent Technologies), au LCC. **Physisorption N<sub>2</sub>.** Les isothermes d'adsorption de N<sub>2</sub> ont été enregistrées à 77 K sur un BELSORP-Max (BELJAPAN). Les surfaces, SBET (m<sup>2</sup>/g), ont été calculées par la méthode BET. La distribution de la taille des pores, Dp (nm), au niveau de la branche d'adsorption, a été déterminée à partir de la méthode de simulation Grand Canonical Monte Carlo (GCMC), en utilisant le modèle de cylindre et le modèle d'oxyde métallique comme absorbant. Le

volume total des pores,  $V_p$  ( $\text{cm}^3/\text{g}$ ) a été déterminé à  $p/p_0 = 0,99$ . **FRIFT**. Les spectres ont été enregistrés sur un spectromètre FT-IR DRIFT Nicolet 6700. L'analyse est réalisée sous atmosphère inerte : l'échantillon est déposé dans une cellule, coiffée d'un dôme étanche composé de KBr et de fenêtres circulaires en quartz, à l'intérieur de la boîte à gants. **ATG**. Les analyses thermogravimétriques ont été réalisées avec un instrument TA (TGA55 – série Discovery) utilisant des creusets en aluminium. Un échantillon de 30 mg a été chauffé de 25°C à 350°C à une vitesse de 15°C/min.

## 5.2 Synthèses et caractérisations

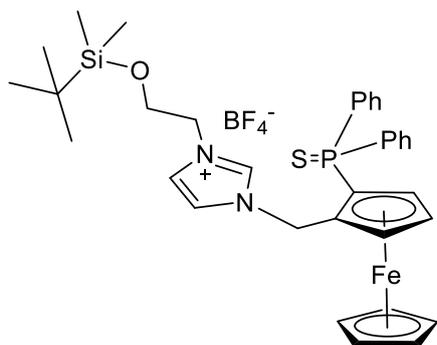


**Synthèse de II-7:** dans un ballon, du 2-chloroéthanol (5.37mL, 0.080mol, 1.1eq) est ajouté goutte à goutte à un mélange d'imidazole (5g, 0.073mol, 1eq), de chlorure de triéthylbenzylammonium (0.609g, 0.024mol, 0.03eq) et de NaOH (3.23g, 0.080mol, 1.1éq) dissous dans 25mL de dioxane, et le mélange réactionnel est agité à 35°C pendant une nuit. Après retour à température ambiante, le résidu obtenu est séparé par filtration, lavé avec du dioxane et concentré sous vide. Le produit est purifié par colonne chromatographique sur gel de silice (éluant : dichlorométhane/méthanol/triéthylamine (10/1/0.25)). 5.55g Le 2-(1-imidazole-1-yl)éthanol est obtenu sous la forme d'une huile jaune (5.55g, 68% rendement).  **$^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ , 298K)**  $\delta$  7.37 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 3.98 (m, 2H), 3.78 (m, 2H).



**Synthèse de II-8 :** Dans un tube de Schlenk sous argon, on place le 2-(1-imidazole-1-yl) éthanol **II-7** (5 g, 0.036 moles, 1 éq), et le *tert*-butyldiméthylchlorosilane (6.06 g, 0.0396 mol, 1.1 éq) dans 40mL de dichlorométhane sec. La *N,N*-diisopropyléthylamine (7,64 mL, 0.0432mol, 1.2 éq) est ajoutée goutte à goutte à 0 °C au milieu réactionnel. Le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante. 20mL d'eau sont ajoutés. Le mélange liquide résultant est extrait avec le dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées et lavées avec une solution de NaCl saturée (10%) et séchées ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrées et le solvant est évaporé sous vide. Le résidu obtenu est purifié sur colonne chromatographique sur gel

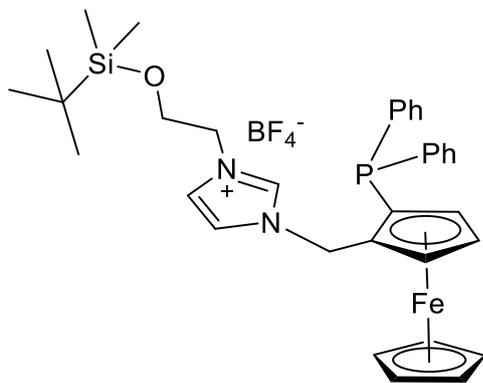
de silice (éluant : acétate d'éthyle/hexane/triéthylamine (10/10/1)). Après évaporation des solvants, le produit est obtenu sous forme d'une huile jaune (5g, 65% rdt). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>, 298K)**: δ (ppm): 7.41 (s, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.86 (s, 1H), 3.94 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 3.75 (t, *J* = 5.1 Hz, 2H), 0.78 (s, 9H), -0.12 (s, 6H).



**Synthèse de (rac)-II-9** : Dans un tube de Schlenk sous argon, l'alcool ferrocénique **(rac)-II-4** (100 mg, 0.23 mmoles, 1 éq.) est dissous dans le dichlorométhane dégazé (10 mL). HBF<sub>4</sub> (48 μL, 54% en masse dans le diéthyléther, 0.35 mmoles, 1,5 éq.) est ajouté rapidement à la solution précédente, après une minute

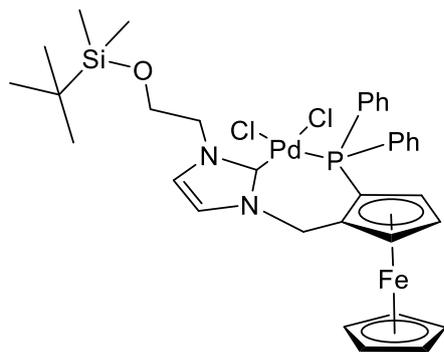
on ajoute le 1-(2-((tert-butyl diméthylsilyl) oxy) ethyl)-1*H*-imidazole **II-8** (147 mg, 0.69 mmoles, 3 éq.) en solution dans 1 mL de dichlorométhane sec (1 mL). Après cinq minutes sous agitation à température ambiante, le mélange est lavé avec une solution aqueuse saturée de NaHCO<sub>3</sub>, séché (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtré et concentré sous vide à environ 2 mL. Un excès de pentane est ajouté, le précipité jaune est filtré sur Célite® et rincé avec du pentane. Le solide jaune est finalement purifié par colonne chromatographique sur gel de silice (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/acétone : 9/1) pour donner le sel d'imidazolium sous forme d'un solide orange (66mg, 45% rdt). **RMN <sup>1</sup>H (acetone-d<sub>6</sub>, 400 MHz, 298K)** δ 8.63 (1H, app. s, NCHN), 7.89-7.83 (2H, m, CH PPh<sub>2</sub>), 7.70-7.56 (4H, m, CH PPh<sub>2</sub>), 7.44-7.40 (5H, m, CH PPh<sub>2</sub> + NCH=CH), 7.30 (1H, app. s, NCH=CH), 6.49 (1H, d, système AB, *J*<sub>HH</sub> = 14.3 Hz, CH<sub>2</sub>Fc), 5.35 (1H, d, système AB, *J*<sub>HH</sub> = 14.3 Hz, CH<sub>2</sub>Fc), 5.17 (1H, app. s, CH Cp<sup>A</sup>), 4.66 (1H, app. s, CH Cp<sup>A</sup>), 4.46 (5H, s, CH Cp<sup>B</sup>), 4.14-4.08 (1H, m, CH<sub>2</sub>Im<sup>+</sup>), 4.02-3.95 (1H, m, CH<sub>2</sub>Im<sup>+</sup>), 3.96 (1H, m, CH Cp<sup>A</sup>), 3.90-3.87 (2H, m, CH<sub>2</sub>OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.86 (9H, s, CH<sub>2</sub>OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.03+0.02 (2x3H, s, CH<sub>2</sub>OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H}(acetone-d<sub>6</sub>, 100.62 MHz, 298K)**: 135.4 (NCHN), 134.4 (d, *J*<sub>PC</sub> = 86.1 Hz, C<sub>q</sub> PPh<sub>2</sub>), 132.1 (d, *J*<sub>PC</sub> = 96.6 Hz, C<sub>q</sub> PPh<sub>2</sub>), 132.0-131.8 (CH PPh<sub>2</sub>), 131.9 (d, *J*<sub>PC</sub> = 11.0 Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 131.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 3.0 Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 131.2 (d, *J*<sub>PC</sub> = 10.3 Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 128.5 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.4 Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 128.4 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.7 Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 122.6 (NCH=CH), 121.6 (NCH=CH), 83.8 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.1 Hz, C<sub>q</sub> Cp<sup>A</sup>), 76.3- 76.2 (m, 2xCH Cp<sup>A</sup>), 74.5 (d, *J*<sub>PC</sub> = 94.1 Hz, C<sub>q</sub> Cp<sup>A</sup>), 71.1 (CH Cp<sup>B</sup>), 70.9 (d, *J*<sub>PC</sub> = 10.0 Hz, CH Cp<sup>A</sup>), 61.3 (CH<sub>2</sub>OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 51.8 (CH<sub>2</sub>Im<sup>+</sup>), 47.5 (CH<sub>2</sub>Fc), 25.3 (CH<sub>2</sub>OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 17.8 (CH<sub>2</sub>OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -6.3 (2xCH<sub>2</sub>OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). **RMN**

$^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } (acetone- $d_6$ , 161.99 MHz, 298K) :  $\delta$  40.08 ppm. MS (ESI) m/z 641 [ $\text{M}^+$ ] (100), 415 [ $\text{M}^+ - \text{ImCH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$ ] SMHR (ES+) calculée pour  $\text{C}_{34}\text{H}_{42}^{54}\text{FeN}_2\text{OSSiP}$  : 639.1921; trouvée : 639.1922.



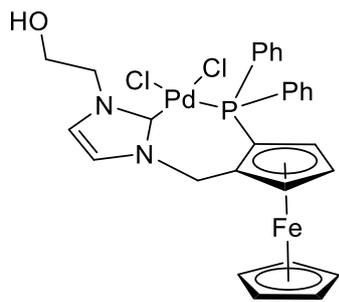
**Synthèse de II-11** : Dans un tube de Schlenk sous argon, le nickel de Raney® (50 à 100 équivalents) est lavé avec du méthanol dégazé (3 X 20 mL), du diéthyléther dégazé (3 X 20 mL) et de l'acétonitrile dégazé (3 X 20 mL). Une solution du sel d'imidazolium II-9 (280 mg, 0.4 mmoles, 1 éq.) dans l'acétonitrile dégazé (10 mL) est ajoutée dans le

Schlenk contenant le nickel préparé. Le mélange est agité pendant 24h à température ambiante. Après la fin de la réaction (contrôlée par RMN  $^{31}\text{P}$ ), la solution orange est filtrée sur Célite® et la phase stationnaire est rincée avec MeCN dégazé jusqu'à ce que la solution éluée soit incolore. La solution orange est concentrée sous pression réduite pour donner le sel d'imidazolium II-11 un solide orange (188mg, 98% rdt). RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 298K) :  $\delta$  8.62 (1H, app. s, NCHN), 7.55-7.50 (2H, m, CH PPh<sub>2</sub>), 7.45-7.41 (3H, m, CH PPh<sub>2</sub>), 7.27-7.17 (3H, m, CH PPh<sub>2</sub>), 7.05-7.00 (2H, m, CHPPH<sub>2</sub>), 6.91 (1H, t,  $J_{\text{HH}} = 1.8$  Hz, NCH=CH), 6.74 (1H, t,  $J_{\text{HH}} = 1.8$  Hz, NCH=CH), 5.47 (1H, d, système AB,  $J_{\text{HH}} = 14.4$  Hz, CH<sub>2</sub>Fc), 5.34 (1H, d, système AB,  $J_{\text{HH}} = 14.4$  Hz, CH<sub>2</sub>Fc), 4.94-4.92 (1H, m, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 4.49 (1H, t,  $J_{\text{HH}} = 2.6$  Hz, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 4.15 (5H, s, CH C<sub>p</sub><sup>B</sup>), 4.04-3.98 (2H, m, CH<sub>2</sub>Im<sup>+</sup>), 3.94-3.93 (1H, m, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 3.83-3.80 (2H, m, CH<sub>2</sub>OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.85 (9H, s, CH<sub>2</sub>OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.01 (2x3H, s, CH<sub>2</sub>OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } ( $\text{CDCl}_3$ , 100.62 MHz, 298K) :  $\delta$  139.3 (d,  $J_{\text{PC}} = 101.4$  Hz, C<sub>q</sub> PPh<sub>2</sub>), 135.8 (NCHN), 134.7 (d,  $J_{\text{PC}} = 20.8$  Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 132.4 (d,  $J_{\text{PC}} = 19.0$  Hz, CHPPH<sub>2</sub>), 128.5-128.3 (CH PPh<sub>2</sub>), 122.1 (NCH=CH), 120.7 (NCH=CH), 84.2 (d,  $J_{\text{PC}} = 27.2$  Hz, C<sub>q</sub> C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 73.6 (d,  $J_{\text{PC}} = 3.4$  Hz, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 72.9 (d,  $J_{\text{PC}} = 3.8$  Hz, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 71.5 (CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 70.3 (CH C<sub>p</sub><sup>B</sup>), 61.5 (CH<sub>2</sub>OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 52.1 (CH<sub>2</sub>Im<sup>+</sup>), 48.9 (d,  $J_{\text{PC}} = 10.8$  Hz, CH<sub>2</sub>Fc), 25.8 (CH<sub>2</sub>OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.0 (CH<sub>2</sub>OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), -5.6 (2xCH<sub>2</sub>OSi(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>). RMN  $^{31}\text{P}$  { $^1\text{H}$ } ( $\text{CDCl}_3$ , 161.99 MHz, 298K) :  $\delta$  -27.0. MS (ESI) m/z 609 [ $\text{M}^+$ ] (100), 383 [ $\text{M}^+ - \text{ImCH}_2\text{CH}_2\text{OTBDMS}$ ] (33), 641 [ $\text{M}^+ + \text{S}$ ]. HRMS (ES+) calculée pour  $\text{C}_{34}\text{H}_{42}^{56}\text{FeN}_2\text{OSiP}$  609.2153; trouvée 609.2155.

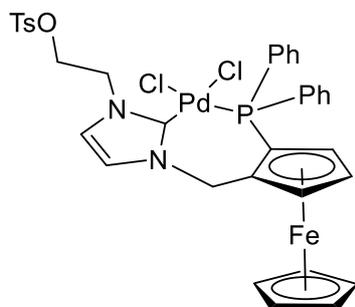


**Synthèse de (rac)-II-12** : dans un tube de Schlenk sous argon, le sel d'imidazolium **(rac)-II-11** (200mg, 0.25mmoles, 1éq.) et  $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$  (74.5mg, 0.25 mmoles, 1éq.) sont dissous dans l'acétonitrile sec et dégazé (10mL). *t*-BuONa (30 mg, 0.32 mmoles, 1.25eq.) est ajouté et le mélange est agité à 50°C pendant 24 heures. Après retour à température ambiante,

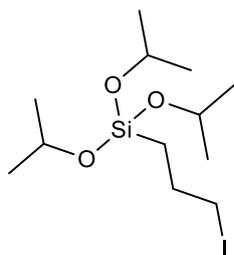
l'acétonitrile est évaporé sous vide. Le résidu adsorbé sur la silice est purifié par chromatographie flash sur gel de silice (éluant :  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  / acétone 9/1). Le complexe de palladium est obtenu sous forme d'un solide orange pâle (243mg, 77% rdt). **RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz, 298K)**:  $\delta$  8.04 (2H, dd,  $J_{\text{HH}} = 7.7$  Hz,  $J_{\text{HP}} = 12.1$  Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 7.55-7.51 (1H, m, CH PPh<sub>2</sub>), 7.45 (2H, td,  $J_{\text{HH}} = 7.6$  Hz,  $J_{\text{HP}} = 2.6$  Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 7.38-7.34 (1H, m, CH PPh<sub>2</sub>), 7.25 (2H, td,  $J_{\text{HH}} = 7.8$  Hz,  $J_{\text{HP}} = 2.5$  Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 6.91-6.87 (2H, m, CH PPh<sub>2</sub>), 6.87 (1H, app. s, NCH=CH), 6.84 (1H, app. s, NCH=CH), 6.50 (1H, d, AB system,  $J_{\text{HH}} = 14.9$  Hz,  $\text{CH}_2$  Fc), 4.79-4.75 (2H, m,  $\text{C}_p^{\text{A}} + \text{CH}_2$  Fc), 4.44-4.39 (1H, m,  $\text{CH}_2\text{Im}^+$ ), 4.39 (1H, t,  $J_{\text{HH}} = 2.7$  Hz, CH  $\text{C}_p^{\text{A}}$ ) 4.36 (5H, s, CH  $\text{C}_p^{\text{B}}$ ), 3.96 (1H, t,  $J_{\text{HH}} = 10.2$  Hz,  $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 3.57 (1H, app. s, CH  $\text{C}_p^{\text{A}}$ ), 3.51 (1H, dt,  $J_{\text{HH}} = 11.1$  Hz, 3.2 Hz,  $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 2.86 (1H, ddd,  $J_{\text{HH}} = 13.0$  Hz, 9.1 Hz, 2.9 Hz,  $\text{CH}_2\text{Im}^+$ ), 0.83 (9H, s,  $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -0.01, -0.04 (2x3H, s,  $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100.62 MHz, 298K)**:  $\delta$  156.2 (d,  $J_{\text{CP}} = 9.9$  Hz, NCN), 136.0 (d,  $J_{\text{CP}} = 10.3$  Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 134.9 (d,  $J_{\text{CP}} = 55.0$  Hz,  $\text{C}_q$  PPh<sub>2</sub>), 131.4 (d,  $J_{\text{CP}} = 2.9$  Hz, *p*-CHPPh<sub>2</sub>), 130.6 (d,  $J_{\text{CP}} = 11.3$  Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 130.0 (d,  $J_{\text{CP}} = 2.0$  Hz, *p*-CH PPh<sub>2</sub>), 128.4 (d,  $J_{\text{CP}} = 10.5$  Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 127.7 (d,  $J_{\text{CP}} = 55.1$  Hz,  $\text{C}_q$  PPh<sub>2</sub>), 127.6 (d,  $J_{\text{CP}} = 11.2$  Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 123.6 (NCH=CH), 120.1 (NCH=CH), 87.1 (d,  $J_{\text{CP}} = 13.4$  Hz,  $\text{C}_q$   $\text{C}_p^{\text{A}}$ ), 74.3 (d,  $J_{\text{CP}} = 2.7$  Hz, CH  $\text{C}_p^{\text{A}}$ ), 73.2 (d,  $J_{\text{CP}} = 6.6$  Hz, CH  $\text{C}_p^{\text{A}}$ ), 71.4 ( $\text{C}_p^{\text{B}}$ ), 70.9 (d,  $J_{\text{CP}} = 57.4$  Hz,  $\text{C}_q$   $\text{C}_p^{\text{A}}$ ), 70.1 (d,  $J_{\text{CP}} = 6.4$  Hz, CH  $\text{C}_p^{\text{A}}$ ), 62.3 ( $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 52.5 ( $\text{CH}_2\text{Im}$ ), 49.6 ( $\text{CH}_2\text{Fc}$ ), 25.8 ( $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), 18.0 ( $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ), -5.4, -5.5 (2x  $\text{CH}_2\text{OSi}(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ). **RMN  $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 161.99 MHz, 298K)** :  $\delta$  4.4. **MS (ESI) *m/z*** 789 [M-Cl+Ca] (95), 767 [M-Cl+H<sub>2</sub>O] (100), 740 (68).



**Synthèse de II-13 :** Dans un ballon, le complexe de palladium protégé (II-12) (50 mg, 0.0636mmol, 1éq.) est dissous dans 1mL de THF sec. A 0°C, le TBAF (160  $\mu$ L, 0.0636 mmol, 2.5 éq.) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est laissé sous agitation à température ambiante et la réaction est suivie par CCM (DCM/Acétone : 95/5). Après une heure d'agitation un précipité jaune apparaît et la réaction est arrêtée. Le précipité est ensuite filtré et lavé à l'eau et à l'éther diéthylique, puis séché sous vide (34 mg, 79% rdt). La faible solubilité du complexe (rac)-II-13 dans la plupart des solvants a empêché la caractérisation complète par RMN.

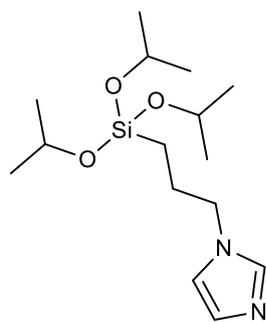


**Synthèse de II-14 :** A une solution de complexe de palladium II-13 (0,52 g, 3,70 mmol, 1éq.) et de chlorure de *p*-toluènesulfonyl (0,763 g, 4,0 mmol, 1.1éq.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (20 mL) à 0°C sous agitation, Et<sub>3</sub>N (1,3 ml, 9,25 mmol, 2.5 éq.) est ajouté goutte à goutte. La réaction est suivie par CCM, à la fin de la réaction le mélange est dilué avec de l'eau et extrait avec CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 ml). Les couches organiques combinées sont lavées une solution aqueuse de NaCl, séchées (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) et concentrées sous pression réduite pour donner le composé tosylé II-14 (27% rdt). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 298K, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$  7.86 (dd,  $J = 11.9, 7.7$  Hz, 2H, CH PPh<sub>2</sub>), 7.77 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, CH Ts), 7.66 – 7.55 (m, 1H, CH PPh<sub>2</sub>), 7.55 – 7.45 (m, 4H, CH Ts et CH PPh<sub>2</sub>), 7.45 – 7.33 (m, 2H, CH PPh<sub>2</sub> et NCH=CH), 7.31 – 7.22 (m, 2H, CH PPh<sub>2</sub>), 6.83 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H, NCH=CH), 6.68 (dd,  $J = 12.2, 7.6$  Hz, 2H, CH PPh<sub>2</sub>), 6.08 (d, système AB,  $J = 14.9$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub> Fc), 5.11 (d, système AB,  $J = 14.9$  Hz, 1H, CH<sub>2</sub> Fc), 4.96 (s, 1H, C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 4.53 (t,  $J = 2.6$  Hz, 1H, C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 4.40 (s, 5H, CH C<sub>p</sub><sup>B</sup>), 4.39 – 4.26 (m, 1H, CH<sub>2</sub>NHC), 4.21 – 4.11 (m, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.45 (s, 1H, C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 3.05 – 2.94 (m, 1H, CH<sub>2</sub>NHC), 2.41 (s, 3H, CH<sub>3</sub> Ts). **RMN <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} (161.99 MHz, 298K, DMSO-d<sub>6</sub>)**  $\delta$  4.80.



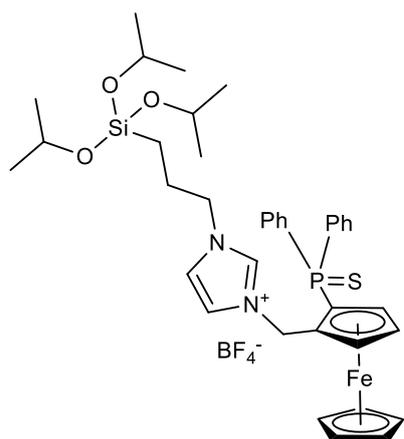
**Synthèse de II-18 :** Le (3-iodopropyl)triméthoxysilane (10 ml, 51 mmol) est dissous dans *i*-PrOH anhydre (200 mL) puis agité à 120°C pendant 6h avec évaporation d'une portion (20 mL) du solvant toutes les 2h. Après

6 h, le solvant est évaporé et le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (éluant : DCM) pour donner le (3-iodopropyl)triisopropoxysilane sous forme d'huile incolore (18 g, 98 % rdt). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.23 (hept, *J* = 6.1 Hz, 3H, CH-O), 3.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>I), 2.17 – 1.68 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.21 (d, *J* = 6.1 Hz, 18H, CH<sub>3</sub>), 0.88 – 0.46 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Si). <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} NMR (101 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ 65.05 (CH-O), 27.92 (CH<sub>2</sub>), 25.56 (CH<sub>3</sub>), 13.91 (CH<sub>2</sub>-I), 11.14 (CH<sub>2</sub>-Si).



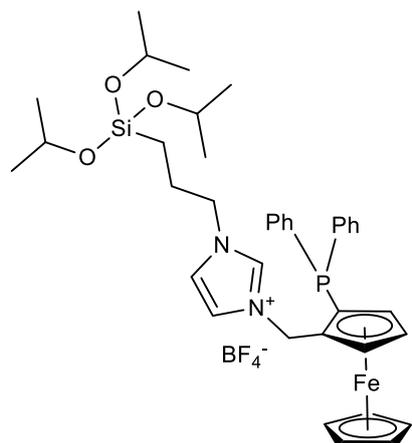
**Synthèse de II-19 :** L'hydrure de sodium (dispersion à 60 % dans de l'huile minérale, 0,15 g, 3,8 mmol, 1éq.) est mis en suspension dans du THF sec (10 mL) sous argon à 0°C. L'imidazole (0,25 g, 3,67 mmol, 0.95éq.) dissous dans du THF sec (5 mL) est ajouté goutte à goutte. Après l'arrêt du dégagement gazeux, le (3-iodopropyl)triisopropoxysilane II-18 (1,38 g, 3,68 mmol) est ajouté

goutte à goutte. Après retour à température ambiante, le mélange est agité à 50°C pendant une nuit. Le mélange est ensuite refroidi à température ambiante et évaporé, le brut est ensuite repris dans l'éther diéthylique, filtré et lavé avec de l'éther diéthylique. Le filtrat est concentré et l'huile est purifiée par chromatographie sur colonne sur gel de silice (éluant : DCM puis 50/50 *i*-PrOH/hexane) pour donner le 1-(3-(triisopropoxysilyl)propyl)-1H-imidazole sous forme d'huile incolore (0.75g, 68% rdt). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 7.49 (s, 1H, NCH=N), 7.06 (s, 1H, NCH=CH), 6.92 (s, 1H, NCH=CH), 4.20 (*pseudo*-hept, *J* = 7.8 Hz, 3H), 3.95 (t, *J* = 7.1, 2H, CH<sub>2</sub>-N), 2.08 – 1.70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.19 (*pseudo*-d, 18H, CH<sub>3</sub>), 0.73 – 0.29 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Si). RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (101 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm): 137.21 (Imd), 129.30 (Imd), 118.77 (Imd), 65.10 (CH-O), 49.22 (CH<sub>2</sub>-N), 25.54 (CH<sub>3</sub>), 25.21(CH<sub>2</sub>), 8.93 (CH<sub>2</sub>-Si).

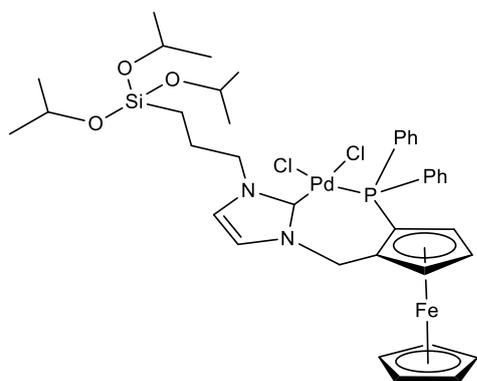


**Synthèse de (S<sub>fc</sub>)-II-20** : L'alcool ferrocénylthiophosphine (100 mg, 0,23 mmoles, 1 éq) est dissous dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> sec et dégazé (10 mL). HBF<sub>4</sub>. Et<sub>2</sub>O (28μL, 54 % en poids dans Et<sub>2</sub>O, 0,2 mmoles, 0,9éq.) est ajouté en une portion et, après 1 min, une solution de 1-(3-(triisopropoxysilyl)propyl)-1H-imidazole (144 mg, 0,46 mmoles, 2 éq.) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (1 ml) est ajouté en une portion. Après cinq minutes, le mélange est concentré

sous vide puis purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice flash (éluant : DCM puis 60/40 *i*-PrOH/hexane). Le produit est obtenu sous la forme d'un solide orange pâle (95 mg, 51 % rdt). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.58 (s, 1H, NCHN), 7.80 – 7.69 (m, 2H, CH PPh<sub>2</sub>), 7.62 – 7.41 (m, 4H, CH PPh<sub>2</sub>), 7.38 – 7.27 (m, 4H, CH PPh<sub>2</sub>), 7.25 (s, 1H, NCH=CH), 6.78 (s, 1H, NCH=CH), 6.44 (d, système AB, *J* = 14.1 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>Fc), 5.22 (m, *J* = 14.1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Fc et CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 4.55 – 4.49 (m, 1H, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 4.39 (s, 5H, CH C<sub>p</sub><sup>B</sup>), 4.22 – 4.12 (m, 3H, CHOSi), 3.92 – 3.63 (m, 3H, CH<sub>2</sub>Im<sup>+</sup> et CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 1.74 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.20 (d, *J* = 6.1 Hz, 18H, CH<sub>3</sub>), 0.48 – 0.36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Si). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (101 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>)** δ 134.77 (NCHN), 134.50 (d, *J* = 85.85 Hz, C<sub>q</sub> PPh<sub>2</sub>), 132.11 – 131.93 (m, *p*-CH PPh<sub>2</sub>), 131.88 (d, *J* = 11.0 Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 131.85 (d, *J* = 87.82 Hz, C<sub>q</sub> PPh<sub>2</sub>), 131.68 (d, *J* = 3.3 Hz, *p*-CH PPh<sub>2</sub>), 131.28 (d, *J* = 10.6 Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 128.69 – 127.92 (m, 4 x CH PPh<sub>2</sub>), 122.30 (NCH=C), 120.80 (NCH=C), 83.58 (d, *J* = 12.1 Hz, C<sub>q</sub> C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 76.02 (d, *J* = 11.3 Hz, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 73.76 (d, *J* = 94.4 Hz, C<sub>q</sub> C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 71.30, 71.35-71.25 (m, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 65.30 (OCH), 51.48 (CH-Imd), 47.66, 25.60 (CH<sub>3</sub>), 24.25 (CH<sub>2</sub>), 8.47 (CH<sub>2</sub>-Si). **RMN <sup>31</sup>P NMR (162 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>)** δ 40.74. **HRMS (ES<sup>+</sup>)** calculé pour C<sub>38</sub>H<sub>50</sub><sup>54</sup>FeN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>SPSi 726.2398 ; trouvé 729.2415.

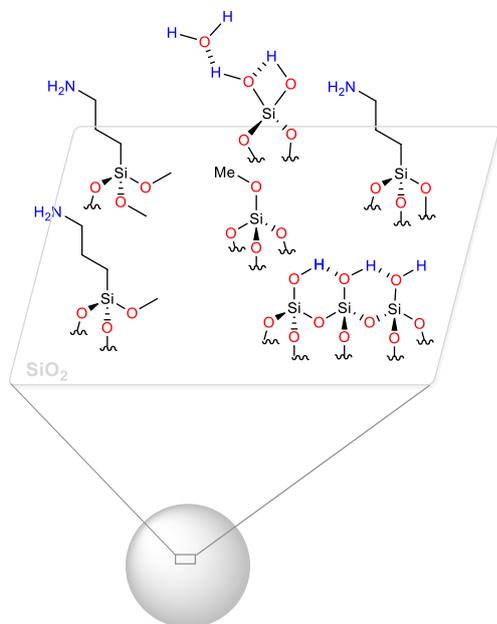


**Synthèse de (S<sub>fc</sub>)-II-21:** Le nickel de Raney<sup>®</sup> (ca. 100 éq.) est placé dans un tube de Schlenk, puis dégazé et lavé avec MeOH dégazé (3x20mL), puis MeCN dégazé (3x20mL) et enfin on ajoute MeCN dégazé (20mL). Le sel d'imidazolium-thiophosphine ferrocénique (326 mg, 0,4 mmoles, 1éq.) est ajouté sous forme de solide. Le mélange est ensuite agité pendant 6 h à température ambiante. A la fin de la réaction (contrôlé par RMN <sup>31</sup>P), la solution orange est filtrée sur Célite<sup>®</sup> et la phase stationnaire est rincée avec MeCN dégazé jusqu'à ce que la solution éluée soit incolore. La solution orange est concentrée sous pression réduite pour donner le produit (S<sub>fc</sub>)-II-21 sous forme d'un solide orange (307 mg, 98 % rdt). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.38 (s, 1H, NCHN), 7.47 – 7.38 (m, 2H, CH PPh<sub>2</sub>), 7.38 – 7.27 (m, 3H, CH PPh<sub>2</sub>), 7.22 – 7.06 (m, 3H, CH PPh<sub>2</sub>), 6.97 – 6.88 (m, 2H, CH PPh<sub>2</sub>), 6.76 (s, 1H, NCH=C), 6.71 (s, 1H, NCH=C), 5.43 – 5.26 (m, 2H, N-CH<sub>2</sub>-Fc), 4.89 (s, 1H, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 4.39 (t, *J* = 2.4 Hz, 1H, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 4.21 – 4.04 (m, 8H, CH C<sub>p</sub><sup>B</sup> et CH-O), 3.87 – 3.71 (m, 3H, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup> et CH<sub>2</sub>-N), 1.74 – 1.62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1.11 (d, *J* = 6.1 Hz, 18H, CH<sub>3</sub>), 0.41 – 0.33 (m, 2H, SiCH<sub>2</sub>). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P} (101 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>)** δ 138.78 (NCHN), 135.40 (C<sub>q</sub> PPh<sub>2</sub>), 135.08 (C<sub>q</sub> PPh<sub>2</sub>), 134.65 (CH PPh<sub>2</sub>), 132.32 (CH PPh<sub>2</sub>), 129.60 (CH PPh<sub>2</sub>), 128.48 (CH PPh<sub>2</sub>), 128.41 (CH PPh<sub>2</sub>), 128.36 (CH PPh<sub>2</sub>), 121.56 (NCH=C), 120.90 (NCH=C), 84.32 (C<sub>q</sub> C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 73.81 (CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 72.78 (CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 71.38 (CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 70.76 (C<sub>q</sub> C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 70.26 (CH C<sub>p</sub><sup>B</sup>), 65.29 (OCH), 51.56 (CH-Imd), 48.81 (NCH<sub>2</sub>Fc), 25.55 (CH<sub>3</sub>), 24.20 (CH<sub>2</sub>), 8.49 (SiCH<sub>2</sub>). **RMN <sup>31</sup>P {<sup>1</sup>H} (162 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>)** δ -27.04. **HRMS (ES<sup>+</sup>)** calculé pour C<sub>38</sub>H<sub>50</sub><sup>54</sup>FeN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PSi<sup>+</sup> 697.2678 ; trouvé 697.2678.



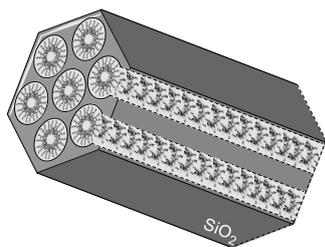
**Synthèse de II-22 :** Le sel d'imidazolium-phosphine ferrocénique (190 mg, 0,25 mmole, 1éq.) est placé dans du THF sec et dégazé (10 ml) à -80°C. *n*-BuLi (0,5 M dans l'hexane, 0.5 ml, 0.25 mmoles, 1éq.) est ajouté goutte à goutte, le mélange est agité pendant 30 minutes, puis PdCl<sub>2</sub>(MeCN)<sub>2</sub> (74,5 mg, 0,25 mmoles, 1éq.) est ajouté sous forme solide. Après 30 min à -80 °C, le mélange est agité pendant 2h à température ambiante. Le solvant est

évaporeré sous pression réduite à température ambiante. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice flash (éluant : CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> / acétone, 90/10) pour donner un solide orange (57 % rdt). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>)** δ 8.04 (dd, *J* = 12.0, 7.3 Hz, 2H, CH PPh<sub>2</sub>), 7.57 – 7.38 (m, 3H, CH PPh<sub>2</sub>), 7.38 – 7.21 (m, 3H, CH PPh<sub>2</sub>), 6.98 – 6.81 (m, 3H, CH PPh<sub>2</sub> et NCH=C), 6.57 – 6.41 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Fc et NCH=C), 4.86 – 4.75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>-Fc et CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 4.36 (s, 6H, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup> et CH C<sub>p</sub><sup>B</sup>), 4.29 – 4.08 (m, 4H, CH<sub>2</sub>N et CH-O), 3.54 (s, 1H, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 2.91 – 2.66 (m, 1H, CH<sub>2</sub>N), 1.95 – 1.59 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.57 – 1.30 (m, 1H, CH<sub>2</sub>), 1.17 (dd, *J* = 6.0, 3.5 Hz, 18H, CH<sub>3</sub>), 0.59 – 0.32 (m, 2H, CH<sub>2</sub>Si). **RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>)** δ 4.11. **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H, <sup>31</sup>P} (101 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>)** δ 155.81 (NCN), 136.02 (CH PPh<sub>2</sub>), 134.86 (C<sub>q</sub> PPh<sub>2</sub>), 131.33 (*p*-CH PPh<sub>2</sub>), 130.63 (CH PPh<sub>2</sub>), 130.00 (*p*-CH PPh<sub>2</sub>), 128.33 (CH PPh<sub>2</sub>), 127.84 (C<sub>q</sub> PPh<sub>2</sub>), 127.54 (CH PPh<sub>2</sub>), 121.36 (NCH=CH), 120.76 (NCH=CH), 87.08 (C<sub>q</sub> C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 74.18 (CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 73.27 (CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 71.42 (CH C<sub>p</sub><sup>B</sup>), 71.06 (C<sub>q</sub> C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 70.08 (CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 65.02 (CHOSi), 52.35 (CH<sub>2</sub>N), 49.57 (NCH<sub>2</sub>Fc), 25.61 (CH<sub>3</sub>), 23.39 (CH<sub>2</sub>), 8.86 (CH<sub>2</sub>Si). **HRMS (ES<sup>+</sup>)** calculé pour C<sub>38</sub>H<sub>49</sub>Cl<sub>2</sub>FeN<sub>2</sub>O<sub>3</sub>PPdSi 872.1000; trouvé 803.1713 (M-2Cl).

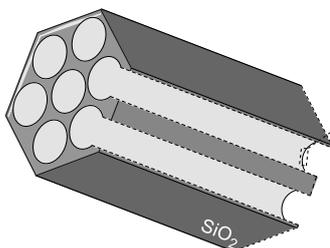
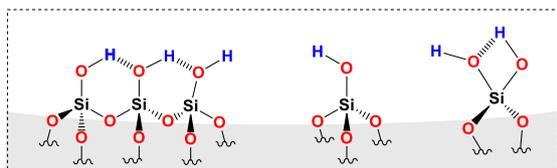


**Synthèse de II-15** : Dans un tube de Schlenk sous argon, l'aminopropyltriméthoxysilane (6 mL) est dilué dans du toluène distillé (60 mL), et 20 g de silice (préalablement séchée sous vide à 150°C pendant 6h) sont ajoutés. Le mélange réactionnel est mis à reflux pendant 24h. Après refroidissement à température ambiante, le solide est filtré puis lavé avec un large volume de toluène (2 X 100 mL), de méthanol (2 X 100 mL), et de diéthyléther (2 x 100 mL) puis séché sous vide à 50°C pendant 5h. Le solide **II-15** est caractérisé par RMN (solide et

liquide), et analyse élémentaire : %C= 6.63 ; %N = 2.15

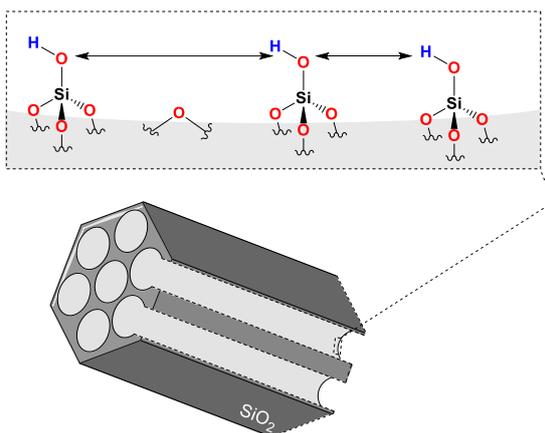


**Synthèse du SBA-15<sub>brut</sub>** : Dans un ballon de 1 L, 8,04 g de Pluronic P123 sont dissous dans 320 mL d'une solution aqueuse d'HCl à pH = 1,5 et le mélange réactionnel est laissé sous agitation pendant 2-3h à température ambiante. 18,24 g de TEOS sont introduits dans un deuxième ballon, puis la solution Pluronic préalablement préparée est ajoutée. La solution est agitée 3h à température ambiante puis chauffée à 45°C. Dès que la température atteint 42°C, 0,152g de NaF sont ajoutés. Le mélange réactionnel est agité 2 jours à 45 °C puis le solide blanc formé est filtré. Le solide est lavé avec un grand volume d'eau (500 mL), d'acétone (500 mL) et d'éther diéthylique (500 mL).

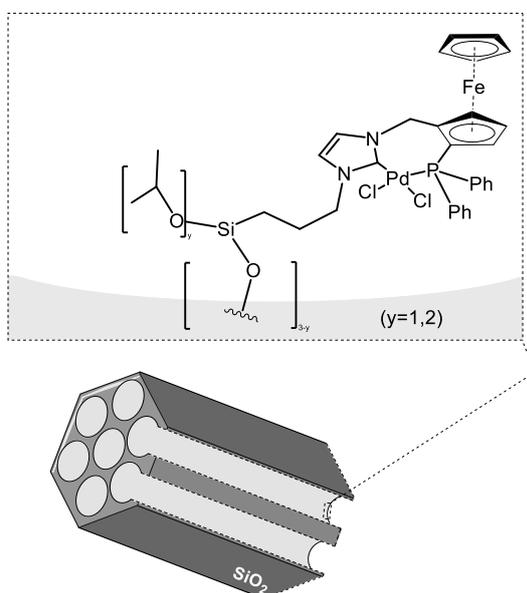


**Synthèse du SBA-15<sub>200°C</sub>**: Afin de libérer la porosité, le matériau brut SBA-15<sub>brut</sub> est purifié par une extraction Soxhlet en continu dans de l'éthanol chaud pendant 2 jours (27 min/cycle), puis 3 jours (10 min/cycle). Le solide est filtré et lavé avec de l'éthanol, de l'acétone et de l'éther diéthylique, puis séché pendant 3 h sous vide à température ambiante. 2 g de ce

matériau sont mis en suspension dans 190 mL d'une solution aqueuse d'HCl 2M dans un ballon de 500 mL. Le mélange est agité à 45°C pendant 3h puis refroidi et filtré avant de le laver avec un grand volume d'eau (500 mL) puis à l'acétone (100 mL) et à l'éther diéthylique (100 mL). Le matériau a ensuite été séché pendant 5 h à 50 °C sous pression réduite, puis sous vide poussé de  $10^{-5}$  mbar pendant 3 h à 120 °C puis 13 h à 200 °C. Le solide a été caractérisé par DRIFT et Physisorption N<sub>2</sub> (caractérisations précédemment abordés dans le chapitre).

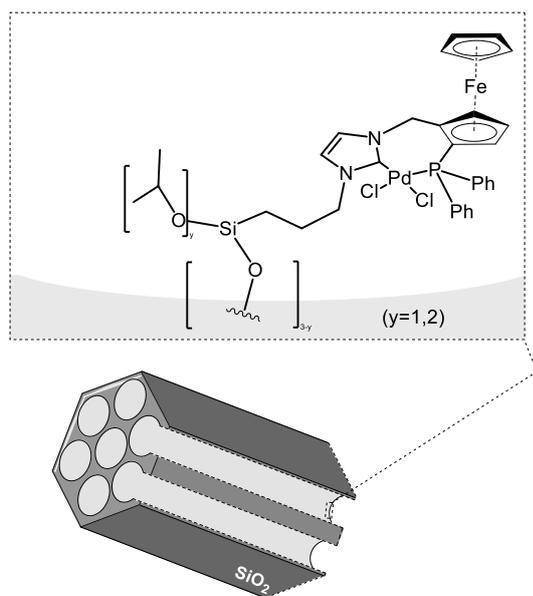


**Synthèse du matériau SBA-15<sub>500°C</sub>:** Afin de libérer la porosité, le matériau brut SBA-15<sub>brut</sub> est calciné sous un flux d'air sec (70 Nml.min<sup>-1</sup> à 500 °C), puis séché sous vide poussé de 10<sup>-5</sup> mbar pendant 3 h à 120 °C, et dihydroxylé sous la même pression à 500°C pendant 13h. Le solide a été caractérisé par DRIFT et Physisorption N<sub>2</sub> (caractérisations précédemment abordés dans le chapitre).



**Synthèse du (S<sub>fc</sub>)-[Pd]@SBA-15<sub>500°C</sub>:** En boîte à gants, 350 mg (0,4 mmol) de complexe [Pd(P-NHC)Cl<sub>2</sub>] et 250 mg de silice SBA-15<sub>500°C</sub> préalablement préparés sont chargés dans un tube de Schlenk puis le tube est scellé avec un septum puis sorti de la boîte à gants. 8 mL de toluène anhydre sont ajoutés et le mélange est agité pendant 5 minutes. Ensuite, quelques milligrammes d'acide para-toluène sulfonique sont ajoutés et le mélange est chauffé à 100 °C pendant 24 h. Le solide est

filtré puis lavé avec un grand volume de toluène (200mL), de DCM anhydre (150mL), d'acétone (350mL) et d'éther anhydre (150mL) avant d'être séché sous vide à 40°C pendant 4h puis transféré en boîte à gants. Le solide a été caractérisé par <sup>1</sup>H MAS, <sup>29</sup>Si MAS, <sup>13</sup>C CP MAS et <sup>31</sup>P MAS RMN, Physisorption N<sub>2</sub> et analyse élémentaire de Si, N, P et Pd (caractérisations précédemment abordés dans le chapitre).



**Synthèse de (S<sub>fc</sub>)-[Pd]@SBA-15<sub>200</sub>:** La même procédure que celle présentée ci-dessus a été utilisée. Le solide a été caractérisé par <sup>1</sup>H MAS, <sup>29</sup>Si MAS, <sup>13</sup>C CP MAS et <sup>31</sup>P MAS RMN, Physisorption N<sub>2</sub> et analyse élémentaire de Si, N, P et Pd (caractérisations précédemment abordés dans le chapitre).

### 5.3 Procédure générale des expériences de catalyse de Suzuki-Miyaura

Un tube de Schlenk est chargé avec le bromure d'aryle (1,4 mmoles, 1.0 éq.), l'acide arylboronique (1,2 éq.), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> anhydre (2,4 éq.), le complexe de Pd (supporté) (0,1 mol%, 0,5 mol% ou 10 mol% en mole) et du toluène sec et dégazé (10 ml). Le mélange est chauffé à 70 °C (4-bromoanisole) ou 40°C (2-méthyl-1-bromonaphtalène). Des aliquots de 0,5 ml ont été recueillis pendant l'analyse pour le suivi cinétique. La solution est refroidie à température ambiante, neutralisée avec de l'HCl aqueux (0,5 M), extraite avec de l'éther diéthylique et soit filtrée sur une petite colonne de gel de silice avant analyse GC (4-bromoanisole) soit analysée par RMN <sup>1</sup>H (2-méthyl-1 -bromonaphtalène).

### 5.4 Procédure générale pour le test de filtration à chaud :

Un test catalytique est préparé comme d'habitude puis le mélange réactionnel est chauffé à 70°C. Lorsque le mélange réactionnel est parfaitement limpide, 15 minutes sont comptées. Après 15 minutes, le catalyseur est filtré sous atmosphère inerte et une goutte du filtrat est prélevée et injectée en GC avant que le filtrat ne soit chauffé à 70°C pendant 1h30min. Après 1h30min de réaction, La conversion est mesurée par GC.

### 5.5 Procédure générale pour le test de recyclage du catalyseur :

Afin de pouvoir recycler le catalyseur, il est nécessaire d'avoir suffisamment de matière. Pour cela nous avons effectué les réactions en grandes quantités en utilisant 32 mg de matériau catalyseur, et les quantités des réactifs ont été adaptées en conséquence. Une fois préparé comme d'habitude, le mélange réactionnel est chauffé à 40 °C pendant 24 h. Après 24h, le milieu réactionnel est filtré et le solide lavé abondamment au toluène anhydre (3x20 mL). Puis les réactifs sont réintroduits pour effectuer un nouveau cycle.

## 6 Références bibliographiques

- (1) Hopkinson, M. N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* **2014**, *510* (7506), 485–496.
- (2) Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251* (5), 874–883.
- (3) Bourissou, D.; Guerret, O.; Gabbaï, F. P.; Bertrand, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100* (1), 39–92.
- (4) Chardon, E.; Puleo, G. L.; Dahm, G.; Guichard, G.; Bellemin-Lapponnaz, S. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (20), 5864–5866.
- (5) Cazin, C. S. J. *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis and Organocatalysis*; Springer Science & Business Media, 2010.
- (6) Glorius, F. *N-Heterocyclic Carbenes in Transition Metal Catalysis*; Brown, J. M., Dixneuf, P. H., Fürstner, A., Hegedus, L. S., Hofmann, P., Knochel, P., van Koten, G., Murai, S., Reetz, M., Series Eds.; Topics in Organometallic Chemistry; Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg, 2007; Vol. 21.
- (7) Nolan, S. P. *N-Heterocyclic Carbenes in Synthesis*; John Wiley & Sons, 2006.
- (8) Wanzlick, H.-W.; Schönherr, H.-J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1968**, *7* (2), 141–142.
- (9) Öfele, K. J. *Organomet. Chem.* **1968**, *12* (3), P42–P43.
- (10) Arduengo, A. J.; Harlow, R. L.; Kline, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1991**, *113* (1), 361–363.
- (11) Bellemin-Lapponnaz, S.; Dagorne, S. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (18), 8747–8774.
- (12) Riener, K.; Haslinger, S.; Raba, A.; Högerl, M. P.; Cokoja, M.; Herrmann, W. A.; Kühn, F. E. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (10), 5215–5272.
- (13) Samoǳłowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (8), 3708–3742.
- (14) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (3), 1746–1787.
- (15) Díez-González, S.; Marion, N.; Nolan, S. P. *Chem. Rev.* **2009**, *109* (8), 3612–3676.
- (16) Valente, C.; Çalimsiz, S.; Hoi, K. H.; Mallik, D.; Sayah, M.; Organ, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51* (14), 3314–3332.
- (17) Flanigan, D. M.; Romanov-Michailidis, F.; White, N. A.; Rovis, T. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (17), 9307–9387.
- (18) Bugaut, X.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41* (9), 3511–3522.
- (19) Visbal, R.; Concepción Gimeno, M. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43* (10), 3551–3574.
- (20) Gautier, A.; Cisnetti, F. *Metallomics* **2012**, *4* (1), 23–32.
- (21) Mercks, L.; Albrecht, M. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39* (6), 1903–1912.
- (22) Wang, Y.; H. Robinson, G. *Dalton Trans.* **2012**, *41* (2), 337–345.
- (23) Martin, D.; Soleilhavoup, M.; Bertrand, G. *Chem. Sci.* **2011**, *2* (3), 389–399.
- (24) Dröge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (39), 6940–6952.
- (25) J. Nelson, D.; P. Nolan, S. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42* (16), 6723–6753.
- (26) Hillier, A. C.; Sommer, W. J.; Yong, B. S.; Petersen, J. L.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2003**, *22* (21), 4322–4326.
- (27) Falivene, L.; Cao, Z.; Petta, A.; Serra, L.; Poater, A.; Oliva, R.; Scarano, V.; Cavallo, L. *Nat. Chem.* **2019**, *11* (10), 872–879.
- (28) Benhamou, L.; Chardon, E.; Lavigne, G.; Bellemin-Lapponnaz, S.; César, V. *Chem. Rev.* **2011**, *111* (4), 2705–2733.
- (29) Scott, N. M.; Nolan, S. P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, *2005* (10), 1815–1828.
- (30) Hillier, A. C.; Sommer, W. J.; Yong, B. S.; Petersen, J. L.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2003**, *22* (21), 4322–4326.
- (31) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (3), 1746–1787.

- (32) Schwab, P.; France, M. B.; Ziller, J. W.; Grubbs, R. H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34* (18), 2039–2041.
- (33) Herrmann, W. A.; Elison, M.; Fischer, J.; Köcher, C.; Artus, G. R. J. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34* (21), 2371–2374.
- (34) Organ, M. G.; Avola, S.; Dubovyk, I.; Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Valente, C. *Chem. – Eur. J.* **2006**, *12* (18), 4749–4755.
- (35) Organ, M. G.; Abdel-Hadi, M.; Avola, S.; Hadei, N.; Nasielski, J.; O'Brien, C. J.; Valente, C. *Chem. – Eur. J.* **2007**, *13* (1), 150–157.
- (36) O'Brien, C. J.; Kantchev, E. A. B.; Valente, C.; Hadei, N.; Chass, G. A.; Lough, A.; Hopkinson, A. C.; Organ, M. G. *Chem. – Eur. J.* **2006**, *12* (18), 4743–4748.
- (37) Organ, M. G.; Abdel-Hadi, M.; Avola, S.; Dubovyk, I.; Hadei, N.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Sayah, M.; Valente, C. *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14* (8), 2443–2452.
- (38) Nasielski, J.; Hadei, N.; Achonduh, G.; Kantchev, E. A. B.; O'Brien, C. J.; Lough, A.; Organ, M. G. *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16* (35), 10844–10853.
- (39) Lewis, A. K. de K.; Caddick, S.; Cloke, F. G. N.; Billingham, N. C.; Hitchcock, P. B.; Leonard, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125* (33), 10066–10073.
- (40) Miyaura, Norio.; Suzuki, Akira. *Chem. Rev.* **1995**, *95* (7), 2457–2483.
- (41) Barrios-Landeros, F.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (19), 6944–6945.
- (42) Proutiere, F.; Schoenebeck, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (35), 8192–8195.
- (43) Carrow, B. P.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133* (7), 2116–2119.
- (44) Lennox, A. J. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52* (29), 7362–7370.
- (45) Zuidema, E.; van Leeuwen, P. W. N. M.; Bo, C. *Organometallics* **2005**, *24* (15), 3703–3710.
- (46) Amatore, C.; Le Duc, G.; Jutand, A. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19* (31), 10082–10093.
- (47) Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18* (21), 6616–6625.
- (48) Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17* (8), 2492–2503.
- (49) Adamo, C.; Amatore, C.; Ciofini, I.; Jutand, A.; Lakmini, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128* (21), 6829–6836.
- (50) Dröge, T.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49* (39), 6940–6952.
- (51) Tolman, C. A. *Chem. Rev.* **1977**, *77* (3), 313–348.
- (52) Scott, N. M.; Nolan, S. P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, *2005* (10), 1815–1828.
- (53) Hillier, A. C.; Sommer, W. J.; Yong, B. S.; Petersen, J. L.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Organometallics* **2003**, *22* (21), 4322–4326.
- (54) M. Chernyshev, V.; A. Denisova, E.; B. Eremin, D.; P. Ananikov, V. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (27), 6957–6977.
- (55) Miyaura, N.; Suzuki, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, *0* (19), 866–867.
- (56) Gstöttmayr, C. W. K.; Böhm, V. P. W.; Herdtweck, E.; Grosche, M.; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (8), 1363–1365.
- (57) Altenhoff, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42* (31), 3690–3693.
- (58) Loxq, P.; Manoury, E.; Poli, R.; Deydier, E.; Labande, A. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *308*, 131–190.
- (59) Baudoin, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005* (20), 4223–4229.
- (60) McCarthy, M.; Guiry, P. J. *Tetrahedron* **2001**, *18* (57), 3809–3844.
- (61) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41* (12), 2008–2022.
- (62) Hayashi, T. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33* (6), 354–362.
- (63) Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105* (3), 857–898.

- (64) Moss, G. P. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68* (12), 2193–2222.
- (65) Rizzacasa, M. A. Total Synthesis of Naphthylisoquinoline Alkaloids. In *Studies in Natural Products Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Ed.; Structure and Chemistry (Part F); Elsevier, 1997; Vol. 20, pp 407–455.
- (66) Wencel-Delord, J.; Panossian, A.; R. Leroux, F.; Colobert, F. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44* (11), 3418–3430.
- (67) Debono, N.; Labande, A.; Manoury, E.; Daran, J.-C.; Poli, R. *Organometallics* **2010**, *29* (8), 1879–1882.
- (68) Wang, J.; Chen, M.-W.; Ji, Y.; Hu, S.-B.; Zhou, Y.-G. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138* (33), 10413–10416.
- (69) Ros, A.; Estepa, B.; Ramírez-López, P.; Álvarez, E.; Fernández, R.; Lassaletta, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (42), 15730–15733.
- (70) Ramírez-López, P.; Ros, A.; Estepa, B.; Fernández, R.; Fiser, B.; Gómez-Bengoña, E.; Lassaletta, J. M. *ACS Catal.* **2016**, *6* (6), 3955–3964.
- (71) Miyaura, Norio.; Suzuki, Akira. *Chem. Rev.* **1995**, *95* (7), 2457–2483.
- (72) Martin, R.; Buchwald, S. L. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41* (11), 1461–1473.
- (73) Baudoin, O. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, *2005* (20), 4223–4229.
- (74) Zhang, D.; Wang, Q. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, *286*, 1–16.
- (75) Shigeng, G.; Tang, J.; Zhang, D.; Wang, Q.; Chen, Z.; Weng, L. *J. Organomet. Chem.* **2012**, *700*, 223–229.
- (76) Li, Y.; Tang, J.; Gu, J.; Wang, Q.; Sun, P.; Zhang, D. *Organometallics* **2014**, *33* (4), 876–884.
- (77) Wu, L.; Salvador, A.; Ou, A.; Shi, M. W.; Skelton, B. W.; Dorta, R. *Synlett* **2013**, *24* (10), 1215–1220.
- (78) Benhamou, L.; Besnard, C.; Kündig, E. P. *Organometallics* **2014**, *33* (1), 260–266.
- (79) Feng, J.; Li, B.; Jiang, J.; Zhang, M.; Ouyang, W.; Li, C.; Fu, Y.; Gu, Z. *Chin. J. Chem.* **2018**, *36* (1), 11–14.
- (80) Shen, D.; Xu, Y.; Shi, S.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141* (37), 14938–14945.
- (81) Debono, N.; Labande, A.; Manoury, E.; Daran, J.-C.; Poli, R. *Organometallics* **2010**, *29* (8), 1879–1882.
- (82) Mateus, N.; Routaboul, L.; Daran, J.-C.; Manoury, E. *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691* (10), 2297–2310.
- (83) Hayashi, T.; Mise, T.; Fukushima, M.; Kagotani, M.; Nagashima, N.; Hamada, Y.; Matsumoto, A.; Kawakami, S.; Konishi, M.; Yamamoto, K.; Kumada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53* (4), 1138–1151.
- (84) Riant, O.; Samuel, O.; Flessner, T.; Taudien, S.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62* (20), 6733–6745.
- (85) Riant, O.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115* (13), 5835–5836.
- (86) Xiao, L. *Synthesis* **1999**, *1999* (08), 1354–1362.
- (87) Burdeinyi, M. L.; Popkov, S. V.; Kharchevnikova, M. V. *Russ. Chem. Bull.* **2009**, *58* (5), 936–939.
- (88) Labande, A.; Daran, J.-C.; Manoury, E.; Poli, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, *2007* (9), 1205–1209.
- (89) Kreindlin, A. Z.; Dolgushin, F. M.; Yanovsky, A. I.; Kerzina, Z. A.; Petrovskii, P. V.; Rybinskaya, M. I. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *616* (1), 106–111.
- (90) Debono, N.; Labande, A.; Manoury, E.; Daran, J.-C.; Poli, R. *Organometallics* **2010**, *29* (8), 1879–1882.

- (91) Loxq, P.; Debono, N.; Gülcemal, S.; Daran, J.-C.; Manoury, E.; Poli, R.; Çetinkaya, B.; Labande, A. *New J. Chem.* **2014**, *38* (1), 338–347.
- (92) Loxq, P.; Debono, N.; Gülcemal, S.; Daran, J.-C.; Manoury, E.; Poli, R.; Çetinkaya, B.; Labande, A. *New J. Chem.* **2014**, *38* (1), 338–347.
- (93) Smith, G. B.; Dezeny, G. C.; Hughes, D. L.; King, A. O.; Verhoeven, T. R. *J. Org. Chem.* **1994**, *59* (26), 8151–8156.
- (94) Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Chem. – Eur. J.* **2011**, *17* (8), 2492–2503.
- (95) Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18* (21), 6616–6625.
- (96) Amatore, C.; Le Duc, G.; Jutand, A. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19* (31), 10082–10093.
- (97) Amatore, C.; Jutand, A.; Le Duc, G. *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18* (21), 6616–6625.
- (98) Amatore, C.; Le Duc, G.; Jutand, A. *Chem. – Eur. J.* **2013**, *19* (31), 10082–10093.
- (99) Ananikov, V. P.; Beletskaya, I. P. *Organometallics* **2012**, *31* (5), 1595–1604.
- (100) Astakhov, A. V.; Khazipov, O. V.; Chernenko, A. Yu.; Pasyukov, D. V.; Kashin, A. S.; Gordeev, E. G.; Khrustalev, V. N.; Chernyshev, V. M.; Ananikov, V. P. *Organometallics* **2017**, *36* (10), 1981–1992.
- (101) Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (17), 6190–6191.
- (102) Vashist, S. K.; Lam, E.; Hrapovic, S.; Male, K. B.; Luong, J. H. T. *Chem. Rev.* **2014**, *114* (21), 11083–11130.
- (103) Oh, C.; Lee, J.-H.; Lee, Y.-G.; Lee, Y.-H.; Kim, J.-W.; Kang, H.-H.; Oh, S.-G. *Colloids Surf. B Biointerfaces* **2006**, *53* (2), 225–232.
- (104) Matte, C. R.; Nunes, M. R.; Benvenuti, E. V.; Schöffner, J. da N.; Ayub, M. A. Z.; Hertz, P. F. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2012**, *78*, 51–56.
- (105) Trébosc, J.; Wiench, J. W.; Huh, S.; Lin, V. S.-Y.; Pruski, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127* (9), 3057–3068.
- (106) Mouawia, R.; Mehdi, A.; Reyé, C.; Corriu, R. *J. Mater. Chem.* **2007**, *17* (7), 616–618.
- (107) Ribeiro, S. O.; Granadeiro, C. M.; Almeida, P. L.; Pires, J.; Capel-Sanchez, M. C.; Campos-Martin, J. M.; Gago, S.; de Castro, B.; Balula, S. S. *Catal. Today* **2019**, *333*, 226–236.
- (108) K. Sharma, R.; Sharma, S.; Gulati, S.; Pandey, A. *Anal. Methods* **2013**, *5* (6), 1414–1426.
- (109) Crucho, C. I. C.; Baleizão, C.; Farinha, J. P. S. *Anal. Chem.* **2017**, *89* (1), 681–687.
- (110) Villaverde, G.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *ChemCatChem* **2011**, *3* (8), 1320–1328.
- (111) Villaverde, G.; Corma, A.; Iglesias, M.; Sánchez, F. *ChemCatChem* **2011**, *3* (8), 1320–1328.
- (112) Copéret, C.; Comas-Vives, A.; Conley, M. P.; Estes, D. P.; Fedorov, A.; Mougél, V.; Nagee, H.; Núñez-Zarur, F.; Zhizhko, P. A. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (2), 323–421.
- (113) Anwander, R. *Chem. Mater.* **2001**, *13* (12), 4419–4438.
- (114) Bacariza, M. C.; Graça, I.; Bebiano, S. S.; Lopes, J. M.; Henriques, C. *Chem. Eng. Sci.* **2018**, *175*, 72–83.
- (115) Sayari, A.; Han, B.-H.; Yang, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126* (44), 14348–14349.
- (116) Thielemann, J. P.; Girgsdies, F.; Schlögl, R.; Hess, C. *Beilstein J. Nanotechnol.* **2011**, *2* (1), 110–118.
- (117) Soignier, S.; Taoufik, M.; Le Roux, E.; Saggio, G.; Dablemont, C.; Baudouin, A.; Lefebvre, F.; de Mallmann, A.; Thivolle-Cazat, J.; Basset, J.-M.; Sunley, G.; Maunders, B. M. *Organometallics* **2006**, *25* (7), 1569–1577.

- (118) Rouquerol, J.; Avnir, D.; Fairbridge, C. W.; Everett, D. H.; Haynes, J. M.; Pernicone, N.; Ramsay, J. D. F.; Sing, K. S. W.; Unger, K. K. *Pure Appl. Chem.* **1994**, *66* (8), 1739–1758.



Chapitre 3 : fonctionnalisation, greffage sur support solide et applications catalytiques des ligands Phosphine / thioéther ferrocénique dans la réaction d'hydrogénation asymétrique.



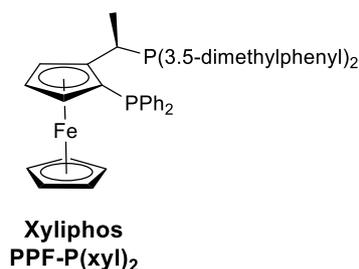
## Table des matières

CHAPITRE 3 : FONCTIONNALISATION, GREFFAGE SUR SUPPORT SOLIDE ET APPLICATIONS CATALYTIQUES DES LIGANDS PHOSPHINE / THIOETHER FERROCENIQUE DANS LA REACTION D’HYDROGENATION ASYMETRIQUE. ....	155
1 Introduction.....	159
1.1 Ligand PP ferrocénique .....	160
1.2 Ligand PN ferrocénique.....	166
1.3 Ligand PS ferrocénique.....	170
1.4 Objectif de l’étude.....	173
2 Synthèse de thiol-phénols.....	174
2.1 Synthèse des thiols primaires et secondaires .....	176
2.1.1 Réaction de Mitsunobu .....	177
2.1.2 Tosylation de l’alcool.....	177
2.1.3 Addition de soufre sur le réactif de Grignard .....	178
2.1.4 Addition de thiourée sur un chlorure d’alkyle .....	180
2.2 Synthèse des thiols benzyliques et tertiaires.....	183
2.3 Evaluation de la robustesse de cette nouvelle méthode de conversion des alcools en thioesters .....	185
2.3.1 Réaction avec 0,15 équivalent mol de $\text{HBF}_4$ .....	185
2.3.2 Etude mécanistique.....	189
2.3.3 Conclusion .....	197
3 Synthèse de ligands PS et évaluation catalytique dans la réaction d’hydrogénation asymétrique.....	198
3.1 Synthèse et caractérisation des ligands P,S ferrocéniques.....	198
3.1.1 Protection des fonctions phénols .....	200
3.2 Evaluation des ligands en catalyse homogène d’hydrogénation asymétrique .	202
3.2.1 Influence de la pré-complexation sur l’activité et l’énantiosélectivité.....	203
3.2.2 Influence de la concentration en NaOMe sur l’activité et l’énantiosélectivité	204
3.2.3 Influence de la structure des catalyseurs.....	208

3.2.4	Evolution de l'énantiosélectivité avec le temps.....	210
3.3	Conclusion .....	211
4	Immobilisation sur support solide de type SBA-15 :.....	211
4.1	Greffage du catalyseur fonctionnalisé sur une silice SBA-15 (approche directe) 213	
4.1.1	Fonctionnalisation du complexe d'iridium [Ir.PS] par un groupement triisopropoxysilane :.....	213
4.1.2	Greffage du greffage sur silice SBA-15 traité à 500 °C sous vide poussé.....	214
4.2	Greffage du catalyseur sur une silice fonctionnalisée avec des groupements propylamines (méthode convergente) .....	216
4.2.1	Fonctionnalisation du support de silice par des groupements iodopropyles: 216	
4.2.2	Greffage post synthèse du ligand PS (III-58) sur I(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> @SBA-15: .....	218
5	Conclusion et perspectives.....	221
6	Partie expérimentale.....	223
6.1	Considérations général.....	223
6.2	Synthèse et caractérisations .....	223
7	Références.....	247

## 1 Introduction

Depuis la découverte du ferrocène en 1951,<sup>1</sup> sa fascinante structure sandwich a captivé l'imagination des chimistes, au point d'être aujourd'hui l'un des motifs structuraux les plus importants en chimie organométallique, en science des matériaux et en catalyse. Les applications des composés du ferrocène ne sont pas seulement un sujet d'intérêt croissant dans le monde universitaire, ils se développent également dans l'industrie. Un exemple remarquable d'application de ligand ferrocénique chiral en production industrielle de composés optiquement actifs<sup>2,3</sup> est l'utilisation du complexe Ir-Xyliphos (Figure 3. 1) impliqué dans la synthèse d'un précurseur de l'herbicide (S)-métolachlor par une réaction d'hydrogénation asymétrique. Ce procédé est extrêmement efficace et constitue actuellement le procédé catalytique énantiosélectif le plus important de l'industrie<sup>4,5</sup> (TON de 2 000 000 et TOF d'environ 600 000 h<sup>-1</sup>, production de plus de 10 000 tonnes par an).



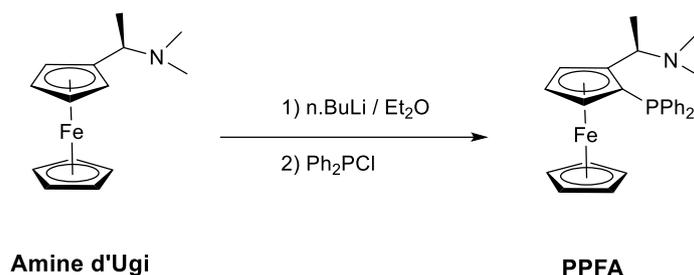
**Figure 3. 1** Ligand Xyliphos PPF-P(xyl)<sub>2</sub>

En plus de sa structure unique, le ferrocène possède des propriétés intéressantes telles que : un coût faible, une bonne stabilité thermique et une tolérance élevée à l'humidité, à l'oxygène et à de nombreux types de réactifs. C'est un composé aromatique riche en électrons, dont la lithiation est facile et qui présente de surcroît la remarquable capacité à stabiliser les carbocations en position  $\alpha$  d'un cycle cyclopentadiényle permettant de fait une fonctionnalisation aisée et variée du motif ferrocène.<sup>6, 7, 8, 9</sup>

Une caractéristique structurale très intéressante dans la chimie du ferrocène est que les composés substitués aux positions 1 et 2 par des groupes différents présentent une chiralité planaire en raison de la perte du plan de symétrie du ferrocène. Dans la suite de

l'introduction nous nous focaliserons sur ligands ferrocényles 1,2-substitués de type PP, PN et PS-ferrocéniques et leurs applications en hydrogénation asymétrique.

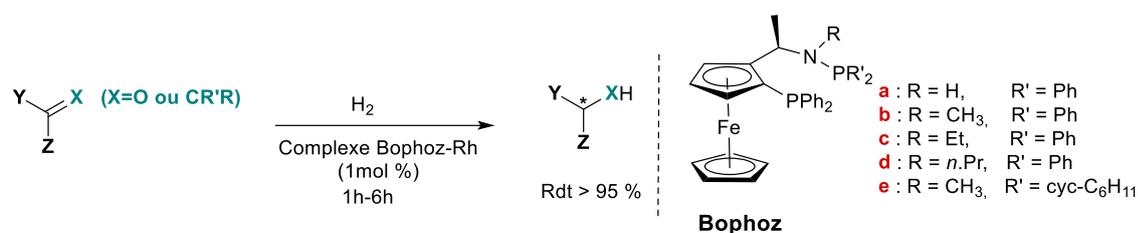
L'utilisation de l'amine d'Ugi en 1970, a permis la synthèse d'une grande variété de ligands ferrocéniques chiraux contenant un ou plusieurs motifs phosphines en ortho. Par exemple, Hayashi et Kumada ont ainsi synthétisé en 1974 Le ligand N,N-diméthyl-1-[2-(diphénylphosphino)ferrocényl]éthylamine (PPFA) par ortho lithiation du (R)-N,N diméthyl-1-ferrocényléthylamine (amine d'Ugi énantiomériquement pure) suivie de l'addition de chlorodiphénylphosphine. Ce ligand a été le premier exemple rapporté d'une phosphine ferrocénique énantiomériquement pure à chiralité planaire.<sup>10</sup> La découverte du PPFA et de son efficacité en tant que ligand chiral dans certaines réactions catalysées par des métaux de transition a initié de nombreuses études sur le développement de ligands phosphines ferrocéniques chirales et de leurs applications en catalyse asymétrique.<sup>11, 12</sup> (Schéma 3. 1)



**Schéma 3. 1** Synthèse de PPFA par ortho-lithiation de l'amine d'Ugi

### 1.1 Ligand PP ferrocénique

En 2002 Boaz et ses collaborateurs ont rapporté la synthèse d'une série de ligands dits "Bophoz". Ces ligands qui présentent deux éléments de chiralité (carbone asymétrique et chiralité planaire) ont démontré des activités (rendement > 95% en 1 à 6 heures) et des énantiosélectivités extrêmement élevées dans l'hydrogénation asymétrique d'acides déshydro- $\alpha$ -aminés (ee 93-99%), d'acides itaconiques (ee 94-99%) et de  $\alpha$ -cétoesters (ee 46-87%) catalysées par le rhodium.<sup>13</sup> (Schéma 3. 2)

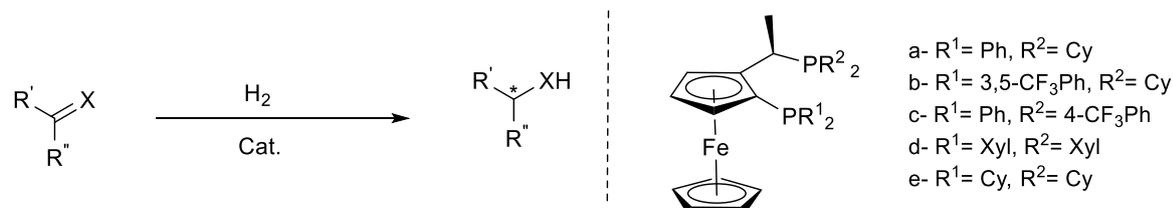


substrates	Ligand	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Solvent	H <sub>2</sub> (Psi)	e.e.(%)
	<b>b</b>	Ph	Me	Boc	THF	10	99.5
	<b>b</b>	Ph	H	Ac	THF	10	99.4
	<b>b</b>	Ph	Me	Ac	THF	10	99.1
	<b>a</b>	Ph	Me	Ac	THF	10	97.2
	<b>c</b>	Ph	Me	Ac	THF	10	94.3
	<b>d</b>	Ph	Me	Ac	THF	10	93.3
	<b>b</b>	H	H	-	MeOH	300	97.4
	<b>a</b>	H	H	-	MeOH	300	94.0
	<b>a</b>	Ph	H	-	MeOH	300	99.0
	<b>e</b>	Me	Me	-	THF	300	88.1
	<b>a</b>	Me	Me	-	THF	300	46.0
	<b>b</b>	Me	Me	-	THF	300	86.8

**Schéma 3. 2** Hydrogénation asymétrique de dérivés d'acides déshydro- $\alpha$ -aminés, d'acides itaconiques et de  $\alpha$ -cétoesters catalysée par les complexes rhodium-Bophoz.

Parmi les ligands P,P 1,2-substitués, la famille Josiphos développée par Togni et col. dans les années 90 a été l'une des plus performante en hydrogénation asymétrique. Construites sur une base de ferrocène à chiralité planaire, elles présentent deux groupements phosphine différents. Une phosphine est directement liée au cyclopentadiényle, l'autre à la chaîne latérale de façon à créer des cycles à 6 atomes lors de la coordination ( $\eta^2$ ) à un centre métallique (Schéma 3. 3).<sup>14,15</sup>

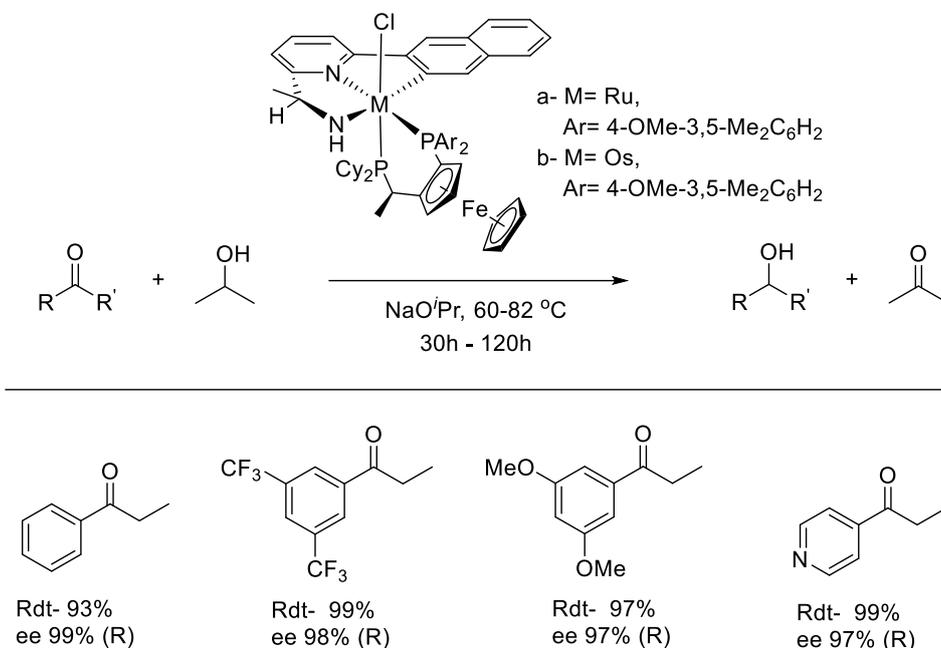
Les complexes de rhodium et d'iridium avec les ligands Josiphos chiraux sont extrêmement sélectifs en l'hydrogénation asymétrique des acétoacétates (rendement 100 %, ee jusqu'à 97 %), des énamides (rendement 100 %, e.e. jusqu'à 96 %) et des dérivés de l'acide itaconique (rendement 100 %, e.e. jusqu'à 99 %).<sup>16</sup> Des résultats modérés ont été obtenus pour l'hydrogénation asymétrique de N-aryl/alkyl imines et de phosphinylimines avec l'iridium.<sup>17,18</sup> (Schéma 3. 3)



Substrats	Catalyseurs	Conditions	H <sub>2</sub> (bar)	TON	e.e.(%)
	[Rh(nbd) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> / b	t.a / MeOH / 15 h	5	100	84-97
	[Rh(nbd) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> / a	25 °C / MeOH / 30 min	1	100	99-99.6
	[Rh(nbd) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> / a	25 °C / MeOH / 15 h	1	100	25-97
	[Ir(COD)Cl] <sub>2</sub> / c	25 °C / Toluène / CF <sub>3</sub> COOH / TBAI	80	200	67-96
	[Ir(COD)Cl] <sub>2</sub> / d	15 – 50°C / Toluène / CF <sub>3</sub> COOH / TBAI	40-80	250	76-93
	[Rh(nbd) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> / e	60 °C / MeOH / 18h-21h	70	500	35-99

**Schéma 3. 3** Hydrogénation asymétrique de différents substrats avec des complexes de Rh et Ir à ligands JOSIPHOS

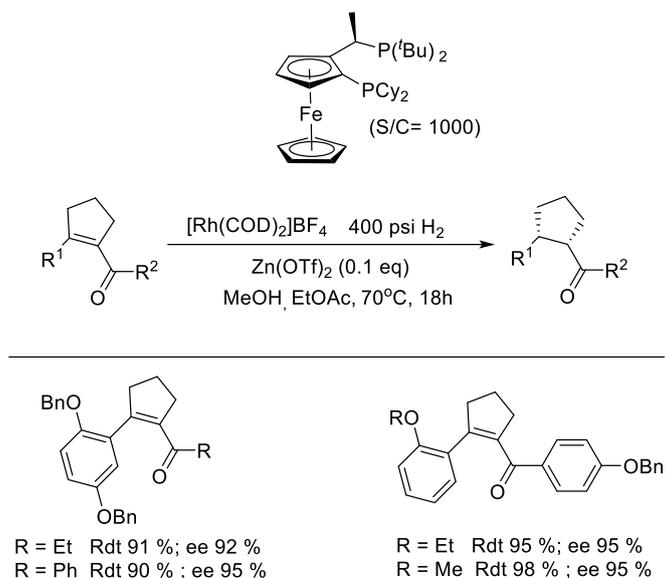
Des études récentes (2010) montrent que les complexes à base de Ru et Os associés aux ligands Josiphos permettent d'effectuer l'hydrogénation par transfert d'hydrogène de diverses cétones aromatiques avec des rendements quantitatifs et des e.e. atteignant 99% (Schéma 3. 4).<sup>18</sup>



**Schéma 3. 4** Hydrogénation asymétrique des cétones aromatiques par des catalyseurs de Ru ou Os à ligands Josiphos.

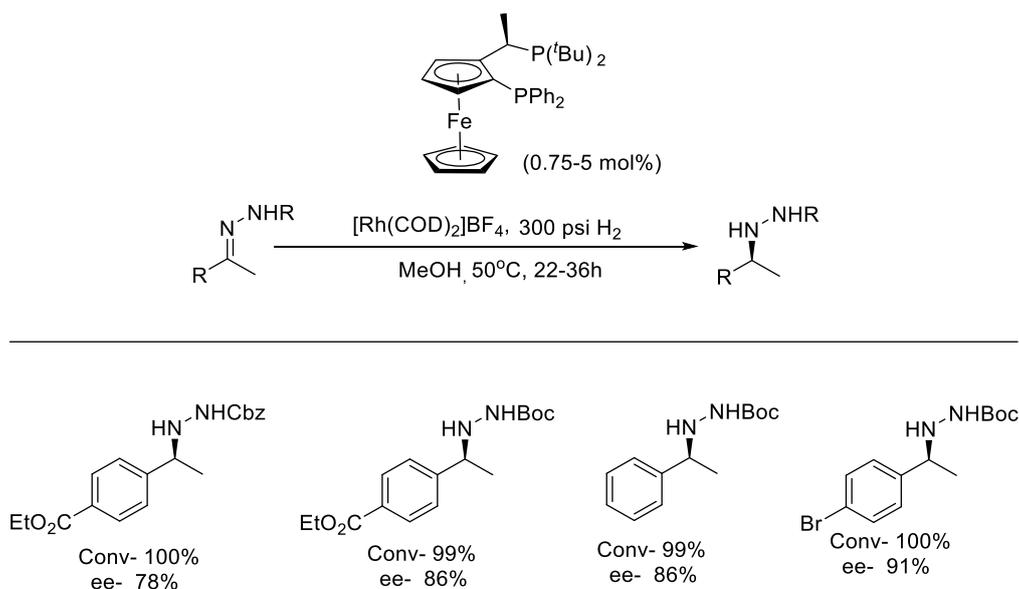
Les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées tétrasubstituées sont des substrats difficiles à réduire sélectivement en raison de problème de chimiosélectivité : hydrogénation des liaisons C=C et/ou C=O.

Sheppard et al. ont développé un système d'hydrogénation asymétrique catalysée au Rh avec un ligand Josiphos, qui réduit sélectivement la liaison C=C et fournit ainsi des cétones optiquement actives avec un bon rendement et de bonnes énantiosélectivités (rendement 97 %, ee jusqu'à 96 %) (Schéma 3. 5). La présence d'un acide de Lewis comme additif est essentiel pour augmenter l'énantiosélectivité tout en supprimant l'épimérisation des produits dans le cas des cétones les plus substituées ( $Zn(OTf)_2$  s'est avéré le plus efficace).<sup>19</sup>



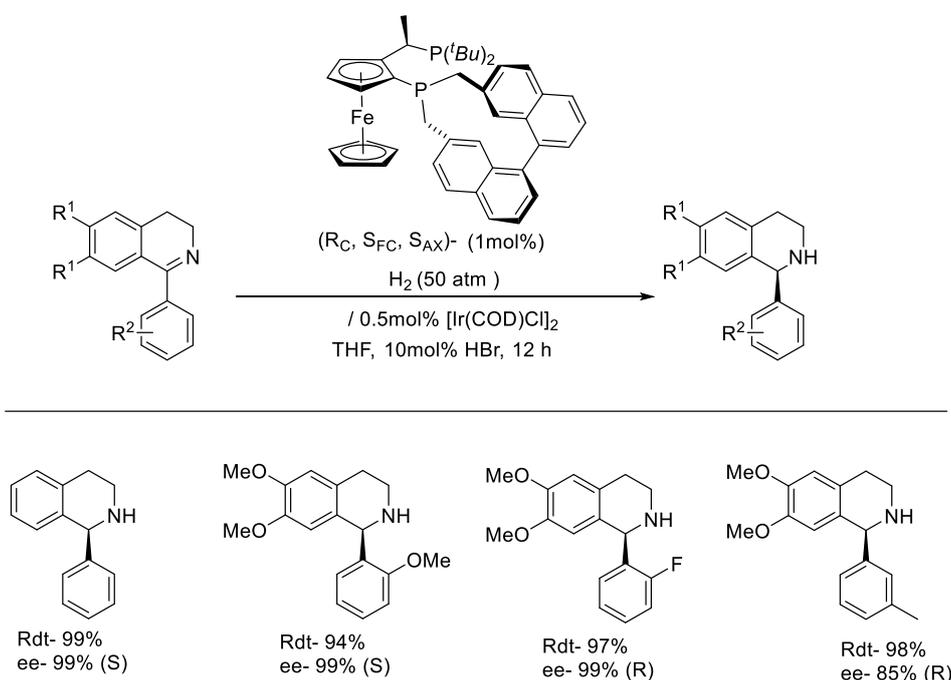
**Schéma 3. 5** Hydrogénation asymétrique de cétones  $\alpha, \beta$ - insaturées tetrasubstituées

L'hydrogénation énantiosélective de N-alcoycarbonyl hydrazones catalysée par du rhodium en présence d'un ligand Josiphos a été rapportée par des chercheurs de la compagnie Merck en 2010 (Schéma 3. 6). Différents ligands chiraux commercialement disponibles ont été évalués (DIOP, Norphos, Duphos, Josiphos...), et le ligand Josiphos s'est avéré être le plus efficace en hydrogénation asymétrique. Ce ligand permis d'atteindre de bonnes à excellentes énantiosélectivités pour les hydrazones présentant différents groupes protecteurs (BOC, CBz, etc.).<sup>20</sup>



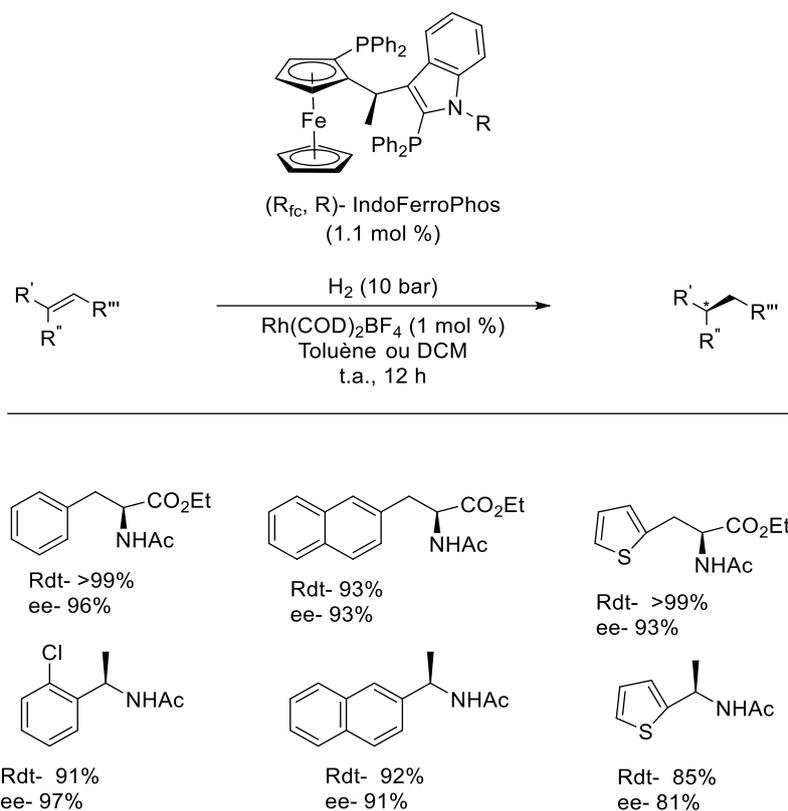
**Schéma 3. 6** Hydrogénation asymétrique des hydrazones protégé

En 2019 Zhang et col. ont développé un ligand présentant un troisième type de chiralité (chiralité axiale) en introduisant une biphényle phosphine ou binaphane dans le squelette Josiphos. Le ligand est connu sous le nom de binaphane de type Josiphos. Ce ligand, coordonné à de l'iridium, s'est montré particulièrement performant en catalyse d'hydrogénation énantiosélective de dihydroisoquinoléines aromatique substituées (e.e. jusqu'à > 99 %) (Schéma 3. 7). Les produits résultants sont des 1,2,3,4-tétrahydroquinoléines substituées, dont la structure est retrouvée dans divers produits naturels et composés biologiquement actifs.<sup>21</sup> (Schéma 3. 7).



**Schéma 3. 7** Ligand josiphos-binaphane pour l'hydrogénation asymétrique

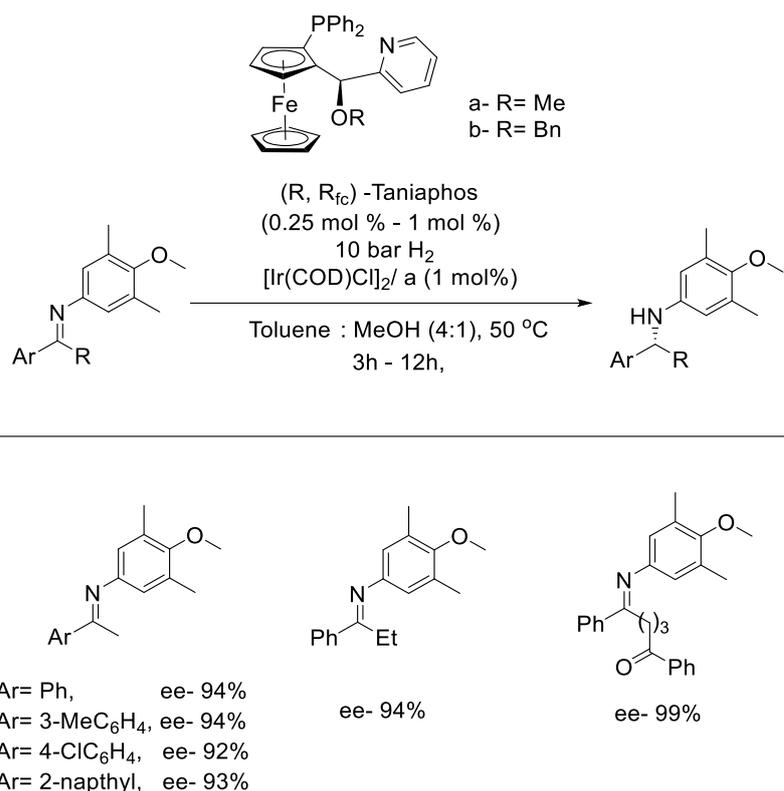
Plus récemment (2020), Hu et al. ont rapporté la synthèse du ligand IndoFerroPhos à base de ferrocène/indole avec deux centres phosphine différents. Ce ligand a été utilisé avec succès en hydrogénation asymétrique d'esters d'acides  $\alpha$ -déshydroaminés (rendement > 99 %, e.e. jusqu'à 97 %) et de  $\alpha$ -énamides (rendement 85-96 %, ee jusqu'à 98 %) catalysée par du rhodium sous 10 bars de H<sub>2</sub> (Schéma 3. 8).<sup>22</sup>



**Schéma 3. 8** Hydrogénation asymétrique d'esters d'acides  $\alpha$ -déshydroaminés et de  $\alpha$ -énamides catalysée par le couple Rh/IndoFerrophos.

## 1.2 Ligand PN ferrocénique

Knochel et ses collaborateurs ont développé des ligands phosphines ferrocéniques avec des hétéroatomes donneurs d'électrons, nommés Taniaphos.<sup>23,24</sup> Ils ont été particulièrement efficace dans l'hydrogénation asymétrique de N-arylamines acycliques catalysée par l'iridium. Des substrats avec groupes fonctionnels électroattracteurs, donneurs d'électrons et des chaînes latérales  $\alpha$ -substituées sont réduits avec d'excellents énantiosélectivités (e.e. jusqu'à 99 %) (Schéma 3. 9).<sup>25</sup>



**Schéma 3. 9** Hydrogénation asymétrique des N-arylamines acyclique utilisant des ligands Taniaphos

Parmi les ligands P.N ferrocéniques, les Ferrocényloxazolinylphosphines (FOXAP), à base de ferrocényloxazoline, ont suscité de nombreux travaux. Rapportés indépendamment par Richards<sup>26</sup>, Sammakia<sup>27</sup> et Uemera<sup>28</sup> (Figure 3. 2) les FOXAPs forment des cycles chélates stables à 6 chaînons lors de la coordination par un métal, l'association d'une chiralité centrale sur le motif oxazoline et d'une chiralité planaire du squelette ferrocénique confère un environnement favorable autour du centre métallique.<sup>29</sup>

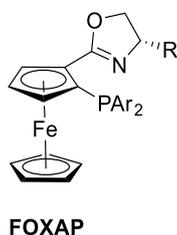
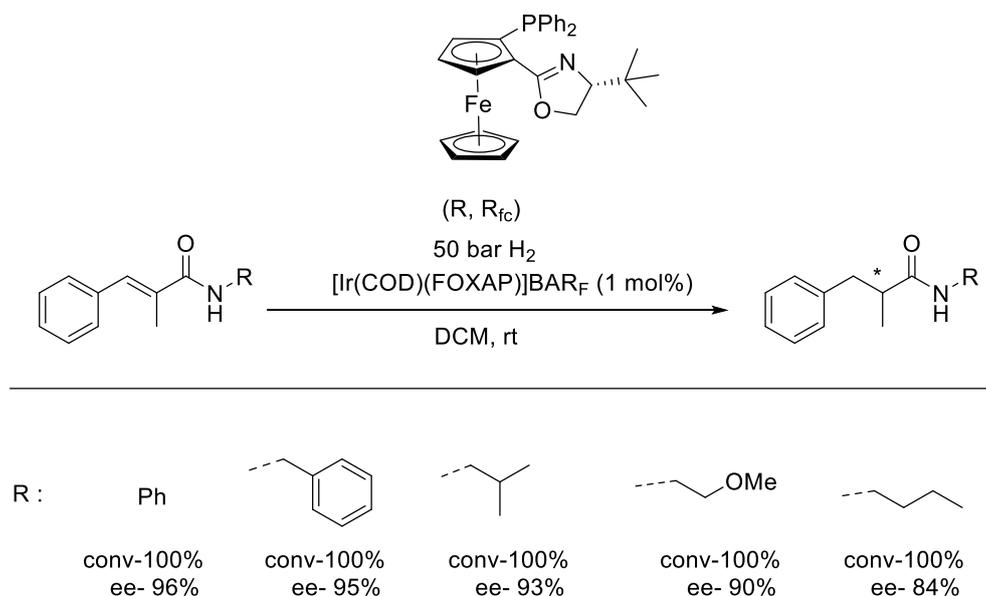


Figure 3. 2 Structure général de FOXAP

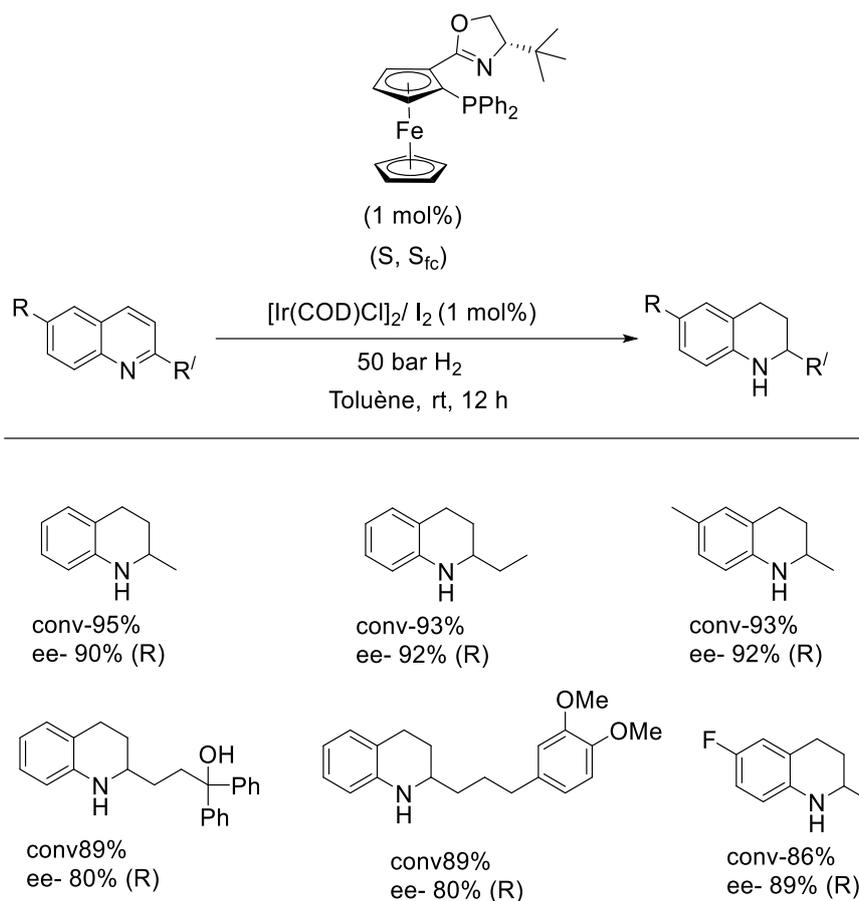
Les amides chirales sont des fragments que l'on rencontre dans divers produits naturels mais ce sont également des intermédiaires synthétiques pour la préparation de

cétones ou d'amines chirales.<sup>30,31,32</sup> Dans ce domaine, le ligand FOXAP contenant un fragment *tert*-butyle s'est montré particulièrement efficace pour l'hydrogénation asymétrique d'amides  $\beta$ -insaturés en présence d'iridium. En 2009, Hou et al., rapportent d'excellentes énantiosélectivités allant jusqu'à 96 % avec différents substituants (Schéma 3. 10).<sup>33</sup>



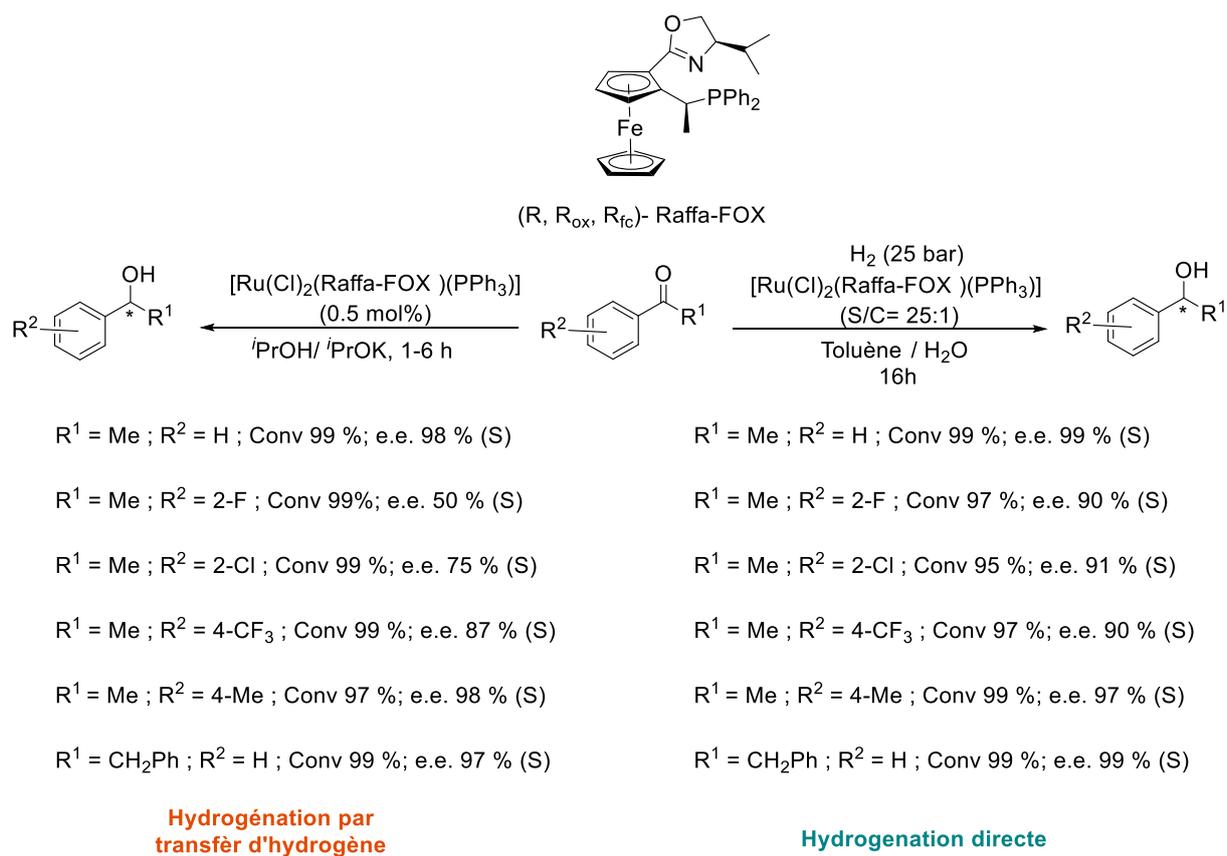
**Schéma 3. 10** Hydrogénation asymétrique des amides insaturés.<sup>34</sup>

Avec l'énantiomère (S, S<sub>fc</sub>) du ligand FOXAP contenant un fragment *tert*-butyle, en présence d'iridium, Zhou et al. ont réalisé l'hydrogénation asymétrique de quinoléines hétéroatomiques en tétra-hydroquinoléines chirales qui sont des sous-unités d'alcaloïdes avec d'excellent ee (80-92 %) (Schéma 3. 11).<sup>35</sup>



**Schéma 3. 11** Hydrogénation de dérivés de quinoline.

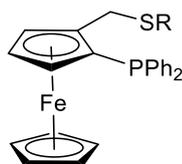
En 2012, Weissensteiner et al., ont synthétisé une série de ligands FOXAP modifiés nommés Raffa-FOX . Ces ligands associent la chiralité planaire du ferrocène, à la chiralité centrale additionnelle de la chaîne latérale et/ou du cycle oxazoline.<sup>36,37</sup> Le complexe Ru/ Raffa-FOX a été utilisé en hydrogénation asymétrique et transfert d'hydrogène asymétrique de différentes cétones, aliphatiques et aromatiques, en alcools chiraux avec des ee atteignant 99% (Schéma 3. 12).



**Schéma 3. 12** Hydrogénation asymétrique par le ligand Raffa-FOX

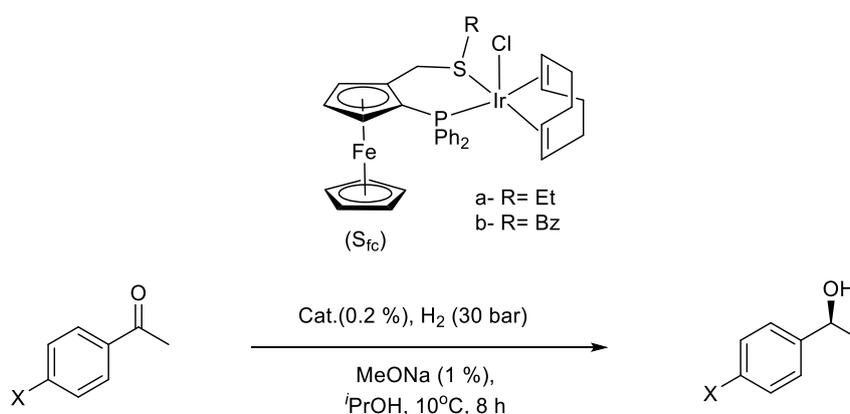
### 1.3 Ligand PS ferrocénique

Dans la littérature, de nombreux exemples de ligands phosphine-thioéther ferrocéniques ont été développés pour des applications en catalyse (alkylation allylique par exemple).<sup>38,39</sup> C'est un domaine de recherche auquel notre équipe s'est intéressée. Une série de ligands ferrocéniques chiraux originaux de type PS ont été préparés par E. Manoury et col., et étudiés au regard de leurs propriétés de coordination (Pd, Pt, Cu, Ir, Rh) et des applications catalytiques (Figure 3. 3).<sup>40,41,42</sup>



**Figure 3. 3** Structure générale des ligands PS ferrocéniques chiraux développés dans l'équipe.

Les complexes d'iridium de ces ligands se sont révélés être d'excellents catalyseurs d'hydrogénation asymétrique de cétones aromatique (rendement 99 %, e.e. > 99 %)(Schéma 3. 13).<sup>43,44</sup>

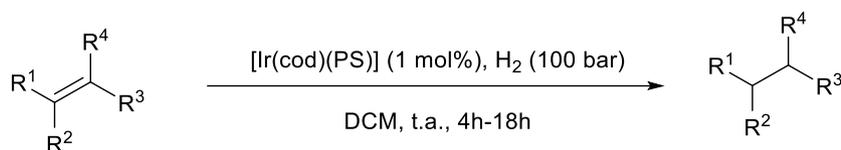
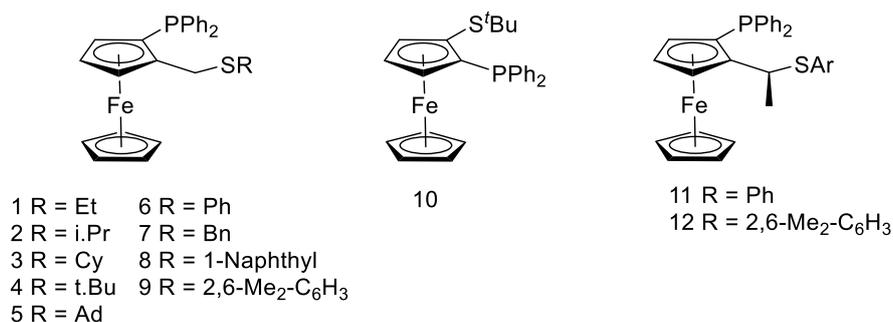


Entré	X	Cat.	Conv (%)	e.e. (%)
1	H	a	99	78
2	H	b	99	87
3	Me	a	86	93
4	Me	b	84	93
5	F	a	99	99
6	F	b	96	99

**Schéma 3. 13** Hydrogénation des cétones aromatique par les catalyseurs d'iridium à ligands PS ferrocénique.

En 2016, une étude comparative menée en collaboration avec le Pr. Diéguez a porté sur l'activité de trois ligands phosphine-thioéther ferrocéniques en hydrogénation asymétrique d'oléfines substituées catalysée par l'iridium (Schéma 3. 14). La variation de l'environnement stéréoelectronique autour du groupe thioéther, la fixation directe de la fraction thioéther au squelette ferrocène ainsi que l'introduction d'une chiralité centrale

supplémentaire au niveau de l'espaceur méthylène entre le cyclopentadiène et la fonction thioéther, sont les facteurs étudiés au cours de l'étude. Tous ont donné d'excellents rendements, cependant des énantioselectivités modérées à excellentes, fortement dépendante de la nature des substrats de l'alcène, ont été obtenues.<sup>45</sup>



Ligand	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	Conv (%)	ee (%)
1	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me	H	100	25 (S)
2	t.Bu	Ph	H	H	100	30 (S)
3	t.Bu	Ph	H	H	100	33 (S)
4	t.Bu	Ph	H	H	100	81 (S)
	Me	MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	H	COOEt	100	98 (R)
5	t.Bu	Ph	H	H	100	73 (S)
6	t.Bu	Ph	H	H	100	34 (S)
7	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me	H	100	30 (S)
	Me	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	H	100	46 (S)
8	t.Bu	Ph	H	H	100	32(S)
9	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me	H	100	50 (R)
	Bpin	Ph	H	Ph	100	64 (+)
10	t.Bu	Ph	H	H	100	82 (R)
	OP(O)Ph <sub>2</sub>	Ph	H	COOEt	82	98 (R)

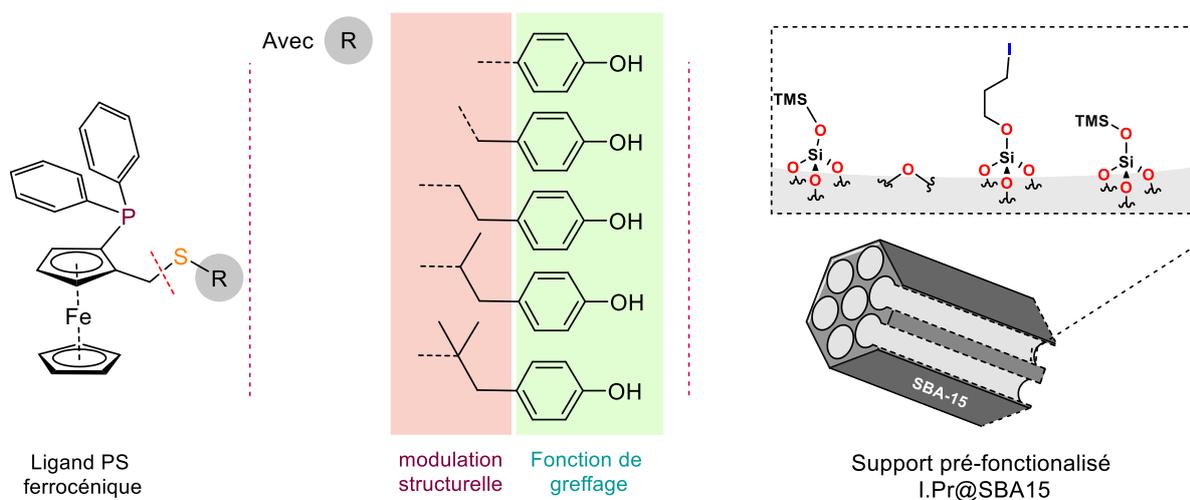
	OP(O)Ph <sub>2</sub>	<i>i</i> .Pr	H	COOEt	54	99 (R)
11	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me	H	100	29 (S)
	H	Ph	Me	CONHBn	100	90 (S)
12	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	Me	Me	H	100	85 (S)
	H	Ph	Me	Ac	100	47 (S)

**Schéma 3. 14** Résultats catalytiques sélectionnés de l'hydrogénation asymétrique catalysée par Ir des oléfines substituées

#### 1.4 Objectif de l'étude

Cette brève introduction bibliographique montre que l'énantioselectivité des ligands PS ferrocéniques semble très affecté par l'environnement stéréoélectronique autour du groupement thioéther. L'objectif du travail présenté dans ce chapitre est :

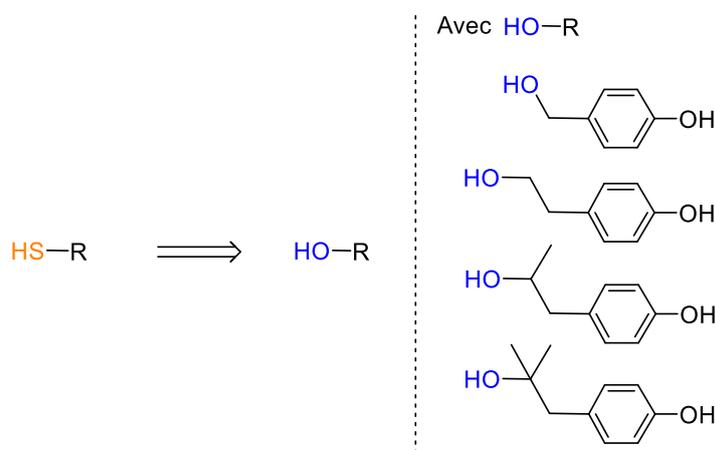
- la modulation structurelle de l'environnement autour de soufre qui peut, dans le cas favorable, apporter une amélioration à l'énantioselectivité dans la réaction d'hydrogénation asymétrique des carbonyles (et des oléfines) (Figure 3. 4)
- l'introduction des groupements phénols qui servent de fonction de greffage permettant l'immobilisation de ces ligands sur un support solide (telle que la silice SBA-15 pré-fonctionnalisé par des groupements électrophiles). (Figure 3. 4)



**Figure 3. 4** Objectif de l'étude

## 2 Synthèse de thiol-phénols

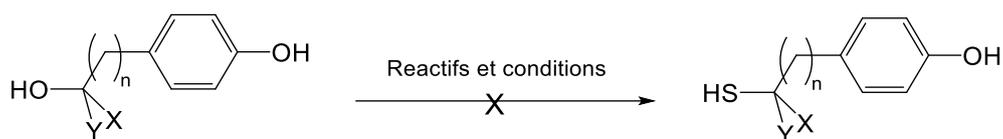
La synthèse de nouveaux ligands PS, présentant des variations structurales sur le bras thioéther, peut être réalisée en une étape par couplage d'un thiol avec un alcool-phosphine ferrocénique. Cela nécessite au préalable de préparer une série de composés thiol-phénols (Schéma 3. 15). Nous avons envisagé dans un premier temps de synthétiser les thiol-phénols cibles à partir d'alcools qui sont commercialisés ou facilement synthétisables.



**Schéma 3. 15** Rétrosynthèse de thiol-phénols à partir de leurs alcools analogues.

Dans la littérature, les réactions les plus efficaces impliquent une étape d'activation préalable du OH (conversion en un meilleur groupe partant par tosylation<sup>46</sup>, halogénéation<sup>47</sup> ou réaction de Mitsunobu<sup>48</sup> par exemple), suivie d'une attaque nucléophile d'un réactif sulfuré (acide thioacétique/thioacétate<sup>49</sup>, thiourée<sup>50</sup> ou sels de dithiocarbamate<sup>51</sup>) sur le carbone électrophile de l'alcool activé. Malheureusement, aucune de ces méthodes ne semble universelle et un choix judicieux de la méthode ou un criblage sont généralement nécessaires pour atteindre le rendement et la pureté attendus pour la synthèse du composé thiol ciblé.

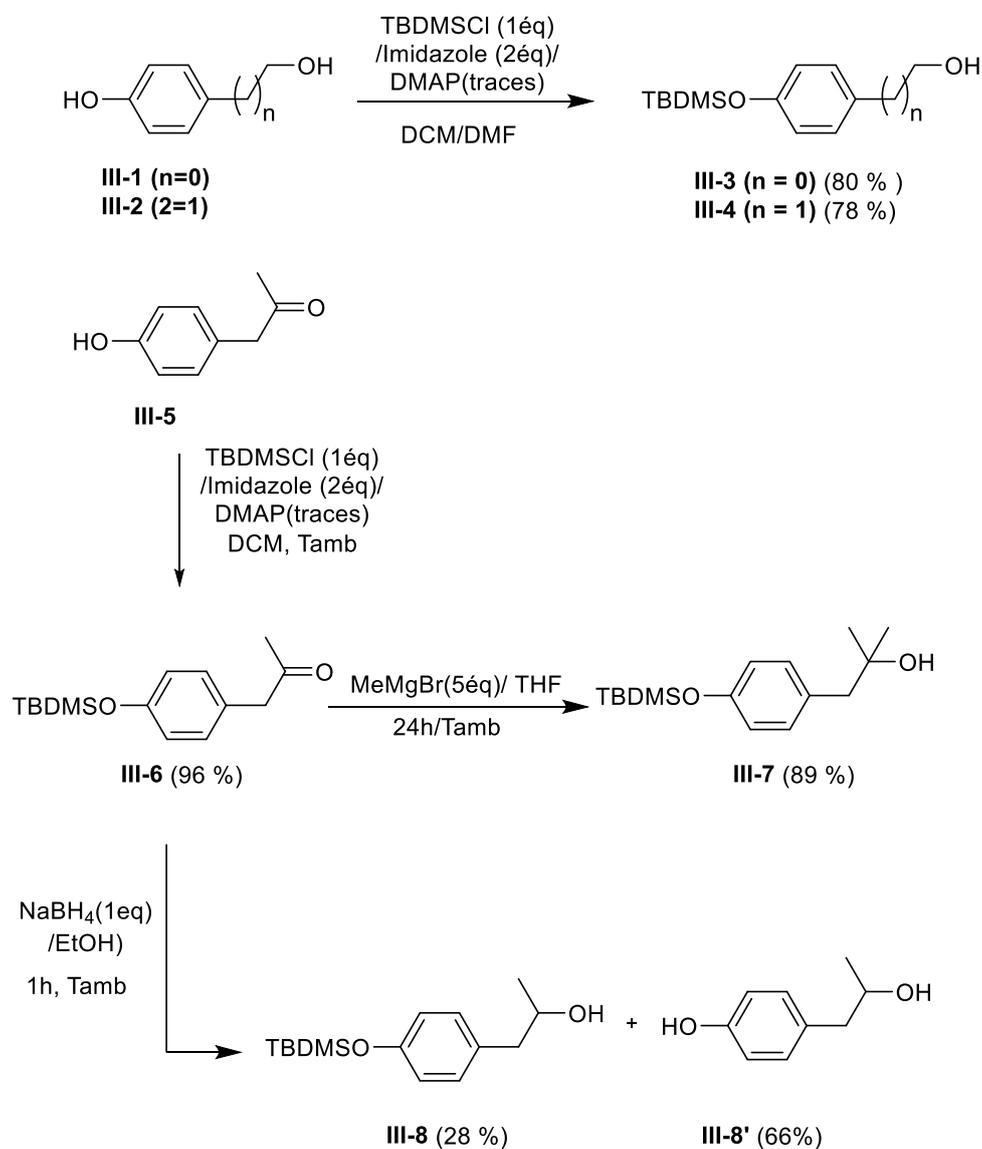
Ce travail a été initié par Asma Mani (doctorante tunisienne durant un stage de 7 mois au LCC) et par le docteur Kevin Cocq (ATER dans l'équipe). Ils ont exploré différentes conditions opératoires sans toutefois parvenir à un résultat (Tableau 3. 1).

**Tableau 3. 1** Essais de synthèse de thiol-phénols réalisé par A. Mani et K. Cocq


alcools	Réactifs et conditions	observations
	Resin-SH, MeCN	Pas de réaction
	AcSH	Pas de réaction
<b>n=0</b>	1) PPh <sub>3</sub> , NBS, Acetone ; 2) Resin-SH	Produit non observé
<b>X=Y=H</b>	1) TsCl, Pyridine ; 2) R-SH (R = électrofuge)	Tosylation des deux OHs
	AcSH, BF <sub>3</sub> .Et <sub>2</sub> O	Pas de réaction
	1) CF <sub>3</sub> COOCOCF <sub>3</sub> , DCM ; 2) R-SH (R = électrofuge)	Polymérisation
	1) CF <sub>3</sub> COOCOCF <sub>3</sub> , DCM ; 2) Resine-SH, MeCN, t.a et reflux	Pas de réaction
	1) CF <sub>3</sub> COOCOCF <sub>3</sub> , DCM ; 2) Resine-SH, MeCN, CuI	Pas de réaction
	1) CF <sub>3</sub> COOCOCF <sub>3</sub> , DCM ; 2) Resine-SH, THF, reflux	Pas de réaction
<b>n=1</b>	1) CF <sub>3</sub> COOCOCF <sub>3</sub> , DCM ; 2) AcSH, K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeOH (ou THF)	Pas de réaction
<b>X=Y=H</b>	1) PPh <sub>3</sub> , DEAD, THF, 0°C ; 2) AcSH ; 3) K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> , MeOH (ou NaOH)	Produit non observé
	1) SOCl <sub>2</sub> ou HCl ; 2) AcSH, DIPEA, THF	Pas de réaction
<b>n=1</b>	1) CF <sub>3</sub> COOCOCF <sub>3</sub> , DCM ; 2) Resine-SH, MeCN	Produit non observé
<b>X=Me</b>	1) PPh <sub>3</sub> , NBS, Acetone ; 2) Resin-SH	Produit non observé
<b>Y=H</b>	1) PPh <sub>3</sub> , DEAD, THF, 0°C ; 2) AcSH ; 3) NaOH aq	Produit non observé
<b>n=1</b>	1) CF <sub>3</sub> COOCOCF <sub>3</sub> , DCM ; 2) Resine-SH, MeCN	Produit non observé
<b>X=Y=Me</b>	1) PPh <sub>3</sub> , DEAD, THF, 0°C ; 2) AcSH ; 3) NaOH aq	Produit non observé

Nous avons poursuivi ces travaux en explorant de nouvelles voies de synthèse. Craignant une influence du groupement phénol sur la réactivité, nous avons décidé de préparer les alcools **1** à **4-OH** avec une fonction phénol protégée (Schéma 3. 16) par addition de tertbutyldiméthylchlorosilane (TBDMSCl) en présence d'une base faible (imidazole, pKa proche de 7) capable de déprotomer partiellement le meilleur acide (phénol, pKa autour de 10) sans réagir avec la fonction alcool (pK entre 16 et 18). Dans le cas des diols **III-1** et **III-2** la régiosélectivité de la réaction est fortement dépendante de leur solubilités et l'ajout de co-

solvant (DMF) a été nécessaire. Il est à noter que le groupement TBDMS n'est pas suffisamment stable pour résister aux conditions de réduction du carbonyle lors de la synthèse de **III-8** car nous obtenons le composé **III-8'**.



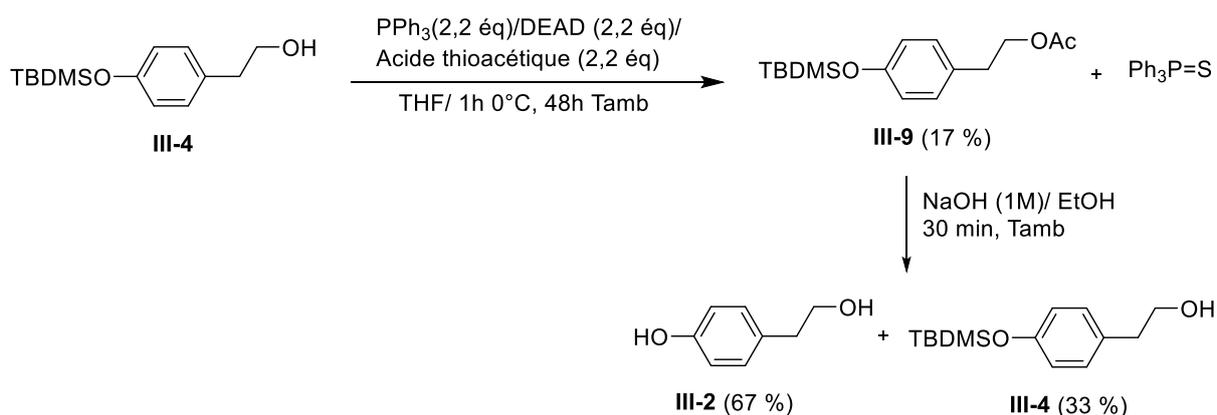
**Schéma 3. 16** Synthèse d'alcools contenant une fonction phénol protégé par le TBDMS

## 2.1 Synthèse des thiols primaires et secondaires

Afin de mettre au point les conditions de synthèse, nous avons travaillé dans un premier temps avec l'alcool **III-4**. Nous avons exploré différentes voies d'activation de l'alcool : Mitsunobu, tosylation, chloration puis réaction de Grignard.

## 2.1.1 Réaction de Mitsunobu

L'activation de l'alcool dans les conditions de Mitsunobu suivie de l'addition d'acide thioacétique sur l'alcool **III-4** a conduit à l'ester (**III-9**) et non pas au S-thioacétate attendu. La formation de sulfure de triphénylphosphine est clairement observée en RMN  $^{31}\text{P}$  (43 ppm).<sup>52</sup> La désacétylation en milieu basique de l'intermédiaire isolé (**III-9**), conduit aux alcools de départ **III-2** et **III-4** (Schéma 3. 16).

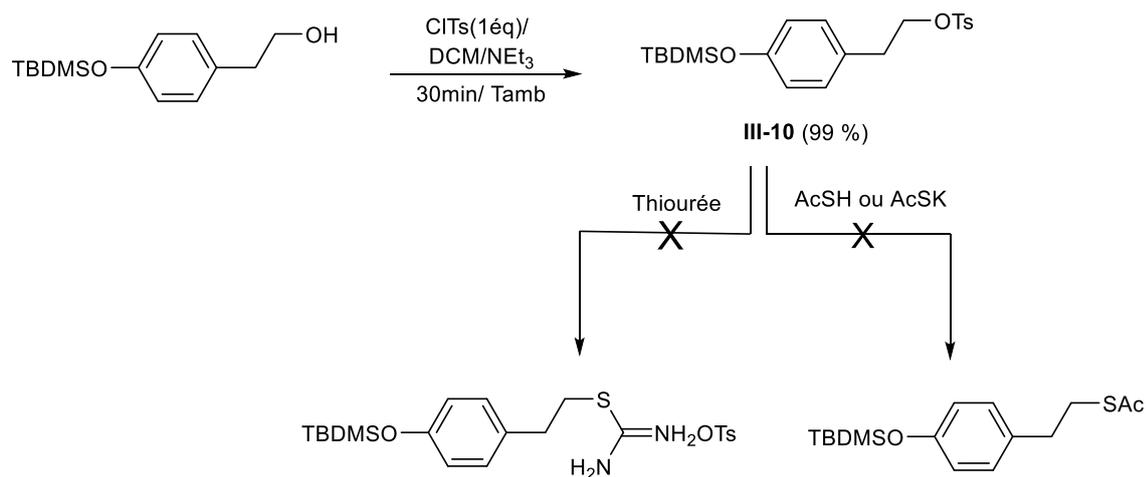


**Schéma 3. 17** Essai de synthèse de thiol-phénol par la réaction de Mitsunobu

Les résultats obtenus posent question sur le mécanisme impliqué, mais nous n'avons pas pris le temps de creuser cette question.

## 2.1.2 Tosylation de l'alcool

Nous avons envisagé ensuite le passage par un groupement tosylo qui est un excellent groupe partant. La tosylation de l'alcool **III-4** est réalisée dans le dichlorométhane en présence de triéthylamine avec un excellent rendement. Malheureusement, les essais de substitution du groupement tosylo par l'acide thiocétique (AcSH), le thioacetate de potassium (AcSK) ou encore la thiourée n'ont pas permis d'isoler les produits attendus (Schéma 3. 18).

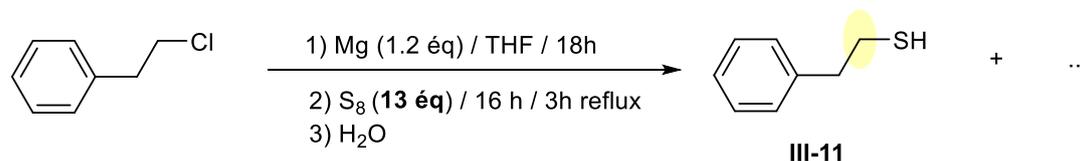


**Schéma 3. 18** Essai de synthèse de Thiophénols via un tosylate

La thiourée et l'acétate de potassium n'étant apparemment pas suffisamment nucléophiles pour substituer le tosylo, aussi nous avons envisagé de changer de groupement nucléofuge en passant par des halogénures d'alkyle.

### 2.1.3 Addition de soufre sur le réactif de Grignard

Avant de procéder à la synthèse des chlorures dérivés de thiols envisagés, nous avons réalisé la mise au point des conditions opératoire avec le 2-chloroéthylbenzène (commerciallement disponible). La stratégie envisagée consiste faire un réactif de Grignard (par réaction avec Mg) suivie d'une addition de cyclooctasoufre ( $S_8$ ) (Schéma 3. 19).

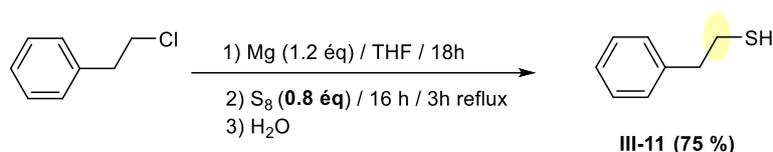


**Schéma 3. 19** Essai de synthèse de Thiol via un organomagnésien avec un excès de soufre

Un premier essai a été réalisé avec un excès de soufre (13 équivalents) dans le THF. L'analyse du brut réactionnel par la RMN<sup>13</sup>C a confirmé la présence du thiol **III-11** qui donne un signal à 26 ppm attribué au carbone en position  $\alpha$  du groupe SH ( $\text{CH}_2\text{SH}$ ). Cependant des

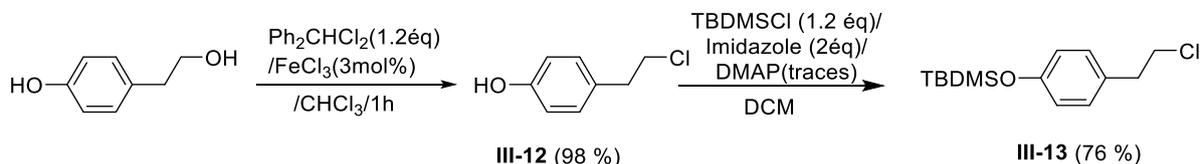
sous-produits sont observés et le rendement reste très faible (estimé selon le spectre RMN à < 20%).

Craignant que l'excès de soufre soit un élément défavorable à la réaction, nous avons reproduit la réaction en nous limitant à 0.8 éq. de soufre (Schéma 3. 20). Dans ces conditions, le rendement a atteint 75 % (évalué par RMN<sup>1</sup>H sur le spectre du produit brut) et la structure du thiol **III-11** a été confirmée par analyse en spectrométrie de masse.



**Schéma 3. 20** Synthèse optimisée du thiol III-1 via un organomagnésien

Suite à ce résultat nous avons donc procédé à la synthèse des chlorures d'alkyles porteurs de fonctions phénols à partir des alcools correspondants. Divers essais de chloration avec de l'acide chlorhydrique et le chlorure de thionyle ont été entrepris mais les rendements demeuraient faibles (< 21 %). Nous avons essayé ensuite une stratégie récemment développée par Chul-Ho Jun et col.<sup>53</sup> utilisant l' $\alpha,\alpha$ -dichlorodiphénylméthane en présence de FeCl<sub>3</sub> comme catalyseur. Nous avons alors obtenu le chlorure d'alkyle **III-12** avec un rendement de 94 %. Le groupement phénol est ensuite protégé par addition de TBDMSCI (Schéma 3. 21).



**Schéma 3. 21** Synthèse du chlorure d'alkyle III-13

Nous avons appliqué sur **III-13** les conditions mises au point pour la synthèse du thiol **III-11** (PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH) afin de préparer le thiol **2**. Malgré la décoloration de la solution après

l'ajout de quelques cristaux d'iode, ce qui confirme l'activation de Mg, la réaction sur le magnésium n'a pas eu lieu. La réaction a été réalisée deux fois et dans les deux cas le produit de départ est récupéré intact lors de la filtration du magnésium sans qu'aucun autre produit secondaire ne soit observé (Schéma 3. 22).

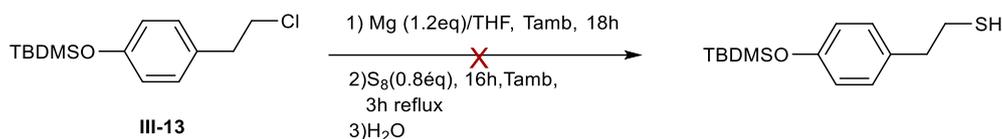


Schéma 3. 22 Essai de synthèse de Thiol via un organomagnésien

#### 2.1.4 Addition de thiourée sur un chlorure d'alkyle

La première réaction envisagée consistait à réaliser une substitution nucléophile de l'halogénure (III-13) par la thiourée. La réaction a été réalisée dans l'éthanol à reflux. La conversion du chlorure en sel de thiourénium a plafonné à 30 % après 72 h. Afin d'améliorer le rendement de la réaction nous avons changé le solvant, l'éthanol a été remplacé par le n-butanol, ce qui permet d'augmenter la température de la réaction de 78°C à 118 °C. Dans cet essai nous avons directement utilisé le chlorure d'alkyl III-12 dont la fonction phénol n'est pas protégée. Le sel de thiourénium III-14 est alors isolé avec un rendement de 95 % après 24 h de réaction (Schéma 3. 23).

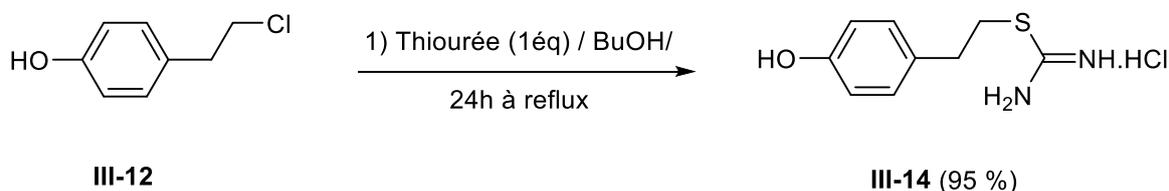
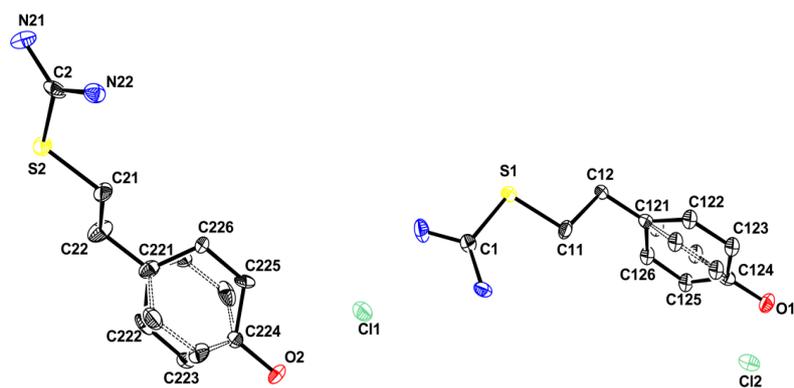


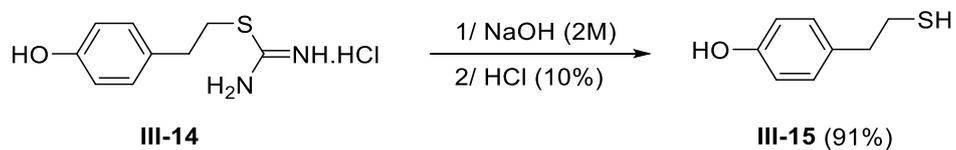
Schéma 3. 23 Synthèse du sel de thiourénium III-14

III-14 a été caractérisé par RMN multinoyaux et spectrométrie de masse. L'obtention de monocristaux par évaporation lente d'éthanol nous a permis de réaliser une analyse par diffraction de rayons X dont la structure est présentée ci-dessous (Figure 3. 5)



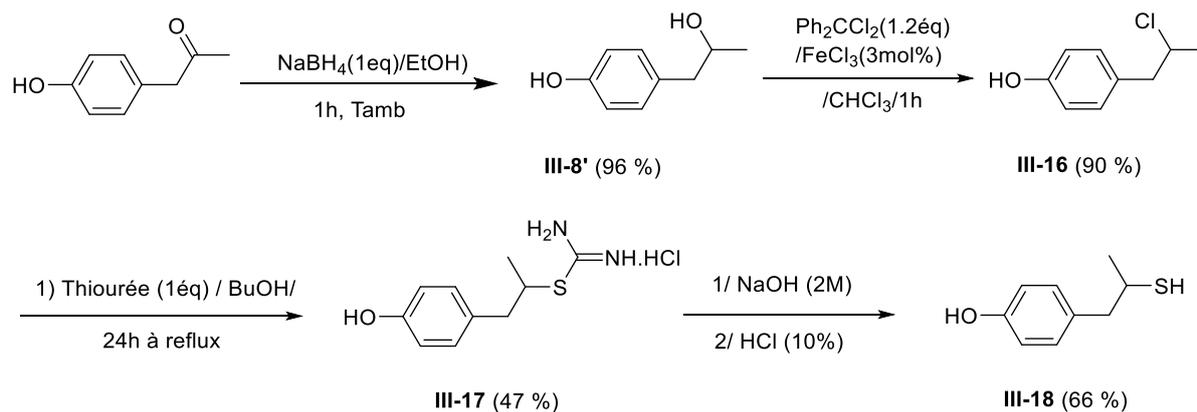
**Figure 3. 5** Structure de **III-14** obtenue par diffraction des rayons X sur monocristaux

Le traitement du sel de thiourénum (**III-14**) par une solution aqueuse de soude à 2M, suivie d'une neutralisation par de l'acide chlorhydrique à 10 %, conduit au thiol correspondant avec un rendement de 91 % (Schéma 3. 24).

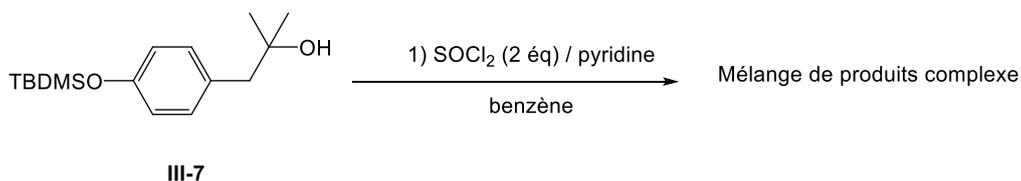


**Schéma 3. 24** Synthèse du thiol **III-15**

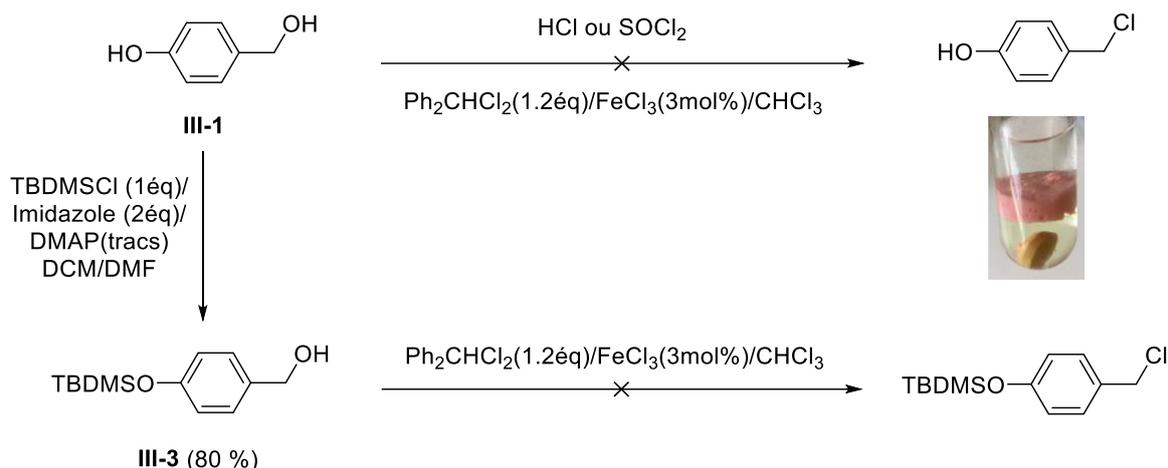
Le même protocole a été appliqué à l'alcool **III-8'**, sans protection préalable de la fonction phénol, et le thiol-phénol secondaire **III-18** a été isolé avec un bon rendement (Schéma 3. 25).


**Schéma 3. 25** Synthèse du thiol III-18

Nous avons appliqué cette stratégie de synthèse aux deux autres alcools (alcool benzylique **III-1** et tertiaire **III-7**). Dans le cas de l'alcool tertiaire, une compétition entre les réactions d'élimination ( $E_1$ ) d'eau et la substitution nucléophile génèrent plusieurs sous-produits dont la séparation par chromatographie s'avère compliquée (Schéma 3. 26).


**Schéma 3. 26** Essai de synthèse de chlorure tertiaire

Concernant l'alcool benzylique **III-1**, que la fonction phénol soit protégée ou non, l'étape de chloration conduit à la formation d'un polymère (Schéma 3. 27).



**Schéma 3. 27** Essai de synthèse de chlorure benzylique.

Ces différents essais nous ont conduits à nous orienter vers une autre stratégie pour la préparation des thiols benzylique et tertiaire.

## 2.2 Synthèse des thiols benzyliques et tertiaires

L'alcool benzylique et l'alcool tertiaire étant plus enclins à stabiliser un carbocation intermédiaire, une stratégie basée sur l'élimination est envisagée. L'addition d'acide sur les alcools favoriserait la formation de carbocations, ou au moins l'activation de OH, facilitant ainsi l'addition d'anions soufrés tels que des thiocétates.

La première tentative que nous avons réalisée impliquait l'addition d'un acide de Lewis,  $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ , suivi par celle d'acide thioacétique ( $\text{AcSH}$ ) ou du sel de potassium correspondant ( $\text{KSAc}$ ). Aucune réaction n'a été observée.

Nous nous sommes orientés ensuite vers un acide plus fort ( $\text{HBF}_4$ ) couramment utilisé dans notre équipe pour la formation d'un intermédiaire carbocation impliqué dans la synthèse de ferrocénylphosphines fonctionnalisées (Schéma 3. 28).<sup>54</sup>

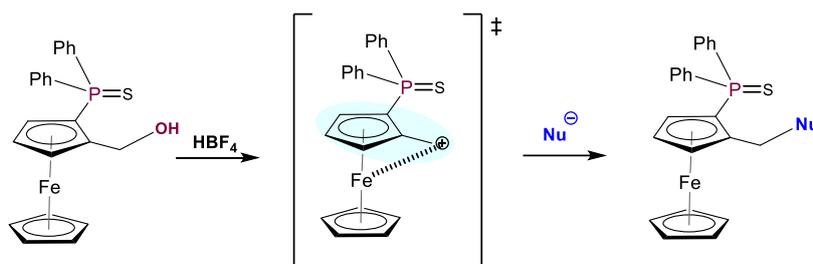


Schéma 3. 28 Mécanisme proposé de fonctionnalisation de ferrocényl phosphine.

L'addition successive d'acide ( $\text{HBF}_4$ ) dans une solution d'alcool tertiaire ou benzylique dans du dichlorométhane suivie de l'addition d'acide thioacétique ( $\text{AcSH}$ ) a malheureusement échoué. En prenant comme hypothèse de travail que  $\text{HBF}_4$  pouvait générer l'intermédiaire carbocation, nous avons reproduit la réaction en utilisant l'acide thioacétique comme solvant afin de limiter la dilution (forcer la substitution) et la formation d'éther résultant de l'interaction de l'alcool restant sur le carbocation formé.

Après différents essais, nous avons observé qu'une quantité catalytique de  $\text{HBF}_4$  (0,15 mol éq.) suffisait. Dans ces nouvelles conditions, les deux thioesters attendus **III-19** et **III-21** ont été obtenus avec de bons rendements, 67 % et 53 % respectivement, en seulement 30 minutes (Schéma 3. 29).

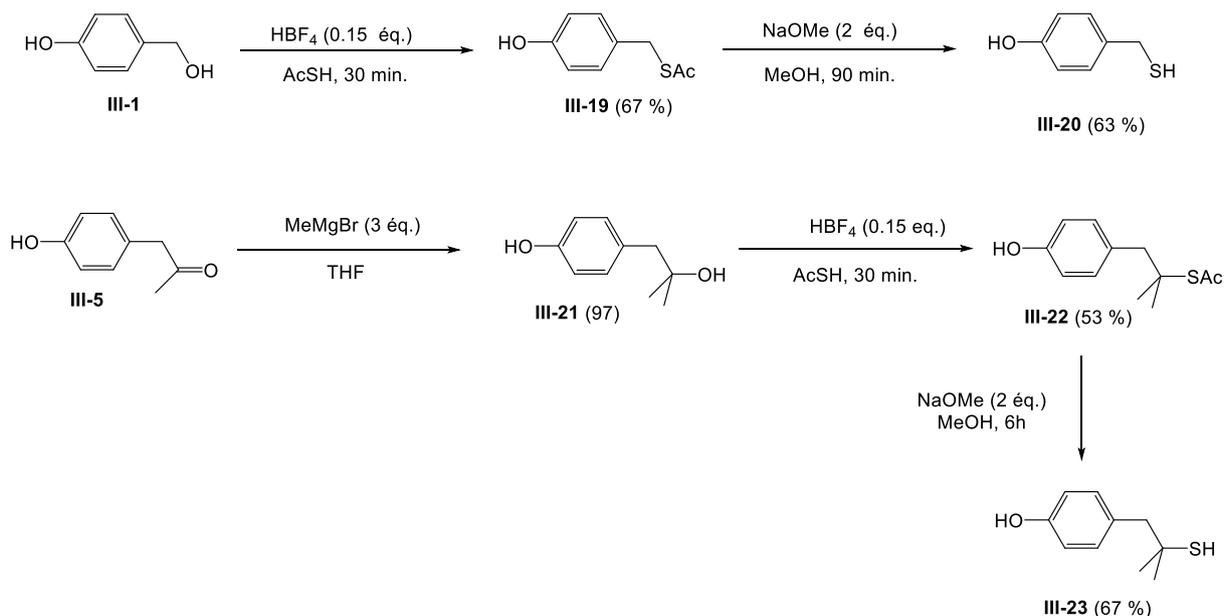


Schéma 3. 29 Synthèse des thiol-phénols **III-20** et **III-23** à partir d'alcools analogues

L'ajout de NaOMe dans une solution méthanolique de **III-19** ou de **III-22** nous a permis d'obtenir les thiolphénols attendus, **III-20** et **III-23** avec des rendements respectifs de 63 et 67 %. Tous les intermédiaires ont été entièrement caractérisés par RMN multinoyaux et spectroscopie de masse (Schéma 3. 29).

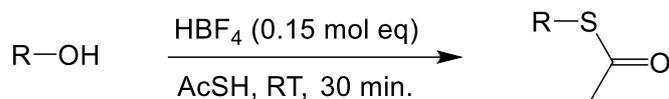
### 2.3 Evaluation de la robustesse de cette nouvelle méthode de conversion des alcools en thioesters

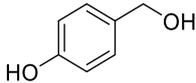
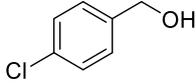
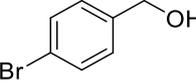
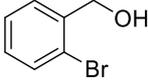
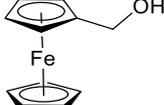
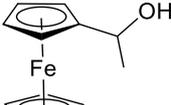
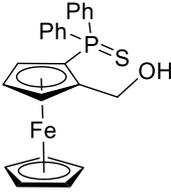
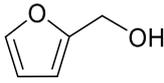
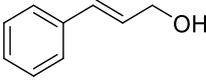
L'utilisation d'une quantité catalytique de  $\text{HBF}_4$  (0.15 éq) dans le solvant AcSH est une nouvelle méthode de synthèse qui pourrait être appliquée pour la conversion d'alcools benzylique, ferrocénique, allylique ou tertiaire en thiols.

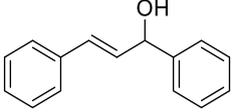
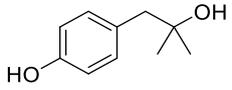
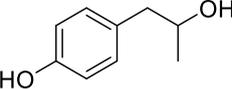
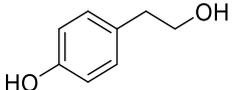
La réaction présente de nombreux avantages. C'est une substitution rapide et facile d'une fonction hydroxyle par un groupe thioester qui peut être considéré comme un thiol protégé. Les produits S-thioesters sont par exemple plus stables à l'oxydation, moins odorants et plus facile à manipuler que les thiols correspondants qui peuvent être générés juste avant utilisation via l'une des nombreuses méthodes de déprotection efficaces rapportées dans la littérature (NaOMe,  $\text{LiAlH}_4$ ...).<sup>55,56</sup> Il s'agit d'une réaction sans solvant en une seule étape utilisant des réactifs commerciaux  $\text{HBF}_4$  et  $\text{CH}_3\text{COSH}$  sans aucune purification préalable. Un autre intérêt de cette méthodologie est sa facilité de mise en oeuvre. La réaction est réalisée par la dissolution de l'alcool dans l'acide thioacétique (AcSH) suivi de l'addition de  $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  à température ambiante. Après 30 minutes, le solvant est éliminé sous vide (peut être réutilisé pour une autre réaction) et le produit purifié par chromatographie sur silice.

#### 2.3.1 Réaction avec 0,15 équivalent mol de $\text{HBF}_4$

Nous avons appliqué ce protocole à un large éventail de substrats, principalement des alcools tertiaires, allyliques, ferrocéniques et benzyliques, enclins à stabiliser le carbocation formé. La réaction a été réalisée dans l'acide thioacétique avec 0,15 équivalent molaire de  $\text{HBF}_4$  pendant 30 minutes. Les composé S-thioester attendu (R-SAc), ont été entièrement caractérisé par RMN et spectrométrie de masse pour les nouveaux produits et les rendements isolés, modérés à bons, sont rassemblés dans le Tableau 3. 2 . Le C=O de la fonction S-thioester présente un signal caractéristique autour de 195 ppm en RMN  $^{13}\text{C}$ .

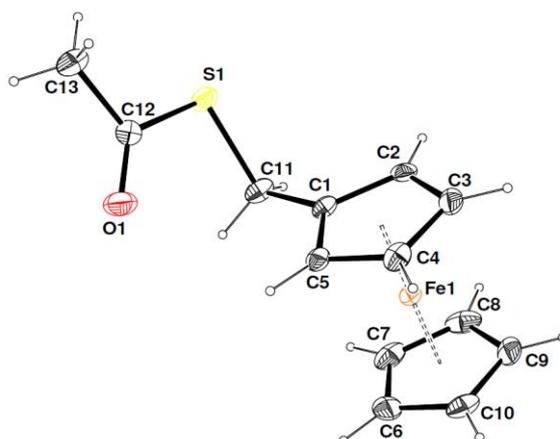
**Tableau 3. 2** Transformation de divers alcools en composés S-thioesters correspondants avec 0,15 équivalent molaire de HBF<sub>4</sub> en excès d'AcSH.

Entrée	Alcool (R-OH)	RSac <sup>a</sup> (Rdt)	<sup>13</sup> C NMR <sup>b</sup> δ (C=O)	<sup>1</sup> H NMR δ (CH <sub>2</sub> )
1		III-19 (67 %)	197.4 ppm	4.09 ppm
2		III-24 (51 % <sup>c</sup> )	194.8 ppm	4.09 ppm
3		III-25 (53 % <sup>c</sup> )	194.8 ppm	4.07 ppm
4		III-26 (46 % <sup>c</sup> )	195.0 ppm	4.26 ppm
5		III-27 (63 %)	195.5 ppm	2.34 ppm
6		III-28 (51 %)	195.6 ppm	-
7		III-29 (84 %)	195.6 ppm	4.33 et 4.54 ppm (système AB)
8		III-30 (32 %)	194.5 ppm	4.17 ppm
9		III-31 (58 %)	195.2 ppm	3.74 ppm

10		<b>III-32</b> (71 %)	194.0 ppm	-
11		<b>III-22</b> (53 %)	196.8 ppm	3.04 ppm
12		-	-	-
13		-	-	-

<sup>a</sup> Les rendements sont déterminés après extraction et purification sur colonne. <sup>b</sup> Les RMN <sup>13</sup>C et <sup>1</sup>H sont réalisées dans CDCl<sub>3</sub>. <sup>c</sup> Après 1 heure de réaction.

Tous les résultats tendent à confirmer un mécanisme S<sub>N</sub>1 car l'on observe un rendement croissant avec les possibilités de stabilisation du carbocation intermédiaire produit par départ d'eau. En effet, aucune réaction n'est observée avec les alcools primaires et secondaires (entrées 12 et 13) alors que le rendement atteint 53% avec un alcool analogue tertiaire (Tableau 3. 2 – Entrée 11). L'augmentation de la délocalisation (entrées 9 - 10) est également bénéfique pour la stabilisation des carbocations, tout comme la présence de substituants donneurs sur l'alcool benzylique (Tableau 3. 2 – Entrée 1 à 5). Des études théoriques (calculs DFT) et une analyse structurale par diffraction des rayons X sur monocristal ont également démontré que les carbocations α-ferrocéniques sont fortement stabilisés par interaction avec le Fer (donneur d'électrons) expliquant le rendement plus élevé observés avec les alcools ferrocéniques (entrées 5-7).<sup>57</sup> Le composé **III-27** a été caractérisés par RMN et par diffraction des rayons X sur monocristaux (Figure 3. 6)



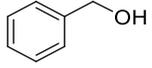
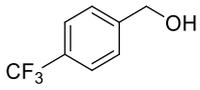
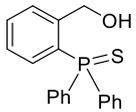
**Figure 3. 6** Vue moléculaire de composé **III-27** avec le schéma de marquage atomique. Les ellipsoïdes sont dessinés au niveau de probabilité de 30 %.

Le rendement plus faible observé avec le composé ferrocénique **III-28** (entrée 6) pourrait s'expliquer par une réaction secondaire d'élimination conduisant au vinylferrocène dans un premier temps et ultérieurement à des polymères. Enfin, nous pouvons proposer que le rendement le plus faible observé avec le méthyl furanol (entrée 8) pourrait être dû à l'électronégativité de l'oxygène qui tendrait à diminuer la stabilisation du carbocation intermédiaire en abaissant la densité électronique. De plus, de tels composés sont connus pour se polymériser facilement en milieu acide.<sup>58,59</sup>

Il est à noter cependant que pour trois alcools benzyliques (tableau 2), le O-Thioester (R-O(C=S)Me) a été isolé à la place du S-Thioester (R-SAc). De telles structures sont clairement caractérisées par RMN du carbone, car le C=S donne un signal caractéristique autour de 210 ppm, un déplacement chimique plus élevé que celui du C=O correspondant au groupe S-Thioester (environ 195 ppm).

**Tableau 3. 3** Transformation de divers alcools en composés O-thioesters correspondants avec 0,15 équivalent molaire de HBF<sub>4</sub> en excès d'AcSH.

$$\text{R-OH} \xrightarrow[\text{AcSH, RT, 30 min.}]{\text{HBF}_4 (0.15 \text{ mol eq})} \text{R-O-C(=S)-Me}$$

Entrée	Alcool (R-OH)	R-OCSMe <sup>a</sup>	<sup>13</sup> C NMR <sup>b</sup>	<sup>1</sup> H NMR
			δ <sub>C=S</sub>	δ <sub>CH<sub>2</sub></sub>
1		<b>III-33</b> (14 %)	219.6 ppm	5.50 ppm
2		<b>III-35</b> (35 %)	219.3 ppm	5.55 ppm
3		<b>III-36</b> (47 %)	218.6 ppm	5.77 ppm

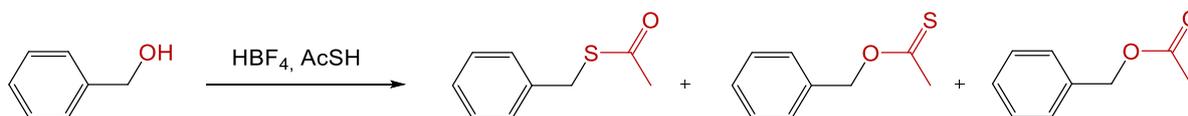
<sup>a</sup> Les rendements sont déterminés après extraction et purification sur colonne. <sup>b</sup> Les RMN <sup>13</sup>C et <sup>1</sup>H sont réalisées dans CDCl<sub>3</sub>.

L'absence de substituant donneur ou la présence de groupes électroattracteurs sur les alcools benzyliques par exemple déstabilisent l'intermédiaire carbocation et défavorisent le mécanisme S<sub>N</sub>1, abaissant le rendement de la réaction. La formation d'O-thioesters peut s'expliquer par un équilibre tautomère entre le Me(C=O)SH et le MeCSOH. Cependant, si le O-thioester est isolé, on pourrait s'attendre à ce que le S-thioester se forme également au cours de la réaction car ils impliqueraient un mécanisme similaire.

### 2.3.2 Etude mécanistique

Face à des difficultés pour rationaliser les résultats rapportés dans le (Tableau 3. 3), nous avons décidé d'examiner de plus près le mécanisme de la réaction en utilisant le phénylméthanol comme composé modèle (PhCH<sub>2</sub>OH). Nous avons tout d'abord additionné l'alcool dans l'acide thioacétique sans acide tétrafluoroborique et aucune réaction n'a été observée confirmant que l'HBF<sub>4</sub> est un réactif essentiel. Puis nous avons reproduit la réaction avec 0,15 équivalent d'HBF<sub>4</sub> dans l'acide thioacétique. L'analyse RMN du mélange réactionnel brut montre la présence du substrat PhCH<sub>2</sub>OH restant et du PhCH<sub>2</sub>OCSMe qui a

été préalablement isolé. Cependant, deux autres composés ont également été observés et identifiés, après séparation par chromatographie sur colonne, comme étant le  $\text{PhCH}_2\text{SCAc}$  (composé cible) et l'ester  $\text{PhCH}_2\text{OCOMe}$  (Schéma 3. 30).



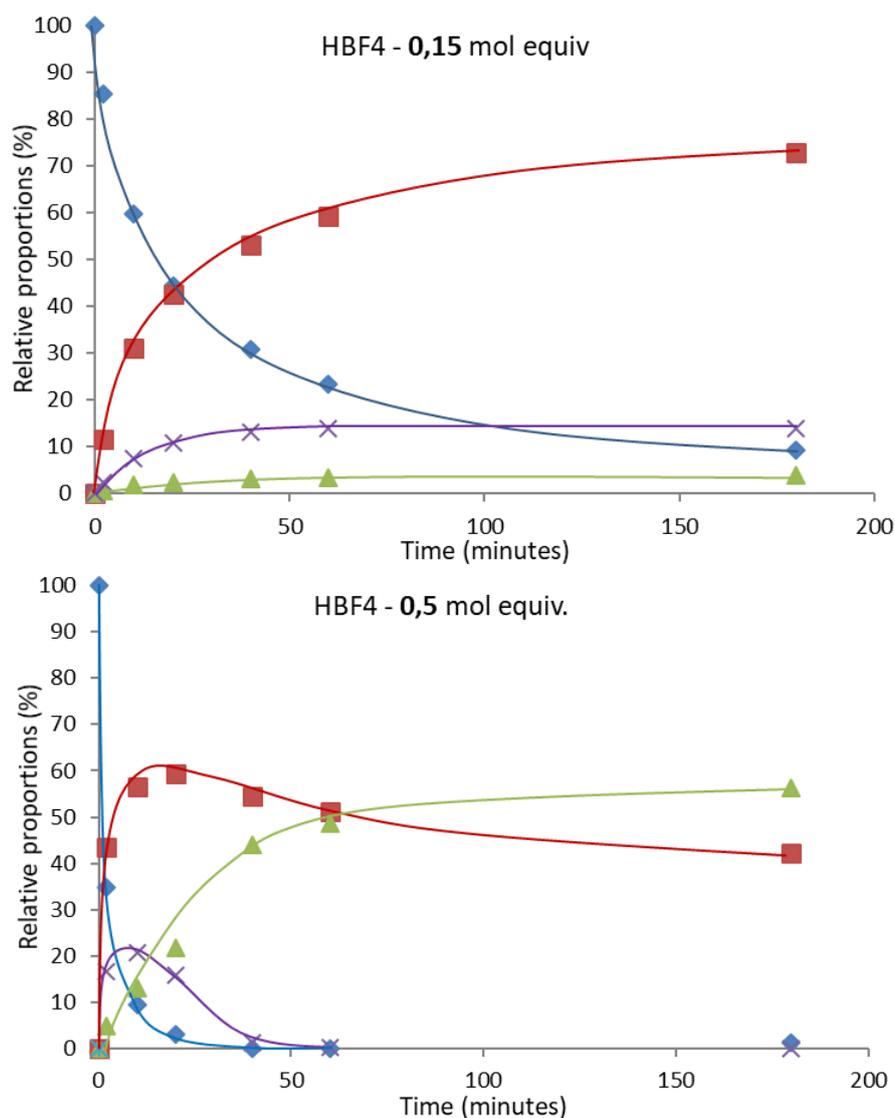
**Schéma 3. 30** Produit résultat de la réaction de l'alcool benzylique en milieu  $\text{HBF}_4/\text{AcSH}$

De tels résultats suggèrent un mécanisme plus compliqué que ce que nous avons initialement envisagé, mais ils laissent penser également que  $\text{PhCH}_2\text{SAc}$  pourrait être accessible après optimisation des conditions car bien qu'observé à l'état de trace, il est présent dans le milieu. Nous avons donc décidé d'entreprendre une étude cinétique en faisant varier les rapports substrat/ $\text{HBF}_4$ .

#### a) Influence de la stoechiométrie en $\text{HBF}_4$

La réaction aurait pu être suivie par RMN du proton car le déplacement chimique  $\text{CH}_2$  de l'alcool, de l'ester, du O-thioester et du S-thioester sont bien séparés (4,63 ppm, 5,15 ppm, 5,50 ppm, 4,14 ppm respectivement) cependant, pour une préparation plus rapide des échantillons (pas de solvant à éliminer avant analyse) et une meilleure sensibilité nous choisissons la chromatographie en phase gazeuse (GC). Les composés de référence  $\text{PhCH}_2\text{OCsMe}$ ,  $\text{PhCH}_2\text{SCOMe}$ ,  $\text{PhCH}_2\text{OCOMe}$  ont tous été synthétisés, caractérisés et purifiés pour optimiser les conditions d'analyse GC.

Le premier essai a été réalisé avec 0,15 équivalent de  $\text{HBF}_4$  (Figure 3. 7) illustre le pourcentage relatif de  $\text{PhCH}_2\text{OH}$ ,  $\text{PhCH}_2\text{SAc}$ ,  $\text{PhCH}_2\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{Me}$  et  $\text{PhCH}_2\text{OAc}$  dans le mélange réactionnel brut. On observe une conversion d'alcool de 40 % après seulement 10 minutes (90 % à 3 heures). Fait intéressant, l'ester est le produit majeur avec une teneur plus faible en  $\text{PhCH}_2\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{Me}$  (10 %) et des traces de  $\text{PhCH}_2\text{SAc}$  (4 %).

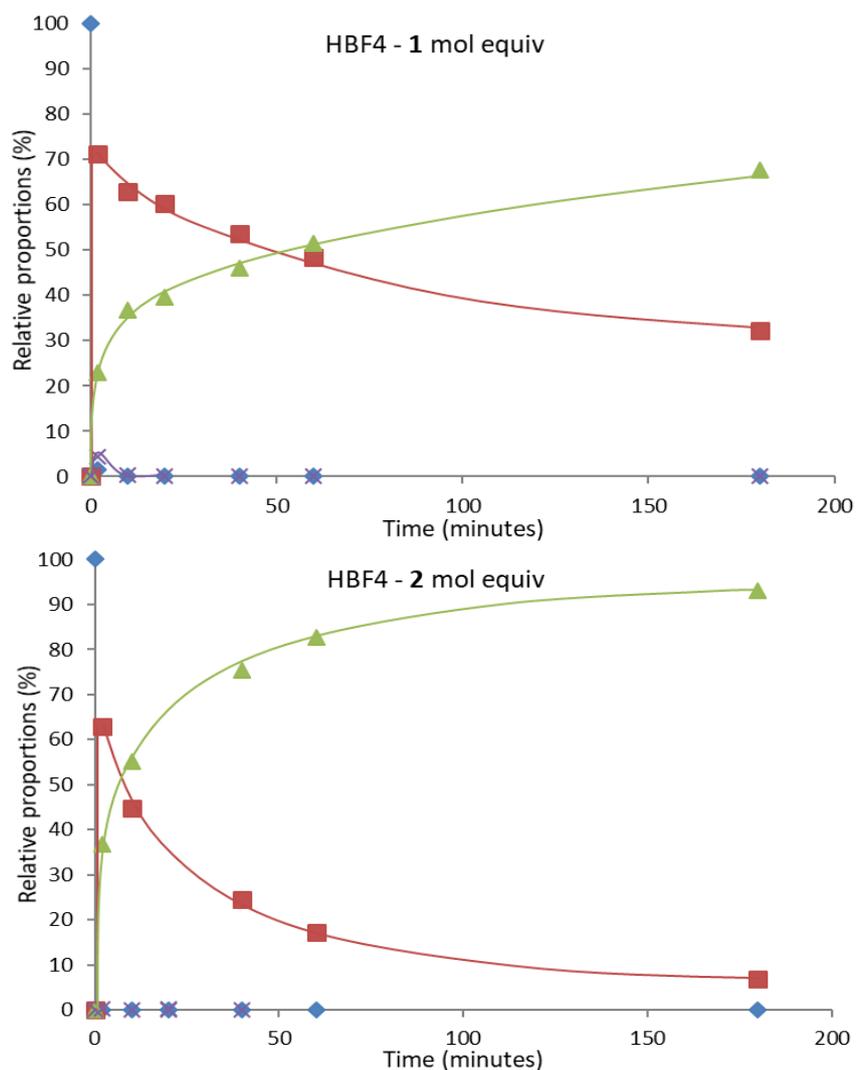


**Figure 3. 7** Proportions relatives d'alcool (◇), d'ester PhCH<sub>2</sub>OAc (□), d'O-thioester PhCH<sub>2</sub>O(C=S)Me (x) et de S-thioester PhCH<sub>2</sub>Sac (Δ) en fonction du temps dans la réaction de PhCH<sub>2</sub>OH avec 0,15 et 0,5 équivalents de HBF<sub>4</sub> dans CH<sub>3</sub>COSH.

L'augmentation de la concentration en HBF<sub>4</sub> à 0,5 équivalent (Figure 3. 7) a considérablement amélioré le taux de conversion car plus de 90 % de l'alcool sont maintenant consommé en moins de 10 minutes (99 % à 40 min) et le PhCH<sub>2</sub>Sac attendu devient le produit principal après 3 heures (56 %). L'ester est encore présent (42 %) mais surtout, il semble être un intermédiaire de la réaction car sa concentration augmente avant de diminuer avec le temps. Un comportement similaire, mais plus marqué, est observé avec PhCH<sub>2</sub>OCSMe dont le pourcentage relatif atteint 21 % après 10 min avant de redescendre à 1 % à 40 min. Entre 50 et 180 min, la concentration de l'ester et de PhCH<sub>2</sub>OCSMe évolue dans

des directions opposées avec le temps alors que leur somme reste constante suggérant la conversion de l'ester en S-thioester qui est le produit ciblé. Pour confirmer cette hypothèse, nous avons dissous l'ester ( $\text{PhCH}_2\text{OAc}$ ) dans de l'acide thioacétique à température ambiante pendant trois heures mais aucune réaction n'a été observée, l'ester reste inchangé. Nous avons ensuite soumis l'ester aux mêmes conditions de réaction avec 2 équ.  $\text{HBF}_4$  et l'analyse RMN du mélange réactionnel brut après 3 heures confirme la conversion totale de l'ester en S-thioester ( $\text{PhCH}_2\text{SAc}$ ).

Avec une concentration plus élevée de  $\text{HBF}_4$ , 1 à 2 équivalents (Figure 3. 8), la vitesse de réaction a augmenté de façon spectaculaire, la conversion d'alcool atteint plus de 98 % en moins de 2 minutes. Des bulles ont été observées après addition d'acide tétrafluoroborique sans augmentation de température de la solution suggérant la production d'un composé gazeux. Des traces de  $\text{PhCH}_2\text{OCsMe}$  ne sont observées qu'avec 1 équivalent de  $\text{HBF}_4$ , pendant les 10 premières minutes sans dépasser toutefois 4%. Pendant les 10 premières minutes, l'ester est l'espèce principale (probablement le produit cinétique), il se transforme ensuite progressivement en  $\text{PhCH}_2\text{SAc}$ , dont le rendement passe de 68 % à 93 % après 3 heures avec une concentration croissante en acide tétrafluoroborique. On peut remarquer qu'un rendement aussi élevé peut également être obtenu avec un temps de réaction plus long puisque 80 % et 93 % de S-thioester ont été obtenus avec 1 et 1,5 équivalents de  $\text{HBF}_4$  respectivement après 24 heures. A température ambiante, un temps de réaction plus long permet d'économiser  $\text{HBF}_4$  et donc de limiter la production de déchets.



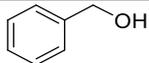
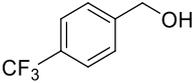
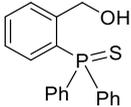
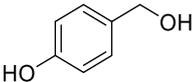
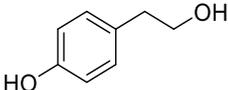
**Figure 3. 8** Proportions relatives d'alcool (◇), d'ester (□), d'O-thioester (x) et de S-thioester (Δ) en fonction du temps dans la réaction de PhCH<sub>2</sub>OH avec 1 et 2 équivalents de HBF<sub>4</sub> dans CH<sub>3</sub>COSH.

Afin d'évaluer la robustesse de ces dernières conditions de réaction, nous les avons appliquées aux alcools benzylique (tableau... entrée 1-3) qui avaient donné le O-thioester (au lieu du S-thioester) en travaillant avec seulement 0,15 équivalent d'acide tétrafluoroborique. Les réactions ont été réalisées dans l'acide thioacétique avec 2 équivalents de HBF<sub>4</sub> (Tableau 3. 4). Les réactions étant suffisamment propres, les produits ont été caractérisés et quantifiés par analyse RMN du mélange réactionnel brut après évaporation du solvant (tableau 3). Dans de telles conditions, les dérivés S-thioester **III-37** et **III-39** ont été obtenus avec de très bons rendements, 93 % et 86 % respectivement, avec une conversion totale d'alcool (entrée1-2). En revanche la réaction a échoué sur la thiophosphine

(entrée 3). L'analyse RMN indique la présence de l'ester à près de 85 % avec 15 % d'alcool restant. Cette conversion plus faible peut s'expliquer par un encombrement stérique ou une interaction électronique intramoléculaire entre les deux groupes fonctionnels ortho. Aucun S-thioester n'a été observé non plus avec l'alcool primaire (entrée 5). Enfin, on peut également remarquer que le rendement en **III-19** a été considérablement amélioré de 67 % (0,15 éq. HBF<sub>4</sub> – 0,5 h.) à de 99 % (2 éq. HBF<sub>4</sub> – 3h.).

**Tableau 3. 4** Transformation de divers alcools en composés S-thioesters correspondants avec 0,15 équivalent molaire de HBF<sub>4</sub> en présence d'un excès d'AcSH.

$$\text{R-OH} \xrightarrow[\text{AcSH, RT, 3h}]{\text{HBF}_4 \text{ (2 mol eq)}} \text{R-S-C(=O)-CH}_3$$

Entrée	alcool (R-OH)	R-SAc (rdt)	R-OAc (rdt)	<sup>13</sup> C NMR δ <sub>C=O</sub>	<sup>1</sup> H NMR δ <sub>CH<sub>2</sub></sub>
1		III-37 (93 %)	III-38 (7 %)	194.9 ppm	4.14 ppm
2		III-39 (86 %)	III-40 (0 %)	195.4 ppm	4.17 ppm
3		-	III-41 (85 %)	195.8 ppm	4.45 ppm
4		III-19 (99 %)	-	197.4 ppm	4.09 ppm
5		-	III-42 (98 %)	-	-

<sup>a</sup> Les rendements sont déterminés par RMN du proton. <sup>b</sup> Les RMN <sup>13</sup>C et <sup>1</sup>H sont réalisées dans CDCl<sub>3</sub>.

La collecte de toutes ces observations suggère que le mécanisme impliqué dans cette réaction nécessiterait des expériences supplémentaires et un investissement en calcul DFT pour être complètement compris. Cependant, en regardant les résultats cinétiques, certains

éléments peuvent encore être soulignés. L'ester (PhCH<sub>2</sub>OAc) apparaît comme l'intermédiaire majeur pendant les premières minutes de la réaction. Il se convertit clairement en S-thioester (composé ciblé) avec l'augmentation de la concentration en HBF<sub>4</sub>, comme observé dans les expériences de cinétique. Si la présence d'un tel ester est bien établie, sa formation soulève cependant quelques questions.

### b) Interaction HBF<sub>4</sub> - acide thioacétique

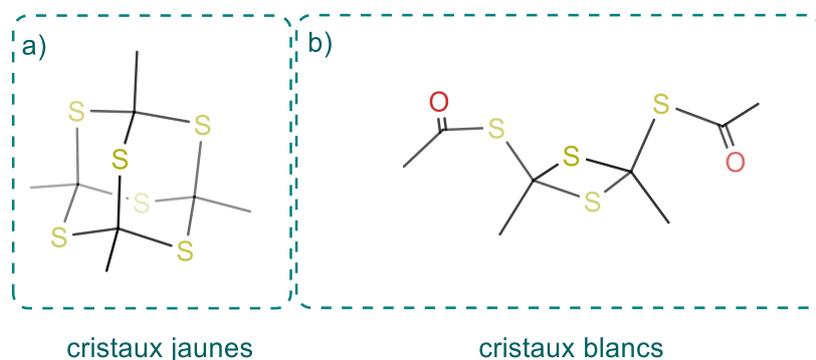
Afin de mieux comprendre le mécanisme impliqué dans cette réaction et d'identifier la nature des bulles observées lors de l'addition d'acide tétrafluoroborique (réactions avec 1 à 2 équivalents) sur acide thioacétique, nous avons réalisé des analyses RMN (<sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C) et GC-MS en espace de tête (Chromatographie en phase gazeuse avec analyse de masse).

Une solution d'acide thioacétique a tout d'abord été dégazée (bullage d'argon) dans un flacon d'analyse d'espace de tête pour éliminer toute trace de gaz. L'acide thioacétique est la seule espèce observée sur le spectre RMN <sup>13</sup>C de la solution. L'analyse en masse de la phase gazeuse, plus sensible, montre la présence d'argon (M<sup>+</sup> 40) qui a été introduit lors du bullage, de CH<sub>3</sub>COSH (M<sup>+</sup> 76) mais également de traces d'acide acétique (M<sup>+</sup> 60). La procédure a ensuite été reproduite avec ajout de HBF<sub>4</sub> dans un rapport à l'acide thioacétique similaire au rapport utilisé dans les expériences réalisées avec 2 éq mol. La solution vire au jaune vif, des bulles sont observées et un abondant précipité apparaît après quelques minutes (30 min). L'analyse RMN <sup>13</sup>C de la solution montre la présence des signaux de l'acide thioacétique et de l'acide acétique et de deux singulets à 29,3 et 58,5 ppm. Les analyses GC-MS de la phase vapeur révèlent la présence de trois espèces majeure : argon, CH<sub>3</sub>COSH et Et<sub>2</sub>O (M<sup>+</sup> 74) car l'acide tétrafluoroborique est utilisé sous forme de complexe avec l'éther diéthylique. Un pic (M<sup>+</sup> 34) est attribué au gaz H<sub>2</sub>S, ce qui est cohérent avec la formation de bulles observée après le mélange de CH<sub>3</sub>COSH et HBF<sub>4</sub>. L'acide acétique est toujours observé mais à une concentration plus élevée (par rapport au signal de l'acide thioacétique) que dans l'expérience précédente (acide thioacétique dégazé uniquement). Des signaux de faible intensité attribués à des traces de CH<sub>3</sub>COOEt et CH<sub>3</sub>(C=O)SEt sont également observés, soulignant la complexité du mécanisme.

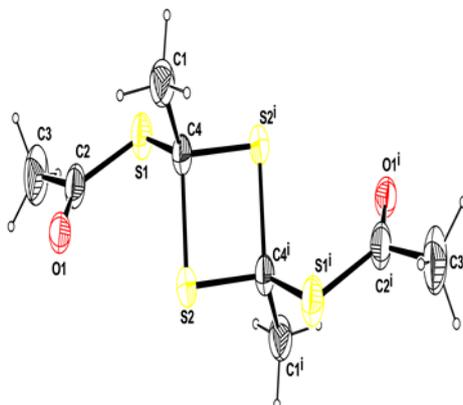
Nous n'avons pas approfondi le mécanisme, mais toutes ces observations confirment la formation d'acide acétique qui explique la production de  $\text{PhCH}_2\text{OAc}$  par estérification de l'alcool ( $\text{PhCH}_2\text{OH}$ ). Un tel mécanisme implique la libération d'une molécule d'eau, un nouveau réactif qui peut complexifier le mécanisme (hydrolyse d'ester par exemple). L'ester, étant l'espèce majeure formée au cours des premières minutes de la réaction, est le produit cinétique qui se transforme ensuite en S-thioester comme observé dans l'étude cinétique.

Un autre point à souligner est que le O-thioester ( $\text{PhCH}_2\text{O}(\text{C}=\text{S})\text{Me}$ ) est un intermédiaire car sa concentration augmente rapidement avant de décroître au profit du S-Thioester. Pour confirmer cette hypothèse, nous avons dissous le O-thioester dans de l'acide thioacétique et suivi la réaction par RMN<sup>1</sup>H. Aucune réaction n'est observée. Si l'on ajoute de l'acide acétique (2 éq.), on obtient un mélange S et O-thioester. Lorsqu'on ajoute 2 équivalents de  $\text{HBF}_4$  dans le mélange, le O-thioester est complètement transformé en S-thioester (produit thermodynamique).

Nous avons également observé la formation d'un précipité au cours de la réaction, ce dernier a été isolé par filtration, lavé au pentane, puis recristallisé par évaporation lente d'éther diéthylique à température ambiante. Nous avons obtenu deux types de cristaux que nous avons analysés par diffraction des rayons X : des cristaux jaunes du (1,3,5,7-tetraméthyl-2,4,6,8,9,10-hexathiaadamantane) et des cristaux blancs correspondant à une structure dimère (2,4-diméthyl-1,3-dithietane-2,4-diyldiethanethioate). Les signaux en RMN <sup>13</sup>C à 29,3 et 58,5 ppm (voir plus haut) peuvent être attribués du (1,3,5,7-tetraméthyl-2,4,6,8,9,10-hexathiaadamantane) (Figure 3. 9).



**Figure 3. 9 a)** Structure de 1,3,5,7-tetraméthyl-2,4,6,8,9,10-hexathiaadamantane (cristaux jaunes) ; **b)** Structure de 2,4-diméthyl-1,3-dithietane-2,4-diyldiethanethioate (cristaux blancs) .



**Figure 3. 10** Représentation ORTEP de la structure moléculaire du 2,4-diméthyl-1,3-dithietane-2,4-diyl diethanethioate (cristaux blancs) – Les ellipsoïdes sont représentés à 50% pour plus de clarté.

### 2.3.3 Conclusion

Nous avons développé une nouvelle réaction sans solvant permettant, en une seule étape et moins d'une heure, de convertir des alcools benzyliques, allyliques, ferrocéniques ou tertiaires en leur dérivé S-thioester (R-SAc) qui peuvent être considérés comme des thiols protégés. La réaction a lieu dans l'acide thioacétique par addition d'acide tetrafluoroborique. Les études cinétiques et mécanistique révèlent un mécanisme complexe à plusieurs étapes avec conversion de l'alcool en ester (ROAc) ou en O-thioester (R-O(C=S)Me) dans un premier temps avant de conduire au S-thioester attendu. De tels résultats suggèrent que la réaction peut également être appliquée pour convertir des esters ou des O-thioesters en thiol. La compréhension complète du mécanisme nécessiterait encore des expériences pratiques couplées à des calculs DFT mais cela nous éloignerait d'autant de notre objectif premier : la synthèse de ligands PS ferrocéniques fonctionnalisés.

### 3 Synthèse de ligands PS et évaluation catalytique dans la réaction d'hydrogénation asymétrique

Nous rapportons dans cette partie les résultats relatifs à la synthèse des différents ligands P,S ferrocéniques ainsi que leur application en catalyse d'hydrogénation asymétrique de la benzophénone (molécule modèle).

#### 3.1 Synthèse et caractérisation des ligands P,S ferrocéniques

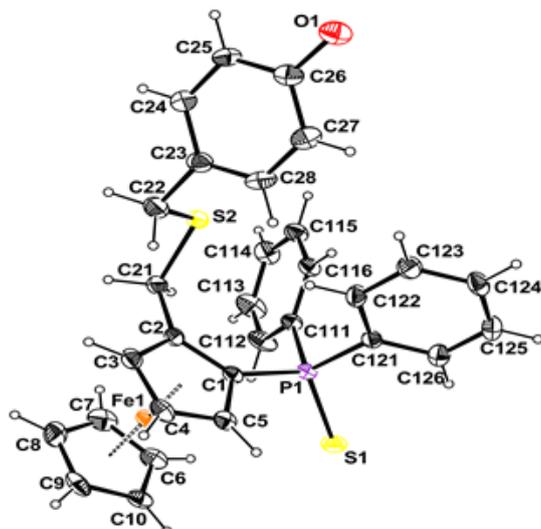
Nous décrivons ici la synthèse et la caractérisation des ligands, les modes opératoires et les caractérisations (RMN, MS...) sont détaillés dans la partie expérimentale de ce chapitre. La méthode utilisée pour préparer les pré-ligands PS fonctionnalisées **III-43, 44, 45** (Schéma 3. 31) consiste en la protonation de l'alcool ferrocénique par l'acide  $\text{HBF}_4$ , suivie de l'addition d'un thiolphénol sur le carbocation formé. La fonction thiol étant plus nucléophile que le phénol, la formation du thioéther est favorisée, et les rendements obtenus sont respectivement de 72, 65 et 81% pour **III-43, 44, 45**. Dans le cas des thiolphénols secondaires et tertiaires en revanche, un mélange complexe de plusieurs produits est obtenu (probablement à cause de l'encombrement stérique autour de l'atome de soufre). La séparation des différents composés s'étant révélée délicate, nous avons poursuivi nos travaux en nous concentrant sur les composés **III-43, 44, 45** (Schéma 3. 31).



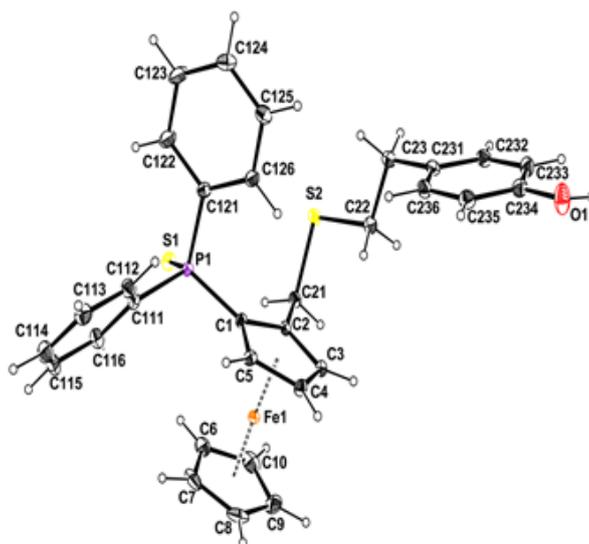
R	Produit (Rdt.)
	III-43 (72%)
	III-44 (65%)
	III-45 (81%)
	-
	-

**Schéma 3. 31** Synthèse des pré-ligands III-43, III-44 et III-45.

L'analyse par diffraction des rayons X des monocristaux obtenus par diffusion lente d'hexane dans une solution concentrée des composés **III-45** et **III-46** dans l'éther diéthylique, a permis de déterminer leurs structures tridimensionnelles. (Figure 3. 11 et 12)



**Figure 3. 11** Représentation ORTEP de la structure moléculaire de III-44, les ellipsoïdes sont représentés à 50% pour plus de clarté.

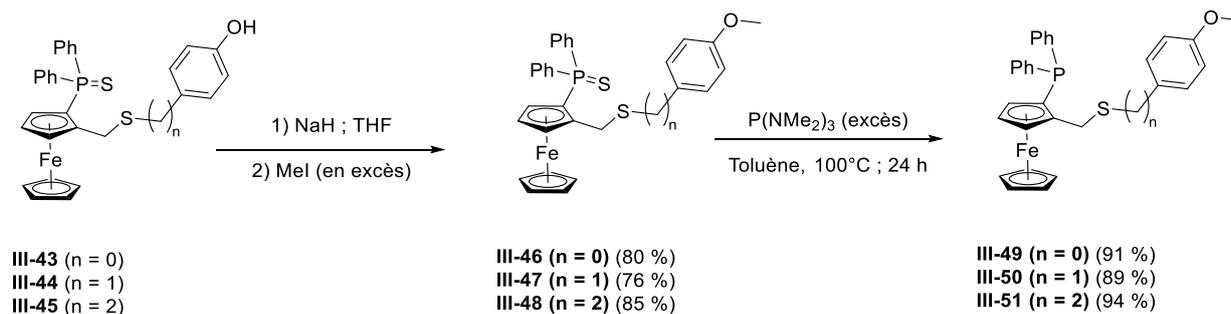


**Figure 3. 12** Représentation ORTEP de la structure moléculaire du III-45. Les ellipsoïdes sont représentés à 50 % pour plus de clarté.

### 3.1.1 Protection des fonctions phénols

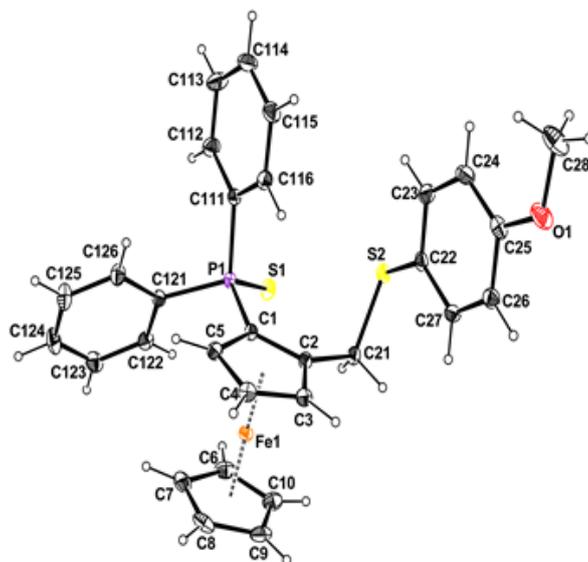
Avant de procéder à l'évaluation de ces ligands en hydrogénation asymétrique, nous avons protégé les fonctions phénols afin de générer une fonction éther (comparable à ce que nous aurons une fois les ligands greffés sur solide) et éviter l'intervention éventuelle des

groupement phénols dans le procédé catalytique. Les phénols sont convertis en anisole par addition d'iodométhane en présence d'hydrure de sodium (Schéma 3. 32). Le phosphore est ensuite désulfuré par addition de tris(diméthylamino)phosphine dans du toluène à 100 °C pendant 24 heures. Les différentes thioéther-phosphines ferrocéniques fonctionnalisées (**III-49**, **III-50**, **III-51**) sont isolées avec des très bons rendements (Schéma 3. 32).

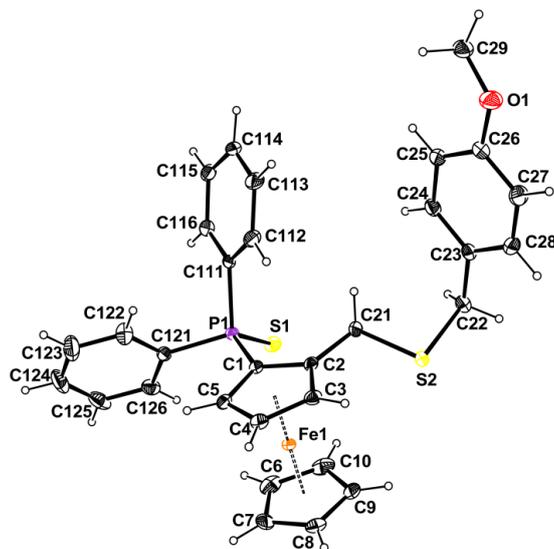


**Schéma 3. 32** Synthèse des pré-ligands **III-49**, **III-50** et **III-51**

L'obtention de monocristaux (par évaporation lente dans un mélange hexane/DCM) nous a permis de déterminer les structures moléculaires à l'état solide des ligands **III-46** et **III-47** par diffraction des rayons X. (Figure 3. 13 et 14)



**Figure 3. 13** Représentation ORTEP de la structure moléculaire du **III-46**. Les ellipsoïdes sont représentés à 50 % pour plus de clarté.

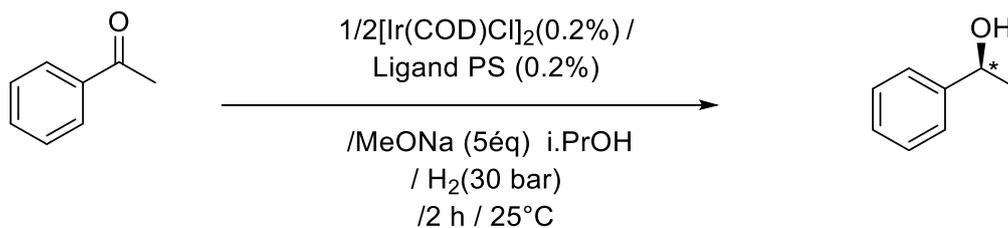


**Figure 3. 14** Représentation ORTEP de la structure moléculaire du III-47. Les ellipsoïdes sont représentés à 50 % pour plus de clarté.

### 3.2 Evaluation des ligands en catalyse homogène d'hydrogénation asymétrique

Les ligands PS ont été évalués dans la réaction d'hydrogénation asymétrique de la benzophénone, afin d'établir un point de comparaison avec les complexes hétérogénéisés. Nous nous intéresserons dans cette partie à l'influence de l'environnement autour de l'atome de soufre sur l'activité du catalyseur comparativement à la version non fonctionnalisée (travaux publiés)<sup>60</sup>

Les conditions opératoires en phase homogène ont été préalablement optimisées dans notre équipe.<sup>60</sup> Différents conditions de réaction ont été explorées. Les résultats préliminaires ont montré que l'hydrogénation de l'acétophénone donne d'excellentes conversions et rendements avec 0,2 mol % de catalyseur, le méthanolate de sodium comme base, en solution dans l'isopropanol, à température ambiante après 2 heures de réaction sous 30 bars de H<sub>2</sub> (Schéma 3. 33). Nous avons adopté les mêmes conditions.

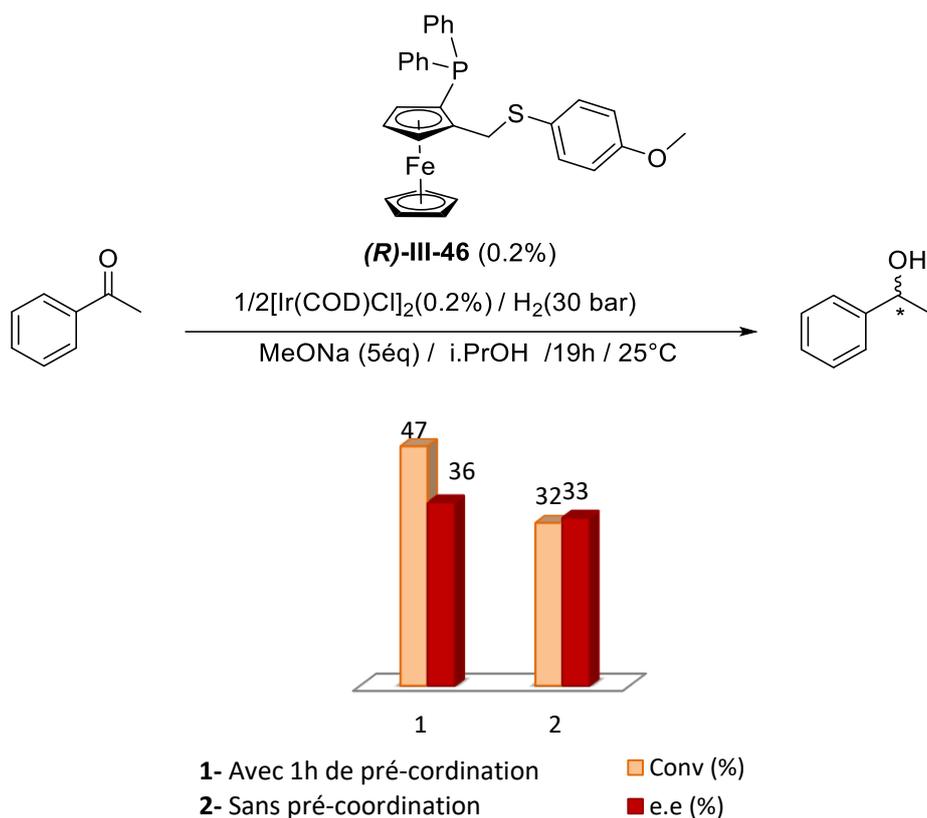


**Schéma 3.33** Hydrogénation asymétrique de l'acétophénone en milieu homogène.

### 3.2.1 Influence de la pré-complexation sur l'activité et l'énantiosélectivité

Dans un premier temps, les ligands ont été utilisés avec des réactifs commerciaux sans aucune purification préalable, malheureusement les résultats n'étaient pas reproductibles. Il nous a fallu purifier tous les réactifs par distillation (l'acétophénone, l'isopropanol, le dodécane qui est l'étalon interne adopté pour les mesures en GC chirale ainsi que le méthanol utilisé pour préparer le méthoxyde de sodium) pour obtenir des résultats exploitables.

Dans un premier temps nous nous sommes intéressés à l'impact de la pré-complexation des ligands PS à l'iridium sur l'activité et la sélectivité de la réaction. Pour ce faire, des réactions avec et sans temps de pré-complexation (1h) ont été réalisées avec le ligand PS (*R*)-III-46 (Schéma 3.34).



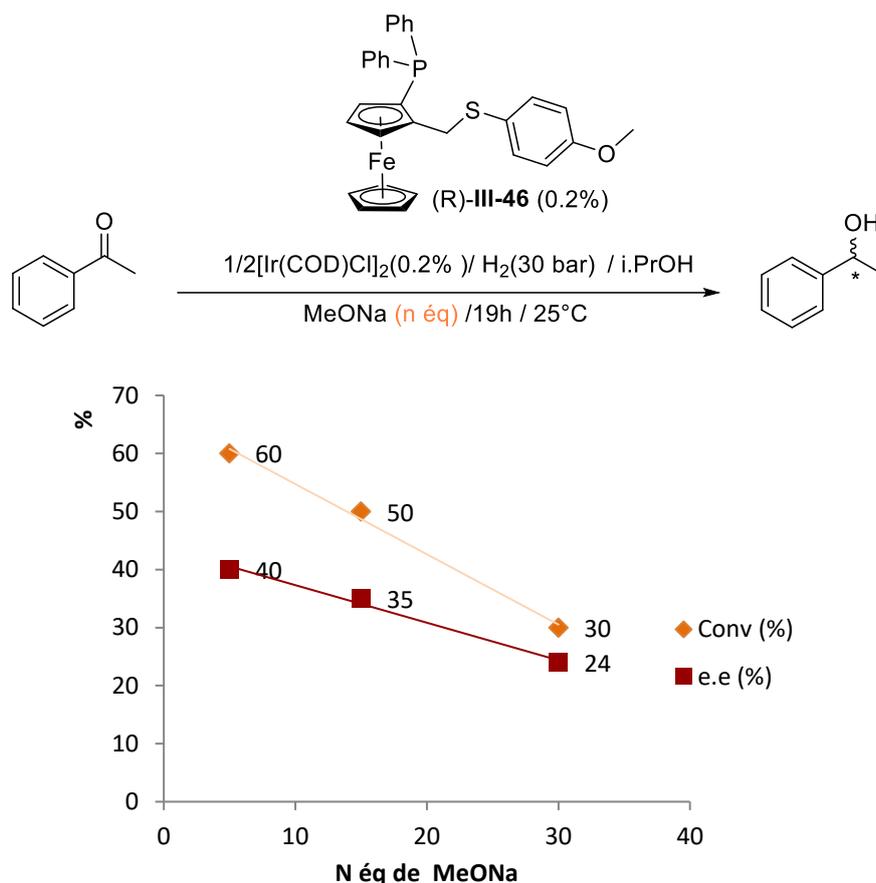
**Schéma 3.34** Influence du temps de pré-coordination sur l'efficacité catalytique de la réaction d'hydrogénation asymétrique de l'acétophénone.

Les deux conditions, avec et sans pré-complexation, ont donné des excès énantiomères similaires (36 et 33) en revanche, on note une légère amélioration du rendement de la réaction avec une heure de pré-complexation. Le décalage pourrait être expliqué par le temps nécessaire à la formation du catalyseur avant que la réaction ne débute.

### 3.2.2 Influence de la concentration en NaOMe sur l'activité et l'énantiosélectivité

Nous avons observé par le passé que la réaction d'hydrogénation asymétrique catalysée par des complexes d'iridium à ligand PS était très sensible à la quantité et la qualité de la base utilisée (MeONa). Nous nous sommes donc intéressés à l'influence de la quantité de la base (MeONa) sur cette réaction en présence du ligand PS (*R*)-III-46 et la formation du complexe *in-situ*. Des réactions contenant 5, 15, et 30 équivalents molaires de MeONa et un délai de 1h de pré-complexation ont été réalisées. Le rendement et l'excès énantiomérique ont été

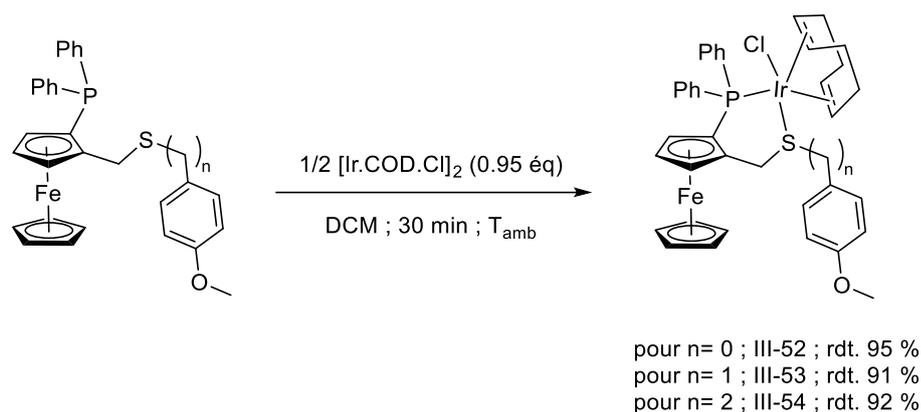
mesurés par analyse en chromatographie gazeuse du brut réactionnel après 19h (Schéma 3. 35). Nous observons une baisse du rendement et de l'excès énantiomérique avec l'augmentation de la quantité de base. Le rendement chute de 60 % (5 eq. de base) à 30 % (30 eq. de base). L'excès énantiomérique baisse de 40 % à 24 % avec 5 eq. et 30 eq. de base respectivement.



**Schéma 3. 35** Influence de la concentration de la base (NaOMe) sur l'efficacité catalytique de la réaction d'hydrogénation asymétrique de l'acétophénone.

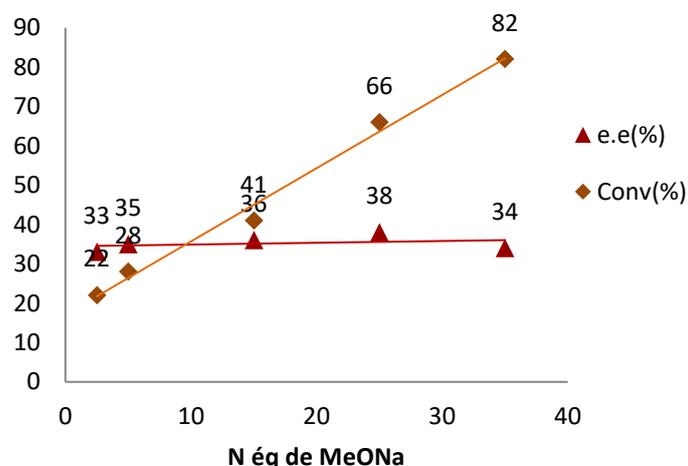
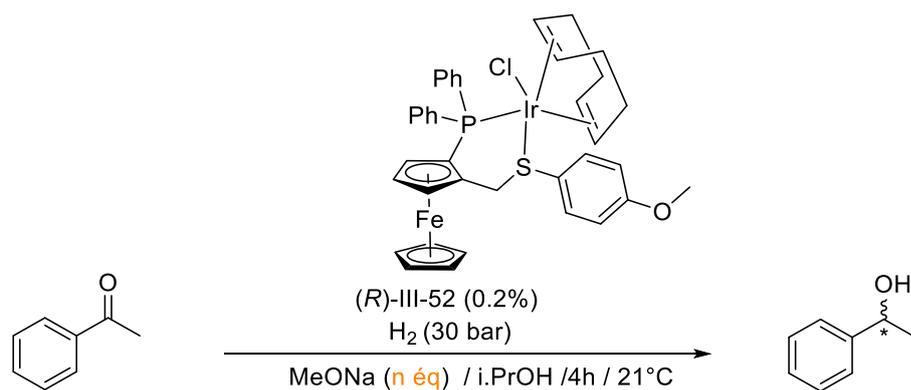
Ces résultats semblent indiquer que la base (MeONa) perturbe la formation du catalyseur notamment au niveau du processus de complexation du ligand PS sur le précurseur d'iridium. En effet la baisse d'énantiosélectivité semble indiquer que la réaction est réalisée par une espèce non chirale ou du moins un complexe sans ligand PS. Cette nouvelle espèce paraît également moins active en catalyse.

Afin de mieux comprendre le rôle du méthoxyde de sodium dans la réaction, nous avons procédé à la synthèse des complexes **III-52**, **III-53** et **III-54** en suivant le protocole mis au point dans notre équipe.<sup>60</sup> La réaction consiste en l'addition de quantités équimolaires du précurseur d'iridium  $[\text{Ir}(\text{COD})\text{Cl}]_2$  et de ligand PS en solution dans le dichlorométhane. Après quelques minutes, les complexes **III-52**, **III-53** et **III-54** ont été précipité à l'hexane puis entièrement caractérisés par RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et  $^{31}\text{P}$  (Schéma 3. 36).



**Schéma 3. 36** Synthèses des complexe III-52, III-53 et III-54

Nous avons alors reproduit la réaction précédente en utilisant le complexe (*R*)-**III-52**. Des réactions contenant 2.5, 5, 15 et 25 et 35 équivalents molaires de MeONa ont été réalisées (Schéma 3. 37).



**Schéma 3. 37** Influence de la concentration de la base sur l'efficacité catalytique du complexe (R)-III-52 dans la réaction d'hydrogénation asymétrique de l'acétophénone.

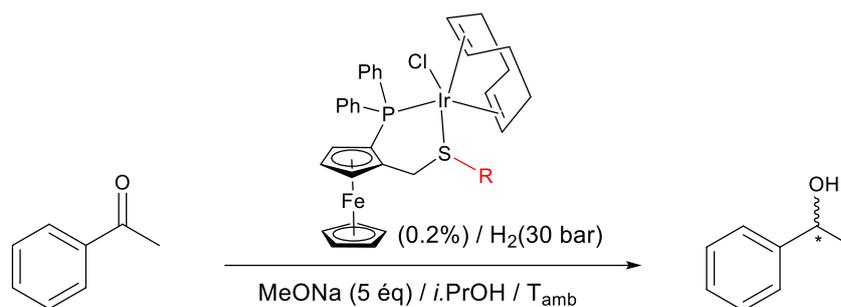
Le rendement et l'excès énantiomériques ont été mesurés par analyse en chromatographie gazeuse après 4h. (Schéma 3. 37). Les résultats obtenus ici sont très différents de ceux observés précédemment. Le rendement de phényléthanol croit significativement (22 à 82%) avec l'augmentation de la quantité de base (0.5 à 35 éq MeONa). L'excès énantiomérique reste constant à environ 36 % ce qui semble indiquer que le catalyseur est stable pendant la réaction.

Au regard des essais précédents avec le complexe formé *in-situ* nous pouvons conclure que si la base perturbe la coordination du ligand, elle ne dégrade pas le catalyseur. En effet, lorsque l'on utilise le complexe, le maintien de l'excès énantiomérique confirme

que le ligand PS ferrocénique est toujours coordonné à l'espèce catalytique (Schéma 3. 37). Cela semble également indiquer que le temps nécessaire à la formation du complexe dans l'isopropanol (formation in-situ du catalyseur) est plus lent que dans le DCM, puisque l'addition de base dégrade l'activité, ou bien que l'espèce formée in-situ dans l'isopropanol est différente de celle formée lors de l'utilisation du catalyseur pré-synthétisé. Il est à noter que le rôle de la base dans la réaction est complexe. Dans une étude mécanistique par DFT publiée récemment nous avons proposé la formation d'une espèce anionique (tétrahydrure d'Iridium) comme espèce catalytique. L'ajout croissant de base favoriserait la formation de cette espèce plus réactive.<sup>61</sup>

### 3.2.3 Influence de la structure des catalyseurs

Dans cette étude nous avons adopté les mêmes conditions que précédemment (5 éq de MeONa, 30 bars d'H<sub>2</sub> et 0.2 % du complexe d'iridium). Nous nous sommes limités à 5 équivalents de NaOMe, les supports solides que nous utiliserons lors du greffage étant potentiellement sensibles au milieu basique. Cette étude nous permettra de comparer les résultats obtenus avec ceux publiés auparavant,<sup>60</sup> mais également de disposer d'une référence à laquelle nous pourrions comparer les résultats obtenus en phase hétérogène (catalyseur greffé sur le support de silice) (Schéma 3. 38).



Entré	R	Complexe	temps	T(°C)	Conv. (%)	e.e. (%)
1	(R) Ph-OMe	(R)-III-52	5h	21°C	51	36
2	(R) Bz-OMe	(R)-III-53	5h	21°C	70	78
3	(R) CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -Ph-OMe	(R)-III-54	5h	21°C	45	69
4 <sup>a</sup>	(S) Ph		2h	27 °C	99	43
5 <sup>a</sup>	(S) Bz		2h	27 °C	95	77
6 <sup>a</sup>	(S) CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		2h	27 °C	94	68
7 <sup>a</sup>	(S) Bz		8h	10 °C	99	87
8 <sup>a</sup>	(S) CH <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>		8h	10 °C	99	78

<sup>a</sup> Données d'une étude faite dans notre équipe<sup>60</sup>

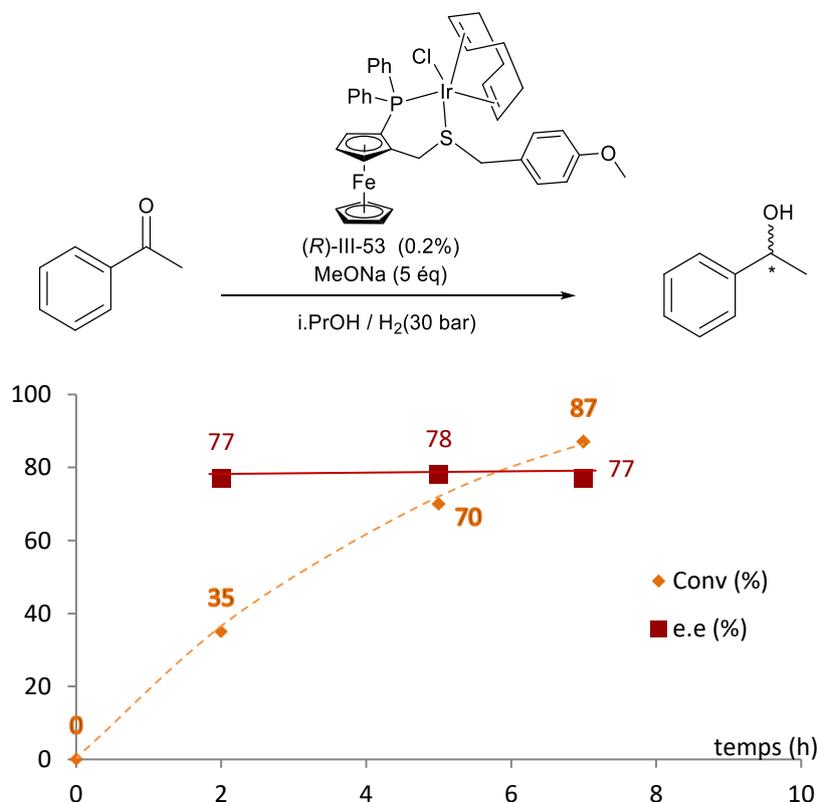
**Schéma 3. 38** Réaction d'hydrogénation asymétrique d'acétophénone catalysé par des complexes d'iridium

Les résultats obtenus avec les complexes (*R*)-III-52 (entrée 1), (*R*)-III-53 (entrée 2) et (*R*)-III-54 (entrée 3) sont comparés respectivement aux complexes portant un phényle (entrée 4), un benzyle (entrée 5) et un éthyle (entrée 6) étudiés dans un travail précédent. Nous pouvons noter que les activités obtenues avec les complexes (*R*)-III-52, (*R*)-III-53 et (*R*)-III-54 sont inférieures à celles des complexes analogues (ligands non fonctionnalisés), même en ayant augmenté les temps de réaction à 5h. Si l'on peut s'interroger sur éventuel effet électronique induit par le méthoxy pour le complexe (*R*)-III-52 ou un effet stérique pour le complexe (*R*)-III-54, rien ne permet de conclure à ce niveau sur la raison de la baisse d'activité. Nous pouvons rappeler que l'activité est extrêmement liée à la pureté des réactifs. Il est à noter également que nous cherchons une référence pour étudier l'influence du greffage sur l'énantiosélectivité, les faibles activités obtenues ne sont certes pas

satisfaisantes mais nous pouvons utiliser ces résultats comme point de comparaison avec les catalyseurs supportés. Les énantiosélectivités en revanche sont identiques, sauf dans le cas du catalyseur (*R*)-III-52 où l'on obtient 36% au lieu des 43% attendus. Il est à noter également que l'énantioselectivité peut être améliorée par la baisse de la température de réaction (entrés 7 et 8).<sup>60</sup> Au regard de ces différents résultats, le complexe (*R*)-III-53 a été choisi comme référence pour l'immobilisation sur support solide.

### 3.2.4 Evolution de l'énantiosélectivité avec le temps

Avant de procéder à l'étape d'immobilisation nous nous sommes intéressés à l'évolution de l'énantioselectivité avec le temps. Un suivi cinétique par chromatographie gazeuse de la réaction d'hydrogénation asymétrique d'acétophénone catalysée par le complexe (*R*)-III-53 montre une bonne activité (87 % de conversion à 7h) et un excès énantiomérique de l'ordre de 78 % stable durant 7 heures de réaction (Schéma 3. 39).



**Schéma 3. 39** Suivi cinétique de la réaction d'hydrogénation asymétrique d'acétophénone catalysée par le complexe (*R*)-III-53

### 3.3 Conclusion

Nous avons démontré dans cette étude que la fonctionnalisation des ligands PS par une fonction phénol n'affecte pas l'énantioselectivité de la réaction d'hydrogénation asymétrique de l'acétophénone. Cette réaction s'est également avérée très sensible à la concentration en MeONa. Le complexe (*R*)-**III-53** qui a donné des excès énantiomériques comparable aux complexes non fonctionnalisés a été choisi comme référence pour le greffage. L'étude cinétique de la réaction d'hydrogénation asymétrique de l'acétophénone avec le catalyseur (*R*)-**III-53** a montré que l'excès énantiomérique restait constant sur 7 h.

## 4 Immobilisation sur support solide de type SBA-15 :

Nous avons exploré ici deux approches différentes. La première, dite approche directe (Schéma 3. 40 : voie 1), consiste à introduire un groupement triisopropoxysilane sur le complexe d'iridium à ligand PS fonctionnalisé afin de permettre son greffage direct sur la silice. La seconde, dite approche convergente (Schéma 3. 40 : voie 2), consiste à fonctionnaliser la silice avec une fonction susceptible de réagir avec la fonction phénol du ligand comme par exemple des « iodopropyles ».

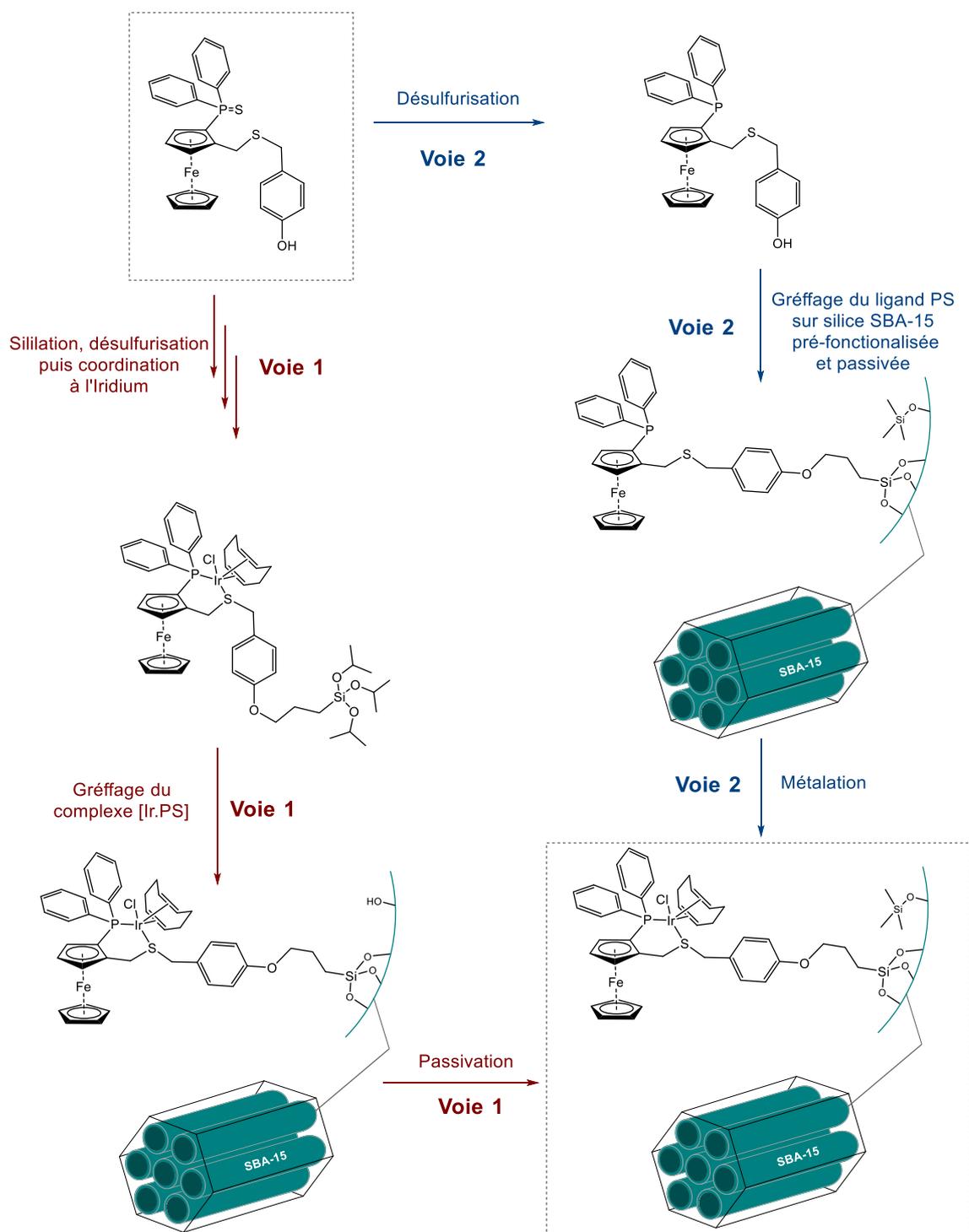


Schéma 3. 40 Approches adoptées pour le greffage du complexe d'iridium à ligand PS.

## 4.1 Greffage du catalyseur fonctionnalisé sur une silice SBA-15 (approche directe)

La stratégie d'immobilisation du catalyseur envisagée comporte deux étapes : fonctionnaliser le complexe d'iridium [Ir.PS] par un groupement tri-isopropoxysilane puis greffage sur silice SBA-15.

## 4.1.1 Fonctionnalisation du complexe d'iridium [Ir.PS] par un groupement triisopropoxysilane :

La fonctionnalisation consiste à additionner le iodopropyltris(isopropoxy)silane (sa procédure de synthèse est décrite dans le chapitre 2) sur le ligand **III-44**, en présence de  $K_2CO_3$  dans le DMF à température ambiante. Le phosphore est ensuite désulfuré par addition de tris(diméthylamino)phosphine dans le toluène à 100 °C pendant 24 heures. La coordination de ligand PS sur le précurseur métallique  $[Ir=(COD)Cl]_2$  est réalisée dans le dichlorométhane à température ambiante (Schéma 3. 41)

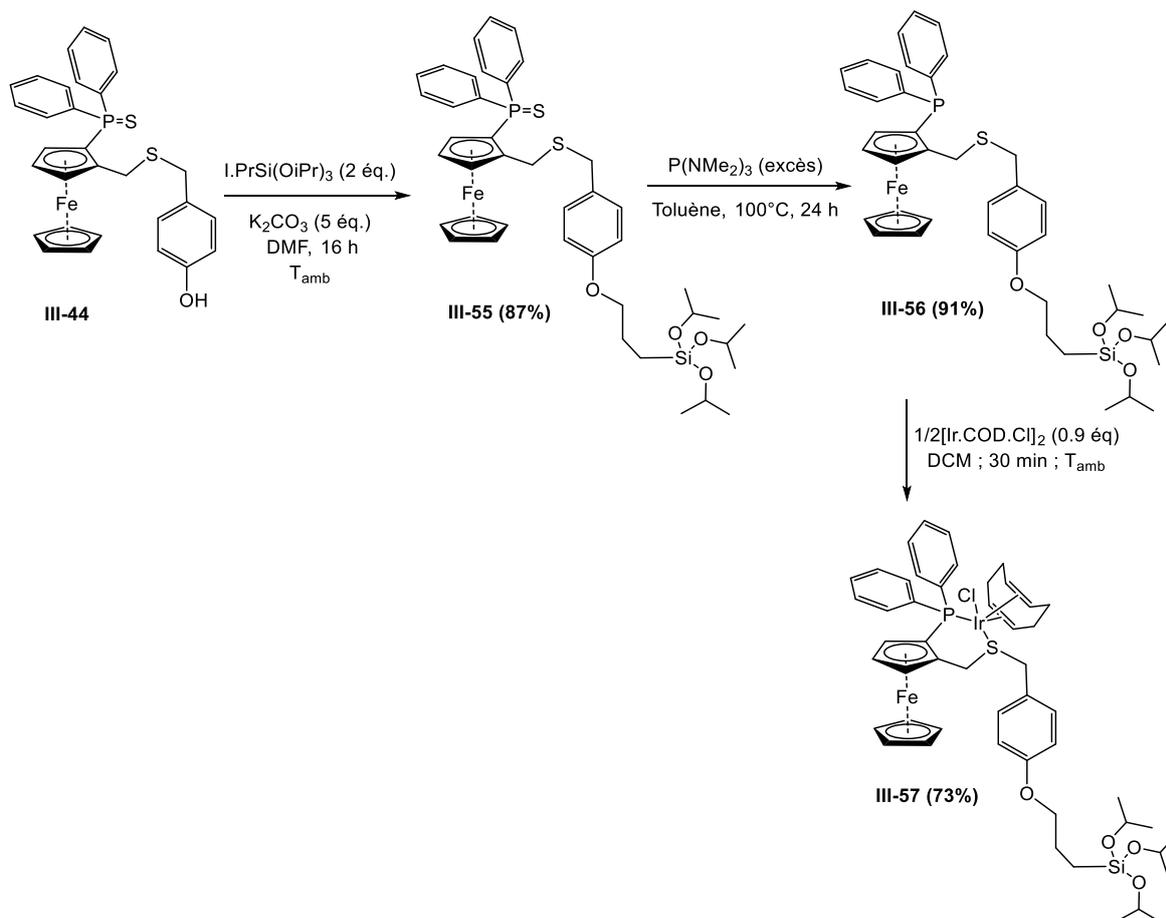
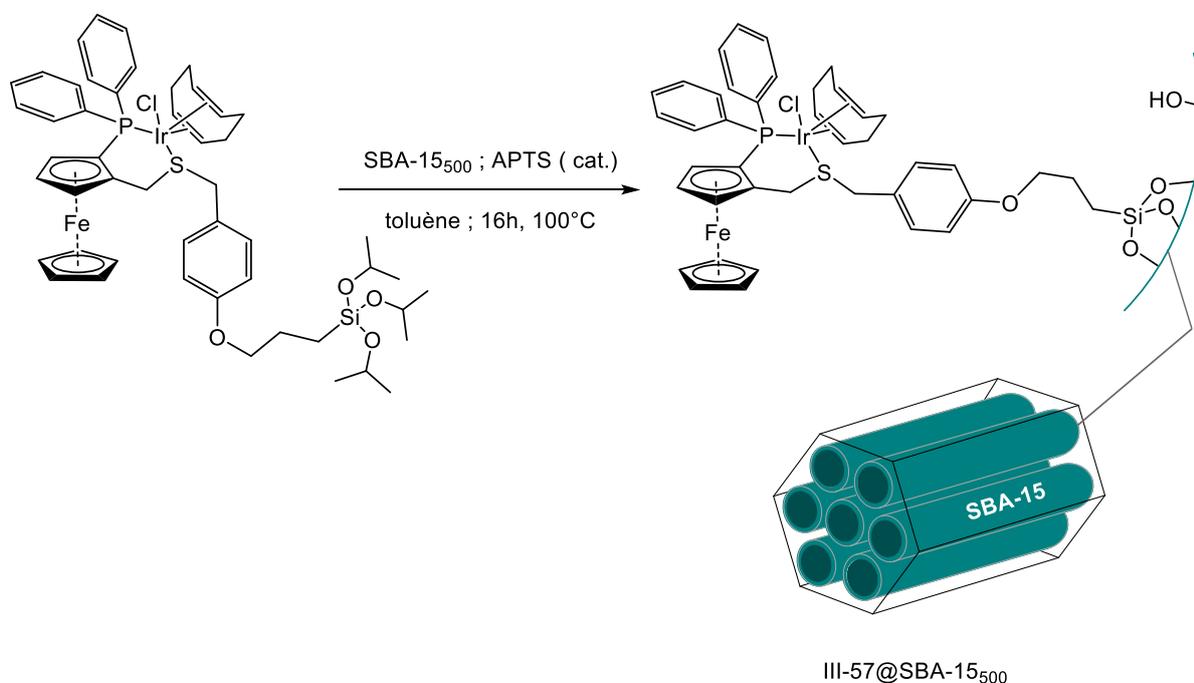


Schéma 3. 41 Synthèse du complexe III-57

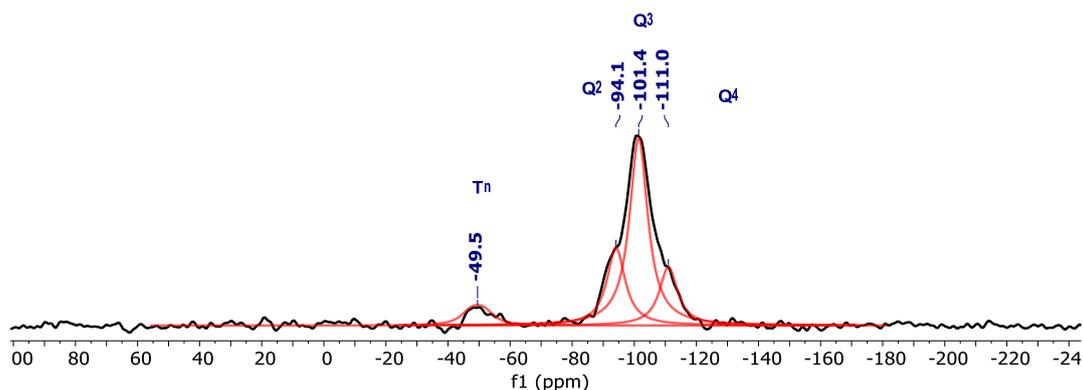
## 4.1.2 Greffage du greffage sur silice SBA-15 traité à 500 °C sous vide poussé.

Lors de l'étape de greffage, afin d'assurer un espacement entre les sites de greffage et par conséquent entre deux sites catalytiques, nous avons réalisé le greffage sur un support de silice de type SBA-15 préalablement traité à 500°C sous vide poussé (décrit dans le chapitre 2). Le greffage du complexe **III-57** sur la silice SBA-15<sub>500</sub> a été réalisé dans le toluène à 100 °C en présence d'une quantité catalytique d'acide para-toluène sulfonique (APTS) (Schéma 3. 42), La silice a ensuite été lavée avec un large excès du toluène, du dichlorométhane, de l'éther diéthylique puis séchée sous vide à température ambiante. Le solide **III-57@SBA-15** a été caractérisé par RMN à l'état solide.



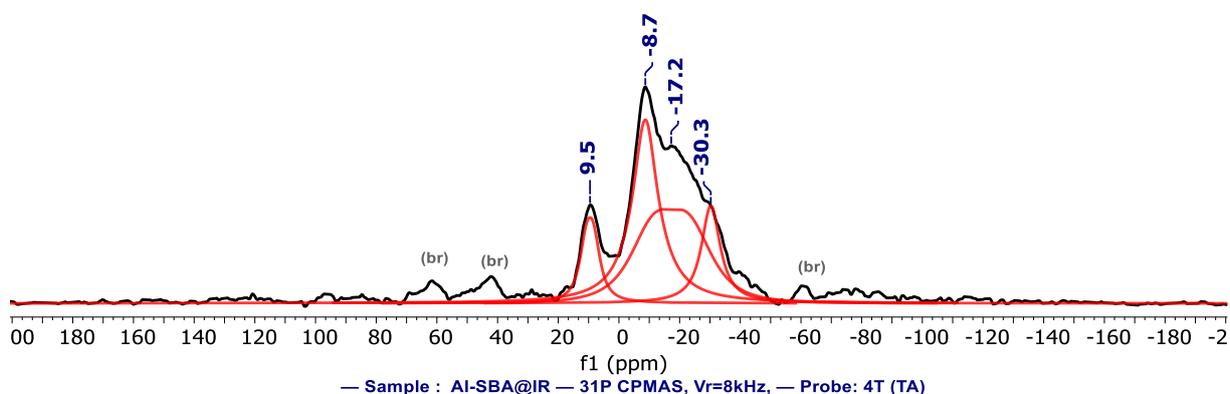
**Schéma 3. 42** Greffage post-synthèse du complexe III-57 sur le support SBA-15<sub>500</sub>

Le spectre RMN <sup>31</sup>Si CP-MAS (Figure 3. 15), présente les signaux des groupements Q<sup>n</sup> dans la région -90 et -115 ppm et des groupements T<sup>n</sup> (siliciums lié aux silanols de la surface) à -40 et -65 ppm confirmant le greffage covalent du complexe sur les supports SBA-15.



**Figure 3. 15** Spectre RMN  $^{29}\text{Si}$  CP-MAS de III-57@SBA-15.

En revanche le spectre RMN  $^{31}\text{P}$  MAS (Figure 3. 16) montre la présence de plusieurs signaux, ce qui pourrait être expliqué par différents environnements du phosphore (phosphine libre vers -24 ppm) des interactions du complexe d'iridium avec la surface du solide (oxygènes, groupements silanols...), une décomposition du complexe en raison de conditions de greffage trop violentes (100°C pendant 16h)... Ces résultats démontrent malheureusement que nous ne contrôlons pas la nature du catalyseur greffé en surface.



**Figure 3. 16** Spectre RMN  $^{31}\text{P}$  CP-MAS de III-57@SBA-15.

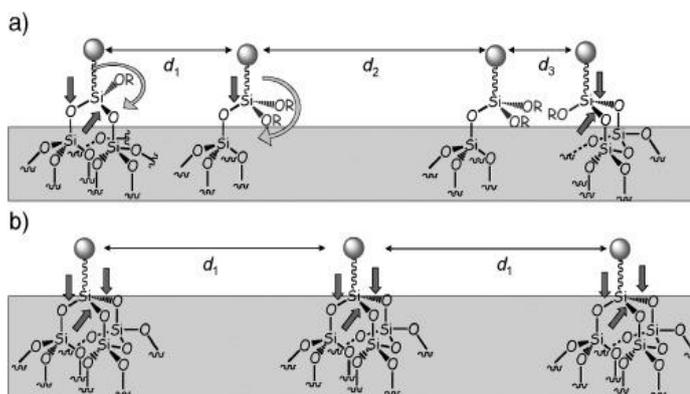
Nous nous sommes donc orienté vers la seconde stratégie qui consiste dans un premier temps à immobiliser le ligand PS sur une silice pré-fonctionnalisée, passivée et parfaitement contrôlée, puis de complexer le métal pour générer le catalyseur.

## 4.2 Greffage du catalyseur sur une silice fonctionnalisée avec des groupements propylamines (méthode convergente)

L'immobilisation du catalyseur comporte trois étapes : fonctionnaliser une silice SBA-15 avec des groupements iodopropyl (étape 1), greffer le ligand PS sur la silice fonctionnalisée (étape 2) et enfin complexer le ligand immobilisé sur l'iridium (métalation).

### 4.2.1 Fonctionnalisation du support de silice par des groupements iodopropyles:

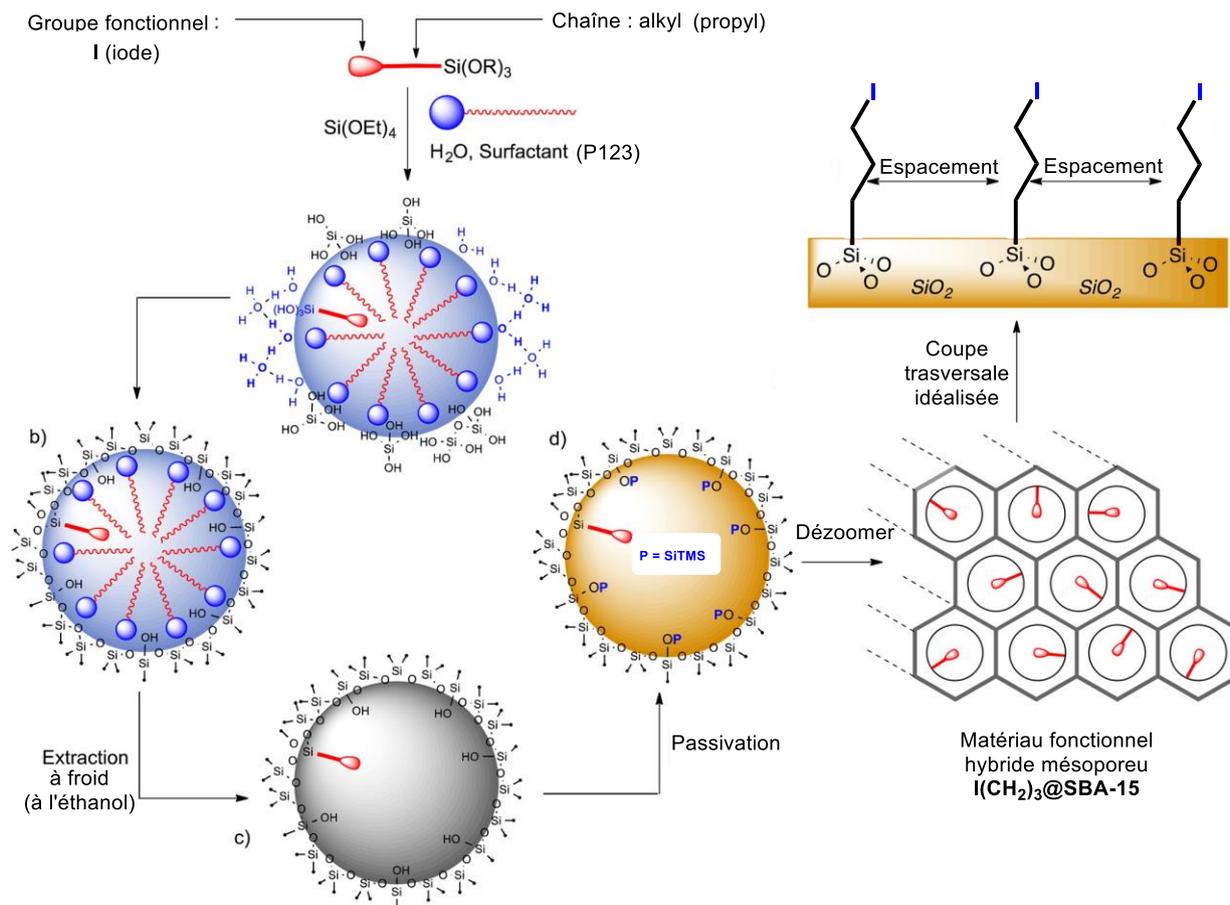
Le greffage « post-synthèse » ne permet pas de contrôler de manière certaine la distribution des espèces sur la surface, ce qui peut conduire à des domaines de forte concentration de surface en ligands ou en complexes.<sup>62</sup> Cela peut également induire des réactions non sélectives (plusieurs ligands pouvant être coordonnés à un seul centre métallique par exemple) ou à des processus de désactivation pluri-moléculaire au cours de la catalyse si les complexes sont trop proches. En outre, ce type de méthodologie peut également conduire à l'obturation des pores en cas d'accumulation de fragments organiques à leur entrée. Au contraire, la synthèse par co-hydrolyse et co-condensation de deux précurseurs alcoxysilanes, un tétraalcoxysilane (structure du matériau) et un organotrialkoxysilane (portant une fonction permettant un greffage ultérieur en surface), en présence d'un tensioactif structurant, permet quant à elle, d'obtenir un espacement régulier des parties organiques sur l'ensemble de la surface du matériau, assurant ainsi une séparation des complexes supportés (Figure 3. 17).<sup>62</sup>



**Figure 3. 17** Distribution des fragments organiques sur un matériau, **a)** après greffage et **b)** par synthèse directe en milieu tensioactif structurant.

Cette stratégie a été adoptée par l'équipe de recherche de Dr. Chloé Thieuleux pour synthétiser des complexes supportés de ruthénium,<sup>63,64,65</sup> d'iridium<sup>66</sup> ou encore de palladium.<sup>67</sup> Le support (silice SBA15 fonctionnalisée des groupements iodopropyles : I(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>@SBA-15) a été fourni par le laboratoire CP<sub>2</sub>M (à Lyon) dans le cadre d'une collaboration avec le Dr Chloé Thieuleux.

Le matériau I(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>@SBA-15 présentant en surface des groupements iodopropyles a été synthétisé selon une procédures décrite dans la littérature : co-hydrolyse et co-condensation d'un équivalent d'iodopropyltriéthoxysilane avec 30 équivalents de tétraéthoxysilane (ou Tétrahéthylorthosilicate, TEOS) en présence de Pluronic P123, comme agent structurant en milieu aqueux acide (pH = 1.5) puis ajout de NaF à 45°C.<sup>68</sup> Après 48 h de réaction, le solide est collecté par filtration, l'excès de surfactant est éliminé par une extraction au Soxhlet en utilisant l'éthanol chaud. Afin d'éviter toute réaction secondaire entre les silanols ou les alcoxysilanes de la surface et les complexes d'iridium qui seront greffés, les silanols de la surface ont été transformés de manière quantitative en groupements triméthylsilyles (groupements TMS) par addition de 3 équivalents de Me<sub>3</sub>SiBr dans le toluène en présence de triéthylamine à température ambiante (Figure 3. 18).

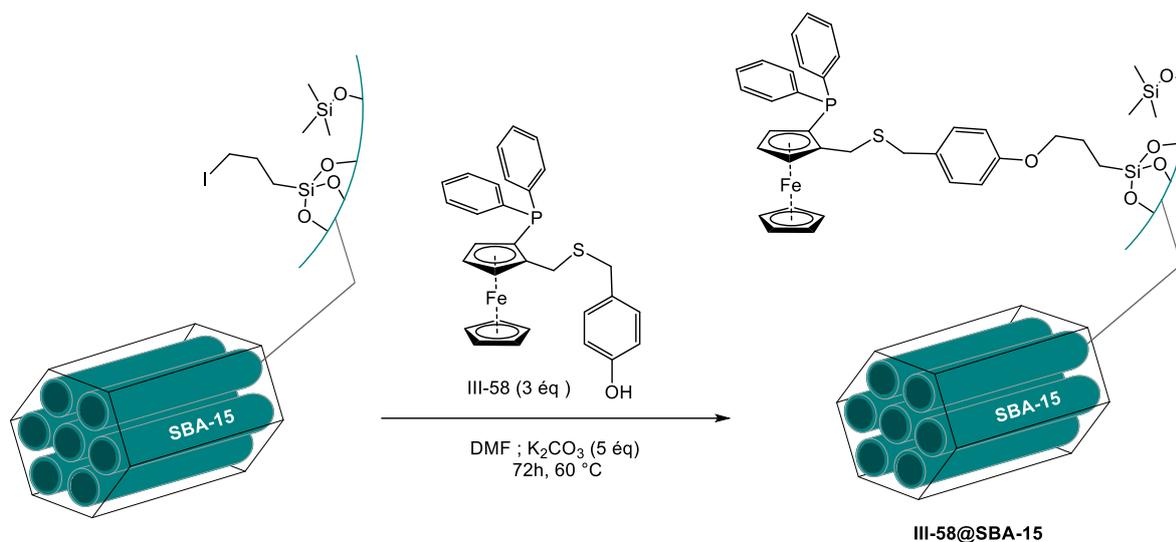


**Figure 3. 18** Schéma de préparation de matériaux organo-silices hybrides mésoporeux (a- auto-assemblage ; b- matériau condensé avec surfactant ; c- matériau condensé sans surfactant ; d- matériau passivé)

Le matériau a été caractérisé par adsorption/désorption de l'azote et RMN à l'état solide  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ . Les résultats d'analyse élémentaire de ce matériau, en considérant le pourcentage massique d'iode dans le matériau, donne un taux de greffage moyen de l'ordre de 0.233 mmol par gramme de matériau hybride  $\text{I(CH}_2)_3\text{@SBA-15}$ .

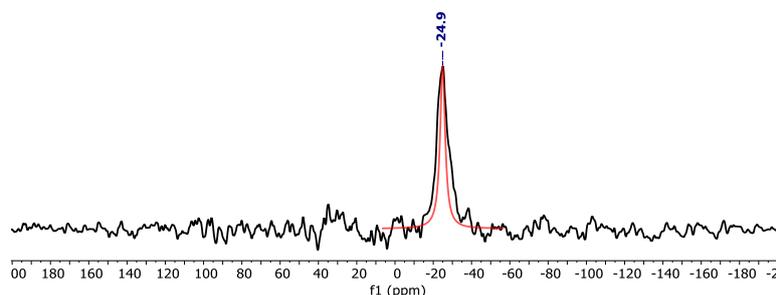
#### 4.2.2 Greffage post synthèse du ligand PS (III-58) sur $\text{I(CH}_2)_3\text{@SBA-15}$ :

Le matériau **III-58@SBA-15** est préparé par traitement du matériau  **$\text{I(CH}_2)_3\text{@SBA-15}$**  avec 3 équivalents de ligand PS **III-58** dans le DMF à  $60^\circ\text{C}$  pendant 72h (Schéma 3. 43). Le matériau filtré et séché a été entièrement caractérisé par RMN de l'état solide  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  et  $^{31}\text{P}$ .



**Schéma 3. 43** Greffage post-synthèse de III-58 sur le support I(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>@SBA-15.

Le spectre RMN <sup>31</sup>P MAS (Figure 3. 19) montre la présence d'un seul signal à -24.9 ppm correspondant à la phosphine ferrocénique, signal semblable à celui du ligand moléculaire III-58 en solution (-24,0 ppm).



**Figure 3. 19** RMN <sup>31</sup>P MAS de III-58@SBA-15

L'analyse RMN du solide <sup>13</sup>C CP-MAS est cohérente avec les résultats attendus. (Figure 3. 20) Les signaux des carbones aromatiques correspondants aux groupe PPh<sub>2</sub> sont observés dans la région 145-120 ppm. Les signaux vers 70 ppm sont attribués aux "cycles cyclopentadiényles" du ferrocène. Dans la zone de 7-35 ppm sont observés les signaux des carbones de la chaîne alkyle du ligand et de l'espaceur propyle lié à la silice.

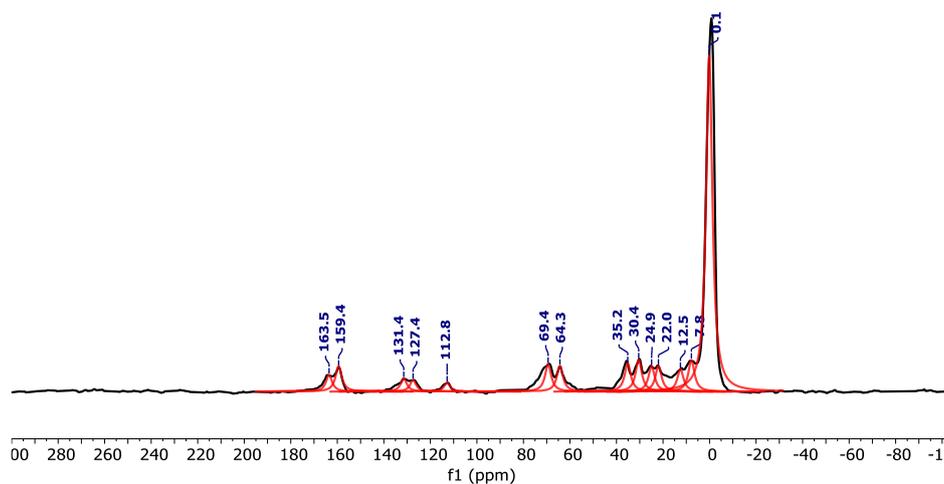


Figure 3. 20 RMN  $^{13}\text{C}$  CP MAS de III-58@SBA-15

Le spectre RMN  $^{31}\text{Si}$  CP-MAS (Figure 3. 21) présente les signaux des groupements  $\text{Q}_n$  dans la région -90 et -110 ppm et des groupement  $\text{T}_n$  (siliciums lié aux silanols de la surface) à -50 et -70 ppm ainsi que les signaux caractéristique des groupement trimethylsilyles vers 11 ppm.

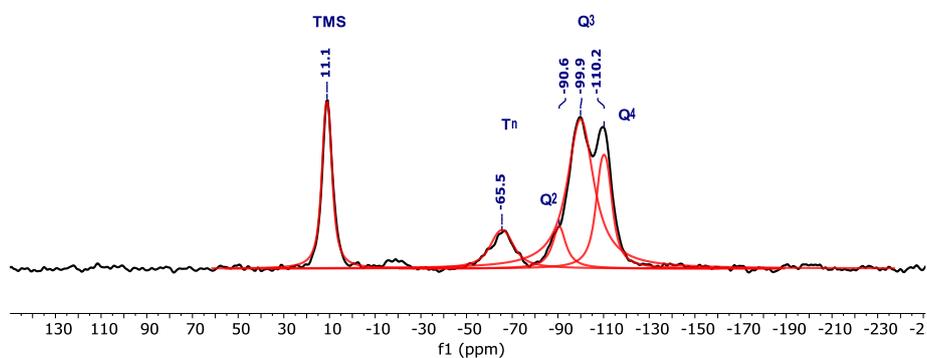


Figure 3. 21 RMN  $^{29}\text{Si}$  CP MAS de III-58@SBA-15

Les résultats de l'analyse élémentaire de ce matériau par ICP, en considérant les concentrations en phosphore et en fer, donnent un taux de greffage moyen de l'ordre de 0.012 et 0.014 mmol/g respectivement. Cela correspond, a un taux de greffage de l'ordre de 6% comparativement au nombre de fonctions iodopropyles accessibles.

## 5 Conclusion et perspectives

Au cours de ce travail, nous avons réalisé la synthèse de nouveaux ligand P,S ferrocéniques fonctionnalisées. Nous avons évalué leur efficacité en catalyse homogène d'hydrogénation asymétrique de l'acétophénone (substrat modèle) et démontré une meilleure activité avec l'utilisation du complexe plutôt que lors de sa formation *in-situ*. Nous avons également observé que l'addition de quantités croissantes de base (NaOMe) augmentait l'activité sans dégrader l'énantiosélectivité du système catalytique et que l'excès énantiomérique restait constant au cours de la réaction.

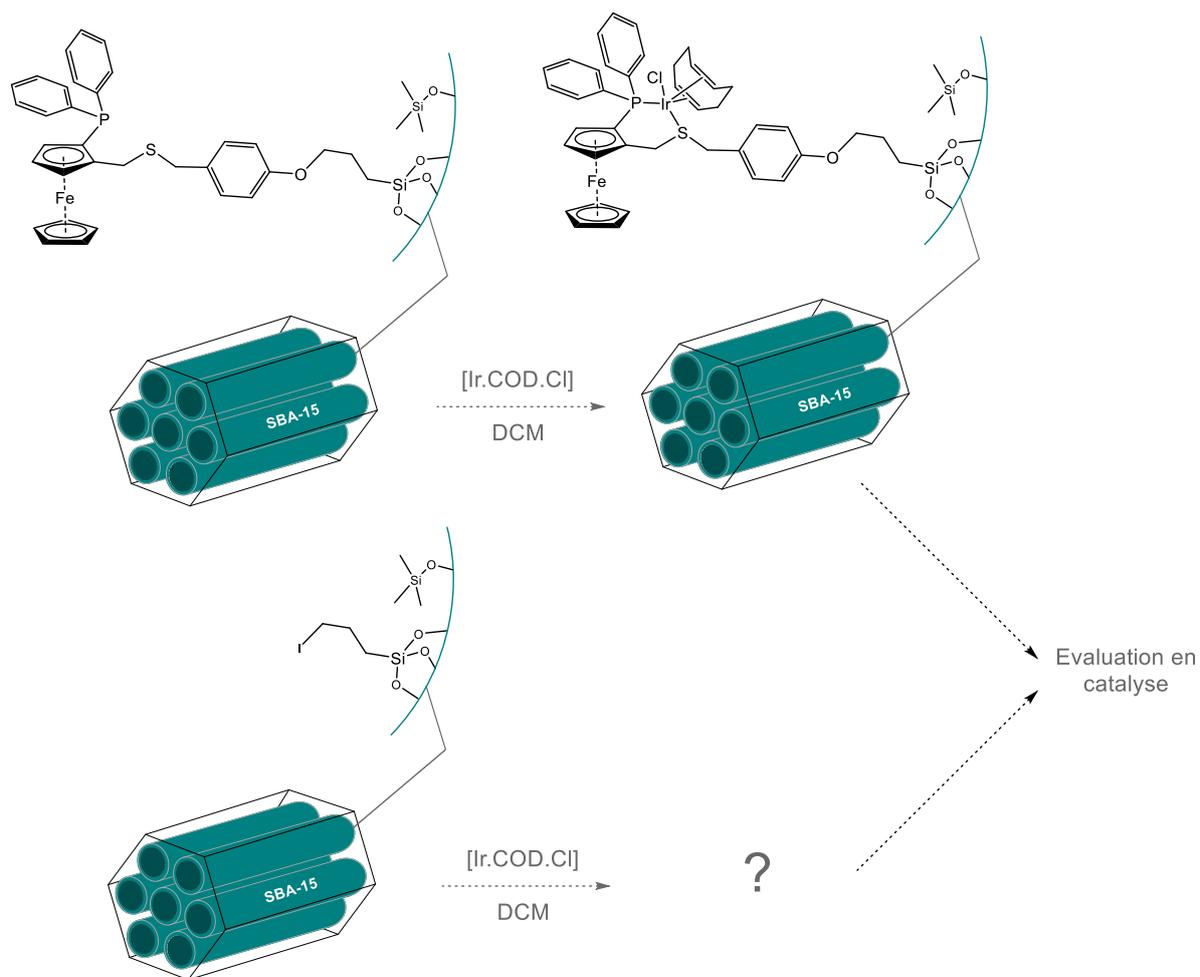
L'essai de greffage post synthèse du complexe d'iridium a ligand PS ferrocénique (**III-57**) sur le support SBA-15 a révélé l'instabilité de ce dernier (conditions de greffage trop dures, interaction avec la surface, les silanols libre...). En revanche la pré-fonctionnalisation, homogène sur des sites isolées, du support SBA-15 par des groupements iodopropyles suivie d'une passivation des silanols libres a permis un greffage propre du ligand PS sur le support I(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>@SBA-15.

Avant de procéder à l'évaluation catalytique de ce matériau dans l'hydrogénation asymétrique de l'acétophénone, un travail sur le contrôle de la coordination du métal par le ligand greffé reste à faire. Nous devons nous assurer notamment de la présence d'un seul complexe. Pour cela nous envisageons de :

- réaliser la coordination de l'iridium sur le ligand greffé en utilisant les mêmes conditions de coordination en phase homogène ([Ir(COD)Cl]<sub>2</sub>/DCM). Le matériau ainsi formé sera entièrement caractérisé par RMN du solide et analyse élémentaire. La RMN du Phosphore sera la sonde critique pour garantir la formation d'un seul complexe.

- évaluer le matériau en catalyse d'hydrogénation asymétrique afin d'établir une comparaison, notamment sur la sélectivité, avec le complexe moléculaire en phase homogène pour mesurer l'influence du support (Schéma 3. 44).

- contrôler la physisorption éventuelle du précurseur d'iridium sur une silice passivée (tel que le support I(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>@SBA-15 par exemple), afin de disposer d'une référence et évaluer le matériau résultant en catalyse d'hydrogénation asymétrique d'acétophénone (Schéma 3. 44).



**Schéma 3. 44** perspectives envisagées pour la poursuite du projet

Si ces essais préliminaires sont satisfaisants, il sera intéressant de procéder à l'évaluation de la stabilité de l'espèce catalytique au travers des essais de recyclages et de tests de lixiviation.

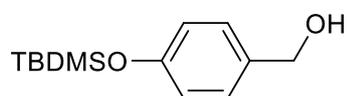
## 6 Partie expérimentale

### 6.1 Considérations général

Toutes les manipulations ont été effectuées sous une atmosphère inerte d'argon sec en utilisant les techniques de ligne à vide et de tube de Schlenk. Les solvants pour les synthèses ont été séchés et dégazés par les méthodes standards avant utilisation. Les spectres RMN 1D et 2D ont été enregistrés avec un spectromètre Bruker Avance 400 300. Les déplacements chimiques  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$  ( $\delta$ ) sont donnés en ppm (le pic résiduel de solvant deutéré a été utilisé comme référence). Les pics sont étiquetés comme singulet (s), doublet (d), triplet (t), multiplet (m) et large (br). Les spectres MS ont été enregistrés sur un instrument Waters Xevo G2 Q TOF. L'analyse GC-MS de l'espace de tête a été réalisée sur un thermo Scientific trace 1300 GC avec une colonne TG-5SilMS (30 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu\text{m}$ ) et un détecteur TSQ 8000 Evo MS-MS. Les produits chimiques commerciaux ont été achetés chez Acros, Aldrich, Alfa Aesar ou Fluka et utilisés tels quels.

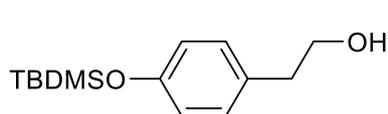
### 6.2 Synthèse et caractérisations

**Procédure générale pour la préparation d'éthers silyliques à partir des alcools correspondants :** A une solution de l'alcool (1,00 mmol, 1 éq) dans du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  ou DMF sec (3 mL) (la solubilisation totale de l'alcool est essentielle pour une sélectivité maximale dans le cas où la molécule contient deux fonctions hydroxyle), sous agitation, de l'imidazole (2,00 mmol, 2 éq) et du chlorure de trialkylsilyle (1,10 mmol, 1,1 éq) sont ajoutés. Après la disparition du produit de départ sur la CCM, de la saumure est ajouté dans le mélange réactionnel. La phase organique a été lavée avec de la saumure (2.0 mL) deux fois, séparée, séchée sur  $\text{MgSO}_4$ , filtrée et concentrée. Le résidu résultant est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice avec le solvant d'élution indiqué.



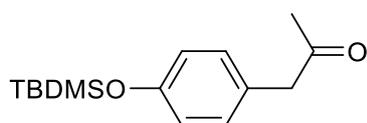
**Synthèse de (4-((tert-butyldimethylsilyloxy)phenyl)methanol (III-3) :** Le résidu résultant est purifié par chromatographie sur

colonne sur gel de silice avec l'Hexane / Acétate d'éthyle: 80 / 20. Rendement 80%. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 7.22 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.51 (s, 1H), 4.73 (s, 2H), 1.00 (s, 9H), 0.17 (s, 6H).



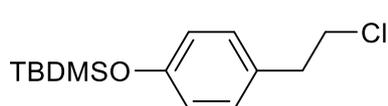
**Synthèse de 2-(4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)ethan-1-ol (III-3)** : Le résidu résultant est purifié par chromatographie sur colonne sur gel

de silice avec l'Hexane / Ethyl Acetate: 80 / 20. Rendement 78%. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 7.09 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.80 (s, 1H), 3.79 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.78 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 0.90 (s, 9H), 0.02 (s, 6H). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (101 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 153.94 (C<sub>q</sub> Ar), 131.25 (C<sub>q</sub> Ar), 130.27 (CH Ar), 115.11 (CH Ar), 64.86 (CH<sub>2</sub>OH), 38.66 (CH<sub>2</sub>), 25.97 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.39 (C), -5.36 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).



**Synthèse de 1-(4-((tert-butyldimethylsilyl)oxy)phenyl)propan-2-one (III-6)** : Le résidu résultant est purifié par chromatographie sur colonne sur gel

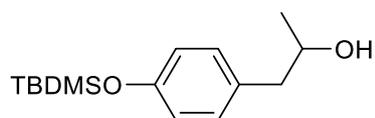
de silice avec Hexane /Acétate d'éthyle: 95 / 05.<sup>69</sup> Rendement 96%. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 7.06 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.83 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.21 (s, 6H). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (100 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 206.92 (CO), 154.76 (C<sub>q</sub> Ar), 130.35 (CH Ar), 126.97 (C<sub>q</sub> Ar), 120.33 (CH Ar), 50.30 (CH<sub>2</sub>), 29.08 (CH<sub>3</sub>), 25.67 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.19 (C), -4.43 (Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).



**Synthèse de tert-butyl(4-(2-chloroethyl)phenoxy)dimethylsilane (III-13)** : Le résidu

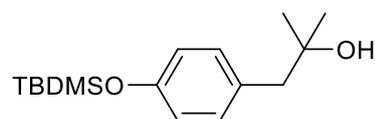
résultant est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice avec l'Hexane / Acétate d'éthyle: 95 / 05. Rendement 76 %. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 7.14 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 58.8 Hz, 2H), 3.73 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.09 (s, 9H), 0.29 (s, 6H). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (101 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 154.61 (C<sub>q</sub> Ar), 130.87 (C<sub>q</sub>

Ar), 129.81 (CH Ar), 120.16 (CH Ar), 45.17 (CH<sub>2</sub>Cl), 38.61 (CH<sub>2</sub>), 25.77 (C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.25 (C), -4.35(Si(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>).



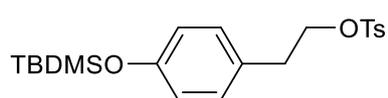
**Synthèse de 1-(4-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)phényl)propan-2-ol (III-28) :**

La cétone (1 g, 3,785 mmol, 1 éq) est introduite avec NaBH<sub>4</sub> (0,15 g, 3,785 mmol, 1 éq) dans l'éthanol (10 ml). Le mélange est agité pendant 1 h à température ambiante. La solution résultante est traitée avec de l'eau distillée (10 ml), une solution d'acide chlorhydrique (10%, 10 ml) et de l'acétate d'éthyle (10 ml). Après extraction avec de l'EtOAc, les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure trois fois, séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et ensuite concentrées sous pression réduite, le résidu résultant est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (Éluent : acétate d'éthyle / Hexane : polarité augmenté). Rendement 28%. **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 7.08 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.81 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.04 – 3.93 (m, 1H), 2.74 (dd, *J* = 13.6, 4.8 Hz, 1H), 2.63 (dd, *J* = 13.6, 7.9 Hz, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.24 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.00 (s, 9H), 0.21 (s, 6H).



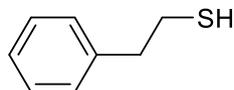
**Synthesis de 1-(4-((tert-butyl)dimethylsilyloxy)phényl)-2-méthylpropan-2-ol (III-7) :**

Sous d'argon, la 1-(4-((tert-butyl)diméthylsilyloxy)phényl)propan-2-one (2 g, 7.57 mmol, 1 éq) est introduite avec le MeMgBr (10.23 mL, 30.28 mmol, 4 éq) dans du THF sec (80 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 22 h à température ambiante avant d'ajouter un équivalent de MeMgBr (2,5 mL, 7,57 mmol). Après 2 h, le mélange est traité avec une solution aqueuse saturée de NH<sub>4</sub>Cl (40 mL). Après extraction avec Et<sub>2</sub>O, les phases organiques sont combinées puis concentrées sous pression réduite. La purification par chromatographie sur gel de silice (Eluent : Hexane / acétate d'éthyle : 10 / 2) permet d'obtenir le produit souhaité avec un rendement de 89% (1,89 g). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 7.08(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.81(d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 2.71(s, 2H), 1.23(s, 6H), 1.01(s, 9H), 0.22(s, 6H). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (101 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 154.37 (C<sub>q</sub> Ar), 131.34 (Ar), 130.37 (C<sub>q</sub> Ar), 119.78 (Ar), 70.72 (C-OH), 48.93 (CH<sub>2</sub>), 29.07 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 25.69 ((CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 18.19 (CSi), -4.41 ((CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>Si).



### Synthesis de 4-((tert-butyldimethylsilyloxy)phenethyl 4-methylbenzenesulfonate (III-10)

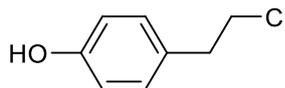
L'alcool de départ (500 mg, 1,98 mmol, 1 éq) est introduit dans le DCM (10 mL), le ClTs (378 mg, 1,98 mmol, 1 éq) est ensuite ajouté en une seule portion avant d'ajouter lentement le  $\text{NEt}_3$  (0,4 mL), le mélange est agité à température ambiante pendant 30 min (suivi par CCM jusqu'à disparition de l'alcool), le produit brut obtenu est concentré sous pression réduite et purifié par chromatographie sur gel de silice (Éluent : Pentane /  $\text{Et}_2\text{O}$  : 90 / 10) pour fournir le 4-((tert-butyldiméthylsilyloxy)-phénéthyl 4-méthylbenzènesulfonate sous forme d'une huile légèrement jaune. Rendement 99% (796 mg). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 7.72 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.32 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 7.12 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.90 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 3.78 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.78 (t,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 0.86 (s, 8H), -0.05 (s, 6H). **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $^1\text{H}$ ) (101 MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 148.03 ( $\text{C}_q$  Ar), 145.19 ( $\text{C}_q$  Ar), 138.54 ( $\text{C}_q$  Ar), 132.50 ( $\text{C}_q$  Ar), 130.29 (CH Ar), 129.70 (CH Ar), 128.55 (CH Ar), 122.01 (CH Ar), 64.03 ( $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 38.81 ( $\text{CH}_2$ ), 25.88 ( $(\text{CH}_3)_3$ ), 21.71 ( $\text{CH}_3$ ), 18.28 ( $\text{CSi}$ ), -5.47 ( $(\text{SiCH}_3)_2$ ).



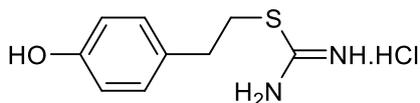
### Synthesis de 2-phenylethane-1-thiol (III-11):

Sous Argon et dans un ballon tri-cols de 500 mL, muni d'un réfrigérant, d'une ampoule à brome et d'un système d'agitation, 10 mL de THF sec et dégazé sont ajoutés à des copeaux de magnésium (416,75 mg, 17,143 mmol, 1,2 éq) dégraissés (broyés dans un mortier pendant 2 à 3 min) et séchés avant d'être placés dans le réacteur, puis le (2-chloroéthyl) benzène (2 mL, 14,28 mmol, 1 éq) est dissous dans le THF (60 mL) anhydre et dégazé est placé dans ampoule à brome. 5 mL (à 7 mL) de la solution de 2-chloroéthylbenzène dans le THF sont ajoutés lentement au magnésium sous agitation douce, puis un cristal d'iode est ajouté pour déclencher la réaction, après la disparition, le reste de la solution de 2-chloroéthylbenzène dans le THF sur le magnésium est ajouté goutte à goutte (pendant 2 h) et le mélange est agité pendant la nuit (la consommation presque complète du magnésium est observée le jour suivant). Le soufre (365 mg, 11,42 mmol, 0,8 éq), en poudre, est placé dans un ampoule à brome avec 60 mL de THF sec et dégazé, puis il est ajouté lentement pendant 3 h (à 4 h) sur le chlorure d'alkyl magnésium, un bullage d'argon est maintenu pendant l'addition du mélange de soufre dans le THF (pour maintenir le soufre en suspension dans le THF afin de faciliter son transfert dans le réacteur et assurer une vitesse d'addition lente) et l'agitation

est maintenue pendant une nuit à température ambiante puis 2 h à reflux, Rendement 75%.<sup>70</sup> **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 7.47 – 7.38 (m, 2H), 7.38 – 7.25 (m, 3H), 3.07 – 2.96 (m, 2H), 2.94 – 2.83 (m, 2H), 1.49 (t, J = 7.8 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (101 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 139.97 (C<sub>q</sub> Ar), 128.79 (CH Ar), 128.63 (CH Ar), 126.63 (CH Ar), 40.39 (CH<sub>2</sub>), 26.15 (CH<sub>2</sub>). **MS (DCI-CH<sub>3</sub>):** calculé pour C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>S ([M-H]<sup>+</sup>) 137.0. Trouvé : 137.0.

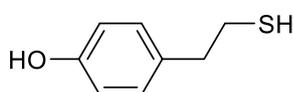


**Synthèse de 4-(2-chloroéthyl)phénol (III-12)** : Dans un tube de Schlenk, le 4-(2 hydroxyéthyl)phénol (1,1 g, 8 mmol, 1 éq), le dichlorodiphénylméthane (1,8 ml, 9,6 mmol, 1,2 éq) et le trichlorure ferrique (39 mg, 0,24 mmol, 0,03 éq) sont ajoutés dans le chloroforme (30 ml). Le mélange est agité à température ambiante pendant 2 h, le mélange est ensuite dilué avec 50 mL de chloroforme, et filtré à travers une colonne de silice. Le filtrat est concentré puis purifié par chromatographie sur colonne de gel de silice (Pentane : Et<sub>2</sub>O / 85 : 15). pour donner le 4-(2-chloroéthyl)phénol sous forme d'une huile blanche. Rendement 98% (1.22 g).<sup>71</sup> **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 7.11(d, J = 8.6 Hz, 2H), 6.82(d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.18(s, 1H), 3.6029(t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.02(t, J = 7.4 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (101 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 154.27 (C<sub>q</sub> Ar), 130.50 (C<sub>q</sub> Ar), 130.13 (Ar), 115.52 (Ar), 45.39 (CH<sub>2</sub>Cl), 38.31 (CH<sub>2</sub>). **HRMS (DCI-CH<sub>4</sub>):** calculé pour C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>OCl ([M+H]<sup>+</sup>) 157.0420. Trouvé : 157.0408.

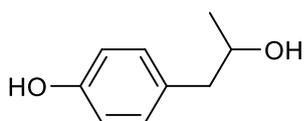


**Synthèse de 2-(4-hydroxyphényl)isothiuronium chloride (II-14)** : A une solution de thiourée (509 mg, 6,7 mmol) dans le n-Butanol (20 mL) le 4-(2-chloroéthyl)phénol (1,1 g, 7 mmol) est ajouté. Le mélange est maintenu à reflux dans un bain d'huile pendant 24h (la réaction est suivie par CCM). Le solvant est éliminé et le résidu est lavé avec l'Et<sub>2</sub>O et séché sous vide pour donner le chlorure de 2-(4-hydroxyphényl)isothiuronium sous forme d'un solide blanc. Rendement 95 % (1,47 g).<sup>72</sup> **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 298K, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** 9.40 (s, 1H), 9.36 – 9.05 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.72 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.40 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.80 (t, J = 7.5 Hz, 2H). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (101 MHz, 298K, DMSO-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** 170.47 (CN), 156.65 (C<sub>q</sub> Ar), 130.07 (Ar), 129.20 (C<sub>q</sub> Ar), 115.65 (Ar),

33.70 (CH<sub>2</sub>S), 32.12 (CH<sub>2</sub>). **HRMS (DCI-CH<sub>4</sub>):** calculé pour C<sub>7</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>OS([M-Cl]<sup>+</sup>) 197.0749. Trouvé: 197.0745.

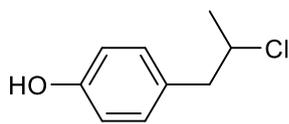


**Synthèse de 4-(2-mercaptoethyl)phenol (III-15) :** Sous atmosphère d'argon, l'hydroxyde de sodium (2 M, 15 mL), est ajouté goutte à goutte à une solution de chlorure de 2-(4-hydroxyphénéthyl)isothiuronium (652 mg, 2.69 mmol) dans 10 mL de H<sub>2</sub>O dégazé, et le mélange est agité pendant 15 min à température ambiante. Le mélange est neutralisé avec une solution d'HCl aqueux dilué (10%) et dégazé, puis extrait avec Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturées de NaCl, séchées sur N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (éluant : DCM pur) pour fournir le 4-(2-mercaptoéthyl)phénol sous forme d'une huile légèrement jaune. Rendement 91% (370 mg).<sup>73</sup> **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.97 (s, 1H), 2.92 – 2.83 (m, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 2H), 1.40 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (101 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 154.09 (C<sub>q</sub> Ar), 132.14 (C<sub>q</sub> Ar), 129.88 (Ar), 115.36 (Ar), 39.32 (CH<sub>2</sub>), 26.34 (CH<sub>2</sub>S). **HRMS (DCI-CH<sub>4</sub>):** calculated for C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>OS ([M]<sup>+</sup>) : 154.0452. Found: 154.0440.

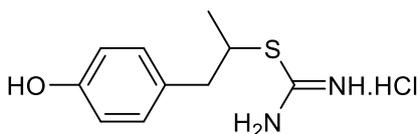


**Synthèse de 4-(2-hydroxypropyl)phenol (III-8') :** Le 1-(4-hydroxyphényl)propan-2-one (1 g ; 6,66 mmol, 1 éq) est introduite dans l'éthanol (10 mL) avec NaBH<sub>4</sub> (0,2 g ; 5,04 mmol, 0,75 éq). Le mélange est agité pendant 1 h à température ambiante. La solution résultante est traitée avec de l'eau distillée (10 mL), une solution d'acide chlorhydrique (10%, 10 mL) et après extraction avec de l'acétate d'éthyle (3 x 20 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec de la saumure trois fois (3 x 20 mL), séchées sur Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> et ensuite concentrées sous pression réduite. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (Éluant : DCM) pour donner le 4-(2-hydroxypropyl)phénol sous forme d'une huile légèrement jaune. Rendement 96% (972 mg). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 298K, Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm)** 8.13 (s, 1H), 7.05 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.59 (t, *J* = 5.2 Hz, 1H), 2.69 (dd, *J* = 13.4, 6.6 Hz, 1H), 2.56 (dd, *J* = 13.4, 6.3 Hz, 1H), 1.11 (d, *J* = 6.2 Hz,

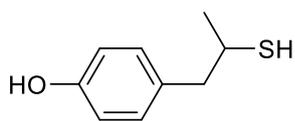
3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }** (100 MHz, 298K, Acetone- $d_6$ )  $\delta$  (ppm) 155.63 ( $\text{C}_q$  Ar), 130.29 (Ar), 130.18 ( $\text{C}_q$  Ar), 114.91 (Ar), 68.40 (CH), 44.94 ( $\text{CH}_2$ ), 22.33 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS (DCI- $\text{CH}_4$ )**: calculé pour  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{O}_2$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 153.0916. Trouvé : 153.0910.



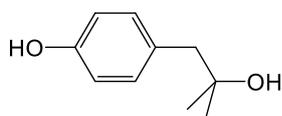
**Synthèse de 4-(2-chloropropyl)phénol (III-16)** : Dans un ballon de Schlenk, du 4-(2-hydroxyéthyl)phénol (1,5 g, 9,8 mmol, 1 éq), du dichlorodiphénylméthane (2,25 ml, 12 mmol, 1,22 éq) et le trichlorure ferrique (48 mg, 0,29 mmol) sont ajoutés dans le chloroforme (30 ml). Le mélange a été agité à température ambiante pendant 2 h, dilué avec 50 mL de chloroforme, et filtré à travers une colonne de silice. Le filtrat a été concentré et purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (Hexane : DCM / 80 : 20). pour fournir le 4-(2-chloroéthyl)phénol sous forme d'une huile blanche. Rendement 90% (1.49 g).<sup>71</sup> **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 7.11 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.83 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.21 (h,  $J = 6.7$  Hz, 1H), 3.04 (dd,  $J = 14.0, 7.1$  Hz, 1H), 2.93 (dd,  $J = 14.0, 6.7$  Hz, 1H), 1.53 (d,  $J = 6.5$  Hz, 2H). **RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 154.22 ( $\text{C}_q$  Ar), 130.64 (Ar), 130.39 ( $\text{C}_q$  Ar), 115.37 (Ar), 59.06 (CHCl), 45.77 ( $\text{CH}_2$ ), 24.60 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS (DCI- $\text{CH}_4$ )**: calculé pour  $\text{C}_9\text{H}_{12}\text{OCl}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 171.0577. Trouvé 171.0564.



**Synthèse de chlorure de 2-(1-(4-hydroxyphényl)propan-2-yl)isothiuronium (III-17)** : A une solution de thiourée (597 g, 7,84 mmol, 1 éq) dans le n-Butanol (20 mL), du 4-(2-chloropropyl)phénol (1,56 g, 8,256 mmol, 1,05 éq) est ajouté. Le mélange est maintenu à reflux dans un bain d'huile pendant une nuit. Le solvant est éliminé et le résidu est lavé avec  $\text{Et}_2\text{O}$  puis séché sous vide pour donner le chlorure de 2-(1-(4-hydroxyphényl) propan-2-yl)isothiuronium sous forme d'un solide blanc. Rendement 47% (1,3 g).<sup>72</sup> **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, 298K,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm)** 7.14 (d,  $J = 8.4$  Hz, 1H), 6.81 (d,  $J = 8.2$  Hz, 1H), 3.81 (d,  $J = 986.1$  Hz, 1H), 2.99 (dd,  $J = 14.2, 5.5$  Hz, 1H), 2.75 (dd,  $J = 14.2, 8.6$  Hz, 1H), 1.39 (d,  $J = 6.8$  Hz, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }** (101 MHz, 298K,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  (ppm) 178.72 (CN), 154.51 ( $\text{C}_q$  Ar), 131.10 (Ar), 129.86 ( $\text{C}_q$  Ar), 115.33 (Ar), 45.05 (CH), 41.58 ( $\text{CH}_2$ ), 19.95 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS (DCI- $\text{CH}_4$ )**: calculé pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OS}$  ( $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ ) 211.0905. Trouvé : 211.0897.

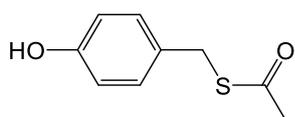


**Synthèse de 4-(2-mercaptopropyl)phenol (III-18)** : Sous atmosphère d'argon, l'hydroxyde de sodium (2 M, 15 mL), est ajouté goutte à goutte à une solution de chlorure de 2-(1-(4-hydroxyphényl)propan-2-yl)isothiuronium (1.3 g, 5.283 mmol) dans 10 mL de H<sub>2</sub>O dégazé, et le mélange est agité pendant 15 min à température ambiante, neutralisé avec l'HCl aqueux dilué (10%) et dégazé, puis extrait avec l'Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec une solution saturée de NaCl aqueuse, séchées sur N<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrées et évaporées. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (éluant : DCM pur) pour fournir le 4-(2-mercaptopropyl)phénol sous forme d'une huile légèrement jaune. Rendement 66% (860 mg).<sup>73</sup> **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 6.81(d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 5.84(s, 1H), 3.32 – 3.08(m, 1H), 2.93 – 2.62(m, 2H), 1.61(d, *J* = 5.3 Hz, 1H), 1.35(d, *J* = 6.8 Hz, 3H). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (101 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 154.03 (C<sub>q</sub> Ar), 131.72 (C<sub>q</sub> Ar), 130.49 (Ar), 115.38 (Ar), 46.44 (CH<sub>2</sub>), 37.09 (CH), 24.33 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (DCI-CH<sub>4</sub>):** calculé pour C<sub>9</sub>H<sub>12</sub>OS ([M]<sup>+</sup>) 168.0609. Trouvé: 168.0607.

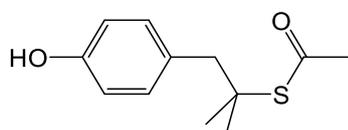


**Synthèse de 4-(2-hydroxy-2-méthylpropyl)phénol (III-21)** : Sous argon, le 1-(4-hydroxyphényl)propan-2-one (1.5 g, 10 mmol, 1 éq) est introduit avec le MeMgBr (8.56 mL, 25 mmol, 2,5 éq) dans du THF sec (80 mL). Le mélange réactionnel est agité pendant 22 h à température ambiante avant d'ajouter 0,5 équivalent de MeMgBr (1,69 mL, 5 mmol), puis l'agitation est poursuivie pendant 2 h avant traitement. Le mélange est traité avec une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl (40 mL). Après extraction avec Et<sub>2</sub>O, les phases organiques sont combinées puis concentrées sous pression réduite. Le brut est purifié par précipitation avec le pentane dans un minimum de THF pour donner le produit désiré avec un rendement de 97% (1,6 g). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 298K, Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm):** 8.11 (s, 1H), 7.07 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.22 (s, 1H), 2.66 (s, 2H), 1.15 (d, *J* = 7.1 Hz, 6H). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (100 MHz, 298K, Acetone-d<sub>6</sub>) δ (ppm):** 155.72 (Ph), 131.34 (Ph), 129.59 (Ph), 114.51 (Ph), 69.90 (C), 48.95 (CH<sub>2</sub>), 28.60 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (DCI-CH<sub>4</sub>):** calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>O<sub>2</sub> ([M+H]<sup>+</sup>) 167.1072. Trouvé : 167.1062.

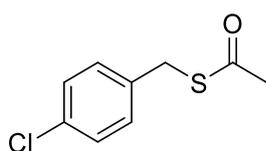
**Procédure générale pour la thioacétylation des alcools :** 0.15 éq (à 2 éq de  $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ) est ajouté à 1 équivalent d'alcool dissous dans un minimum d'acide thioacétique (ex : 300mg de  $\text{BzOH}$  dans 3mL d' $\text{AcSH}$ ), à température ambiante, après 30 min (à-3h) l'acide thioacétique est éliminé sous vide, et le produit brut est purifié par chromatographie sur gel de silice (les rendements dépendent de la concentration de  $\text{HBF}_4$  et ils sont décrits dans la partie résultats et discussions de ce chapitre).



**Synthèse de S-(4-hydroxybenzyl)éthanethioate (III-19) :** Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (éluant : 50/50 DCM/Hexane) pour donner le produit souhaité sous forme d'huile légèrement jaune. **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.16 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 6.72 – 6.16 (s, 1H), 4.09 (s, 2H), 2.37 (s, 3H). **RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (101 MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 197.38 (CO), 155.12 (Ph), 130.20 (Ph), 129.15 (Ph), 115.65 (Ph), 33.20 ( $\text{CH}_2$ ), 30.41 ( $\text{CH}_3$ ). **HRMS (DCI- $\text{CH}_4$ ):** calculé pour  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{O}_2\text{S}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 183.0480. Trouvé : 183.0487.

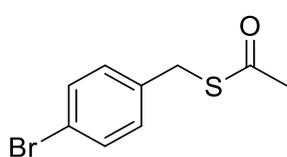


**Synthèse de S-(1-(4-hydroxyphényl)-2-méthylpropan-2-yl)éthanethioate (III-22) :** Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (éluant : DCM) pour donner le produit souhaité sous forme d'une huile légèrement jaune. **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, 298 K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 7.05 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 6.78 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H), 4.85 (s, 1H), 3.04 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.43 (s, 6H). **RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (101 MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 196.77 (CO), 149.45 (Ph), 134.91 (Ph), 131.68 (Ph), 120.88 (Ph), 51.57 ( $\text{CH}_2$ ), 45.90 (C), 31.49 ( $\text{CH}_3$ ), 27.22 (2- $\text{CH}_3$ ).

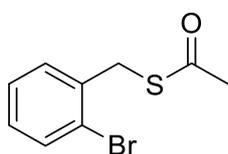


**Synthèse de S-(4-chlorobenzyl)éthanethioate (III-24) :** Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (Éluant : gradient de 0-20 % de DCM dans l'hexane). Données en accord avec les résultats publiés.<sup>74</sup> **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.25 (m, 4H, PhH), 7.18 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, PhH), 4.09 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.36 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ } (101 MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ )**

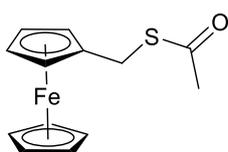
$\delta$  (ppm): 194.8 (s, CO), 136.3 (s, quat Ph), 133.1 (s, quat Ph), 130.1 (s, 2C, Ph), 128.7 (s, 2C, Ph), 32.7 (s, CH<sub>3</sub>), 30.3 (s, CH<sub>2</sub>).



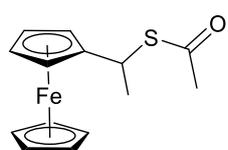
**Synthèse de S-(4-bromobenzyl) éthanethioate (III-25) :** Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (Éluent : gradient de 0-20 % de DCM dans l'hexane). Données en accord avec les résultats publiés.<sup>75</sup> **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 7.43 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, PhH), 7.18 (d, 2H,  $J = 8.4$  Hz, PhH), 4.07 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (75 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 194.8 (s, CO), 136.8 (s, quat Ph), 131.7 (s, 2C, Ph), 130.5 (s, 2C, Ph), 121.2 (s, quat Ph), 32.8 (s, CH<sub>3</sub>), 31.6 (s, CH<sub>2</sub>).



**Synthèse de S-(2-bromobenzyl) éthanethioate (III-26) :** Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (Éluent : gradient de 0-20 % de DCM dans l'hexane). Données en accord avec les résultats publiés.<sup>76</sup> **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 7.56 (m, 1H, PhH), 7.47 (m, 1H, PhH), 7.27 (m, 1H, PhH), 7.13 (m, 1H, PhH), 4.26 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.36 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (75 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 194.9 (s, CO), 137.1 (s, quat Ph), 137.1 (s, Ph), 132.8 (s, Ph), 131.2 (s, Ph), 129.7 (s, Ph), 127.6 (s, Ph), 124.5 (s, quat Ph), 34.0 (s, CH<sub>3</sub>), 30.3 (s, CH<sub>2</sub>).

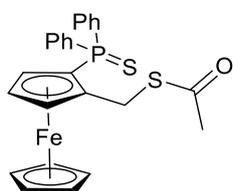


**Synthèse de méthyl ferrocène ethanethioate (III-27) :** Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (Éluent : gradient de 0-20 % d'Et<sub>2</sub>O dans l'hexane). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 4.19 (t,  $J = 1.8$  Hz, 2H, Cp\*), 4.18 (s, 5H, Cp), 4.13 (t,  $J = 1.8$  Hz, 2H, Cp\*), 3.94 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.34 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (101 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 195.51 (CO), 84.07 (Cp\*), 68.80 (Cp), 68.62 (Cp\*), 68.12 (Cp\*), 30.36 (CH<sub>2</sub>), 29.38 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (DCI-CH<sub>4</sub>):** calculé pour C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>FeOS ([M]<sup>+</sup>) 274.0115 Trouvé: 274.0102.



**Synthèse de rac-ferrocène éthanethioate d'éthyle (III-28) :** Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (Éluent : gradient de 0-20 % d'Et<sub>2</sub>O dans l'hexane). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 4.58 (q,  $J = 7.0$  Hz, 1H, -CH), 4.36 – 3.95 (m, 9H, C<sub>p</sub>-Fe-C<sub>p</sub>\*), 2.33 (s, 3H, -SC(=O)CH<sub>3</sub>), 1.69 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H, -CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (75 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm):** 195.64

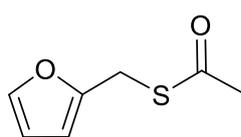
(CO), 90.11 ( ), 68.77 (Cp), 68.00 (Cp\*), 67.75 (Cp\*), 67.71 (Cp\*), 66.20 (Cp), 38.78 (CH), 30.43 (CO-CH<sub>3</sub>), 21.53 (CH<sub>3</sub>). **HRMS (DCI-CH<sub>4</sub>):** calculé pour C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>FeOS ([M]<sup>+</sup>) 288.0271 Trouvé: 288.0257.



**Synthèse de (rac)-2-diphenylthiophosphine methyl ferrocene ethanethioate (III-29) :** Le résidu est purifié par chromatographie sur

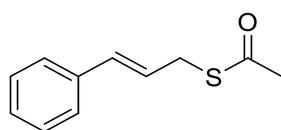
colonne sur gel de silice (éluant : gradient de 0-20 % de DCM dans l'hexane). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.86-7.79 (2H, m,

PPh<sub>2</sub>), 7.67-7.60 (2H, m, PPh<sub>2</sub>), 7.60-7.38 (6H, m, PPh<sub>2</sub>), 4.63 (1H, m, subst Cp), 4.53 (1H, d, *J* = 14.1 Hz, CH<sub>2</sub>Cp), 4.36 (5H, s, Cp), 4.34 (1H, d, *J* = 14.0 Hz, CH<sub>2</sub>Cp), 4.30 (1H, m, subst Cp), 3.76 (1H, m, subst Cp), 2.20 (s, 3H, s, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>31</sup>P RMN (162 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 41.23 (s, PPh<sub>2</sub>). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (125 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 195.64 (s, CO), 134.52 (d, *J*<sub>PC</sub> = 86.7 Hz, quat. Ph), 133.28 (d, *J*<sub>PC</sub> = 86.5 Hz, quat. Ph), 132.11 (d, *J*<sub>PC</sub> = 8.4 Hz, Ph), 132.03 (d, *J*<sub>PC</sub> = 10.7 Hz, Ph), 131.33 (d, *J*<sub>PC</sub> = 3.0 Hz, Ph), 128.24 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.4 Hz, Ph), 128.06 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.3 Hz, Ph), 89.09 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.2 Hz, quat.subst. Cp), 74.43 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.3 Hz, subst. Cp), 74.17 (d, *J*<sub>PC</sub> = 94.6 Hz, quat.subst. Cp), 73.98 (d, *J*<sub>PC</sub> = 9.2 Hz, subst. Cp), 70.94 (s, Cp), 69.36 (d, *J*<sub>PC</sub> = 10.1 Hz, subst. Cp), 30.23 (s, CH<sub>3</sub>). **HRMS (DCI-CH<sub>4</sub>):** calculé pour C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>FeOPS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 491.0322 Trouvé : 491.0344.



**Synthèse de l'éthanethioate de furane-2-ylméthyle (III-30) :** Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (Éluent : gradient de 0-20 % d'Et<sub>2</sub>O dans du pentane). Données en accord avec

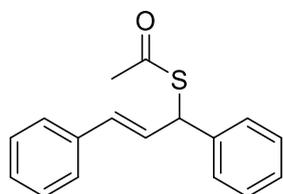
les résultats publiés.<sup>77</sup> **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.34 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, =CH-O), 6.31 (dd, *J* = 3.2, 2.0 Hz, 1H, CH), 6.23 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, CH=C), 4.17 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.37 (s, 3H, SCOCH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (101 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 194.53 (CO), 150.43 (C), 142.21 (CH-O), 110.60 (CH), 107.86 (CH), 30.34 (CH<sub>2</sub>), 25.87 (CH<sub>3</sub>).



**Synthèse de l'éthanethioate de cinnamyle (III-31) :** Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (Éluent : gradient de 0-20 % de DCM dans l'hexane). Données en accord avec

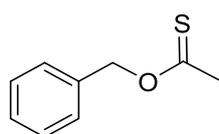
les résultats publiés.<sup>78</sup> **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.41 – 7.29 (m, 4H, Ph), 7.29 – 7.21 (m, 1H, Ph), 6.60 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, Ph-CH=), 6.20 (dt, *J* = 15.7, 7.4 Hz, 1H, =CH-), 3.74

(dd,  $J = 7.4, 1.3$  Hz, 2H,  $-\text{CH}_2\text{-S}$ ), 2.38 (s, 3H,  $-\text{SCOCH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }** (101 MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 195.20 (CO), 136.59 (C), 133.12 (Ph), 128.56 (Ph), 127.71 (CH), 126.38 (Ph), 124.42 (CH), 31.78 ( $\text{CH}_3$ ), 30.53 ( $\text{CH}_2$ ).



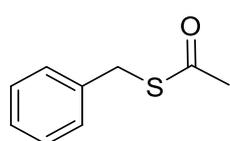
**Synthèse de (E)-(1,3-diphénylallyl) éthanethioate (III-32)** : Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (Éluent : gradient de 0-20 % de DCM dans l'hexane). Données en accord avec les résultats publiés.<sup>79</sup> **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.54

– 7.16 (m, 10H, 2 Ph), 6.65 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H, Ph-CH=), 6.50 (dd,  $J = 15.7, 7.4$  Hz, 1H, =CH-), 5.54 (d,  $J = 8.3$  Hz, 1H, CH), 2.39 (s, 3H,  $\text{SCOCH}_3$ ). **RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }** (75 MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 193.96 (CO), 140.01 (Ph), 136.57 (Ph), 131.90 (Ph), 128.80 (Ph), 128.59 (Ph), 128.49 (Ph-CH=), 128.10 (Ph), 127.82 (=CH-), 127.61 (Ph), 126.60 (Ph), 50.21 (CH), 30.53 ( $\text{CH}_3$ ).



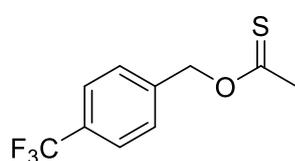
**Synthèse de l'éthanethioate de benzyle (III-33)** : Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (Éluent : Pentane). Données en accord avec les résultats publiés.<sup>80</sup> **RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.50 – 7.35 (m, 5H, -Ph), 5.50 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.67 (s, 3H,  $-\text{SCOCH}_3$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }** (75 MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 219.63 (CS), 135.05 (C), 128.66 (CH), 128.59 (CH), 128.53 (CH), 74.19 ( $\text{CH}_2$ ), 34.52 ( $\text{CH}_3$ ).



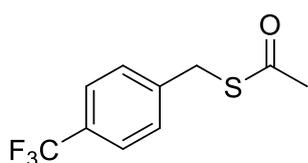
**Synthèse de l'éthanethioate de S-benzyle (III-37)** : Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (Éluent : Pentane). Données en accord avec les résultats publiés.<sup>81</sup> **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.56 – 7.01 (m, 5H, -Ph), 4.15 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 2.67 (s, 3H,  $-\text{SAc}$ ).

**RMN  $^{13}\text{C}$  { $^1\text{H}$ }** (101 MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm): 195.1 (CO), 137.61 (-Ph), 128.82 (-Ph), 128.64 (-Ph), 127.28 (-Ph), 33.47 ( $\text{CH}_2$ ), 30.3 (-Me).



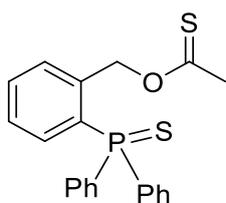
**Synthèse de O-(4-(trifluorométhyl)benzyl) éthanethioate (III-35)** : Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (Éluent : gradient de 0-20 % d' $\text{Et}_2\text{O}$  dans du Pentane). **RMN  $^1\text{H}$**

**(400 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.67 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, PhH), 7.53 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, PhH), 5.55 (s, 2H, CH<sub>2</sub>), 2.67 (s, 3H, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (125 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 219.3 (s, C=S), 139.04 (s, quat Ph), 130.6 (q, *J*<sub>FC</sub> = 32.6 Hz, Ph), 128.4 (s, quat Ph), 125.6 (q, *J*<sub>FC</sub> = 3.8 Hz, Ph), 124.0 (q, *J*<sub>FC</sub> = 272.2 Hz, CF<sub>3</sub>), 72.8 (s, CH<sub>3</sub>), 34.3 (s, CH<sub>2</sub>). **HRMS (DCI-CH<sub>4</sub>):** calculé pour C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>OF<sub>3</sub>S [M+H]<sup>+</sup> 235.0404. Trouvé 235.0398.



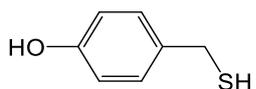
#### Synthèse de S-(4-(trifluorométhyl)benzyl) éthanethioate (III-39) :

Caractérisé à partir du spectre RMN <sup>1</sup>H et RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} de brut sans aucune purification. Les résultats correspondent aux données analytiques connues.<sup>82</sup>



#### Synthèse de O-(2-(diphénylphosphorothioyl)benzyl) éthanethioate (III-36) :

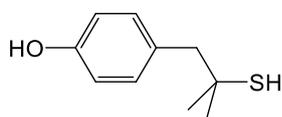
Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (Éluent : gradient de 0-20 % de DCM dans l'hexane). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 7.85-7.75 (4H, m, PhH), 7.60-7.45 (8H; m, 6H, PhH + 2H, CH<sub>2</sub>PhH)), 7.29 (1H, m, CH<sub>2</sub>PhH), 7.06 (1H, dd, *J*<sub>HH</sub> = 7.7 Hz, *J*<sub>HP</sub> = 14.7 Hz, CH<sub>2</sub>PhH), 5.77 (2H, s, CH<sub>2</sub>), 2.37 (3H, s, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>13</sup>C {<sup>1</sup>H} (125 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 218.61 (s, C=S), 139.09 (d, *J*<sub>PC</sub> = 8.4 Hz, quat. CH<sub>2</sub>Ph), 132.99 (d, *J*<sub>PC</sub> = 10.8 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 132.43 (d, *J*<sub>PC</sub> = 10.7 Hz, Ph), 132.30 (d, *J*<sub>PC</sub> = 84.3 Hz, quat. CH<sub>2</sub>Ph), 132.01 (d, *J*<sub>PC</sub> = 84.7 Hz, quat Ph), 131.91 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.7 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 131.83 (d, *J*<sub>PC</sub> = 3.1 Hz, Ph), 130.77 (d, *J*<sub>PC</sub> = 9.8 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 128.67 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.6 Hz, Ph), 127.89 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.2 Hz, CH<sub>2</sub>Ph), 71.58 (d, *J*<sub>PC</sub> = 5.9 Hz, CH<sub>2</sub>), 33.94 (s, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, 298K, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm):** 41.46 (s, PPh<sub>2</sub>). **HRMS (DCI-CH<sub>4</sub>):** calculé pour C<sub>25</sub>H<sub>24</sub>FeOPS<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> 383.0693 Trouvé 383.0702



#### Synthèse de 4-(mercaptométhyl)phenol (III-20) :

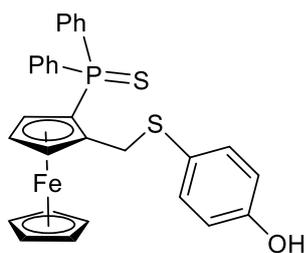
Le S-(4-hydroxybenzyl)éthanethioate (100 mg, 0.55 mmol, 1 eq) et le méthoxyde de sodium (60 mg, 1.1 mmol) ont été dissous dans du MeOH dégazé (2 mL) et agités à température ambiante. Après 1.5 h, le mélange est neutralisé successivement avec une solution saturée de NH<sub>4</sub>Cl et HCl (5 %) jusqu'à PH = 5, extrait avec Et<sub>2</sub>O (3 x 10 mL). Les

phases organiques combinées sont lavées avec des solutions saturées de NaCl, séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrée et évaporée. Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (éluant: gradient de 0-20 % d'EtOAc dans DCM) pour donner le 4-(mercaptométhyl)phénol sous forme d'une huile légèrement jaune rendement 63% (48 mg). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.21 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 3.72 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.78 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H). **RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (101 MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 154.54 (Ph), 133.35 (Ph), 129.37 (Ph), 115.55 (Ph), 28.38 ( $\text{CH}_2$ ). **HRMS (DCI- $\text{CH}_4$ ):** calculé pour  $\text{C}_7\text{H}_9\text{OS}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 141.0374. Trouvé : 141.0380.



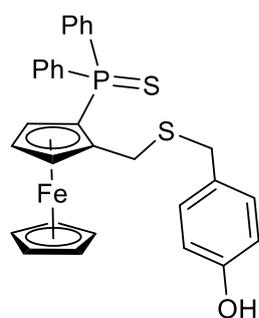
**Synthèse de 4-(2-mercapto-2-méthylpropyl)phénol (III-23) :**

Le S-(1-(4-hydroxyphényl)-2-méthylpropan-2-yl) éthanethioate (100mg, 0.55 mmol, 1éq) et le méthoxyde de sodium (60 mg , 1.1 mmol, 2éq) sont dissous dans le MeOH dégazé (2 mL) et agités à température ambiante. Après 6h, le mélange est neutralisé successivement avec une solution saturée de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  et HCl (5 %) jusqu'à PH = 5, extrait avec l' $\text{Et}_2\text{O}$  (3 x 10 mL), les phases organiques combinées sont lavées avec des solutions saturées de NaCl, séchées sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrées et évaporées. le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne sur gel de silice (Eluent : DCM) pour donner le 4-(2-mercapto-2-méthylpropyl)phénol sous forme d'une huile légèrement jaune. Rendement 67 % (48 mg). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 7.13 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 5.90 (s, 1H), 2.85 (s, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.40 (s, 6H). **RMN  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  (101 MHz, 298K,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm):** 154.16 (Ph), 132.00 (Ph), 130.26 (Ph), 114.88 (Ph), 51.53 ( $\text{CH}_2$ ), 45.20 (C), 32.34 ( $2\times\text{CH}_3$ ). **HRMS (DCI- $\text{CH}_4$ ):** calculé pour  $\text{C}_{10}\text{H}_{15}\text{OS}$  ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ ) 183.0844. Trouvé : 183.0832.

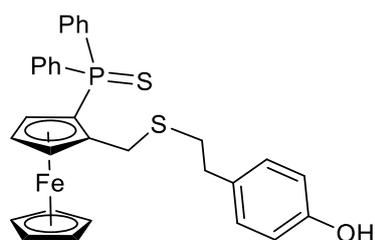


**Synthèse de III-43 :** Dans un schlenk, sous argon, sont introduits 100 mg d'alcool ferrocénique (0,23mmol) solubilisé dans 2 ml de dichlorométhane fraîchement distillé. 100 $\mu\text{l}$  d'une solution à 54% massique d'acide tétrafluoroborique dans de l'éther (0,724mmol) sont ajoutés. La solution est agitée pendant une minute sous argon puis 140 mg de 4-hydroxythiophénol (1,15mmol) sont ajoutés. La solution est à

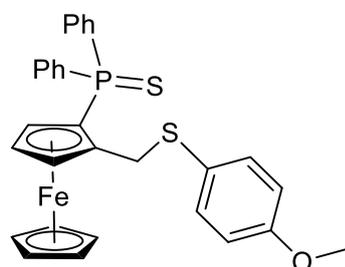
nouveau agitée pendant 5 minute puis le brut réactionnel est filtré sur silice. Après évaporation, 20 ml de solution de soude 2M sont ajoutés. La phase organique est lavée plusieurs fois avec 20 ml de solution de soude puis séchée sur sulfate de sodium. Le résidu est purifié par chromatographie éclair sur silice dans le pentane puis dans le dichlorométhane. 115 mg de thioéther **III-43** sont obtenus sous forme d'un solide jaune (Rdt: 72%). **RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 7,87-7,80 (2H, m : PPh<sub>2</sub>), 7,72-7,66 (2H, m : PPh<sub>2</sub>), 7.59 – 7.35 (6H, m : PPh<sub>2</sub>), 7.15 (2H, d(AB), *J*=8.1Hz : SPhOH), 6.72 (2H, d(AB), *J*=8.1Hz : SPhOH), 5.25 (1H, s, OH), 4.39 (3H, m : CH<sub>2</sub>S et Cp subst ), 4.35 – 4.23 (6H, m : Cp et Cp subst), 4.13 (1H, d(AB), *J* = 13.5 Hz, CH<sub>2</sub>S), 3.80 (1H, s : Cp subst). **RMN <sup>31</sup>P (121 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 41.7. **MS (DCI-CH<sub>4</sub>):** calculée pour C<sub>29</sub>H<sub>25</sub>OPS<sub>2</sub>Fe. 540.0434 trouvée 540.0423



**Synthèse de III-44 :** La procédure de synthèse de III-44 est identique à celle décrite pour la synthèse de III-43, (Rdt: 65%). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetone) δ (ppm)** 8.28 (1H, s, OH), 7.94 – 7.83 (2H, m, PPh<sub>2</sub>), 7.76 – 7.65 (2H, m, PPh<sub>2</sub>), 7.64 – 7.40 (6H, m, PPh<sub>2</sub>), 7.07 – 6.99 (2H, m : PhOH), 6.80 – 6.72 (2H, m : PhOH), 4.61 (1H, q, *J* = 1.7 Hz, Cp subst), 4.40 (1H, q, *J* = 2.4 Hz, Cp subst), 4.29 (s, 5H), 4.20 (1H, d(AB), *J* = 13.8 Hz, CH<sub>2</sub>S), 3.84 (1H, q, *J* = 2.2 Hz, Cp subst), 3.74 (1H, d(AB), *J* = 13.8 Hz, CH<sub>2</sub>S), 3.49 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph). **RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, Acetone) δ (ppm)** 40.93. **RMN <sup>13</sup>C- (101 MHz, Acetone) δ (ppm)** 156.24 (s, C<sub>Ar</sub>-OH);, 135.14 (d, *J*<sub>PC</sub> = 87.1 Hz, C<sub>q</sub> PPh<sub>2</sub>), 133.89 (d, *J*<sub>PC</sub> = 85.9 Hz, C<sub>q</sub> PPh<sub>2</sub>), 132.26 – 131.81 (m, 4CH PPh<sub>2</sub>), 131.34 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.9 Hz, 2CH PPh<sub>2</sub>), 131.20 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.9 Hz, 2CH PPh<sub>2</sub>), 130.01 (s, 2CH Ar), 129.20 (s, C<sub>q</sub> Ar), 128.15 (d, *J*<sub>PC</sub> = 5.6 Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 128.03 (d, *J*<sub>PC</sub> = 5.2 Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 115.11 (s, 2CH Ar), 90.27 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.1 Hz, C<sub>q</sub> C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 74.62 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.4 Hz, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 73.96 (d, *J*<sub>PC</sub> = 9.3 Hz, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 73.40 (d, *J*<sub>PC</sub> = 95.1 Hz, C<sub>q</sub> C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 70.79 (s, CH C<sub>p</sub><sup>B</sup>), 69.24 (d, *J*<sub>PC</sub> = 10.3 Hz, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 35.96 (s, Ar-CH<sub>2</sub>-S), 29.85 (s, C<sub>p</sub><sup>A</sup>-CH<sub>2</sub>-S). **MS (DCI-CH<sub>4</sub>):** calculée pour C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>OPS<sub>2</sub>Fe. 554.0590 trouvée 554.0583

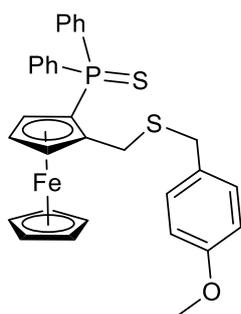


**Synthèse de III-45 :** La procédure de synthèse de III-46 est identique à celle décrite pour la synthèse de III-43, (Rdt: 81%). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Acetone)  $\delta$  (ppm)** 8.13 (1H, s, OH), 7.94 – 7.83 (2H, m, PPh<sub>2</sub>), 7.74 – 7.48 (6H, m, PPh<sub>2</sub>), 7.48 – 7.39 (2H, m, PPh<sub>2</sub>), 6.99 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz : PhOH), 6.75 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz : PhOH), 4.68 (1H, q,  $J = 1.7$  Hz, Cp subst), 4.43 (1H, q,  $J = 2.5$  Hz, Cp subst), 4.35 – 4.20 (6H, m, C<sub>p</sub>, C<sub>p</sub>-CH<sub>2</sub>-S), 3.84 (1H, q,  $J = 2.3$  Hz, Cp subst), 3.80 (1H, d,  $J = 13.6$  Hz, Cp-CH<sub>2</sub>-S), 2.73 – 2.37 (m, 4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz, Acetone)  $\delta$  (ppm)** 40.89. **RMN  $^{13}\text{C}$ - (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm)** 154.01(s, C<sub>Ar</sub>-OH), 134.59 (d,  $J_{\text{PC}} = 87.3$  Hz, C<sub>q</sub> PPh<sub>2</sub>), 133.55 (d,  $J_{\text{PC}} = 86.1$  Hz, C<sub>q</sub> PPh<sub>2</sub>), 132.86 (s, C<sub>q</sub> Ar), 132.17 (d,  $J_{\text{PC}} = 5.5$  Hz, 2CH PPh<sub>2</sub>), 132.06 (d,  $J_{\text{PC}} = 5.3$  Hz, 2CH PPh<sub>2</sub>), 131.24 (m, 2CH PPh<sub>2</sub>), 129.63 (s, 2CH Ar), 128.06 (m, 4CH PPh<sub>2</sub>), 115.22 (s, 2CH Ar), 90.04 (d,  $J_{\text{PC}} = 12.1$  Hz, C<sub>q</sub> C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 74.51 (d,  $J_{\text{PC}} = 12.6$  Hz, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 73.93 (d,  $J = 95.6$  Hz, C<sub>q</sub> C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 73.66 (d,  $J_{\text{PC}} = 9.6$  Hz, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 70.94 (s, CH C<sub>p</sub><sup>B</sup>), 69.13 (d,  $J_{\text{PC}} = 10.2$  Hz, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 35.27 (s, Ar-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S-), 34.39 (s, Ar-CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 30.44 (s, C<sub>p</sub><sup>A</sup>-CH<sub>2</sub>-S). **MS (DCI-CH<sub>4</sub>):** calculée pour C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>OPS<sub>2</sub>Fe. 568.0747 trouvée 568.0756



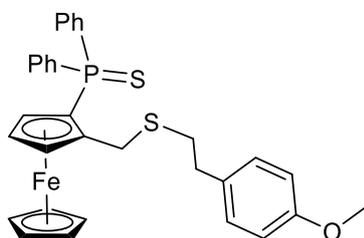
**Synthèse de III-46 :** Dans un schlenk, sous argon, sont introduits 0,74 mmol de NaH, et 200 mg de thioéther III-43 (0,370 mmol) dans 5 ml de THF anhydre. La solution est agité pendant 30 min à température ambiante (ou jusqu'à la disparition de dégagement d'H<sub>2</sub>), puis du iodométhane est ajoutés en excès (6éq). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante et la réaction est suivie par CCM. A la fin de la réaction, 5 ml d'eau sont ajoutées et le mélange est extrait par le DCM, le brut est purifié par chromatographie sur silice dans un mélange pentane/Et<sub>2</sub>O (70/30), et (III-46) est obtenus sous forme d'un solide jaune (Rdt: 80%). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Acetone)  $\delta$  (ppm)** 8.01 – 7.82 (2H, m : PPh<sub>2</sub>), 7.80 – 7.65 (2H, m : PPh<sub>2</sub>), 7.66 – 7.39 (6H, m : PPh<sub>2</sub>), 7.22 (2H, d(AB),  $J = 8.8$  Hz : SPhOMe), 6.85 (2H, d(AB),  $J = 8.8$  Hz : SPhOMe), 4.62 (1H, d,  $J = 13.4$  Hz, CH<sub>2</sub>S), 4.38 (1H, s : Cp subst), 4.35 – 4.32 (1H, s : Cp subst), 4.30 (s, Cp), 4.14 (1H, d,  $J = 13.4$  Hz, CH<sub>2</sub>S), 3.90 – 3.82 (1H, s : Cp subst), 3.78 (3H, s, OCH<sub>3</sub>). **RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz, Acétone)  $\delta$  (ppm)** 40.77. **RMN  $^{13}\text{C}$ - (101 MHz, Acetone)  $\delta$  (ppm)** 159.18 (s, C<sup>q</sup><sub>Ar</sub>-OMe), 135.09 (d,  $J_{\text{PC}} = 87.2$  Hz, C<sub>q</sub> PPh<sub>2</sub>), 133.83 (d,  $J_{\text{PC}} = 85.9$  Hz, C<sub>q</sub> PPh<sub>2</sub>), 133.64 (s, 2CH Ar), 132.08 (d,  $J_{\text{PC}} = 10.6$

Hz, 4CH PPh<sub>2</sub>), 131.35 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.9 Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 131.22 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.9 Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 130.4 (s C<sup>q</sup> Ar), 128.13 (d, *J* = 3.2 Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 128.01 (d, *J*<sub>PC</sub> = 3.0 Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 114.40 (s, 2CH Ar), 89.35 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.1 Hz, C<sub>q</sub> C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 74.55 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.3 Hz, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 74.02 (d, *J*<sub>PC</sub> = 9.3 Hz, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 73.47 (d, *J*<sub>PC</sub> = 95.0 Hz, C<sub>q</sub> C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 70.78 (s, CH C<sub>p</sub><sup>B</sup>), 69.21 (d, *J*<sub>PC</sub> = 10.3 Hz, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 54.78 (s, OCH<sub>3</sub>), 34.74 (s, C<sub>p</sub><sup>A</sup>-CH<sub>2</sub>-S).



**Synthèse de III-47 :** La procédure de synthèse de III-47 est identique à celle décrite pour la synthèse de III-46, (Rdt: 76%). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetone) δ (ppm)** 7.96 – 7.78 (2H, m, PPh<sub>2</sub>), 7.75 – 7.65 (2H, m, PPh<sub>2</sub>), 7.65 – 7.38 (6H, m, PPh<sub>2</sub>), 7.11 (2H, d(AB), *J*=8.5 Hz : PhOMe), 6.82 (2H, d(AB), *J*=8.5 Hz : PhOMe), 4.62 (1H, s : Cp subst), 4.42 (1H, s : Cp subst), 4.30 (s, Cp), 4.19 (1H, d, *J* = 13.8 Hz, CH<sub>2</sub>S), 3.85 (1H, s : Cp subst), 3.77

(3H, s, OCH<sub>3</sub>), 3.74 (1H, d, *J* = 13.8 Hz, CH<sub>2</sub>S), 3.52 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ph). **RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, Acetone) δ (ppm)** 40.88. **RMN <sup>13</sup>C- (101 MHz, Acetone) δ (ppm)** δ 158.69 (s, C<sub>Ar</sub>-OMe), 135.17 (d, *J*<sub>PC</sub> = 87.1 Hz, C<sub>q</sub> PPh<sub>2</sub>), 133.93 (d, *J*<sub>PC</sub> = 85.8 Hz, C<sub>q</sub> PPh<sub>2</sub>), 132.05 (d, *J*<sub>PC</sub> = 10.8, CH PPh<sub>2</sub>), 131.95 (d, *J*<sub>PC</sub> = 10.8, CH PPh<sub>2</sub>), 131.28 (d, *J*<sub>PC</sub> = 2.9 Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 131.16 (d, *J*<sub>PC</sub> = 3.0 Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 130.44 (s, C<sup>q</sup>Ar), 129.88 (s, CH Ar), 128.09 (d, *J*<sub>PC</sub> = 6.5 Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 127.97 (d, *J*<sub>PC</sub> = 6.3 Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 113.62 (s, CH Ar), 90.15 (d, *J*<sub>PC</sub> = 11.7 Hz, C<sub>q</sub> C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 74.56 (d, *J*<sub>PC</sub> = 12.4 Hz, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 73.87 (d, *J*<sub>PC</sub> = 9.3 Hz, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 73.48 (d, *J*<sub>PC</sub> = 95.4 Hz, C<sub>q</sub> C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 70.72 (s, CH C<sub>p</sub><sup>B</sup>), 69.14 (d, *J*<sub>PC</sub> = 10.4 Hz, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 54.61 (s, OCH<sub>3</sub>), 35.80 (s, Ar-CH<sub>2</sub>S-), 29.84 (s, C<sub>p</sub><sup>A</sup>-CH<sub>2</sub>-S).

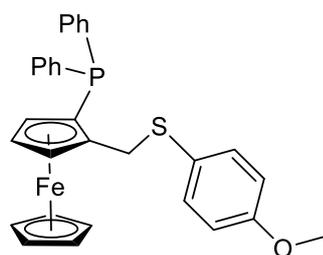


**Synthèse de III-48 :** La procédure de synthèse de III-48 est identique à celle décrite pour la synthèse de III-46, (Rdt: 85%).

**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Acetone) δ (ppm)** 7.96 – 7.81 (2H, m, PPh<sub>2</sub>), 7.77 – 7.64 (2H, m, PPh<sub>2</sub>), 7.64 – 7.49 (4H, m, PPh<sub>2</sub>), 7.48 – 7.32 (2H, m, PPh<sub>2</sub>), 7.08 (2H, d(AB), *J*=8.7 Hz : PhOMe),

6.83 (2H, d(AB), *J*=8.7 Hz : PhOMe), 4.68 (1H, q, *J* = 1.7 Hz, Cp subst), 4.44 (1H, q, *J* = 2.5 Hz, Cp subst), 4.32 (s, Cp), 4.31 (1H, d, *J* = 13.5 Hz, CH<sub>2</sub>S), 3.84 (1H, q, *J* = 2.3 Hz, Cp subst), 3.80 (1H, d, *J* = 13.6 Hz, CH<sub>2</sub>S), 3.77 (3H, s, OCH<sub>3</sub>), 2.74 – 2.38 (4H, m, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>). **RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, Acetone) δ (ppm)** 40.87. **RMN <sup>13</sup>C- (101 MHz, Acetone) δ (ppm)** 158.26 (s, C<sub>Ar</sub>-OMe), 135.16

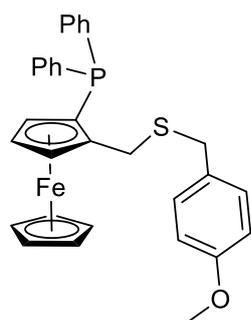
(d,  $J_{PC} = 88.8$  Hz,  $C_q$  PPh<sub>2</sub>), 133.92 (d,  $J_{PC} = 85.8$  Hz,  $C_q$  PPh<sub>2</sub>), 132.81 (s,  $C_{qAr}$ ), 132.09 (d,  $J_{PC} = 10.6$ , CH PPh<sub>2</sub>), 131.97 (d,  $J_{PC} = 10.6$ , CH PPh<sub>2</sub>), 131.29 (d,  $J_{PC} = 3.3$  Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 131.14 (d,  $J_{PC} = 3.3$  Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 128.01 (d,  $J_{PC} = 12.1$  Hz, CH PPh<sub>2</sub>), 113.65 (s, CH Ar), 90.33 (d,  $J_{PC} = 12.1$  Hz,  $C_q$  C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 74.56 (d,  $J_{PC} = 12.4$  Hz,  $C_q$  C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 74.02 (d,  $J_{PC} = 9.1$  Hz,  $C_q$  C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 73.36 (d,  $J_{PC} = 94.9$  Hz,  $C_q$  C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 70.72 (d,  $J_{PC} = 11.3$  Hz, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 69.24 (d,  $J_{PC} = 10.2$  Hz, CH C<sub>p</sub><sup>A</sup>), 54.60 (s, OCH<sub>3</sub>), 35.11 (s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 33.78 (s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>S), 29.88 (s, C<sub>p</sub><sup>A</sup>-CH<sub>2</sub>-S).



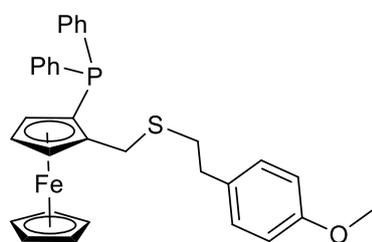
**Synthèse de III-49 :** Dans un schlenk sont introduits 100 mg de produit (P,S) (III-46), 2,5 ml (excès) de tris(diméthylamino)phosphine dans du toluène (5mL). La solution est chauffée à 100°C pendant 24 heures sous argon. Après évaporation du toluène et l'excès de

tris(diméthylamino)phosphine, le brut réactionnel est purifié par chromatographie sur silice, sous argon, dans un mélange dichlorométhane / pentane (70/30). Le produit (P,S) (III-49) est obtenu sous forme d'un solide jaune. Le rendement de cette synthèse est supérieur à 91%.

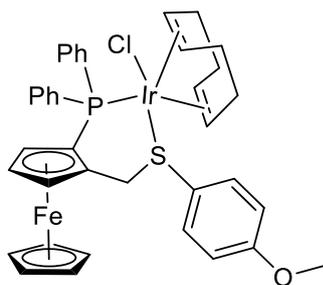
**RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 7.67 – 7.57 (2H, m, PPh<sub>2</sub>), 7.47 – 7.37 (3H, m, PPh<sub>2</sub>), 7.34 – 7.20 (7H, m, PPh<sub>2</sub>, PhOMe), 6.82 (2H, pseudo d,  $J=8.6$  Hz, PhOMe), 4.44 – 4.34 (1H, m, subst Cp), 4.34 – 4.18 (1H, m, subst Cp), 4.10 – 4.06 (2H, m, CH<sub>2</sub>), 4.03 (5H, s, Cp), 3.87 – 3.83 (1H, m, subst Cp), 3.81 (3H, s, CH<sub>3</sub>). **RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** -24.0. **RMN <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 158.92 (s, quat. PhOMe), 139.83 (d,  $J=8.8$  Hz, quat. PPh<sub>2</sub>), 137.68 (d,  $J=8.2$  Hz, quat. PPh<sub>2</sub>), 135.14 (d,  $J=21.2$  Hz, PPh<sub>2</sub>), 133.68 (s, PhOMe), 132.46 (d,  $J=17.7$  Hz, PPh<sub>2</sub>), 129.16 (s, PPh<sub>2</sub>), 128.14 (d,  $J=7.9$  Hz, PPh<sub>2</sub>), 127.93 (d,  $J=9.5$  Hz, PPh<sub>2</sub>), 127.75 (s, PPh<sub>2</sub>), 127.21 (s, quat. PhOMe), 114.36 (s, PhOMe), 90.41 (d,  $J=25.7$  Hz, quat. Cp), 75.76 (d,  $J=7.9$  Hz, quat. Cp), 71.64 (d,  $J=3.6$  Hz, subst. Cp), 71.38 (d,  $J=3.8$  Hz, subst. Cp), 69.80 (s, subst. Cp), 69.49 (s, Cp), 55.30 (s, CH<sub>3</sub>), 35.94 (d,  $J=12.1$  Hz, CpCH<sub>2</sub>S). **MS (DCI-CH<sub>4</sub>):** calculée pour C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>OP<sub>2</sub>Fe. 522.0870 trouvée 522.0878



**Synthèse de III-50 :** La procédure de synthèse de III-50 est identique à celle décrite pour la synthèse de III-49, (Rdt: 89%). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 7.65-7.57 (2H, m,  $\text{PPh}_2$ ), 7.45-7.38 (3H, m,  $\text{PPh}_2$ ), 7.30-7.19 (5H, m,  $\text{PPh}_2$ ), 7.15 (2H, pseudo d,  $J = 8.7\text{Hz}$ ,  $\text{PhOMe}$ ), 6.84 (2H, pseudo d,  $J=8.7\text{Hz}$ ,  $\text{PhOMe}$ ), 4.49 (1H, m, subst Cp), 4.32 (1H, m, subst Cp), 4.02 (5H, s, Cp), 3.85 (1H, m, subst Cp), 3.83 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ) 3.70 (1H, d (AB),  $J=13.5\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.66 (1H, d (AB),  $J=13.5\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.57, (2H, s,  $\text{CH}_2$ ). **RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** -24.0. **RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 158.51 (s, quat.  $\text{PhOMe}$ ), 140.03 (d,  $J=9.2$  Hz, quat.  $\text{PPh}_2$ ), 137.74 (d,  $J=8.4$  Hz, quat.  $\text{PPh}_2$ ), 135.20 (d,  $J=21.5$  Hz,  $\text{PPh}_2$ ), 132.45 (d,  $J=18.0$  Hz,  $\text{PPh}_2$ ), 130.36 (s, quat.  $\text{PhOMe}$ ), 129.92 (s,  $\text{PhOMe}$ ), 129.14 (s,  $\text{PPh}_2$ ), 128.14 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ ,  $\text{PPh}_2$ ), 127.96 (d,  $J=6.1$  Hz,  $\text{PPh}_2$ ), 127.77 (s,  $\text{PPh}_2$ ), 113.81 (s,  $\text{PhOMe}$ ), 90.94 (d,  $J=26.1$  Hz, quat. Cp), 75.68 (d,  $J=8.1$  Hz, quat. Cp), 71.69 (d,  $J=3.8$  Hz, subst. Cp), 71.45 (d,  $J=4.2$  Hz, subst. Cp), 69.84 (Cp), 69.43 (subst. Cp), 55.30 (s,  $\text{CH}_3$ ), 36.41 (s,  $\text{SCH}_2\text{PhOMe}$ ), 30.66 (d,  $J=11.4$  Hz,  $\text{CpCH}_2\text{S}$ ). **MS (DCI- $\text{CH}_4$ ):** calculée pour  $\text{C}_{31}\text{H}_{29}\text{OPFe}$ . 536.1026 trouvée 536.1041

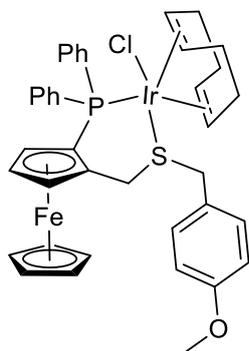


**Synthèse de III-51 :** La procédure de synthèse de III-51 est identique à celle décrite pour la synthèse de III-49, (Rdt: 94%). **RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 7.65-7.58 (2H, m,  $\text{PPh}_2$ ), 7.45-7.40 (3H, m,  $\text{PPh}_2$ ), 7.32-7.22 (3H, m,  $\text{PPh}_2$ ), 7.06 (2H, pseudo d,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $\text{PhOMe}$ ), 6.84 (2H, pseudo d,  $J=8.5\text{Hz}$ ,  $\text{PhOMe}$ ), 4.53 (1H, m, subst Cp), 4.33 (1H, m, subst Cp), 4.02 (5H, s, Cp), 3.86 (1H, m, subst Cp), 3.81 (3H, s,  $\text{CH}_3$ ) 3.79 (1H, d (AB),  $J=13\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 3.73 (1H, d (AB),  $J=13\text{Hz}$ ,  $\text{CH}_2$ ), 2.80-2.55 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ). **RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** -24.2. **RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 158.06 (s, quat.  $\text{PhOMe}$ ), 140.03 (d,  $J=8.8$  Hz, quat.  $\text{PPh}_2$ ), 137.80 (d,  $J=8.1$  Hz, quat.  $\text{PPh}_2$ ), 135.19 (d,  $J=21.5$  Hz,  $\text{PPh}_2$ ), 132.83 (s, quat.  $\text{PhOMe}$ ), 132.37 (d,  $J=17.6$  Hz,  $\text{PPh}_2$ ), 129.48 (s,  $\text{PhOMe}$ ), 129.19 (s,  $\text{PPh}_2$ ), 128.15 (d,  $J=8.1\text{Hz}$ ,  $\text{PPh}_2$ ), 127.94 (d,  $J=5.8$  Hz,  $\text{PPh}_2$ ), 127.73 (s,  $\text{PPh}_2$ ), 113.80 (s,  $\text{PhOMe}$ ), 91.10 (d,  $J=26.1$  Hz, quat Cp), 75.66 (d,  $J=8.1$  Hz, quat. Cp), 71.62 (d,  $J=3.8$  Hz, subst. Cp), 71.45 (d,  $J=4.2$  Hz, subst. Cp), 69.84 (s, Cp), 69.54 (subst. Cp), 55.28 (s,  $\text{CH}_3$ ), 35.26 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 34.32 (s,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 31.09 (d,  $J=11.5$  Hz,  $\text{CpCH}_2\text{S}$ ). **MS (DCI- $\text{CH}_4$ ):** calculée pour  $\text{C}_{32}\text{H}_{31}\text{OPFe}$ . 550.1183 trouvée 550.1186



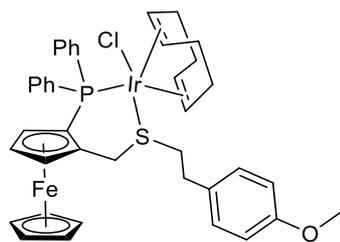
**Synthèse de complexe IrCl(COD)(P,S) (III-52) :** Dans un tube de Schlenk, sous argon, le ligand III-49 (0,155 mmol) a été dissous dans du dichlorométhane (3 mL) et du [Ir(COD)Cl]<sub>2</sub> (52 mg, 0,077 mmol) a été ajouté. Après 30 min d'agitation, l'ajout de pentane (10 mL) a donné un précipité jaune, qui a ensuite été filtré pour donner le complexe III-52 avec un rendement de 95%. **RMN <sup>1</sup>H**

**(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 8.39 – 8.03 (br s, 2H, PPh<sub>2</sub>), 7.89 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.72 – 7.50 (m, 3H, PPh<sub>2</sub>), 7.44 – 7.12 (m, 5H, PPh<sub>2</sub>), 6.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 5.06 (d (AB syst.), *J*<sub>H,H</sub> = 12.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Fc), 4.54 (br s, 1H, subst Cp), 4.30 (br s, 1H, subst Cp), 4.14 (d (AB syst.), *J*<sub>H,H</sub> = 12.2 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Fc), 4.08 (br s, 1H, subst Cp), 4.00 (s, 5H, Cp), 3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.61 – 3.36 (m, 2H, CH/COD), 3.33 – 3.10 (m, 2H, CH/COD), 2.69 – 2.55 (m, 2H, CH<sub>2</sub>/ COD), 2.31 – 1.90 (m, 4H, CH<sub>2</sub>/COD), 1.47 – 1.35 (m, 2H, CH<sub>2</sub>/COD). **RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** - 4.28. **MS (ES<sup>+</sup>):** calculée pour C<sub>38</sub>H<sub>39</sub>OPS<sup>56</sup>Fe<sup>193</sup>Ir (M<sup>+</sup> - Cl). 823.1438 trouvée 823.1443



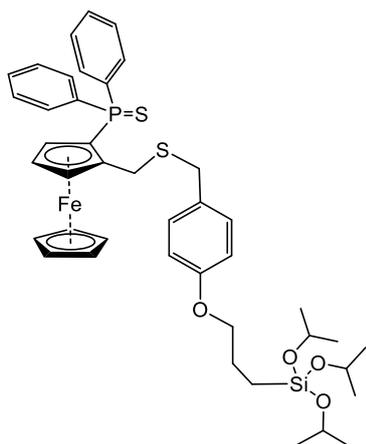
**Synthèse de III-53 :** La procédure de synthèse de III-53 est identique à celle décrite pour la synthèse de III-52, (Rdt: 91%). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 8.22 (br s, 2H, PPh<sub>2</sub>), 7.72 – 7.52 (m, 3H, PPh<sub>2</sub>), 7.34 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.30 – 7.24 (m, 3H, PPh<sub>2</sub>), 7.11 – 6.99 (m, 2H, PPh<sub>2</sub>), 6.93 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 4.55 (d (AB syst.), *J*<sub>H,H</sub> = 12.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Fc), 4.33 (br s, 1H, subst Cp), 4.20 – 4.08 (m, 1H CH<sub>2</sub>-S et 1H, subst Cp), 4.02 (d (AB syst.), *J*<sub>H,H</sub> = 13.5 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-S), 3.95 (br s, 1H, subst Cp),

3.86 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.77 (s, 5H, Cp), 3.72 – 3.63 (m, 4H, CH/COD), 3.49 (d (AB syst.), *J*<sub>H,H</sub> = 12.3 Hz, 1H, CH<sub>2</sub>-Fc), 2.79 – 2.64 (m, 2H, CH<sub>2</sub>/ COD), 2.20 – 2.06 (m, 4H, CH<sub>2</sub>/COD), 1.50 – 1.44 (m, 2H, CH<sub>2</sub>/COD). **RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** -6.69. **MS (ES<sup>+</sup>):** calculée pour C<sub>39</sub>H<sub>41</sub>OPS<sup>56</sup>Fe<sup>193</sup>Ir (M<sup>+</sup> - Cl). 837.1594 trouvée 837.1604



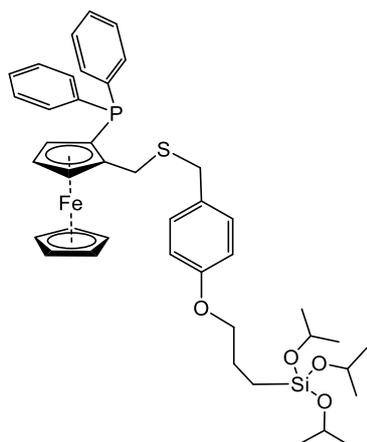
**Synthèse de III-54 :** La procédure de synthèse de III-54 est identique à celle décrite pour la synthèse de III-52, (Rdt: 91%).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 8.29 – 8.13 (m, 2H,  $\text{PPh}_2$ ), 7.70 – 7.50 (m, 3H,  $\text{PPh}_2$ ), 7.32 – 7.23 (m, 3H,  $\text{PPh}_2$ ), 7.18 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, Ar), 7.11 – 7.01 (m, 2H,  $\text{PPh}_2$ ), 6.89 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, Ar), 4.66 (d (AB syst.),  $J_{\text{H,H}} = 12.2$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-Fc}$ ), 4.50 (br s, 1H, subst Cp), 4.23 (t,  $J = 2.5$  Hz, 1H, subst Cp), 4.05 (d (AB syst.),  $J_{\text{H,H}} = 12.1$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{-Fc}$ ), 3.99 (br s, 1H, subst Cp), 3.82 (s, 5H, Cp), 3.81 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.58 – 3.45 (m, 4H,  $\text{CH}/\text{COD}$ ), 3.29 – 3.16 (m, 1H,  $\text{S-CH}_2\text{CH}_2$ ), 3.16 – 3.01 (m, 1H,  $\text{S-CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.99 – 2.86 (m, 1H,  $\text{S-CH}_2\text{CH}_2$ ), 2.72 – 2.54 (m, 2H,  $\text{CH}_2/\text{COD}$ ), 2.11 – 1.99 (m, 4H,  $\text{CH}_2/\text{COD}$ ), 1.59 – 1.38 (m, 2H,  $\text{CH}_2/\text{COD}$ ). **RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** - 6.90. **MS (ES $^+$ ):** calculée pour ( $\text{M}^+ - \text{Cl}$ )  $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{OPS}^{56}\text{Fe}^{193}\text{Ir}$ . 851.1751 trouvée 851.1761.



**Synthèse de III-55 :** A une solution de III-44 (400mg, 0.721 mmol, 1 éq.) dans le DMF (7 mL) du iodopropyltris(isopropoxy)silane (540.13 mg, 1.44 mmol, 2 éq.) et du  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (497mg, 3.605 mmol, 5 éq.) sont ajoutées et le mélange est agité pendant une nuit à température ambiante. Le brut réactionnel est ensuite purifier par chromatographie sur gel de silice (Eluent : pentane puis pentane/DCM (70/30). Rendement 87 %.

**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 7.93 – 7.76 (2H, m,  $\text{PPh}_2$ ), 7.76 – 7.57 (2H, m,  $\text{PPh}_2$ ), 7.58 – 7.34 (6H, m,  $\text{PPh}_2$ ), 7.09 (2H, d(AB),  $J=8.7\text{Hz}$  : Ar), 6.79 (2H, d(AB),  $J=8.7\text{Hz}$  : Ar), 4.61 – 4.43 (1H, m : Cp subst), 4.37 – 4.16 (9H, m, Cp, Cp subst,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.05 (1H, d,  $J = 13.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.93 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.80 (1H, q,  $J = 2.4$  Hz, Cp subst), 3.73 (1H, d,  $J = 13.7$  Hz,  $\text{CH}_2\text{S}$ ), 3.58 – 3.42 (2H, m,  $\text{ArCH}_2\text{S}$ ), 2.02 – 1.75 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 1.22 (18H, d,  $J = 6.1$  Hz,  $\text{CH}_3$ ), 0.80 – 0.59 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ). **RMN  $^{31}\text{P}$  (121 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 41.58. **RMN  $^{13}\text{C}$  ( $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$ ) (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 158.05 ( $\text{C}_q$  Ar), 134.65 ( $\text{C}_q$   $\text{PPh}_2$ ), 133.66 ( $\text{C}_q$   $\text{PPh}_2$ ), 132.13 (CH  $\text{PPh}_2$ ), 132.11 (CH  $\text{PPh}_2$ ), 131.21 (CH  $\text{PPh}_2$ ), 131.18 ( $\text{C}_q$  Ar), 130.10 (CH  $\text{PPh}_2$ ), 129.83 (CH Ar), 128.13 (CH  $\text{PPh}_2$ ), 127.98 (CH  $\text{PPh}_2$ ), 114.35 (CH Ar), 89.92 ( $\text{C}_q$   $\text{C}_p^A$ ), 74.52 (CH  $\text{C}_p^A$ ), 73.70 ( $\text{C}_q$   $\text{C}_p^A$ ), 73.62 (CH  $\text{C}_p^A$ ), 70.89 (CH  $\text{C}_p^B$ ), 70.14 (CH  $\text{C}_p^A$ ), 69.00 ( $\text{OCH}_2$ ), 64.98 ( $\text{OCH}$ ), 36.50 ( $\text{SCH}_2\text{Ar}$ ), 30.00 ( $\text{SCH}_2\text{Cp}$ ), 25.58 ( $\text{CH}_3$ ), 23.05 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 8.09 ( $\text{CH}_2\text{Si}$ ).

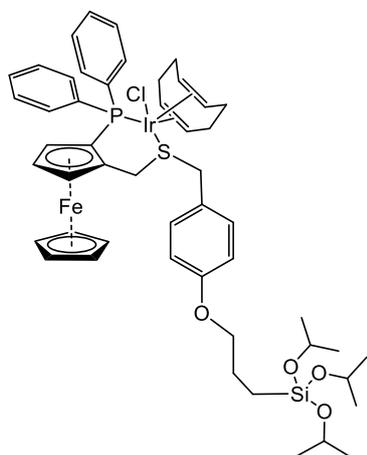


**Synthèse de III-56 :** La procédure de synthèse de III-56 est identique à celle décrite pour la synthèse de III-49, (Rdt: 91%).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 7.68 – 7.49 (2H, m,  $\text{PPh}_2$ ), 7.45 – 7.34 (3H, m,  $\text{PPh}_2$ ), 7.33 – 7.18 (5H, m,  $\text{PPh}_2$ ), 7.12 (2H, d(AB),  $J=8.5\text{Hz}$  : Ar), 6.81 (2H, d(AB),  $J=8.5\text{Hz}$  : Ar), 4.46 (1H, br s : Cp subst), 4.33 – 4.19 (4H, m : Cp subst,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.00 (5H, s, Cp), 3.95 (2H, t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.83 (1H, br s : Cp subst), 3.73 – 3.58 (2H, m :  $\text{SCH}_2\text{Cp}$ ), 3.55 (2H, s :  $\text{SCH}_2\text{Ar}$ ), 1.98 – 1.86 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 1.23 (18H, d,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 0.78 – 0.68 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ).

**RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** -24.02. **RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}, ^{31}\text{P}\}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 158.06 ( $\text{C}_q$  Ar), 139.98 ( $\text{C}_q$   $\text{PPh}_2$ ), 137.73 ( $\text{C}_q$   $\text{PPh}_2$ ), 135.14 (CH  $\text{PPh}_2$ ), 132.40 (CH  $\text{PPh}_2$ ), 130.00 ( $\text{C}_q$  Ar), 129.83 (CH Ar), 129.12 (CH  $\text{PPh}_2$ ), 128.11 (CH  $\text{PPh}_2$ ), 127.94 (CH  $\text{PPh}_2$ ), 127.73 (CH  $\text{PPh}_2$ ), 114.38 (CH Ar), 90.95 ( $\text{C}_q$   $\text{C}_p^A$ ), 75.65 ( $\text{C}_q$   $\text{C}_p^A$ ), 71.67 (CH  $\text{C}_p^B$ ), 71.41 (CH  $\text{C}_p^B$ ), 70.13 (CH  $\text{C}_p^B$ ), 69.80 (CH  $\text{C}_p^A$ ), 69.38 ( $\text{OCH}_2$ ), 64.99 ( $\text{OCH}$ ), 36.40 ( $\text{SCH}_2\text{Ar}$ ), 30.57 ( $\text{SCH}_2\text{Cp}$ ), 25.60 ( $\text{CH}_3$ ), 23.06 ( $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 8.10. ( $\text{CH}_2\text{Si}$ ).

**HRMS (DCI- $\text{CH}_4$ ):** calculée pour  $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{O}_4\text{SiPS}^{56}\text{Fe}$  ( $\text{MH}^+$ ). 769.2599 trouvée 769.2607

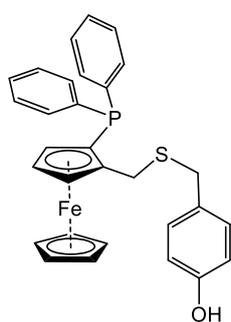


**Synthèse de III-57 :** La procédure de synthèse de III-57 est identique à celle décrite pour la synthèse de III-52, (Rdt: 73%).

**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 8.33 (br s, 2H,  $\text{PPh}_2$ ), 7.65 – 7.57 (m, 3H,  $\text{PPh}_2$ ), 7.33 – 7.28 (m, 2H, Ar), 7.25 – 7.10 (m, 3H,  $\text{PPh}_2$ ), 7.09 – 6.96 (m, 2H,  $\text{PPh}_2$ ), 6.93 (d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ , 2H, Ar), 4.78 (d (AB syst.),  $J_{\text{H,H}} = 12.1 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{-Fc}$ ), 4.32 – 4.19 (m, 3H,  $\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$ ), 4.16 – 4.05 (m, 2H, 1H : subst Cp, 1H :  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ ), 4.04 – 3.85 (m, 3H, 1H :  $\text{CH}_2\text{-Ar}$ , 2H :  $\text{OCH}_2$ ), 3.66 (s, 5H, Cp), 3.63 – 3.04 (m, 5H, 4H : CH/COD, 1H : 1H, subst Cp), 3.33 (d (AB syst.),  $J_{\text{H,H}} = 12.0 \text{ Hz}$ , 1H,  $\text{CH}_2\text{-Fc}$ ), 2.73 (m, 2H,  $\text{CH}_2/\text{COD}$ ), 2.17 – 2.01 (m, 4H,  $\text{CH}_2/\text{COD}$ ), 2.00 – 1.88 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ), 1.50 – 1.31 (m, 2H,  $\text{CH}_2/\text{COD}$ ), 1.22 (18H, d,  $J = 6.1 \text{ Hz}$ ,  $\text{CH}_3$ ), 0.81 – 0.62 (2H, m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Si}$ ).

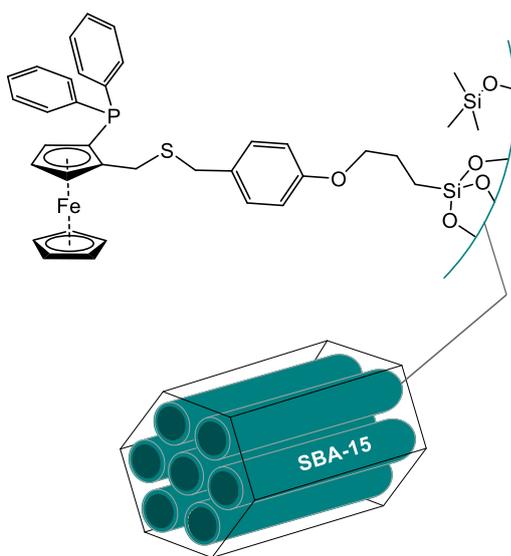
**RMN  $^{31}\text{P}$  (162 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** -9.04. **RMN  $^{13}\text{C}$   $\{^1\text{H}\}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm)** 158.85 (s,  $\text{C}_q$  Ar), 135.57 (d,  $J_{\text{C,P}}=13.2 \text{ Hz}$ , Ar), 135.27 (d,  $J_{\text{C,P}}=41.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_q$   $\text{PPh}_2$ ), 133.95 (d,  $J_{\text{C,P}}=51.8 \text{ Hz}$ ,  $\text{C}_q$   $\text{PPh}_2$ ), 131.72 (d,  $J_{\text{C,P}}=8.7 \text{ Hz}$ , CH  $\text{PPh}_2$ ), 130.74 (s, CH Ar), 130.53 (s, CH  $\text{PPh}_2$ ), 128.75 (s,

CH PPh<sub>2</sub>), 127.75 (d, *J*<sub>PC</sub> = 10.4 Hz, s, CH PPh<sub>2</sub>), 127.10 (d, *J*<sub>PC</sub> = 8.8 Hz, s, CH PPh<sub>2</sub>), 126.69 (s, C<sub>q</sub> Ar), 114.82 (s, CH Ar), 87.93 (d, *J*<sub>CP</sub>=18.7 Hz, C<sub>q</sub> C<sup>A</sup><sub>p</sub>), 72.57 (d, *J*<sub>CP</sub>=7.0 Hz, CH C<sup>A</sup><sub>p</sub>), 72.38 (s, CH C<sup>A</sup><sub>q</sub>), 70.74 (d, *J*<sub>CP</sub>=44.6 Hz, C<sup>A</sup><sub>q</sub> Cp), 70.47 (s, C<sup>B</sup><sub>p</sub>), 70.19 (s, OCH<sub>2</sub>), 68.72 (d, *J*<sub>CP</sub>=4.7 Hz, CH C<sub>p</sub>), 66.10 (s, CH/COD), 65.01 (OCH), 63.35 (d, CH/COD, *J*<sub>CP</sub>= 14.7 Hz), 39.80 (d, *J*<sub>PC</sub> = 5.8 Hz, SCH<sub>2</sub>Ar), 36.57 (d, *J*<sub>PC</sub> = 4.8 Hz, CH<sub>2</sub>/COD), 30.93 (s, CH<sub>2</sub>-Cp), 28.26 (s, CH<sub>2</sub>/COD), 25.59 (s, CH<sub>3</sub>), 23.05 (s, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Si), 8.12 (s, CH<sub>2</sub>Si). **MS (ES<sup>+</sup>):** calculée pour (M<sup>+</sup> - Cl) C<sub>50</sub>H<sub>65</sub>O<sub>4</sub>SiPS<sup>56</sup>Fe<sup>193</sup>Ir. 1069.3089 trouvée 1069.3088



**Synthèse de III-58 :** La procédure de synthèse de III-58 est identique à celle décrite pour la synthèse de III-49, (Rdt: 74%). **RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** 7.73 – 7.48 (2H, m, PPh<sub>2</sub>), 7.46 – 7.34 (3H, m, PPh<sub>2</sub>), 7.32 – 7.16 (5H, m, PPh<sub>2</sub>), 7.07 (2H, pseudo d, *J*=8.6Hz, PhOH), 6.74 (2H, pseudo d, *J*=8.6Hz, PhOH), 4.88 (1H, s, OH), 4.48 – 4.42 (1H, m, subst Cp), 4.30 (1H, t, *J* = 2.4 Hz, subst Cp), 3.99 (5H, s, C<sub>p</sub>), 3.85 – 3.80 (1H, m, subst

Cp), 3.73 – 3.58 (1H, m, SCH<sub>2</sub>Cp), 3.53 (2H, s, CH<sub>2</sub>Ar). **RMN <sup>31</sup>P (162 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm)** - 24.04.



III-58@SBA-15

**Synthèse de III-58@SBA-15 :** 500 mg du matériau I.Pr@SBA-15 (0.116 mmol de (CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>I, 1 éq.) est mis en suspension dans une solution du ligand PS III-58 (180 mg, 348 μmol, 3 éq.) dans le DMF (10 mL). K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (80mg, 0.580 mmol, 5 éq.) est ensuite ajouté en une seule portion, puis le mélange est agité pendant trois jours à 60°C. A la fin de la réaction le solide est filtré puis lavé avec un large excès d'acétone (200 mL), du DCM (200 mL) et de l'éther diéthylique (150 mL), puis séché sous vide à température ambiante pendant 8h. Le solide a été

caractérisé par RMN  $^1\text{H}$  MAS,  $^{29}\text{Si}$  MAS,  $^{13}\text{C}$  CP MAS et  $^{31}\text{P}$  MAS , Analyse élémentaire de P et Fe (par l'ICP-AES après une minéralisation de la surface du matériau à l'eau régale pur pendant 48h) (caractérisations précédemment abordés dans le chapitre).

**Procédure générale pour l'hydrogénation asymétrique :** Dans une boîte à gants, une solution de  $6,4 \cdot 10^{-3}$  mmol de catalyseur,  $3,2 \cdot 10^{-2}$  mmol de MeONa (5 équiv.) et 3,2 mmol d'acétophénone (500 équiv.) dans 2 mL d'isoprpanol est transférée dans un pilulier en verre de 8mL qui est ensuite placée dans un autoclave en acier inoxydable. Le réacteur est mis sous pression de  $\text{H}_2$  (30 bar). Le mélange est agité pendant la durée souhaitée à une température contrôlée ( $28^\circ\text{C}$ ). La réaction est arrêtée par relâchement de pression suivie d'une filtration sur une colonne de gel de silice avec le DCM, la solution est finalement analysée par GC chirale.

## 7 Références

- (1) Kealy, T. J.; Pauson, P. L. *Nature* **1951**, *168* (4285), 1039–1040.
- (2) Breuer, M.; Ditrich, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Keßeler, M.; Stürmer, R.; Zelinski, T. *Angewandte Chemie* **2004**, *116* (7), 806–843.
- (3) Breuer, M.; Ditrich, K.; Habicher, T.; Hauer, B.; Keßeler, M.; Stürmer, R.; Zelinski, T. *Angewandte Chemie International Edition* **2004**, *43* (7), 788–824.
- (4) Blaser, H.-U. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2002**, *344* (1), 17–31.
- (5) Blaser, H.-U.; Brieden, W.; Pugin, B.; Spindler, F.; Studer, M.; Togni, A. *Topics in Catalysis* **2002**, *19* (1), 3–16.
- (6) G. P. Sollot, J. L. Snead, S. Portnoy, W. R. Peterson, Jr., H. E. Mertwoy,. *Chem. Abstr.* 1965, p 18147b.
- (7) K.-S. Gan, T. S. A. Hor in *Ferrocenes. Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Materials Science* (Eds.: A. Togni, T. Hayashi), VCH, Weinheim, 1995, Pp. 3 – 104.
- (8) T. J. Colacot, *Platinum Met. Rev.* 2001, *45*, 22 – 30.
- (9) Siemeling, U.; Auch, T.-C. *Chemical Society Reviews* **2005**, *34* (7), 584–594.
- (10) T. Hayashi, K. Yamamoto, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.* 1974, 4405 – 4408.
- (11) T. Hayashi, N. Kawamura, and Y. Ito. *J. Am. Chem. Soc.* 1987, *109*, 25, 7876–7878.
- (12) Gómez Arrayás, R.; Adrio, J.; Carretero, J. C. *Angewandte Chemie International Edition* **2006**, *45* (46), 7674–7715.
- (13) Boaz, N. W.; Debenham, S. D.; Mackenzie, E. B.; Large, S. E. *Org. Lett.* **2002**, *4* (14), 2421–2424.
- (14) Togni, A. *CHIMIA International Journal for Chemistry* **1996**, *50* (3), 86–93.
- (15) Blaser, H.-U.; Brieden, W.; Pugin, B.; Spindler, F.; Studer, M.; Togni, A. *Topics in Catalysis* **2002**, *19* (1), 3–16.
- (16) Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert, H.; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116* (9), 4062–4066.
- (17) Spindler, F.; Blaser, H.-U. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2001**, *343* (1), 68–70.
- (18) Blaser\*, H.-U.; Buser, H.-P.; Häusel, R.; Jalett, H.-P.; Spindler\*, F. *Journal of Organometallic Chemistry* **2001**, *621* (1), 34–38.
- (19) Calvin, J. R.; Frederick, M. O.; Laird, D. L. T.; Remacle, J. R.; May, S. A. *Org. Lett.* **2012**, *14* (4), 1038–1041.
- (20) Yoshikawa, N.; Tan, L.; McWilliams, J. C.; Ramasamy, D.; Sheppard, R. *Org. Lett.* **2010**, *12* (2), 276–279.
- (21) Nie, H.; Zhu, Y.; Hu, X.; Wei, Z.; Yao, L.; Zhou, G.; Wang, P.; Jiang, R.; Zhang, S. *Org. Lett.* **2019**, *21* (21), 8641–8645.
- (22) Abbas, Z.; Hu, X.-H.; Ali, A.; Xu, Y.-W.; Hu, X.-P. *Tetrahedron Letters* **2020**, *61* (20), 151860.
- (23) Ireland, T.; Grossheimann, G.; Wieser-Jeunesse, C.; Knochel, P. *Angewandte Chemie International Edition* **1999**, *38* (21), 3212–3215.
- (24) Ireland, T.; Tappe, K.; Grossheimann, G.; Knochel, P. *Chemistry – A European Journal* **2002**, *8* (4), 843–852.
- (25) Cheemala, M. N.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2007**, *9* (16), 3089–3092.
- (26) Richards, C. J.; Hibbs, D. E.; Hursthouse, M. B. *Tetrahedron Letters* **1995**, *36* (21), 3745–3748.
- (27) Sammakia, T.; Latham, H. A.; Schaad, D. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60* (1), 10–11.

- (28) Nishibayashi, Y.; Segawa, K.; Ohe, K.; Uemura, S. *Organometallics* **1995**, *14* (12), 5486–5487.
- (29) Lu, S.-M.; Han, X.-W.; Zhou, Y.-G. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, *346* (8), 909–912.
- (30) Fürstner, A.; Bindl, M.; Jean, L. *Angewandte Chemie* **2007**, *119* (48), 9435–9438.
- (31) Oppolzer, W.; Darcel, C.; Rochet, P.; Rosset, S.; De Brabander, J. *Helvetica Chimica Acta* **1997**, *80* (5), 1319–1337.
- (32) Evans, D. A.; Ennis, M. D.; Mathre, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104* (6), 1737–1739.
- (33) Naud, F.; Malan, C.; Spindler, F.; Rüggeberg, C.; Schmidt, A. T.; Blaser, H.-U. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2006**, *348* (1–2), 47–50.
- (34) Lu, W.-J.; Hou, X.-L. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2009**, *351* (9), 1224–1228.
- (35) Lu, S.-M.; Han, X.-W.; Zhou, Y.-G. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2004**, *346* (8), 909–912.
- (36) Zirakzadeh, A.; Schuecker, R.; Gorgas, N.; Mereiter, K.; Spindler, F.; Weissensteiner, W. *Organometallics* **2012**, *31* (11), 4241–4250.
- (37) Schuecker, R.; Zirakzadeh, A.; Mereiter, K.; Spindler, F.; Weissensteiner, W. *Organometallics* **2011**, *30* (17), 4711–4719.
- (38) Cheung, H. Y.; Yu, W. Y.; Au-Yeung, T. T. L.; Zhou, Z.; Chan, A. S. C. *Advanced Synthesis and Catalysis* **2009**, *351* (9), 1412–1422.
- (39) Margalef, J.; Pàmies, O.; A. Pericàs, M.; Diéguez, M. *Chemical Communications* **2020**, *56* (74), 10795–10808.
- (40) Malacea, R.; Routaboul, L.; Manoury, E.; Daran, J.-C.; Poli, R. *Journal of Organometallic Chemistry* **2008**, *693* (8), 1469–1477.
- (41) Malacea, R.; Manoury, E.; Routaboul, L.; Daran, J.-C.; Poli, R.; Dunne, J. P.; Withwood, A. C.; Godard, C.; Duckett, S. B. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2006**, *2006* (9), 1803–1816.
- (42) Malacea, R.; Daran, J.-C.; B. Duckett, S.; P. Dunne, J.; Godard, C.; Manoury, E.; Poli, R.; C. Whitwood, A. *Dalton Transactions* **2006**, *0* (27), 3350–3359.
- (43) Le Roux, E.; Malacea, R.; Manoury, E.; Poli, R.; Gonsalvi, L.; Peruzzini, M. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, *349* (3), 309–313.
- (44) Routaboul, L.; Vincendeau, S.; Daran, J.-C.; Manoury, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16* (16), 2685–2690.
- (45) Biosca, M.; Coll, M.; Lagarde, F.; Brémond, E.; Routaboul, L.; Manoury, E.; Pàmies, O.; Poli, R.; Diéguez, M. *Tetrahedron* **2016**, *72* (21), 2623–2631.
- (46) Hellmann, G.; Hack, A.; Thiemermann, E.; Luche, O.; Raabe, G.; Gais, H.-J. *Chemistry – A European Journal* **2013**, *19* (12), 3869–3897.
- (47) Snow, A. W.; Foos, E. E. *Synthesis* **2003**, *2003* (4), 509–512.
- (48) Ahn, C.; Correia, R.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (6), 1751–1753.
- (49) Olivito, F.; Costanzo, P.; Gioia, M. L. D.; Nardi, M.; M, O.; Procopio, A. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2018**, *16* (41), 7753–7759.
- (50) Weckerle, B.; Schreier, P.; Humpf, H.-U. *J. Org. Chem.* **2001**, *66* (24), 8160–8164.
- (51) Tewari, N.; Nizar, H.; Mane, A.; George, V.; Prasad, M. *Synthetic Communications* **2006**, *36* (13), 1911–1914.
- (52) Hayashi, M.; Matsuura, T.; Tanaka, I.; Ohta, H.; Watanabe, Y. *Org. Lett.* **2013**, *15* (3), 628–631.
- (53) Lee, C.-H.; Lee, S.-M.; Min, B.-H.; Kim, D.-S.; Jun, C.-H. *Org. Lett.* **2018**, *20* (8), 2468–2471.

- (54) Routaboul, L.; Vincendeau, S.; Daran, J.-C.; Manoury, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16* (16), 2685–2690.
- (55) Tewari, N.; Nizar, H.; Mane, A.; George, V.; Prasad, M. *Synthetic Communications* **2006**, *36* (13), 1911–1914.
- (56) Polster, J.; Schieberle, P. *J. Agric. Food Chem.* **2017**, *65* (21), 4329–4340.
- (57) Bouchene, R.; Daran, J.-C.; Poli, R.; Deydier, E.; Bouacida, S.; Manoury, E. *Inorganica Chimica Acta* **2018**, *470*, 365–372.
- (58) Conley, R. T.; Metil, I. *Journal of Applied Polymer Science* **1963**, *7* (1), 37–52.
- (59) Choura, M.; Belgacem, N. M.; Gandini, A. *Macromolecules* **1996**, *29* (11), 3839–3850.
- (60) Le Roux, E.; Malacea, R.; Manoury, E.; Poli, R.; Gonsalvi, L.; Peruzzini, M. *Advanced Synthesis & Catalysis* **2007**, *349* (3), 309–313.
- (61) Hayes, J. M.; Deydier, E.; Ujaque, G.; Lledós, A.; Malacea-Kabbara, R.; Manoury, E.; Vincendeau, S.; Poli, R. *ACS Catal.* **2015**, *5* (7), 4368–4376.
- (62) Maishal, T. K.; Alauzun, J.; Basset, J.-M.; Copéret, C.; Corriu, R. J. P.; Jeanneau, E.; Mehdi, A.; Reyé, C.; Veyre, L.; Thieuleux, C. *Angewandte Chemie* **2008**, *120* (45), 8782–8784.
- (63) Baffert, M.; Maishal, T. K.; Mathey, L.; Copéret, C.; Thieuleux, C. *ChemSusChem* **2011**, *4* (12), 1762–1765.
- (64) Samantaray, M. K.; Alauzun, J.; Gajan, D.; Kavitate, S.; Mehdi, A.; Veyre, L.; Lelli, M.; Lesage, A.; Emsley, L.; Copéret, C.; Thieuleux, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135* (8), 3193–3199.
- (65) Renom-Carrasco, M.; Mania, P.; Sayah, R.; Veyre, L.; Occhipinti, G.; Gajan, D.; Lesage, A.; R. Jensen, V.; Thieuleux, C. *Dalton Transactions* **2019**, *48* (9), 2886–2890.
- (66) Romanenko, I.; Gajan, D.; Sayah, R.; Crozet, D.; Jeanneau, E.; Lucas, C.; Leroux, L.; Veyre, L.; Lesage, A.; Emsley, L.; Lacôte, E.; Thieuleux, C. *Angewandte Chemie* **2015**, *127* (44), 13129–13133.
- (67) Conley, M. P.; Drost, R. M.; Baffert, M.; Gajan, D.; Elsevier, C.; Franks, W. T.; Oschkinat, H.; Veyre, L.; Zagdoun, A.; Rossini, A.; Lelli, M.; Lesage, A.; Casano, G.; Ouari, O.; Tordo, P.; Emsley, L.; Copéret, C.; Thieuleux, C. *Chemistry – A European Journal* **2013**, *19* (37), 12234–12238.
- (68) Alauzun, J.; Mehdi, A.; Reyé, C.; Corriu, R. *New Journal of Chemistry* **2007**, *31* (6), 911–915.
- (69) Yeom, C.-E.; Kim, Y. J.; Lee, S. Y.; Shin, Y. J.; Kim, B. M. *Tetrahedron* **2005**, *61* (52), 12227–12237.
- (70) Wolff, R. **1957**.
- (71) Lee, C.-H.; Lee, S.-M.; Min, B.-H.; Kim, D.-S.; Jun, C.-H. *Org. Lett.* **2018**, *20* (8), 2468–2471.
- (72) Kandalintseva, N. V.; Prosenko, A. E.; Dyubchenko, O. I.; Stoyanov, E. S. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2001**, *37* (9), 1249–1252.
- (73) Chukicheva, I. Yu.; Sukrusheva, O. V.; Kutchin, A. V. *Russ J Org Chem* **2017**, *53* (4), 520–524.
- (74) Wager, K. M.; Daniels, M. H. *Org. Lett.* **2011**, *13* (15), 4052–4055.
- (75) Ryu, E. K.; Choe, Y. S.; Byun, S. S.; Lee, K.-H.; Chi, D. Y.; Choi, Y.; Kim, B.-T. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2004**, *12* (5), 859–864.
- (76) Castanheiro, T.; Schoenfelder, A.; Suffert, J.; Donnard, M.; Gulea, M. *Comptes Rendus Chimie* **2017**, *20* (6), 624–633.
- (77) Khaligh, N. G. *RSC Advances* **2013**, *3* (1), 99–110.

- (78) Huang, X.; Fulton, B.; White, K.; Bugarin, A. *Org. Lett.* **2015**, *17* (11), 2594–2597.
- (79) Divekar, S.; Safi, M.; Soufiaoui, M.; Sinou, D. *Tetrahedron* **1999**, *55* (14), 4369–4376.
- (80) Holmes, B. T.; Snow, A. W. *Tetrahedron* **2005**, *61* (52), 12339–12342.
- (81) C. Pijper, T.; Robertus, J.; R. Browne, W.; L. Feringa, B. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, *13* (1), 265–268.
- (82) Wager, K. M.; Daniels, M. H. *Org. Lett.* **2011**, *13* (15), 4052–4055.





### Conclusion générale

L'objectif de ce travail était la conception de nouveaux matériaux hybrides par le greffage des pré-catalyseurs chiraux, développés dans notre équipe et ayant démontré une bonne efficacité en catalyse asymétrique homogène, afin d'étudier l'influence du support (structure et composition) sur l'activité et la sélectivité de catalyseurs.

Dans le cas du complexe de palladium à ligand NHC/P-ferrocénique, nous avons démontré que la présence d'eau en faible quantité (dès 0.5 équivalent par rapport au bromure d'aryle) accélérât de façon significative la cinétique mais générât des nanoparticules de palladium. Cela souligne la sensibilité du catalyseur à l'eau et la nécessité absolue de contrôler le taux d'humidité dans la réaction. La fonctionnalisation du ligand pour greffage sur support solide nous a contraints à évaluer différentes voies afin de prendre en compte la sensibilité du catalyseur. Les matériaux résultant du greffage de ce dernier sur une silice de type SBA-15 ont été évalués en catalyse hétérogène. Outre la baisse d'activité attendue, nous avons malheureusement observé une baisse de l'énantiosélectivité par rapport à la réaction réalisée en conditions homogènes et la présence de sous-produits non observés en phase homogène suggérant une influence négative du support. Les taux de lixiviation en palladium restent en revanche très faible (0.84 – 0.26 %) confirmant la relative stabilité du système et notre capacité à contrôler le taux d'humidité au cours de la réaction.

Dans le cas des ligands PS, nous avons été confrontés à des difficultés synthétiques pour convertir des précurseurs alcools en dérivés thiols. Face à l'échec des protocoles couramment utilisés, nous avons mis au point une nouvelle réaction sans solvant permettant, en une seule étape et moins d'une heure, de convertir des alcools benzyliques, allyliques, ferrocéniques ou tertiaires en leur dérivé S-thioester (R-SAc) qui peuvent être considérés comme des thiols protégés. Nous avons réalisé une étude mécanistique dont la compréhension parfaite nécessiterait encore des expériences pratiques couplées à des calculs DFT. Nous avons également démontré dans cette étude que la fonctionnalisation des ligands PS par une fonction phénol n'affecte pas l'énantiosélectivité de la réaction d'hydrogénation asymétrique de l'acétophénone. L'activité du catalyseur s'est avérée extrêmement sensible à la pureté du substrat, des différents réactifs, du solvant mais également de la concentration en MeONa. L'étude cinétique de la réaction d'hydrogénation

asymétrique de l'acétophénone avec le complexe d'iridium à ligand PS montre montré que l'excès énantiomérique restait constant durant la réaction. Le greffage direct du complexe d'iridium à ligand PS ferrocénique sur le support SBA-15 a révélé l'instabilité de ce dernier. En revanche, la pré-fonctionnalisation, sur des sites isolées du support SBA-15 préalablement fonctionnalisé avec des groupements iodopropyles suivie d'une passivation des silanols libres a permis un greffage propre du ligand PS sur le support I.Pr@SBA-15. Malheureusement nous n'avons pas eu le temps de procéder à la complexation de l'iridium et aux essais en catalyse hétérogène, c'est un travail qui reste à entreprendre.



## Résumé

La prise de conscience par la société de la notion de développement durable a conduit les chimistes à repenser l'ensemble des procédés industriels au travers des douze principes de la chimie verte. Dans cette approche « verte » de la chimie, la catalyse, notamment avec les complexes des métaux de transition, occupe une place de choix : amélioration des activités (moins de consommation d'énergie), amélioration des sélectivités (moins de sous-produits), découverte de nouvelles réactions catalytiques (réactifs moins dangereux, solvants propres, économie d'atomes,...), contrôle de la stéréochimie (synthèse de médicaments, polymères)... Malheureusement, le coût parfois élevé des catalyseurs, leurs difficultés de récupération ou de recyclage sont un frein à leur utilisation industrielle.

L'hétérogénéisation de réactions de catalyse (recyclage de catalyseur, purification simplifiée des produits) et le développement de procédés en continu sont des défis majeurs répondant aux attentes sociétales (environnement) et industrielles.

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation pour greffage sur support solides de ligands bidentes de type P-S et P-NHC ferrocéniques développés dans l'équipe et ayant démontré d'excellentes activités et sélectivités en hydrogénation asymétrique (Iridium) et dans la réaction de Suzuki-Miyaura asymétrique (Palladium) respectivement. Les catalyseurs ont été évalués en catalyse homogène dans un premier temps afin d'évaluer l'influence du « bras » permettant le greffage sur l'efficacité de la réaction. Nous avons ensuite greffé les catalyseurs sur des supports solides de type silice, caractérisés les supports et étudié leur comportement en catalyse.

## Abstract

The awareness by society of the concept of sustainable development has led chemists to rethink all industrial processes through the twelve principles of green chemistry. In this "green" approach to chemistry, catalysis, in particular with transition metal complexes, occupies a key place: improvement of activities (lower energy consumption), improvement of selectivities (fewer by-products), discovery of new catalytic reactions (less dangerous reagents, clean solvents, economy of atoms, etc.), control of stereochemistry (synthesis of drugs, polymers) ... Unfortunately, the sometimes high cost of catalysts, their difficulties in recovery or recycling is a barrier to their industrial use.

The heterogenization of catalysis reactions (catalyst recycling, simplified product purification) and the development of continuous processes are major challenges that meet societal (environment) and industrial expectations.

We wish to answer it here by relying on catalysts prepared from chiral phosphine, phosphinocarbene and ferrocenic carbenes (planar and central chirality) ligands synthesized in the team and having demonstrated excellent activities and selectivities in asymmetric catalysis (hydrogenation, Suzuki -Miyaura). These ligands will be functionalized in order to allow their grafting on a solid support. The nature of the supports (spherical silica, mesoporous silica, etc.), the grafting sites (on the surface, in pores or channels) are elements that we wish to study in order to better understand the role of surface interactions and the phenomena of confinement on the activity and enantioselectivity of the supported catalysts.