



HAL
open science

Organocatalyseurs modulables par l'oxygène singulet : synthèse et activation par liaison hydrogène de l'ouverture d'époxyde intramoléculaire

Quentin Bouteille

► **To cite this version:**

Quentin Bouteille. Organocatalyseurs modulables par l'oxygène singulet : synthèse et activation par liaison hydrogène de l'ouverture d'époxyde intramoléculaire. Chimie organique. Université de Bordeaux, 2022. Français. NNT : 2022BORD0414 . tel-04633178

HAL Id: tel-04633178

<https://theses.hal.science/tel-04633178>

Submitted on 3 Jul 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 PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES
SPÉCIALITÉ CHIMIE ORGANIQUE

Par Quentin BOUTEILLE

**ORGANOCATALYSEURS MODULABLES PAR
L'OXYGÈNE SINGULET : SYNTHÈSE ET ACTIVATION
PAR LIAISON HYDROGÈNE DE L'OUVERTURE
D'ÉPOXYDE INTRAMOLÉCULAIRE**

Sous la direction de : Prof. Brigitte BIBAL et de Dr. Dario BASSANI

Soutenue le vendredi 16 décembre 2022

Membres du jury :

Yoann COQUEREL	Directeur de recherche, CNRS	Rapporteur
Matthieu SOLLOGOUB	Professeur, Sorbonne Université	Rapporteur
Yann FERRAND	Directeur de recherche, CNRS	Examineur ; Président du jury
Eléna ISHOW	Professeure, Nantes Université	Examinatrice
Brigitte BIBAL	Professeure, Université de Bordeaux	Directrice de thèse
Dario BASSANI	Directeur de recherche, CNRS	Directeur de thèse

LULU

Ich habe nie in der Welt etwas anderes scheinen wollen, als wofür man mich genommen hat. Und man hat mich nie in der Welt für etwas anderes genommen, als was ich bin.

Je n'ai jamais voulu paraître au monde autre chose que ce pourquoi on m'a prise. Et le monde ne m'a jamais prise pour autre chose que ce que je suis.

Fin de la *chanson de Lulu* (II, 1)

Alban BERG (1885 – 1935), dans *Lulu*. Opéra en un prologue et trois actes, sur un livret du compositeur.

Traduction Isabelle et Hans HILDENBRAND
© Ed. Jean-Claude Lattès, 1979.

REMERCIEMENTS SINCÈRES

Avant d'entrer dans le vif du sujet et d'explorer les arcanes de la catalyse modulable, je souhaite prendre le temps de remercier l'ensemble des personnes et organismes qui me permirent de pouvoir préparer cette thèse de doctorat.

J'ai l'intime conviction que réaliser une thèse est tout autant une aventure humaine que scientifique, et que le processus de recherche que sa construction implique permet, conjointement à l'élaboration de nouvelles connaissances dans le domaine d'étude, une découverte de soi et d'autrui tout aussi importante et formatrice. Dans cette optique j'exprimerai avec sincérité ma gratitude à ceux qui ont directement participé aux travaux présentés, tout comme à ceux dont le soutien et l'aide me permirent d'envisager d'effectuer une thèse et de mener à bien ce projet. C'est uniquement grâce à la symbiose de toutes ces contributions et de mon labeur que je suis en mesure, à présent, d'écrire ces lignes.

Direction de thèse L'aventure débuta par la confiance que Dario Bassani et Brigitte Bibal, mes directeurs de thèse, placèrent en moi lorsque je candidatai courant 2019 pour cette offre de thèse. Les échanges que nous eûmes à ce moment-là scellèrent notre collaboration et c'est grâce à leur soutien et à leur implication que je pus conduire ce projet tout au long de ces trois années. Tout d'abord, je souhaite remercier Dario pour sa franchise, ainsi que ses conseils toujours judicieux et pertinents. La porte de son bureau me fut toujours ouverte et c'est bienveillant et à l'écoute qu'il m'accueillait lorsque je le nécessitais. Ensuite, je souhaite remercier Brigitte, avec qui j'embarquai pour la majeure partie de ce périple. Si ce dernier ne fut pas de tout repos et s'avéra semé d'embûches, sa présence et sa disponibilité me permirent toujours de rebondir et de poursuivre ma progression, sans perdre de vue l'objectif que nous nous étions fixés. L'honnêteté et le respect mutuel que nous maintînmes tout au long de nombreux échanges me furent particulièrement précieux pour progresser, tant scientifiquement que personnellement. Je n'oublierai pas ces années passées en votre compagnie et vous remercie de m'avoir choisi pour construire ce projet avec vous.

Jury de thèse Je souhaite à présent remercier les membres de mon jury de thèse, qui acceptèrent d'évaluer l'aboutissement de ces années d'efforts : Yoann Coquerel, Matthieu Sollogoub, Yann Ferrand, Eléna Ishow, Brigitte Bibal et Dario Bassani. Je souhaite tout particulièrement remercier Yoann Coquerel pour sa lecture attentive de mon manuscrit, ses remarques perspicaces et constructives, ainsi que pour le temps qu'il prit afin d'effectuer un retour *a posteriori* sur les éléments perfectibles de celui-ci. Que soit également remerciée Eléna Ishow pour sa bienveillance et l'éclairage scientifique complémentaire qu'elle apporta sur les résultats présentés lors de la soutenance de thèse.

REMERCIEMENTS SINCÈRES

Soutien financier Cette thèse de doctorat n'aurait pas pu être réalisée sans le concours de l'École Doctorale des Sciences Chimiques de l'Université de Bordeaux (EDSC, ED n° 40), qui m'attribua l'une de ses bourses au mérite pour mener à bien ce projet de recherche. Je souhaite remercier cette institution pour la confiance qu'elle m'accorda en m'offrant cette possibilité et espère que les résultats obtenus sont à la hauteur de ses attentes.

Collaborateurs Ce projet de conception et d'application d'un nouveau type de catalyseur modulable fut un processus au long cours et il s'agit pour moi, à présent, de remercier l'ensemble des personnes qui ont contribué à sa réalisation. Tout d'abord, je souhaite remercier Florine Chevalier et Dorian Sonet pour leurs importantes contributions concernant la synthèse des organocatalyseurs, qu'ils réalisèrent au sein de notre équipe de recherche NEO avant mon arrivée au laboratoire. Je souhaite aussi remercier Anne Milet, Baptiste Leforestier et Pierre Girard de l'équipe SITH, au sein de l'Unité Mixte de Recherche DCM située à Grenoble (UMR CNRS / Université Grenoble Alpes 5250), pour leurs contributions concernant l'étude computationnelle du mécanisme réactionnel impliquant les organocatalyseurs modulables étudiés. Je souhaite exprimer tout particulièrement ma sincère reconnaissance à Baptiste pour sa disponibilité lors de la semaine que j'ai passée au sein de son équipe : son chaleureux accueil, ainsi que ses nombreux conseils me permirent de beaucoup progresser et de devenir plus autonome en modélisation moléculaire. Je remercie également Clotilde Davies, de l'équipe NEO, pour sa précieuse contribution à l'optimisation et à l'établissement du périmètre d'application de la nouvelle méthodologie de synthèse de dérivés triarylméthane (TRAM) que j'ai développé au début de ma thèse. Au-delà de cette contribution, je souhaite remercier Clotilde pour sa patience et le temps qu'elle prit pour m'aider dans la préparation de mes synthèses au début de mon doctorat, alors que je n'étais pas un organicien aguerri ; je n'oublierai pas tout ce qu'elle m'a appris. Les prémisses de cette méthodologie de synthèse de TRAMs furent développées conjointement avec Guillaume Labourdette, stagiaire M1 et M2 au sein de l'équipe NEO ; cette partie du projet n'aurait jamais pu aussi rapidement aboutir sans son précieux investissement. Enfin, je souhaite remercier Damien Jardel, de l'équipe NEO, pour ses travaux préliminaires concernant la synthèse des époxyalcools utilisés comme substrats dans la réaction modèle étudiée dans ce projet de thèse.

Réalisation des analyses L'ensemble des analyses de spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN), de masse (HR-MS) et de spectrométrie par diffraction des rayons X (DRX) fut réalisé au sein de la plateforme analytique de l'institut d'accueil. Je remercie le personnel des services HR-MS et DRX pour l'écoute et l'aide qu'ils m'apportèrent. Concernant la spectroscopie RMN, ma reconnaissance tout entière va au spectromètre 300-B, dont la robustesse et la fiabilité me permirent d'effectuer l'ensemble des analyses nécessaires dont la réalisation m'incomba. Je conserverai – pour le meilleur comme pour le pire – les souvenirs des nombreuses heures que nous passâmes ensemble et des centaines d'analyses dont il me gratifia. Une autre

REMERCIEMENTS SINCÈRES

pensée, plus émue et authentique que la précédente, va au feu supercalculateur Froggy, de l'infrastructure de calcul intensif et de données GRICAD (UAR 3758), avec lequel j'effectuai mes premiers calculs de modélisation moléculaire lors de la collaboration avec l'équipe SITH. Définitivement débranché courant décembre 2022 (*Requiescat in pace*), je me souviendrai des heures passées ensemble à modéliser les organocatalyseurs de mon projet et leurs facéties.

Équipe NEO Enfin, j'eus la chance d'effectuer ce projet de recherche au sein de l'équipe NEO (Nanostructures Organiques) de mon institut de recherche, que je souhaite à présent remercier. Outre les aspects matériels pour lesquels elle m'assistait, cette équipe constitua, durant ces trois années, un environnement de travail agréable et bienveillant : c'est grâce aux efforts de chacun de ses membres que mon doctorat put se dérouler dans les meilleures conditions. J'ai donc une pensée pour l'ensemble des permanents de l'équipe, ainsi que pour mes camarades doctorants, post-doctorants et stagiaires (sur lesquels je reviendrai un peu plus loin). Outre Clotilde Davies, Damien Jardel et mes directeurs de thèse que j'ai déjà mentionnés, je voudrai exprimer ma sincère reconnaissance à un autre membre permanent de l'équipe, Pascale Godard, pour sa gestion hors pair du budget de l'équipe et de l'approvisionnement en produits chimiques du laboratoire – malgré ma ponctualité perfectible lors de l'envoi de mes commandes.

Ces remerciements seraient incomplets sans évoquer tous ceux qui me permirent d'arriver à ce niveau d'étude, d'entamer cette thèse et de la mener jusqu'à son terme. Leurs noms ne seront pas sur les publications portant sur la recherche issue de ce projet mais leur contribution, bien que non scientifique, est véridique et mérite d'être mentionnée.

Hommage au corps enseignant Tout d'abord, je ne serais jamais arrivé à présenter aujourd'hui une thèse de doctorat sans les nombreux enseignants que j'ai pu côtoyer au cours de mes nombreuses années d'étude et dont la passion, la rigueur me guidèrent jusqu'à envisager de mener ma propre thèse. Je souhaite exprimer plus personnellement ma reconnaissance à certains d'entre eux : leur engagement, leur sagacité et la confiance qu'ils purent placer en moi m'ont particulièrement marqués et résonnent encore dans mes actions aujourd'hui. Dans l'ordre chronologique, au Collège Louis Lumière situé à Échirolles (38), je souhaite remercier Myriam Tempier, documentaliste, qui m'a permis de développer ma curiosité et l'envie d'explorer de nouveaux horizons, ce que je mis en pratique dans un premier temps par la lecture de nombreux ouvrages. Le CDI qu'elle gérait était un véritable havre de paix et l'une des premières portes d'ouverture sur le monde que je connus. Je souhaite également remercier Vanessa Verrier, enseignante en physique-chimie : l'aide qu'elle m'apporta afin de mieux comprendre mes aspirations nourrirent ma réflexion sur la voie que j'allais être amené à emprunter. Ensuite, au Lycée Marie Curie situé à Échirolles (38), ma reconnaissance se porte vers Carole Le Curieux-Belfond et Valérie Gardey, enseignantes de latin, pour la culture qu'elles me transmirent et les moments agréables partagés pendant leurs cours. L'évasion et la prise de recul

REMERCIEMENTS SINCÈRES

que ces parenthèses hors du temps induisaient m'étaient bénéfiques et salutaires. Lors de mes deux années de classes préparatoires aux grandes écoles menées au Lycée Champollion à Grenoble (38), ma gratitude va à Laurent Bonavero, enseignant en mathématiques, pour son énergie communicative et sa pédagogie méticuleuse et rigoureuse des mathématiques, ainsi qu'à Dominique Crouzet-Deprost, enseignante en chimie. C'est véritablement avec elle que ma passion pour la chimie organique naquit et c'est grâce à ses cours structurés, ses corrections détaillées et son organisation infaillible que je devins l'apprenti chimiste que je suis ; je lui en serai toujours reconnaissant. Enfin, je souhaite remercier deux enseignantes que j'ai eu la chance de rencontrer à Chimie ParisTech : Sophie Griveau, en chimie-physique analytique, qui s'avéra également être une formidable directrice des études, ainsi que Delphine Bourland, en management et en entrepreneuriat. Leur bienveillance, leur investissement au service des étudiants et leurs conseils avisés me furent précieux. Il me tenait à cœur de remercier ces enseignants, ainsi que tous leurs collègues, pour leur engagement désintéressé pour lequel ils sont souvent peu gratifiés.

Hommage au corps médical De manière analogue, je souhaite également exprimer ma gratitude envers l'ensemble des médecins dont le dévouement me permet d'être en bonne santé aujourd'hui. Je souhaite ainsi remercier mon médecin généraliste et ma dentiste, que je consulte depuis que je suis installé sur Bordeaux, et tout particulièrement Alain Jacq, mon psychiatre, qui décéda courant décembre 2022. Le travail de psychothérapie que nous accomplîmes ensemble me fut d'une grande aide pour traverser les épreuves de ces dernières années. Comme je l'évoquai avec lui peu avant son décès, sa faculté d'écoute active et de compréhension me réconfortèrent et, au-delà de cet impact personnel, montrèrent son professionnalisme et ce don qu'il avait dans l'exercice de ses fonctions. Puisse-t-il reposer en paix.

Famille de sang Je finirai ces remerciements en dédiant quelques mots à mes proches. Merci à ma famille, qui me permit de me développer et de devenir celui que je suis aujourd'hui, m'acceptant avec mes différences, mes appétences artistiques singulières et mes choix de vie. Je souhaite tout particulièrement remercier mes parents, Franck Bouteille et Rose-Aimée Bouteille (née Bonfils), ainsi que ma sœur, Valentine Bouteille. J'ai également une pensée émue pour feu Raymonde Bonfils, ma grand-mère : je n'oublierai pas les moments passés ensemble dans sa maison et la ferme qui lui est contiguë – nos havres de paix de l'été. Je souhaite exprimer ma gratitude à ma tante Brigitte Falquès (née Bonfils), dont l'engagement en tant qu'enseignante et le chaleureux accueil qu'elle eut toujours pour ma sœur et moi chaque été me marquent encore.

Famille de cœur : les patriarches Après la famille de sang vient la famille de cœur, que je souhaite aussi remercier pour sa présence immuable depuis tant d'années. Parmi les patriarches qui la constitue, je souhaite remercier premièrement « les Clampins » et tout spécialement quelques uns de ses membres. Tout d'abord, j'exprime tout mon amour fraternel à Laure Rey (aussi dénommée « Laurey Zarza » pour les intimes), ma fille spirituelle, avec laquelle j'ai tant

REMERCIEMENTS SINCÈRES

partagé et tant vécu ; merci pour tes mots justes, nos discussions franches et profondes, les cookies partagés. Je souhaite également exprimer ma gratitude à Guillaume Kraemer, mon ami d'enfance avec lequel je grandis depuis l'école primaire, ainsi que Philippe Zanolin, dont je suis très proche depuis le collège. Quel chemin nous avons parcouru depuis ce moment-là ; je réalise rétrospectivement tout ce que je dois à nos découvertes et débats et garderai tendrement ces souvenirs avec moi. J'ai aussi une pensée pour Mélusine Escande, la musicienne la plus douée que je connaisse : la musique restera toujours ma meilleure alliée, le meilleur remède contre la morosité et la fatigue (toi-même tu le sais !). Son parcours et sa réussite sont une grande source d'inspiration pour moi : vivre ses rêves est possible à qui s'en donne les moyens et cultive son talent et ses compétences. Je souhaite également exprimer ma gratitude à Solène Minier, dont le soutien indéfectible me permit notamment de traverser mes années de CPGE : sa perspicacité, son intelligence brillante et sa culture m'impressionneront toujours. Enfin, je remercie aussi tous mes amis d'école d'ingénieur dont je suis encore proche aujourd'hui : Clément Holé, Thomas Abegg, Mariette Lafont de Sentenac, Marie Kobylarski, Clémence Tafani, Théo Lenoble--Quanquin et Alexandra Dumazet. J'ai également une pensée pour Gwendoline Capitaine, dont la rencontre m'a marquée, Audrey Rouchouze, Cassandre Bonnard et Colin Payart. Ce travail s'est aussi accompli grâce à vous tous, m'ayant aidé à devenir celui que je suis aujourd'hui.

Famille de cœur : les laborantins bordelais Il est à présent temps d'évoquer la nouvelle famille de cœur que je me suis forgée sur Bordeaux, celle que j'ai côtoyée chaque jour durant ces trois dernières années et qui nous a supportés, moi, ma voix, mon rire, mon énergie débordante et ma capacité très importante (trop importante ?) à créer de l'entropie partout où je passais. Tout d'abord, je remercie mes collègues de bureau, pour lesquels l'expérience de cohabitation put s'avérer intense : Amaury Furet, Rita Borges Anastácio – que j'ai beaucoup apprécié découvrir durant mes difficiles mois de rédaction – et surtout Kevin Moreno (« Keeeeeeeeeeeeeviin » ou Ratus pour les intimes). Rescapé d'une autre équipe de notre institut d'accueil, j'eus la chance qu'il vinsse dans mon bureau, égayant mes journées de pauses café, d'explications sur les échecs, de vidéos YT... Merci à lui de m'avoir écouté râler durant le fiasco des suivis cinétiques, de m'avoir aidé à me désénerver pendant que j'écrivais ma (longue) plainte et d'avoir tenté de « normaliser » le présent manuscrit – pas toujours avec succès, mais je crois que le blâme m'en revient. Je souhaite également exprimer ma gratitude à Mattéo Cayla, mon comparse de laboratoire et d'endoperoxydation : j'ai beaucoup appris de sa manière d'appréhender la chimie et de manipuler. Merci aussi à petit Mattéo de m'avoir remotivé à aller à l'escalade : ma santé physique lui en est reconnaissante. Merci également à Baptiste Abadie, dont les conseils et l'expérience m'étaient précieux et dont j'appréciais toujours la compagnie en soirée, ainsi qu'à Axel Almansa, pour tous les repas partagés et les discussions pertinentes que nous avions alors. Je remercie Jorge Meijide Suarez, toujours à l'écoute quand je ressentais le besoin d'échanger et dont les échos de mes mimiques à travers le couloir m'amusaient

REMERCIEMENTS SINCÈRES

beaucoup, ainsi que Borja Urquiola. I will never forget the week-end we spent together in Spain when he defended his PhD: the *Sidreria* experience we shared was awesome. I also want to express my deepest gratitude to Natalie Lagesse, who is one of the most amazing persons I have ever met! Her kindness and her guidance were always heartwarming. Je dois également beaucoup à Camille Bettoli, dont la bienveillance et la compréhension mutuelle que nous avons l'un avec l'autre m'étaient – et me sont toujours – revigorants, et à Laura Bourmeyster. Véritable ciment des relations entre les doctorants lorsqu'elle fut parmi nous, son enthousiasme et sa vitalité me manquèrent beaucoup lorsqu'elle partit. Je souhaite également exprimer ma gratitude à Damien Magis, Marion Boyet et Morgan Barbier pour ce congrès SECO 59 d'anthologie que nous partageâmes avec Camille ! Ce fut l'occasion de mieux nous connaître et de réaliser la force de la nouvelle famille que nous avons construite ensemble durant ces quelques années. Je remercie également Margaux Badufle pour son dynamisme communicatif, Maria João Álvaro Albuquerque Martins pour les rires échangés au détour d'un café, ainsi qu'Anne-Lise De Abreu et Victor Carré. J'ai aussi une pensée pour les (nombreux) stagiaires que j'ai encadrés ou aidés lors de leur passage au laboratoire, tout particulièrement pour Thomas Dardé, à qui je souhaite une réussite au moins aussi brillante que son professionnalisme et son expertise, et Mathilde Berthe. Ce fut un véritable plaisir de la rencontrer et d'être entraîné dans le tourbillon d'énergie qui entoure tout ce qu'elle touche. Je présente par avance des excuses à toute personne que je n'aurai pas mentionnée. Vous avez, tous, enrichi ma folle aventure bordelaise et j'espère conserver les plus téméraires d'entre vous pour la suite de mon voyage, quelle qu'en soit sa nature.

Famille de cœur : les musiciens Avant de clore ces remerciements, je souhaite remercier ma famille musicienne, que j'ai rencontrée lors de mon bref passage à l'Orchestre Universitaire de Bordeaux et avec laquelle j'ai partagé de merveilleux moments : Lucie Guštarová, Baptiste Bocquillon, Ruben Brun et Marianne Huon. Je ne peux que regretter que la pandémie de Covid-19 ait mis un terme à cette aventure commune ; je conserverai toujours les souvenirs intenses du concert que nous avons préparé et joué ensemble.

Fernando Zenatti Fadanelli Finalement, j'en arrive à remercier, en toute humilité, la personne qui partage ma vie depuis presque cinq ans à présent : nous avons tant traversé, Fernando, et avons résisté, malgré les deux années de relation à distance de part et d'autre de l'Océan Atlantique qui nous furent imposées par la tristement fameuse pandémie de Covid-19. Je ne puis qu'être reconnaissant, chaque jour, de tout ce que nous accomplissons ensemble, ainsi que de l'aide et du respect mutuel qui fonde notre relation, l'alimente et la fait grandir. C'est grâce à ta présence et à ton soutien que j'arrive ici aujourd'hui ; du fond du cœur, merci.

Remerciements rédigés courant février 2023

TABLE DES MATIÈRES

Abréviations.....	1
-------------------	---

Introduction générale.....	7
----------------------------	---

I. Comprendre pour innover : vers la conception de nouveaux catalyseurs modulables	9
---	----------

1.1. Vue d'ensemble de la catalyse commutable.....	11
1.1. À la genèse du domaine : les commutateurs moléculaires.....	11
1.2. Conception d'un catalyseur commutable.....	15
1.2.1. Définition d'un catalyseur commutable et d'un catalyseur modulable	15
1.2.2. Analyse de la structure d'un catalyseur commutable par le prisme de l'allostérie	17
1.2.2.1. <i>Du concept d'allostérie en biologie à sa généralisation en chimie pour la conception de catalyseurs commutables</i>	17
1.2.2.2. <i>Utilisation du concept d'allostérie généralisée pour confronter et comparer les catalyseurs commutables synthétiques</i>	20
1.3. Classification des catalyseurs allostériques, selon le mécanisme allostérique employé	22
1.3.1. Exploitation du changement structural provoqué par la commutation	22
1.3.1.1. <i>Modulation de la coopérativité des sites orthostériques d'un catalyseur polyfonctionnel par changement de leur position relative au sein de l'édifice</i>	22
1.3.1.2. <i>Protection allostérique réversible</i>	33
1.3.1.3. <i>Modulation des propriétés catalytiques d'un centre métallique par modification de sa sphère de coordination</i>	43
1.3.2. Exploitation du changement de répartition électronique provoqué par la commutation au sein du complexe organométallique.....	48
1.3.2.1. <i>Modification engendrée par un stimulus rédox affectant un ligand rédox-actif</i>	48
1.3.2.2. <i>Modification engendrée par d'autres stimuli affectant un ligand</i>	51
1.4. Classification des catalyseurs non allostériques ou non descriptibles par le concept d'allostérie généralisée, selon le type de fonctionnement	59
1.4.1. Changement de l'état d'oxydation du site catalytiquement actif.....	59
1.4.2. Modification des propriétés physicochimiques d'un catalyseur hétérogène.....	60
1.4.3. Changement de conformation d'un catalyseur polyfonctionnel flexible par modification du solvant de réaction.....	62

I.2.	L'oxygène singulet comme nouveau stimulus moléculaire pour la catalyse commutable.....	65
2.1.	Propriétés et formation de l'oxygène singulet.....	65
2.1.1.	L'oxygène singulet, un des états excités de l'oxygène	65
2.1.1.1.	<i>De l'oxygène triplet à l'oxygène singulet</i>	<i>65</i>
2.1.1.2.	<i>De la découverte et de la caractérisation de l'oxygène singulet</i>	<i>69</i>
2.1.2.	Formation de l'oxygène singulet par photosensibilisation.....	70
2.1.3.	Formation de l'oxygène singulet par voie thermique ou chimique.....	73
2.2.	Exploitation de la réactivité versatile de l'oxygène singulet	77
I.3.	Conception du projet.....	81
II.	Synthèse des organocatalyseurs à liaison hydrogène, avec étude de leur modularité par l'oxygène singulet	87
II.1.	Présentation des organocatalyseurs monofonctionnels et difonctionnels synthétisés, ainsi que des voies de synthèse envisagées.....	89
1.1.	Six organocatalyseurs pour l'étude comparative de leur comportement catalytique.....	89
1.2.	Stratégies de synthèse des catalyseurs monofonctionnels et difonctionnels.....	91
II.2.	Synthèse de la plateforme 9,10-diphénylanthracène 2,7-disubstituée menant aux organocatalyseurs difonctionnels.....	95
2.1.	À partir du benzaldéhyde et d'un dérivé aromatique <i>via</i> un dérivé triarylméthane	95
2.1.1.	Développement d'une méthodologie de synthèse de dérivés triarylméthane complémentaire aux existantes	95
2.1.2.	Stratégies infructueuses envisagées pour l'obtention de la plateforme diphénylanthracène à partir des dérivés triarylméthane.....	105
2.2.	À partir de l'anthrone	108
II.3.	Synthèse des organocatalyseurs difonctionnels à partir de la plateforme obtenue, ainsi que des modèles monofonctionnels	113
3.1.	Synthèse de l'organocatalyseur difonctionnel Cat-O et monofonctionnel Model-O portant des groupements amide	113
3.2.	Thionation de Cat-O et de Model-O pour aboutir à Cat-S et Model-S	116
II.4.	Modulation des organocatalyseurs difonctionnels par l'oxygène singulet : réaction d'endoperoxydation des dérivés de l'anthracène.....	119
4.1.	État de l'art.....	119

4.2.	Application à la réaction d'endoperoxydation de 9,10-diphénylanthracènes 2,7-disubstitués	125
III.	Étude comparative des organocatalyseurs synthétisés par catalyse de l'ouverture d'époxyde intramoléculaire	129
III.1.	Réaction modèle d'ouverture d'époxyde intramoléculaire	131
1.1.	État de l'art	131
1.2.	Préparation des substrats époxydes.....	133
1.2.1.	Conception initiale du périmètre d'application	133
1.2.2.	Stratégies de synthèse des substrats époxydes	134
1.2.2.1.	<i>Obtention des alcènes précurseurs des substrats époxydes souhaités</i>	<i>134</i>
1.2.2.2.	<i>Synthèse des époxyalcools sensibles en conditions acides à partir de leurs précurseurs alcène</i>	<i>136</i>
III.2.	Étude comparative du comportement catalytique des organocatalyseurs par suivi cinétique de la réaction modèle	143
2.1.	De la réalisation des expériences de catalyse à l'analyse et la validation des données présentées.....	143
2.1.1.	Conditions réactionnelles de l'étude.....	143
2.1.2.	Choix de la charge en produit cyclisé P1 à cinq chaînons initialement introduite dans le milieu réactionnel	144
2.1.3.	Utilisation du mésitylène comme étalon interne pour les analyses par spectroscopie RMN du proton.....	145
2.1.4.	Réalisation pratique des expériences d'organocatalyse par séries d'expériences	146
2.1.5.	Analyse des expériences réalisées et traitement des données cinétiques	148
2.1.6.	Contexte de mise en œuvre et de validation des expériences de catalyse.....	149
2.2.	Suivi cinétique de la réaction organocatalysée d'ouverture d'époxyde de l'époxyalcool T1 par analyse RMN ¹ H	152
2.2.1.	Comportement général des organocatalyseurs	152
2.2.2.	Effet de la charge catalytique	161
2.2.3.	Influence du solvant sur la catalyse à liaison hydrogène.....	163
2.2.4.	Mise en évidence de l'autoinduction du produit cyclisé P1 sur la réaction organocatalysée	166
2.2.4.1.	<i>Apport bibliographique concernant les différents processus traduisant l'influence positive de la formation du produit sur la cinétique de réaction : autocatalyse, autoamplification et autoinduction</i>	<i>166</i>
2.2.4.2.	<i>Variation de la quantité de P1 introduite</i>	<i>170</i>

TABLE DES MATIÈRES

2.2.5. Rationalisation du mécanisme réactionnel par la réalisation d'une étude computationnelle en modélisation moléculaire.....	174
2.2.5.1. Ouverture d'époxyde intramoléculaire de T1 organocatalysée par Model-X ($X = O ; S$).....	175
2.2.5.2. Ouverture d'époxyde intramoléculaire de T1 organocatalysée par Cat-X et Endo-X ($X = O ; S$).....	177
2.3. Démonstration de l'impact de la modulation <i>in situ</i> de l'organocatalyseur bis(thioamide)	182
Conclusion générale et perspectives.....	187
IV. Experimental section	191
IV.1. General information	193
IV.2. Procedures and results related to chapter II	195
2.1. First synthetic route from benzaldehyde and an aromatic derivative through a triarylmethane derivative.....	195
2.2. Second synthetic route from anthrone.....	205
2.3. Application to the endoperoxidation reaction of 2,7-disubstituted 9,10-diphenylanthracenes.....	233
IV.3. Procedures and results related to chapter III.....	241
3.1. Synthesis of the epoxyalcohol substrates.....	241
3.2. Organocatalyzed intramolecular ring-opening reactions of epoxyalcohol T1 ...	251
V. Annexes.....	274
V.1. Généralisation du concept d'allostérie à l'étude de catalyseurs commutables synthétiques non basés sur des protéines.....	275
V.2. Genèse de l'approche par lien faible (<i>Weak-Link Approach</i> , WLA), une stratégie de synthèse d'architectures supramoléculaires commutables utilisant la chimie de coordination	277
Bibliographie	281

ABRÉVIATIONS

Éléments organiques

Abréviation	Description	Formule
Ac	Acétyle	-COCH ₃
Bn	Benzyle <i>{à ne pas confondre avec le groupement benzoyle, abrégé Bz}</i>	-CH ₂ Ph -CH ₂ C ₆ H ₅
Bu	Butyle ou <i>n</i> -Butyle, sous sa forme linéaire	-C ₄ H ₉
Bz	Benzoyle <i>{à ne pas confondre avec le groupement benzyle, abrégé Bn}</i>	-COPh -COC ₆ H ₅
Cp ⁻	Anion cyclopentadiénure ; CAS [12127-83-2]	(C ₅ H ₅) ⁻
D	Deutérium ; isotope de l'élément chimique hydrogène [H, Z = 1], dont le noyau comporte un proton et un neutron	² H (nomenclature recommandée par l'UICPA mais peu usitée en chimie)
Et	Éthyle	-C ₂ H ₅
Fc	Ferrocène ; CAS [102-54-5]	(η ⁵ -Cp) ₂ Fe ^{II}
Fc*	Analogie du groupement Ferrocène avec des groupements Cp* ⁻ [1,2,3,4,5-pentaméthylcyclopentadiénure, (C ₅ Me ₅) ⁻] à la place des groupements Cp ⁻	(η ⁵ -Cp*) ₂ Fe ^{II}
Im	Imidazole (groupement) ; CAS [288-32-4] pour le composé imidazole	-C ₃ N ₂ H ₃
ⁱ Pr	<i>Iso</i> -propyle ; groupement 1-méthyléthyle	-CH(CH ₃) ₂
MDPS	Méthylidiphénylsilyle	-SiMePh ₂ -Si(CH ₃)(C ₆ H ₅) ₂
Me	Méthyle	-CH ₃
Mes	Mésyle ; groupement méthylsulfonate	-SO ₂ Me -SO ₂ (CH ₃)
Ph	Phényle	-C ₆ H ₅
Pr	Propyle ou <i>n</i> -Propyle, sous sa forme linéaire	-C ₃ H ₇
^t Bu	<i>Tert</i> -Butyle ; groupement 1,1-diméthyléthyle	-C(CH ₃) ₃
Tf	Triflate ; groupement trifluorométhylsulfonate	-SO ₂ (CF ₃)
TMS	Triméthylsilyle	-SiMe ₃ -Si(CH ₃) ₃

ABRÉVIATIONS

Composés organiques, inorganiques et noms de familles de composés

Abréviation	Description	CAS
1,2-DCE	1,2-Dichloroéthane	[107-06-2]
1MeIm	1-Méthylimidazole	[616-47-16]
3MePyr	3-Méthylpyrazole	[1453-58-3]
ACN	Acétonitrile	[75-05-8]
ADN	Acide DésoxyriboNucléique	
AIBX	Anion 5-triméthylammonio-1,3-dioxo-1,3-dihydro-1λ ⁵ -benzo[<i>d</i>][1,2]iodoxol-1-ol	{Voir composé 1a de ^{[1]}} }
BArF ⁻	Tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate(1-)	[79060-88-1] (NaBArF)
bpy	Bipyridine	[553-26-4] (4,4'-bpy)
COD	Cycloocta-1,5-diène	[111-78-4]
COT	Cyclooctène	[931-88-4]
DFDO	(Trifluorométhyl)méthylldioxirane	[115464-59-0]
DIPA	Di(isopropyl)amine	[108-18-9]
DMAP	4-(Diméthylamino)pyridine	[1122-58-3]
DMDO	Diméthylldioxirane	[74087-85-7]
DME	1,2-Diméthoxyéthane (monoglyme)	[110-71-4]
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide	[68-12-2]
DMPU	1,3-Diméthyltétrahydro-2(1 <i>H</i>)-pyrimidinone (<i>N,N'</i> -Diméthylpropylène urea)	[7226-23-5]
DMSO	Diméthylsulfoxyde	[67-68-5]
DPA DPA	9,10-Diphénylanthracène Dérivés du 9,10-diphénylanthracène	[1499-10-1] (DPA)
DPBF	1,3-Diphénylisobenzofurane	[5471-63-6]
en	Ethylène diamine	[107-15-3]
H ₂ TTP	5,10,15,20-Tétraphénylporphyrine	[917-23-7]
HFIP	1,1,1,3,3,3-Hexafluoro-2-propanol	[920-66-1]
MB	Bleu de méthylène (<i>Methylene Blue</i>)	[61-73-4]
MBAA	<i>N,N'</i> -diméthylènebis(acrylamide)	[110-26-9]
MCM-41	Composition de matière Mobil n° 41 (<i>Mobil Composition of Matter</i>) ; matériau mésoporeux faisant partie de la famille des silicates et des aluminosilicates, conçu par la Mobil Oil Corporation	[7631-86-9]
<i>m</i> -CPBA	Acide 3-chlorobenzèncarboxylique (<i>meta-ChloroPerBenzoic Acid</i>)	[937-14-4]
Me ₆ TREN	<i>tris</i> [2-(diméthylamino)éthyl]amine	[33527-91-2]
MTO	Méthyl(trioxo)rhénium(VIII)	[70197-13-6]
NBD	2,5-Norbornadiène	[121-46-0]
NDI	Naphtalène diimide	{Voir revue ^{[2]}} }
NHC	Carbène <i>N</i> -hétérocyclique (<i>N-Heterocyclic Carbene</i>)	
NIPAAm	<i>N</i> -isopropylacrylamide	[2210-25-5]
P	Photosensibilisateur	
PDI	Pérylène diimide	{Voir revue ^{[2]}} }
phosphen	1,1'-di(2- <i>tert</i> -butyl-6-diphénylphosphiniminophénoxy)ferrocène	Voir complexe 1-M(OR) de ^{[3]}}
PIFA	Phényl[bis(2,2,2-trifluoroacétoxy)]-λ ³ -iodane	[2712-78-9]

ABRÉVIATIONS

PMEDTA	<i>N,N,N',N'',N'''</i> -pentaméthyl-diéthylène-triamine	[3030-47-5]
PPNCl	Chlorure de 1,1,1,3,3,3-hexaphényl-3λ ⁵ -diphosphaz-2-én-1-ium ; (Ph ₃ PNPPh ₃)Cl	[21050-13-5]
PTFE	Polytétrafluoroéthylène	[9002-84-0] (Tétrafluoroéthylène, monomère)
PTH	10-Phénylphénothiazine	[7152-42-3]
RB	Rose Bengale	[632-69-9]
salen	1,2-Bis(2,4-di- <i>tert</i> -butylphénoxy)éthylène diamine	
salfen	1,1'-Di(2,4-di- <i>tert</i> -butyl-6-salicylimino)ferrocène	Voir ligand 1 de ^[4]
salphen	1,2-Bis(2,4-di- <i>tert</i> -butylphénoxy)phénylène diamine	
SIMes	1,3-Bis(2,4,6-triméthylphényl)-4,5-dihydroimidazol-2-ylidène ; ligand NHC utilisé sur les catalyseurs d'Hoveyda-Grubbs de seconde génération	[301224-40-8] (Catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de seconde génération conçu sans ligand phosphine)
SREP	Endoperoxyde de rotaxane de squaraine (<i>Squaraine Rotaxane Endo Peroxide</i>)	{Voir ^[5,6] }
TBAc	Acétate de <i>tert</i> -butyle	[540-88-5]
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium (<i>tetra-n-butylammonium fluoride</i>)	[429-41-4]
TFA	Acide trifluoroacétique (<i>TriFluoroAcetic acid</i>)	[76-05-1]
TFE	2,2,2-Trifluoroéthanol	[75-89-8]
THF	Tétrahydrofurane	[109-99-9]
THP	Tétrahydropyrane	[142-68-7]
TRAM	Triarylméthane	

ABRÉVIATIONS

Symbolismes et autres acronymes

Abréviation	Description
ALH <i>HBA</i>	Accepteur de Liaison Hydrogène, ALH (<i>Hydrogen Bond Acceptor, HBA</i>)
<i>ATRP</i>	Polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'atomes (<i>Atom Transfer Radical Polymerization, ATRP</i>)
BV <i>LUMO</i>	Orbitale Moléculaire Basse Vacante, BV (<i>Lowest Unoccupied Molecular Orbital, LUMO</i>)
<i>CRP</i>	Polymérisation radicalaire contrôlée (<i>Controlled Radical Polymerization, CRP</i>)
<i>CTA</i>	Agent de transfert de chaîne (<i>Chain-Transfer Agent, CTA</i>)
Δ	Chauffage {sur les schémas réactionnels}
DLH <i>HBD</i>	Donneur de Liaison Hydrogène, DLH (<i>Hydrogen Bond Donor, HBD</i>)
d^x	Extrait de la structure électronique utilisé pour qualifier le nombre d'électrons remplissant les orbitales <i>d</i> de métaux de transition, cette valeur permettant de donner une idée de leur réactivité au sein de leur famille chimique
d_x	Indication du nombre d'atomes de deutérium contenus dans une molécule {Par exemple, le dichlorométhane deutéré (CD_2Cl_2) peut être noté : dichlorométhane- d_2 }
ECD <i>RDS</i>	Étape Cinétiquement Déterminante, ECD (<i>Rate Determining Step, RDS</i>)
<i>ee</i>	Excès énantiomérique
equiv.	Équivalent ; 1.0 equiv. représente la quantité de matière de référence à laquelle la réaction fut menée, à partir de laquelle celles des autres substrats et du catalyseur sont déterminées.
<i>er</i>	Ratio énantiomérique
HO <i>HOMO</i>	Orbitale Moléculaire Haute Occupée, HO (<i>Highest Occupied Molecular Orbital, HOMO</i>)
<i>hν</i>	Rayonnement appliqué lors d'une réaction chimique
<i>IBO</i>	[Méthode] orbitale de liaison intrinsèque (<i>Intrinsic Bond Orbital, IBO</i>)
<i>Iniferter</i>	Amorceur - agent de transfert - agent de terminaison (<i>initiator-transfer-terminator, iniferter</i>)
<i>ISC</i>	Croisement intersystème (<i>InterSystem Crossing, ISC</i>)
LH <i>HB</i>	Liaison Hydrogène, LH (<i>Hydrogen Bond, HB</i>)
<i>LSCT</i>	Température de solution critique inférieure (<i>Lower Critical Solution Temperature, LSCT</i>)
M	Molaire ; unité de concentration volumique [1 M = 1 mol.L ⁻¹]
M_n	Masse molaire moyenne en nombre
<i>MOF</i>	Réseau métallo-organique (<i>Metal-Organic Framework, MOF</i>)
mol %	Pourcentage molaire ; notation informelle largement utilisée en chimie organique pour donner les charges d'espèces présentes en quantité catalytique, c'est-à-dire en quantité inférieure à 1.0 equiv. [1.0 equiv. = 100 mol %]
M_w	Masse molaire moyenne en masse
<i>PDT</i>	Thérapie photodynamique (<i>PhotoDynamic Therapy, PDT</i>)
<i>PSS</i>	État photostationnaire (<i>PhotoStationary State, PSS</i>)
<i>RAFT</i>	Polymérisation radicalaire contrôlée par transfert de chaîne réversible par addition-fragmentation (<i>Reversible Addition-Fragmentation Chain Transfer, RAFT</i>)
<i>RCM</i>	Métathèse de fermeture de cycle (<i>Ring-Closing Metathesis, RCM</i>)
<i>ROMP</i>	Polymérisation par ouverture de cycle par métathèse (<i>Ring-Opening Metathesis Polymerization, ROMP</i>)
<i>ROP</i>	Polymérisation par ouverture de cycle (<i>Ring-Opening Polymerization, ROP</i>)
ROS	Espèce réactive de l'oxygène (<i>Reactive Oxygen Species, ROS</i>)
<i>SAM</i>	Monocouche auto-assemblée (<i>Self-Assembled Monolayer, SAM</i>)
SET	Transfert mono-électronique (<i>Single Electronic Transfer, SET</i>)

ABRÉVIATIONS

UV	UltraViolet [région du spectre électromagnétique s'étendant entre 100 nm et 400 nm]
Vis	Visible [région du spectre électromagnétique s'étendant entre 400 nm et 760 nm]
WLA	Approche par lien faible (<i>Weak-Link Approach, WLA</i>)

Chimie analytique

Abréviation	Description
CCM TLC	Chromatographie sur Couche Mince, CCM (<i>Thin Layer Chromatography, TLC</i>)
CI	Ionisation chimique (<i>Chemical Ionization, CI</i>)
DOSY	Spectroscopie par résonance magnétique nucléaire diffusionnelle, le plus souvent du proton (<i>Diffusion Ordered Spectroscopy, DOSY</i>)
EI	Impact électronique (<i>Electronic Impact, EI</i>)
ESI	Ionisation par électronébuliseur (<i>ElectroSpray ionization, ESI</i>)
FID	Décroissance libre d'induction (<i>Free Induction Decay, FID</i>)
FT-IR	[Spectroscopie] infrarouge combinée à une analyse par transformée de Fourier, abrégée IR-TF en français (<i>Fourier Transform InfraRed [spectroscopy], FT-IR</i>)
GC	Chromatographie en phase gazeuse, abrégée CPG en français (<i>Gaz Chromatography, GC</i>)
HRMS	Spectroscopie de masse à haute résolution (<i>High-Resolution Mass Spectroscopy, HRMS</i>)
RMN NMR	[Spectroscopie] de Résonance Magnétique Nucléaire, RMN (<i>Nuclear Magnetic Resonance [Spectroscopy], NMR</i>)
SEC ou GPC	Chromatographie d'exclusion stérique (<i>Steric Exclusion Chromatography, SEC</i>) ou chromatographie par perméation de gel (<i>Gel Permeation Chromatography, GPC</i>)

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Le domaine de la catalyse modulable a été initié dans les années 1980 avec des systèmes artificiels au fonctionnement biomimétique, dont les unités catalytiques ou la plateforme commutable étaient basées sur des enzymes. Le développement actuel repose sur un large panel de plateformes commutables pourvues de groupements fonctionnels organiques ou métalliques, dont l'efficacité catalytique a déjà pu être démontrée. L'interaction de ces systèmes avec un stimulus rédox, chimique ou physique permet leur basculement d'un état à un autre, entraînant une modulation de l'activité catalytique dans le milieu réactionnel.

Dans l'optique d'élargir les perspectives de ce domaine et d'ouvrir la voie à de nouveaux développements, nous nous sommes proposés d'étudier l'oxygène singulet, sachant que sa réactivité singulière avec les dérivés du 9,10-diphénylanthracène a déjà permis la conception de commutateurs moléculaires. De nouveaux organocatalyseurs difonctionnels à liaison hydrogène commutables par l'oxygène singulet ont ainsi été conçus et synthétisés, puis évalués sur une réaction modèle d'ouverture d'époxyde intramoléculaire.

L'utilisation de l'unité 9,10-diphénylanthracène et de l'oxygène singulet n'ayant pas été, à notre connaissance, reportée jusque lors dans la littérature des catalyseurs modulables ou commutables, la comparaison du système conçu avec les systèmes préexistants s'avère complexe. Pour la plus grande majorité, les revues et classifications existantes organisent en effet les catalyseurs commutables selon la nature du stimulus, la nature de la plateforme, le type de réactivité ou l'application à laquelle ils sont destinés.

Souhaitant recentrer la discussion sur le mécanisme intrinsèque de la commutation et sur la manière dont l'interaction avec le stimulus affecte le fonctionnement du système, une nouvelle classification des catalyseurs modulables a été développée dans la première partie du **chapitre I**. Celle-ci se base sur une généralisation du concept d'allostérie – que nous expliciterons –, avant de proposer une revue de la littérature effectuée selon ce principe. Suite à celle-ci, un état de l'art autour de l'oxygène singulet sera proposé, explicitant les différentes méthodes synthétiques permettant sa formation. Enfin, sa réactivité et les applications dans lesquelles il est employé vont être évoquées, élargissant la vision offerte du champ des possibles, outre celle faite dans le cadre de ce projet de thèse. Finalement, le système étudié sera replacé dans le contexte de la classification choisie, mettant ainsi en relief son originalité mais également ses similarités de fonctionnement avec d'autres systèmes déjà développés.

Le **chapitre II** est centré sur la synthèse des nouveaux organocatalyseurs modulables par l'oxygène singulet, dont la structure nécessita le développement de deux voies de synthèse principales pour aboutir à la plateforme commutable. La première est axée sur la synthèse de

INTRODUCTION GÉNÉRALE

dérivés triarylméthanes comme intermédiaire clé, alors que la seconde fut développée à partir de l'anthrone. La fonctionnalisation de la plateforme permit finalement l'obtention des systèmes désirés. Finalement, une revue de la littérature concernant la synthèse d'endoperoxydes de dérivés 9,10-disubstitués de l'anthracène précédera l'application de cette réaction aux organocatalyseurs obtenus.

L'ensemble des organocatalyseurs d'intérêt purifiés en notre possession, ceux-ci furent engagés dans une réaction modèle d'ouverture d'époxyde intramoléculaire. L'analyse des suivis cinétiques obtenus permettra, au cours du **chapitre III**, d'évaluer leur comportement catalytique et de mettre en exergue l'intérêt de la modulation par l'oxygène singulet des organocatalyseurs difonctionnels. La comparaison de l'efficacité catalytique de ces derniers avec des analogues monofonctionnels permettra de souligner l'apport du système supramoléculaire développé, ainsi que d'initier de premières discussions mécanistiques grâce à une étude préliminaire de modélisation moléculaire.

CHAPITRE I

**COMPRENDRE POUR INNOVER : VERS LA CONCEPTION
DE NOUVEAUX CATALYSEURS MODULABLES**

I.1. Vue d'ensemble de la catalyse commutable

I.1. À la genèse du domaine : les commutateurs moléculaires

Le domaine de la catalyse commutable est à la frontière de la catalyse et du domaine des commutateurs moléculaires. Commençons ainsi par définir successivement ces deux termes, avant de se focaliser sur la notion de catalyse commutable dès la prochaine section.

La catalyse désigne l'action d'un catalyseur^[7], c'est-à-dire d'une substance qui augmente la vitesse d'une réaction sans modifier la variation globale d'énergie de Gibbs standard ΔG° ^[8], qui représente la différence d'enthalpie libre standard entre les réactifs et les produits. Un tel composé est à la fois réactif et produit d'une réaction. Le processus de catalyse peut être classé en deux catégories : homogène ou inhomogène, respectivement selon si seule une phase est présente dans le milieu réactionnel ou s'il est multiphasique^[8].

Un commutateur moléculaire (*molecular switch*) est quant à lui un système qui peut basculer entre – au moins – deux états stables, qui présentent des caractéristiques physiques différentes.^[9]

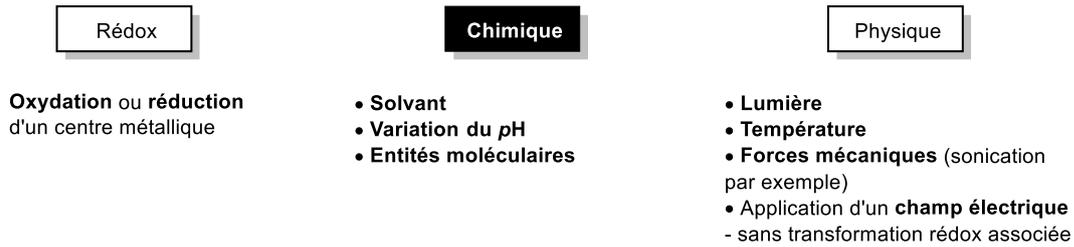
Le domaine des commutateurs moléculaires est foisonnant selon la nature du stimulus employé et de la structure moléculaire avec laquelle il interagit, ainsi que du type d'édifice auxquels ils sont incorporés – systèmes moléculaires, supramoléculaires ou matériaux – et des applications qu'ils permettent (cf. Figure I-1).

Concernant le **stimulus**, il doit permettre à l'expérimentateur de pouvoir faire basculer le système d'un état à l'autre de manière contrôlée et réversible, afin de tirer au mieux parti de la commutation et de ses effets – cf. Figure I-1 *i*). Trois grands types de stimuli sont recensés : rédox, chimique ou physique. Par exemple, l'application d'un potentiel électrochimique, ou bien l'ajout d'un oxydant ou d'un réducteur dans le milieu peut permettre, par une transformation rédox, d'oxyder ou de réduire l'unité commutable. C'est ainsi qu'un système supramoléculaire^[10] utilise des stimuli rédox pour modifier la nature des interactions hôte-invité d'un fil contenant des unités rédox-actives avec un dérivé macrocyclique curcubit[*n*]urile^[11,12], permettant d'accéder à différentes superstructures de type pseudorotaxane. Une grande variété d'espèces chimiques peuvent être sinon introduites dans le milieu réactionnel et engendrer, par interaction avec l'unité commutable du système, une transformation qui modifie ses propriétés chimiques. De cette manière, un changement de pH – provoqué par l'ajout d'acide ou de base – peut permettre la commutation réversible de systèmes^[13,14]. Enfin, des stimuli physiques tels que l'irradiation du système^[15-18], son chauffage ou son refroidissement, ainsi que son exposition à des forces mécaniques – telles que la sonication – peuvent également être utilisés.

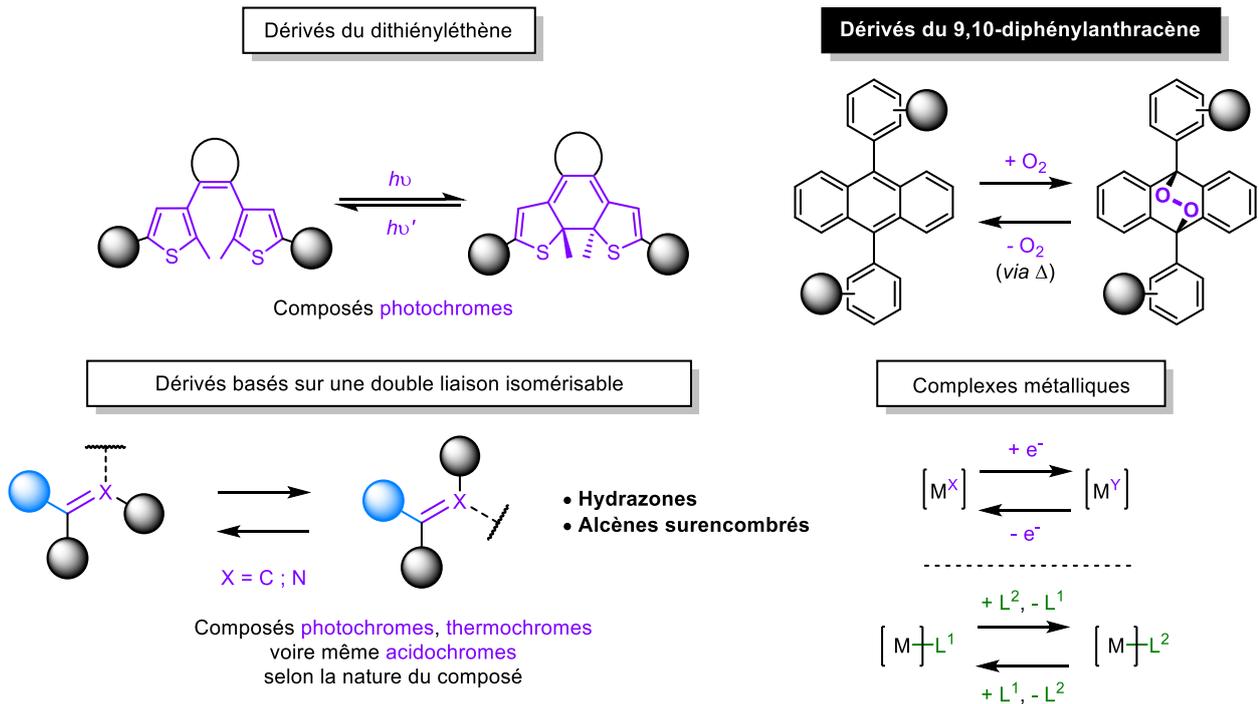
I

COMPRENDRE POUR INNOVER : VERS LA CONCEPTION DE NOUVEAUX CATALYSEURS MODULABLES

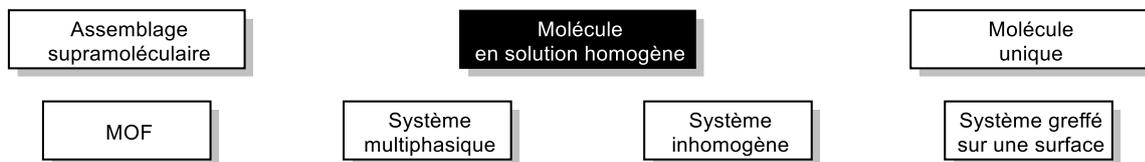
i) Classement par stimulus



ii) Classement par unité commutable [Liste non exhaustive]



iii) Classement par type d'édifice



iv) Classement par utilisation

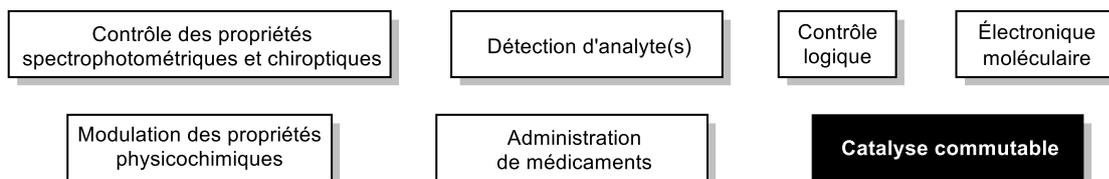


Figure I-1. Représentation schématique du domaine des commutateurs moléculaires, faisant apparaître sa pluralité par l'analyse de quatre angles de vue.

Concernant les nombreuses **unités commutables** associées à chaque stimulus, seuls quelques exemples sélectionnés ont donc été représentés Figure I-1 *ii*). La terminologie employée pour les commutateurs moléculaires qui absorbent la lumière est rappelée dans le Tableau I-1 ci-dessous pour les lecteurs non avertis. Il est à noter que les composés photochromes conduisent à des états photostationnaires dont les taux de conversion sont variables, contrairement aux conversions quasi-totales obtenues avec les autres systèmes à stimulus moléculaires ou rédox : cela explique l'emploi de flèches d'équilibre de type \rightleftharpoons pour ceux-ci sur la Figure I-1.

Tableau I-1. Explication des terminologies employées pour caractériser les commutateurs moléculaires dont au moins l'une des formes absorbe la lumière.

Terminologie	Synthèse des explications issues de ^[19]
Chromisme	Suffixe, construit à partir du terme grec <i>chroma</i> (couleur) Changement réversible de couleur, et – par extension – d'autres propriétés physiques d'une espèce chimique Le préfixe qui lui est accolé indique le phénomène qui induit ce changement. Plusieurs types de chromismes peuvent affecter une même espèce chimique.
Bathochrome (déplacement, effet)	Désigné de manière informelle comme un « déplacement vers le rouge », et opposé à l'effet hipsochrome Déplacement d'une bande spectrale vers des fréquences ν plus basses (<i>i.e.</i> vers des longueurs d'ondes λ plus élevées), par l'influence d'une substitution ou d'une modification de l'environnement ^[7,20]
Hipsochrome (déplacement, effet)	Désigné de manière informelle comme un « déplacement vers le bleu », et opposé à l'effet bathochrome Déplacement d'une bande spectrale vers des fréquences ν plus élevées (<i>i.e.</i> vers des longueurs d'ondes λ plus basses), par l'influence d'une substitution ou d'une modification de l'environnement ^[7,20]
Photochromisme	Chromisme induit par la lumière ou par un rayonnement électromagnétique Transformation réversible d'une espèce chimique entre deux formes A et B, induite dans au moins l'une des deux directions par l'absorption d'un rayonnement électromagnétique, les deux formes A et B ayant des spectres d'absorption différents. $A \xrightleftharpoons[h\nu' \text{ ou } \Delta]{h\nu} B$
Photochrome (composé)	Espèce chimique présentant des propriétés photochromiques – c'est-à-dire décrites par le phénomène de photochromisme
Diastéréo-photochromisme	Autrement appelé photochromisme diastéréosélectif Changement réversible photoinduit entre les spectres d'absorption de deux diastéréoisomères A et B
Électrochromisme	Chromisme induit par stimulus électrochimique, induisant des réactions d'oxydo-réduction entre les deux formes A et B
Thermochromisme	Chromisme induit thermiquement
Solvatochromisme	Chromisme induit par un changement de solvant
Acidochromisme	Chromisme induit par un changement d'acidité du milieu – évaluée par le biais du pH –, et permis par l'ajout d'acide ou de base

Parmi les nombreux composés pouvant absorber la lumière, de grandes familles émergent. C'est le cas des dithiényléthènes^[21-23] et des dérivés diaryléthènes^[24,25] – cf. Figure I-1 *ii*) –, ainsi que des dérivés spiropyranes^[26]. Ces derniers sont par ailleurs des composés photochromes et acidochromes, ce qui signifie qu'il sont sensibles à l'irradiation du milieu ainsi qu'à son acidité, ces deux stimuli pouvant modifier leurs propriétés spectrophotométriques. Les dérivés de l'azobenzène^[27-29] (PhNNPh) et les dérivés azohétéroaryles^[30] (Ar¹NNAr²) sont aussi des classes importantes de composés photochromes. Ces derniers font partie des commutateurs basés sur une photoisomérisation (*Z*) / (*E*)^[31], au même titre que les hydrazones^[32] et les alcènes surencombrés^[33-35]. Enfin, une représentation simplifiée du commutateur moléculaire impliquant les dérivés du 9,10-diphénylanthracène avec l'oxygène singulet^[36] sur la Figure I-1 *ii*) illustre le fonctionnement de la plateforme commutable intégrée au système développé au cours de ce projet de thèse. La formation de l'endoperoxyde et des conditions dans lesquelles l'oxygène peut être effectivement relargué de l'adduit seront étudiées en détail au cours du chapitre II (voir section II.4.1 p. 119). Aussi, les dérivés de l'anthracène peuvent être impliqués dans des commutateurs moléculaires exploitant leur dimérisation réversible comme modulation^[37-41], ce qui permet de modifier entre autres les propriétés spectrophotométriques des édifices auxquels ces motifs sont incorporés.

Concernant le **type d'édifice commutant** – cf. Figure I-1) *iii*) –, la majorité sont des molécules en solution, d'autres des molécules uniques^[42] ou encore des assemblages supramoléculaires bien définis, qu'il aient été auto-assemblés ou résultent de l'emboîtement de plusieurs fragments^[43]. Certains systèmes sont également multiphasiques ou inhomogènes, notamment lorsque le commutateur est greffé sur une surface^[44] ou, plus particulièrement, sur des nanoparticules^[45]. D'autres commutateurs sous forme de réseaux métallo-organiques (*metal-organic framework*, MOF)^[46] furent également conçus, élargissant le périmètre des commutateurs synthétisés.

Enfin, les **utilisations** de ces commutateurs sont plurielles et permettent de comprendre l'intérêt grandissant accordé à ce domaine – cf. Figure I-1 *iv*). La commutation permet de contrôler, comme vu précédemment, les propriétés spectrophotométriques de l'ensemble des systèmes chromiques. Plus récemment, ce sont les propriétés chiroptiques de certains systèmes qui ont pu être contrôlées par la commutation^[47-49] : ces commutateurs optiques chiraux modifient, avec le basculement entre leurs deux états, la direction du plan de la lumière polarisée qu'ils émettent ou absorbent^[50]. Plus généralement, la commutation permet de moduler les propriétés physicochimiques, que ce soit la solubilité, les potentiels rédox ou encore la nature des éventuelles superstructures que les composés peuvent former. Cette capacité à modifier la réponse du système et à prévoir la nature du signal transmis selon l'état du système permet l'emploi des commutateurs en électronique moléculaire^[51-55], pour la synthèse de transistors ou de fils moléculaires par exemple. De manière indirecte, la détection d'une modulation des propriétés du

système peut mettre en évidence la présence d'un analyte^[56,57], qui joue le rôle de stimulus pour le système. Aussi, la reconnaissance spécifique par le système commutable d'un effecteur peut rendre possible l'administration sélective et contrôlée d'un principe actif^[58]. Des unités commutables ont également été utilisées pour concevoir des machines moléculaires artificielles^[17,34,59-62], ainsi que des catalyseurs commutables.

Cet aperçu situe le domaine d'étude – la catalyse commutable – dans l'ensemble des utilisations permises par les commutateurs moléculaires actuellement. Par ailleurs, les zones dans lesquelles le présent projet de thèse s'inscrit sont différenciées et mises en évidence par des cases sombres avec écritures blanches dans la Figure I-1.

1.2. Conception d'un catalyseur commutable

1.2.1. Définition d'un catalyseur commutable et d'un catalyseur modulable

Approfondissons à présent la notion de catalyseur commutable, qui sera la notion centrale de ce projet de thèse.

Un catalyseur commutable (*switchable catalyst*) est un catalyseur fonctionnel pouvant moduler son activité catalytique sous l'action de stimuli extérieurs, de préférence de manière contrôlée par l'utilisateur et de façon réversible (cf. Figure I-2).

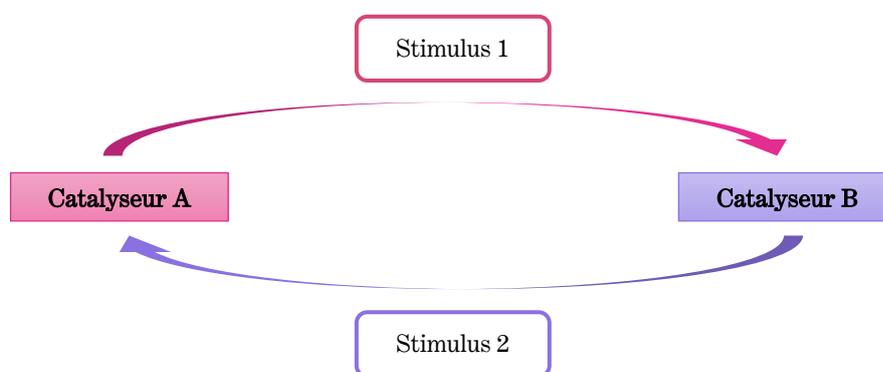


Figure I-2. Représentation simplifiée de la commutation d'un catalyseur commutable.

Un catalyseur modulable (*modular catalyst*), quant à lui, est un catalyseur fonctionnel pouvant moduler son activité catalytique sous l'action de stimuli extérieurs, de préférence de manière contrôlée par l'utilisateur mais **sans que cette modulation soit réversible**. C'est en cela qu'il se distingue du catalyseur commutable.

Ainsi, le système présenté dans cette thèse est un catalyseur modulable, compte tenu des difficultés rencontrées pour l'un des basculements entre les deux états. Néanmoins, ce chapitre présente l'état de l'art du domaine plus large qu'est la catalyse commutable.

Au sein de la famille des catalyseurs commutables – et, dans une certaine mesure, des catalyseurs modulables –, la commutation représentée Figure I-2 permet d'obtenir une certaine variété de modulations, qui conditionnent le périmètre d'application du système et son intérêt. La commutation peut par exemple permettre de moduler la **vitesse de la réaction**, pouvant aller jusqu'à un contrôle MARCHE / ARRÊT (*ON / OFF*) de la réactivité du système, la **sélectivité de la réaction** – chimio-, régio- ou encore stéréosélectivité –, voire même la **nature de la réactivité** mise en jeu, en privilégiant l'obtention de certains produits par rapport à d'autres selon l'état du système.

Une telle capacité de modulation en fonction de stimuli présents dans le milieu a été mise en place par la nature, notamment pour des processus biologiques régulés par des enzymes^[63] et qui furent optimisés par l'évolution depuis des millénaires. Par exemple, le processus de la vision est initié, dans les rhodopsines des vertébrés, par la photoisomérisation de la base de Schiff protonée – fonction $R^1-C=N^+(H)(R^2)$ – du fragment rétinale – groupement R^1 dans la représentation de la base de Schiff. Ledit chromophore rétinale entreprend alors, suite à l'absorption d'un photon, une isomérisation géométrique autour d'une de ses doubles liaisons $C=C$, passant d'une configuration 11-*cis* à 11-*trans*. Se déroulant sur une échelle de temps ultra-rapide – quelques picosecondes –, ce processus est sélectif et ne se déclenche que sous l'influence d'un stimulus lumineux. Par ailleurs, ce processus photoinduit est impliqué dans de nombreux processus biologiques – pas seulement chez les vertébrés –, montrant le rôle prépondérant d'une telle commutation dans les mécanismes sensoriels.^[64-68] Une autre application de régulation par commutation se trouve dans le contrôle de l'état d'agrégation d'enzymes : en passant d'une structure oligomérique d'ordre supérieur à une structure oligomérique de type trimère, dimère ou monomère, celles-ci passent d'un état dormant à biologiquement actif.^[69]

Les possibilités induites par la commutation se révèlent donc attrayantes pour la conception de nouveaux systèmes synthétiques, dans l'optique de moduler leurs propriétés catalytiques par exemple^[70]. Ainsi, un récepteur supramoléculaire^[71-73] – présenté section I.1.3.1.1 p. 22 – imite les deux premières étapes du processus de la vision tels qu'expliqués ci-dessus. Un système développé par Mirkin *et al.* exploite quant à lui le contrôle de l'état d'agrégation d'un système supramoléculaire – présenté section I.1.3.1.2 p. 33 – pour modifier son activité catalytique, soulignant le biomimétisme parfois employé pour le développement de systèmes commutables.

1.2.2. *Analyse de la structure d'un catalyseur commutable par le prisme de l'allostérie*

Un catalyseur commutable peut être vu, en première approximation, comme un système composé d'un **fragment catalytique** et d'une **plateforme commutable**, dans le cas où la commutation du système n'est pas assurée par le fragment catalytique lui-même. Cette analyse rudimentaire du concept nous fait percevoir deux grandes familles de systèmes, selon si le fragment catalytique et la plateforme commutable sont distincts ou non. L'utilisation d'un site distinct du site catalytiquement actif pour contrôler l'activité catalytique d'un système est bien connu, car il est au cœur du fonctionnement de nombreuses protéines et enzymes^[74]. Ce concept est désigné par le terme d'allostérie.^[75]

1.2.2.1. *Du concept d'allostérie en biologie à sa généralisation en chimie pour la conception de catalyseurs commutables*

Pour l'étude d'enzymes en biologie, l'allostérie est définie en termes fonctionnels comme la comparaison de l'interaction d'un ligand – le **substrat** – avec une enzyme selon si un second ligand est déjà lié – ou non – à cette dernière.^[75] Ce second ligand est alors appelé **effecteur allostérique** ; il est activateur s'il améliore les fonctions de la protéine – en l'occurrence s'il permet une meilleure interaction de l'enzyme avec le substrat –, ou inhibiteur sinon.^[75] Celui-ci n'influence pas, par sa présence propre, les processus catalysés par la protéine, que ce soit par interaction directe avec le substrat ou avec le produit de réaction. C'est uniquement par la formation d'un complexe protéine-effecteur et les changements que cette complexation induit que l'effecteur modifie les fonctions de la protéine.^[76]

La régulation allostérique recouvre trois caractéristiques principales, qui sont rappelées ci-dessous :^[75]

- 1) L'effecteur est chimiquement distinct du substrat.
- 2) L'effecteur induit un changement dans les propriétés fonctionnelles de la protéine, que ce soit dans sa capacité à lier le substrat ou à catalyser un processus. Cette modification désigne la réponse allostérique.
- 3) L'effecteur se lie à la protéine sur le site allostérique, qui doit être topologiquement distinct – ou du moins ne pas recouvrir – le site fonctionnel de la protéine, appelé site actif ou site orthostérique, par lequel elle interagit avec le substrat.

Différents mécanismes allostériques peuvent expliquer la réponse allostérique observée. Ceux-ci désignent la série de changements engendrés par l'effecteur au sein de la protéine, suite à sa complexation sur cette dernière ; ils peuvent alors modifier, par exemple, sa structure quaternaire. Plus précisément, c'est la **mobilité conformationnelle de la protéine** qui est affectée, c'est-à-dire la distribution temporelle de l'ensemble des conformères de cette protéine.^[77,78] Le changement des vitesses d'interconversion entre ces conformères, engendré par les interactions protéine / effecteur, modifie la nature des conformères prédominants, modulant ainsi la géométrie du site orthostérique et par conséquent son accessibilité par le substrat.

La régulation allostérique – ou allostérie – regroupe donc la **fonction** et les **effets** revêtus par cette régulation – la réponse allostérique –, l'**amplitude** de cette réponse – le couplage allostérique –, la **description des modifications** qui expliquent cette réponse – les mécanismes allostériques –, et enfin les **parties de l'enzyme** impliquées dans ces mécanismes – les résidus allostériques, comprenant notamment les sites allostérique et orthostérique.

Une synthèse des principaux mécanismes allostériques a été réalisée par Nussinov *et al.*^[79] et permet de saisir la manière dont tirer parti de ce type de régulation pour la conception de nouveaux traitements, par exemple.

La définition générale de l'allostérie donnée par Hilser^[80] – citée ci-dessous – permet de comprendre comment ce concept peut être élargi au domaine de la chimie, et notamment à celui de la chimie supramoléculaire.

L'allostérie est le processus par lequel des macromolécules – majoritairement des protéines – transmettent l'effet d'interaction se produisant à un site vers un autre site fonctionnel, parfois distal, ce qui permet la régulation de leur activité.

Allostery is the process by which biological macromolecules (mostly proteins) transmit the effect of binding at one site to another, often distal, functional site, allowing for regulation of activity.^[80]

Dans cette optique, la notion d'allostérie a été élargie, dans ce manuscrit de thèse, afin de prendre en compte les problématiques spécifiques liées aux catalyseurs commutables synthétiques non basés sur des protéines. Une telle démarche a déjà été employée dans une revue analysant sous ce prisme un panel de catalyseurs^[63] et fait écho à d'autres travaux publiés récemment sur ce sujet.

En effet, si certains systèmes synthétiques basés sur une régulation allostérique font intervenir des entités moléculaires comme effecteurs^[81,82] – ce qui rapproche leur fonctionnement de la régulation allostérique des protéines –, d'autres utilisent des stimuli rédox ou physiques pour permettre la régulation à distance de leur activité ou de leurs propriétés. C'est par exemple le cas de la régulation allostérique de l'agencement tridimensionnel d'un cluster moléculaire en solution, qui s'effectue *via* une réaction rédox impliquant son support rédox-actif – qui est distinct du site régulant sa fonction.^[83] La variation de densité électronique engendrée au sein du support rédox-actif change la manière dont s'y coordonne un centre métallique qui lui accolé, modifiant les modes de coordination intermoléculaires des clusters, ce qui permet d'obtenir des nanofeuillets 2D à partir de nanofils 1D – et vice-versa.^[83] Dans un autre système, le greffage de liens contenant des groupements photochromes azobenzène – qui jouent le rôle d'unités photocommutables – a également permis de réguler allostériquement le fonctionnement de protéines^[84], l'effecteur étant alors une irradiation dans l'UV ou dans le visible – soit un stimulus physique et non une entité moléculaire comme c'est classiquement le cas.

Cet élargissement du concept d'allostérie à l'étude de catalyseurs commutables nécessite donc une adaptation de la terminologie employée en biologie – utilisée lors de la section I.1.2.2.1 précédente, débutant p. 17 – : le site allostérique est alors l'unité commutable dans ce contexte, tandis que le site orthostérique devient le site catalytiquement actif. L'effecteur sera désigné plus génériquement sous le terme de stimulus – afin d'inclure les stimuli physiques, qui ne sont pas des entités moléculaires palpables. Les changements effectués sont récapitulés dans le Tableau V-1 présent en annexe – section V.1 – p. 276. Ces termes seront repris tout au long de ce manuscrit.

Pour faciliter cette analyse par le prisme de l'allostérie, la description des systèmes se fera en faisant ressortir les résidus allostériques constituant le système, par une mise en couleur particulière : site orthostérique – catalytiquement actif – en rose, site allostérique – unité commutable – en violet et espaceur – liant sites allostérique et orthostérique – en orange. Le stimulus interagissant avec le site allostérique sera également représenté en violet. Les terminologies relatives à la notion d'allostérie généralisée et à son application pour l'étude de catalyseurs commutables non basés sur des protéines sont récapitulées dans le Tableau V-1 présent en annexe p. 276.

1.2.2.2. Utilisation du concept d'allostérie généralisée pour confronter et comparer les catalyseurs commutables synthétiques

La régulation à distance de l'activité catalytique, c'est-à-dire par le biais d'un site distinct du site catalytiquement actif, est prépondérante dans les systèmes reportés dans la littérature. Néanmoins, de notre point de vue et d'après notre expérience du domaine, le choix de confronter les systèmes commutables par le type de mécanisme et de réponse allostérique reste minoritaire.

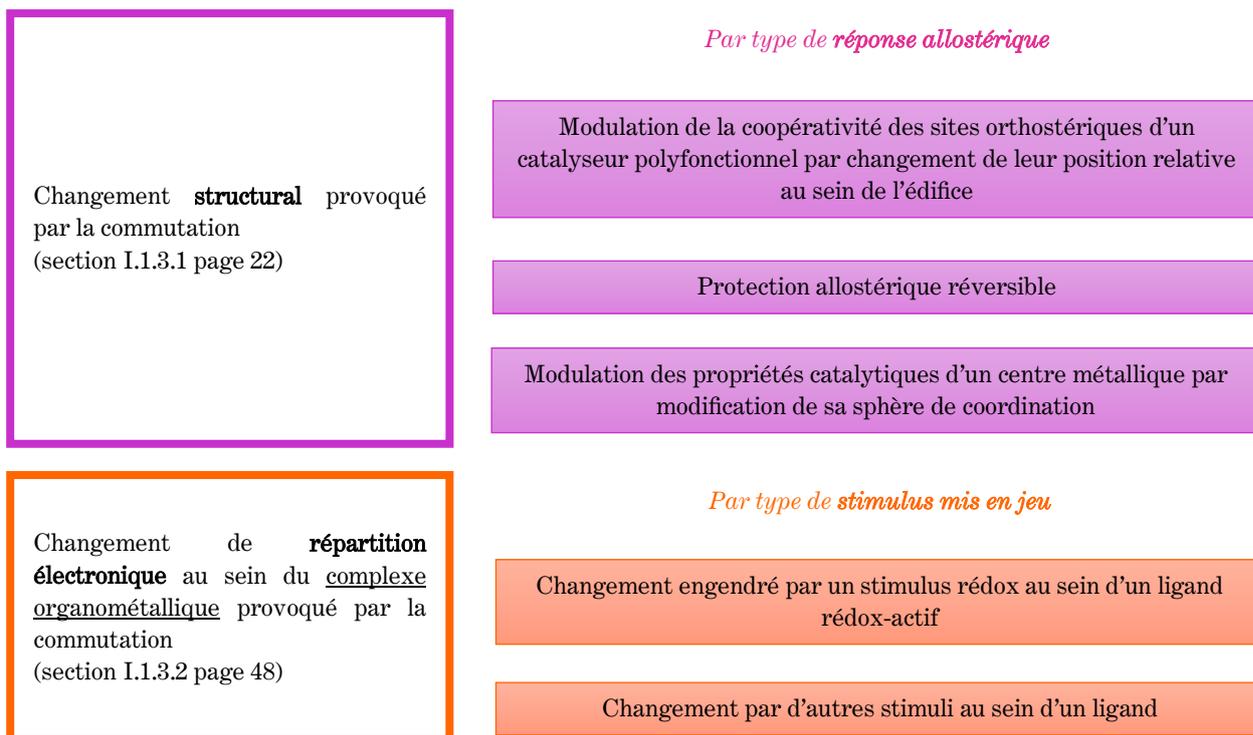
Les principales manières de comparer et de classer les différents systèmes de la littérature sont rappelées ci-dessous, afin d'étayer cet état de fait :

- Par **stimulus**^[85,86], avec des revues ciblant uniquement les systèmes commutables interagissant avec la lumière^[34,87-89] par exemple ;
- Par **unité commutable**, notamment pour les systèmes commutables contenant des doubles liaisons photoisomérisables^[90] ou ceux basés sur des brins d'ADN^[91] ;
- Par **type de réaction catalysée**, se focalisant sur les systèmes permettant la réalisation de polymérisations contrôlées^[92,93] ou par ouverture de cycle (*ring-opening polymerization*, ROP)^[94-96] ;
- Par **type de modulation permise**, par exemple quand la commutation du catalyseur permet un contrôle de l'énantiosélectivité du produit de réaction^[97] ;
- Par **mécanisme de régulation utilisé**, regroupant les catalyseurs commutables allostériques^[63,98,99].

Néanmoins, l'approche choisie dans les revues et chapitres d'ouvrages consacrés spécifiquement aux catalyseurs commutables allostériques reste restreinte soit à un type de régulation allostérique – par approche du lien faible (*Weak-Link Approach*, WLA ; explicitée à partir de la p.26)^[98], ou par auto-assemblage et reconnaissance sélective de centres métalliques^[99] –, soit à un classement mené selon la nature de l'édifice considéré^[63].

Nous cherchons donc, par cette introduction, à proposer une **nouvelle approche de comparaison des catalyseurs commutables de la littérature, en utilisant une généralisation du concept d'allostérie**. Cette généralisation permettra de **comparer l'ensemble des systèmes selon le mécanisme et la réponse allostériques qui les régissent**, quel que soit la nature de l'édifice ou encore le type de régulation utilisée. Afin de vous guider, la Figure I-3 ci-dessous expose le plan de la revue, ainsi que les choix de mécanismes et de réponses allostériques faits pour classer les différents systèmes de la littérature.

i) Classification des catalyseurs allostériques, selon le mécanisme allostérique employé



ii) Classification des catalyseurs non allostériques ou non descriptibles par le prisme de l'allostérie, par type de fonctionnement [guidé par les exemples présentés]

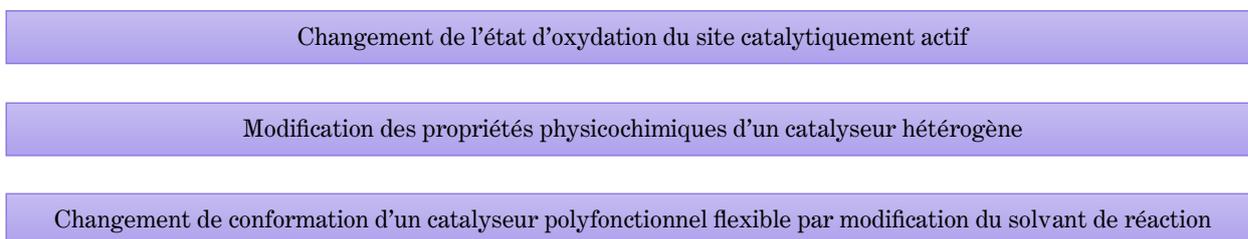


Figure I-3. Structure de la classification proposée afin de présenter les catalyseurs commutables reportés dans la littérature, menée en fonction de leur type de régulation : i) catalyseurs dont la régulation peut être décrite par le concept d'allostérie généralisée ; ii) catalyseurs non allostériques ou indéscriposables par le concept d'allostérie généralisée.

1.3. Classification des catalyseurs allostériques, selon le mécanisme allostérique employé

Cette section permet le recensement et le classement de l'ensemble des systèmes dont la régulation peut être décrite par le concept d'allostérie généralisée explicité dans la section précédente.

1.3.1. Exploitation du changement structural provoqué par la commutation

Intéressons-nous tout d'abord au mécanisme allostérique le plus fréquent.

Il s'agit d'un changement structural affectant l'arrangement tridimensionnel de la molécule, conséquence de la commutation initiée au site allostérique du catalyseur commutable, et qui peut être exploité de différentes manières et donc mener à différents types de réponses allostériques.

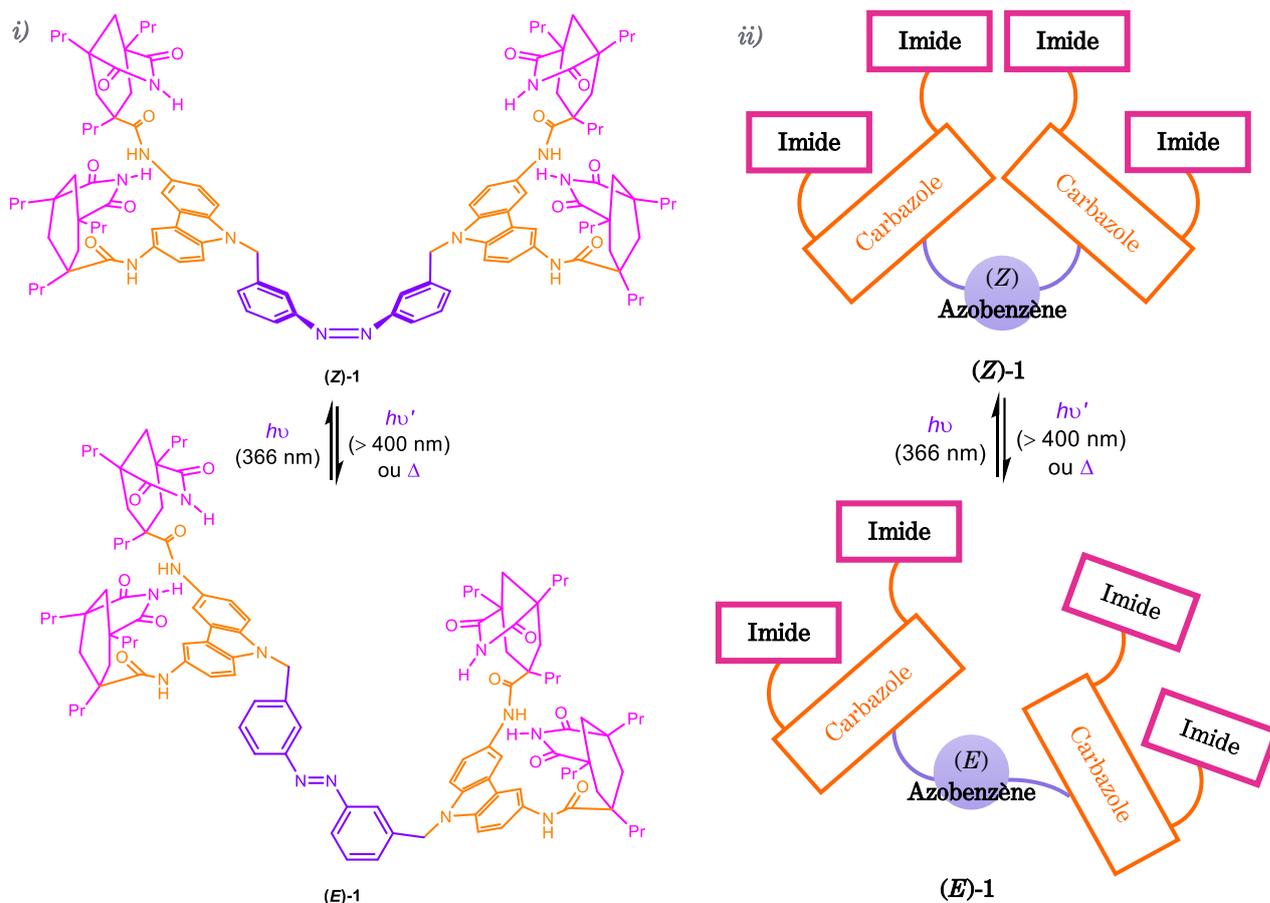
Trois grandes catégories de **réponses allostériques** ont ici été distinguées et constituent les trois sous-parties de cette section.

1.3.1.1. Modulation de la coopérativité des sites orthostériques d'un catalyseur polyfonctionnel par changement de leur position relative au sein de l'édifice

Le changement de structure tridimensionnelle du catalyseur inhérent à la commutation peut être exploité, par exemple, afin de moduler la position relative des sites orthostériques de catalyseurs polyfonctionnels. Par conséquent, **la coopérativité entre ces sites et la manière dont les substrats peuvent s'y lier vont s'en trouver modifiées**. L'efficacité de la réponse allostérique ainsi obtenue dépend de la conception du système synthétique, du type de mouvement induit par la commutation et de la manière dont il affecte l'orientation relative des sites orthostériques. Étudions à présent trois systèmes issus de la littérature et voyons comment un même type de réponse allostérique peut permettre de répondre à différents types de problématiques.

Une première problématique peut être la modulation de la cinétique de réaction, en favorisant – ou en défavorisant – la formation de conformations réactives par préorganisation des substrats *via* un effet gabarit (*template effect*).

Dans ce cas, c'est donc une différence de coopérativité des sites orthostériques entre les deux formes qui explique la différence d'activité entre les deux états du système commutable. C'est une telle approche qui a été exploitée par Rebek *et al.* pour le développement d'un récepteur synthétique^[71-73] dont le fonctionnement imite celui des deux premières étapes du processus de la vision – processus évoqué précédemment section I.1.2.1 p. 15.



Cet exemple historique s'appuie sur la photoisomérisation d'un motif **azobenzène** – site allostérique – et la modification structurale qu'elle induit afin de rapprocher ou d'éloigner les sites fonctionnels **imide** – cf. Figure I-4 *i)* et *ii)*. **Le mouvement provoqué par la commutation est ainsi essentiellement longitudinal pour ce système.**

Ces sites orthostériques sont regroupés par paires et greffés sur des plateformes **carbazole** 3,6-disubstituées ; ces dernières jouent alors le rôle d'espaces, faisant le lien entre les sites orthostériques et le site allostérique. Ce récepteur est utilisé pour catalyser une réaction de couplage entre l'adénosine **2** et un ester de *p*-nitrophényle **3** – qui contient également un motif adénosine – pour donner l'amide **4**, comme représenté Figure I-5.^[73] Le récepteur est conçu de telle sorte qu'il permet de **préorganiser les deux réactifs via un complexe ternaire**, en liant chacun des deux composés engagés dans le couplage aux deux paires de fonctions imide placées sur chaque plateforme carbazole.

I

COMPRENDRE POUR INNOVER :
VERS LA CONCEPTION DE NOUVEAUX CATALYSEURS MODULABLES

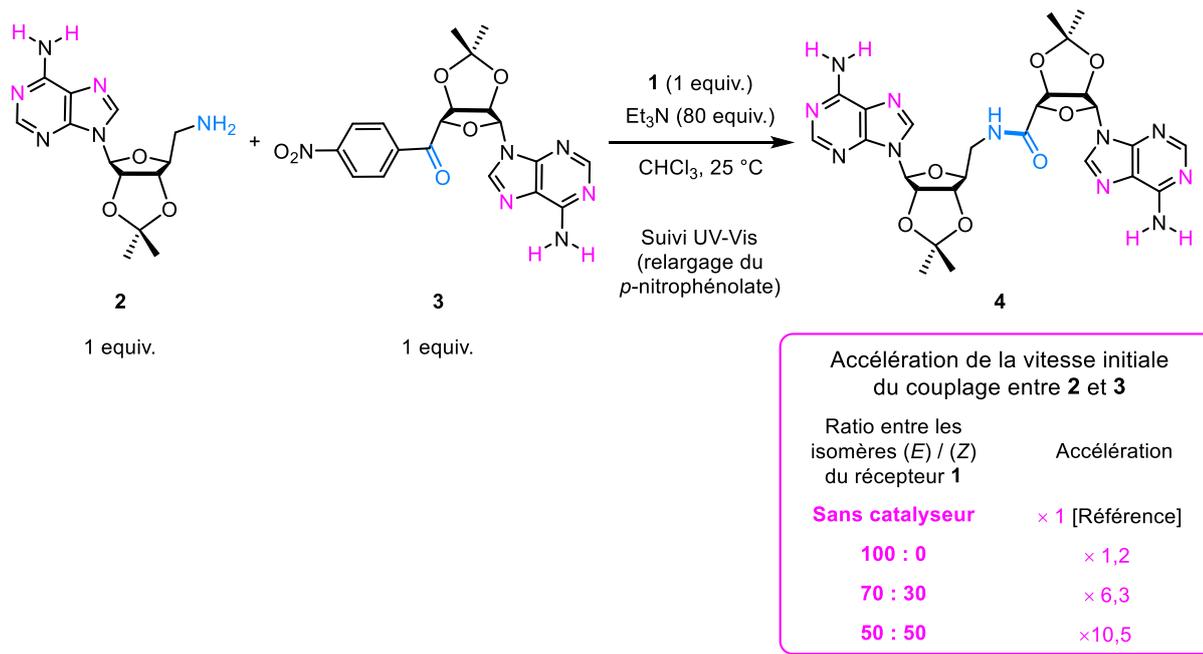


Figure I-5. Application en catalyse du récepteur synthétique **1**^[73] : réaction de couplage entre l'aminoadénosine **2** et l'ester de *p*-nitrophényle **3** pour former l'amide **4**.

En effet, chaque paire de récepteurs d'adénosine peut interagir *via* quatre liaisons hydrogène avec le noyau adénine des fragments adénosine, avec des interactions complémentaires provenant d'un empilement π - π entre le noyau purine présent dans le fragment adénosine et la plateforme carbazole.^[71,72] La Figure I-6 permet de récapituler ces interactions supramoléculaires et de visualiser comment les substrats se lient au récepteur, avec une coloration en rose des atomes des fragments adénosine des substrats **2** et **3** mis en jeu dans ces liaisons hydrogène, afin de bien les repérer. Cette coloration est par ailleurs conservée sur la réaction d'application montrée Figure I-5.

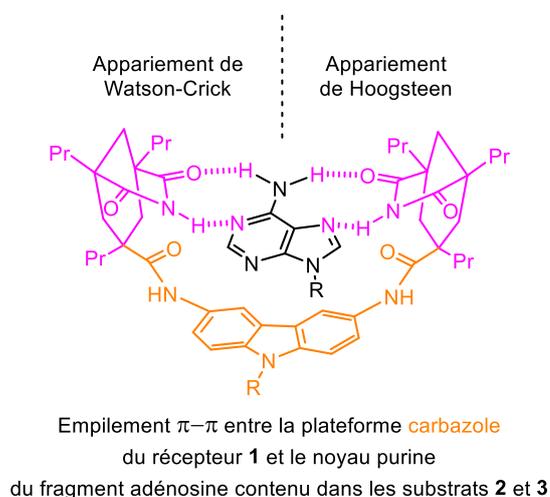


Figure I-6. Mise en évidence des interactions supramoléculaires entre le récepteur **1** et les fragments adénosine présents dans les substrats **2** et **3** impliqués dans le couplage étudié.

Finalement, la préorganisation des substrats au sein du complexe ternaire évoqué ci-dessus est plus efficace en présence de l'isomère (*E*) du catalyseur – (*E*)-**1** – qu'en présence de l'isomère (*Z*) – (*Z*)-**1**. En effet, si l'accélération de la réaction par rapport une réaction de référence menée sans catalyseur est modeste ($\times 1,2$) en présence d'un équivalent de l'isomère (*E*) du récepteur **1**, celle-ci devient nettement plus intéressante ($\times 10,5$) en présence d'un mélange 1 : 1 des isomères (*Z*) et (*E*) de **1**.^[72,73]

Ce mélange 1 : 1 des isomères (*Z*) et (*E*) du récepteur **1** est obtenu en irradiant à 366 nm l'isomère (*E*)-**1** pendant 5 minutes.^[73] La composition de l'état photostationnaire montre une interconversion plus faible que ce qui peut être obtenu avec d'autres dérivés de l'azobenzène, ce qui peut s'expliquer par les propriétés spectrophotométriques de la plateforme carbazole 3,6-disubstituée utilisée ici. Cette dernière absorbe également vers 366 nm et peut, par conséquent, altérer le ratio entre les deux isomères géométriques du récepteur **1**.

Le calcul d'efficacité intrinsèque des deux isomères du récepteur **1**, basé sur la constante d'association adénine-récepteur et la concentration en complexe ternaire, indique que (*Z*)-**1** est environ 50 fois plus réactif que (*E*)-**1**.

L'inconvénient de ce système, tare commune à l'usage de systèmes mettant en jeu l'effet gabarit pour préorganiser des substrats et catalyser une réaction, est l'**inhibition provoquée par le produit**. Cette dernière devient d'autant plus importante que l'avancement de la réaction progresse et empêche par exemple l'isomérisation thermique du récepteur **1** pour aboutir de manière quantitative à l'isomère (*E*).

Afin d'éviter cette problématique d'inhibition par le produit, une autre stratégie peut être d'exploiter la modulation afin de modifier la nature de l'activation mise en jeu dans chaque état du catalyseur. Cela permet de passer, en schématisant le cas le plus simple, d'une simple activation du substrat dans un état du système à une double activation.

Cette approche est particulièrement utilisée pour modifier l'activité de catalyseurs polyfonctionnels contenant un unique type de site orthostérique.

Parmi de tels systèmes, le premier catalyseur supramoléculaire commutable construit avec l'approche par lien faible (*Weak-Link Approach*, WLA)^[98,100,101] développée Mirkin *et al.* permet d'illustrer l'intérêt de cette stratégie pour moduler la cinétique de la réaction catalysée. Cette méthodologie de construction d'édifices supramoléculaires a en effet permis, dans un premier temps, la synthèse de complexes homobimétalliques constitués de deux ligands ditopiques coordonnés à deux centres métalliques de même nature, ces derniers pouvant être reliés auxdits ligands de deux manières différentes, modifiant leur espacement. Le développement de cette approche par lien faible, accompagné d'explications complémentaires sur la conception de ce complexe précurseur, sont données en annexe – section V.2 – à partir de la page 277.

L'édifice supramoléculaire hétérotétramétallique à régulation allostérique présenté Figure I-7 p. 27, fut développé cinq ans après la publication des travaux précurseurs susmentionnés sur ces complexes homobimétalliques.^[102] Ses formes fermée **5** et ouverte **6** sont composées de deux complexes monométalliques de Cr(III) **7**, qui servent de ligands ditopiques pour les deux centres Rh, qui constituent les sites allostériques du catalyseur commutable. Chaque complexe monométallique **7** contient en effet un fragment Cr(III)-salen – site orthostérique – équipé d'une copule chirale, ainsi que deux parties ligand thioéther-phosphanyle équipées d'un espaceur *para*-phénylène. Ce dernier permet d'éloigner sites allostériques et orthostérique dans les édifices **5** et **6**.

La forme polycyclisée fermée **5** du système est obtenue à partir du complexe monométallique **7** décrit ci-dessus, ainsi que d'un précurseur métallique du rhodium – ici [Rh(NBD)₂](BF₄), où NBD est le 2,5-norbornadiène – dans un ratio 1 : 1 en présence de AgBF₄. La commutation du système de cette forme fermée **5** à la forme ouverte **6** se fait en modifiant la sphère de coordination des sites allostériques Rh(II), par un bullage de monoxyde de carbone dans la solution de **5** en présence de PPnCl – (Ph₃PNPPh₃)Cl. La décooordination de CO pour retourner à la forme polycyclisée **5** s'effectue en séchant **6** sous vide, ou en purgeant le système avec du diazote.

L'ouverture asymétrique du cycle oxirane de l'oxyde de cyclohexène **8** par l'azoture de triméthylsilyle **9**, représentée Figure I-8, fut catalysée par les édifices supramoléculaires **5** et **6**, ainsi que par un complexe Cr(III)-salen monomérique **10**. Ce dernier présente un groupement *tert*-butyle à la place des parties ligand du complexe **7** – cf. encadré en haut à droite de la Figure I-7. Ce type de réaction a en effet été intensivement étudié avec des complexes organométalliques Cr(III)-salen comme catalyseur^[103], ce qui permet de mettre en évidence l'intervention de deux complexes métalliques dans l'étape cinétiquement déterminante du mécanisme réactionnel. L'un permet alors d'activer l'époxyde par son atome oxygène, tandis que le second active l'azoture, qui peut ensuite venir s'additionner sur l'un des carbones du groupement oxirane. C'est pourquoi l'édifice supramoléculaire commutable, qui contient deux fragments Cr(III)-salen dont la distance peut être allostériquement modulée, semble être un candidat de choix pour cette réaction.

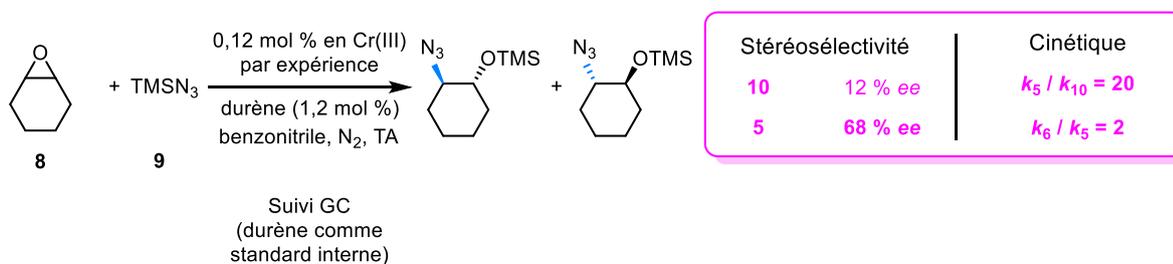


Figure I-8. Application en catalyse asymétrique des complexes supramoléculaires **5**, **6** et **10**^[102] : ouverture de cycle de l'oxyde de cyclohexène **8** par l'azoture de triméthylsilyle **9**.

À charge catalytique en Cr(III) égale, **5** a permis d'accélérer la réaction d'un facteur $\times 20$ par rapport au complexe monomérique **10**. La régulation allostérique de l'activité catalytique a également été prouvée, puisque $k_6 / k_5 = 2$. Le système supramoléculaire permet également d'améliorer la stéréosélectivité du produit obtenu, l'excès énantiomérique passant de 12 % avec le catalyseur monomérique **10** à 68 % avec la forme polycyclisée **5** du système. L'impact de la commutation de l'édifice sur la stéréosélectivité n'est néanmoins pas évoquée dans ce travail pionnier. Enfin, la transformation *in situ* de **5** à **6** s'est suivie d'une accélération de la réaction, montrant la réponse du système à l'ajout de l'effecteur CO.

Les deux systèmes que nous venons d'étudier – celui de Rebek *et al.*^[71-73] présenté Figure I-4 p. 23 et celui de Mirkin *et al.*^[102] présenté Figure I-7 p. 27 – utilisent donc tous deux une régulation allostérique qui provoque *in fine* un changement structural au sein de l'édifice supramoléculaire. **La modification de la position relative entre les sites orthostériques permet, dans ces deux cas, une variation de la cinétique de réaction, le mouvement provoqué par la commutation permettant le rapprochement ou l'éloignement des sites catalytiquement actifs.** Il est également possible, avec la conception de système adéquate, de pouvoir exercer un meilleur

contrôle sur le mouvement induit par la commutation et ainsi contrôler, en plus de la cinétique de la réaction, la stéréochimie des produits formés.

Une solution au contrôle de la stéréochimie par un système catalytique commutable a été apportée par Bernard L. Feringa *et al.*, Prix Nobel de Chimie 2016 avec MM. Jean-Pierre Sauvage et J. Fraser Stoddart pour leurs travaux de conception et de synthèse de machines moléculaires. Parmi les systèmes étudiés^[104], il s'est intéressé à la synthèse de molécules chiroptiques basées sur une unité alcène surencombré, créant *de facto* une chiralité hélicoïdale en plus de l'isomérisation de constitution apportée par la liaison éthylénique. La possibilité d'induire sélectivement le changement de configuration (*Z*) / (*E*) de l'alcène par photoisomérisation, ou le changement d'hélicité (*M*) / (*P*) par réchauffement du milieu réactionnel – sans racémisation inopportune grâce à l'encombrement des substituants placés sur l'alcène – préfiguraient que ces systèmes pourraient devenir des candidats intéressants pour la création de machines moléculaires.^[105]

Le mécanisme de régulation allostérique permis par ces unités alcène surencombré a été exploité pour construire une nouvelle famille de catalyseurs bifonctionnels commutables, dont **11** présenté Figure I-9 p. 30. Un pont éthylène – axe du moteur moléculaire – relie deux groupements indanyle substitués – espaceurs formant le squelette de l'alcène surencombré –, sur lesquels furent greffés deux unités organocatalytiques distinctes : une partie thiourée donneuse de liaison hydrogène (**DLH**), ainsi qu'une partie 2-amino-DMAP – 2-amino-4-(diméthylamino)pyridine – agissant comme une base de Brønsted (**B**). L'intérêt de cette conception est qu'elle permet d'obtenir un racémate de produits ou des composés énantiomériquement enrichis (*R*) ou (*S*), à partir d'un unique énantiomère de catalyseur **11**, en commutant *in situ* le système.

Une analyse structurale du système avec la terminologie du domaine des machines moléculaires nous amène en effet à distinguer trois parties dans le composé **11** : un **rotor** – choix arbitraire du groupement indanyle substitué avec l'unité 2-amino-DMAP –, relié au **stator** – groupement indanyle substitué avec l'unité thiourée – par un **axe** – pont éthylénique. Le mécanisme de régulation allostérique permet, par l'alternance rigoureuse de stimuli lumineux et thermiques, le **contrôle unidirectionnel** du moteur moléculaire : le rotor effectue une rotation de 360° par rapport au stator en quatre étapes (cf. centre de la Figure I-9). La réponse allostérique induite par ce mouvement s'observe sur la position relative des deux unités organocatalytiques 2-amino-DMAP (notée **B**) et thiourée (notée **DLH**), respectivement placées sur le rotor et le stator. La rotation complète du rotor autour du stator permet un contrôle dynamique de l'environnement chiral construit par l'hélicité du système, chiralité qui peut être transmise au produit lorsque les unités organocatalytiques sont suffisamment proches l'une de l'autre et peuvent coopérer ensemble. C'est le cas lorsque la configuration du pont éthylène est *cis* : une telle configuration permet donc l'obtention d'un produit énantiomériquement enrichi (cf. moitié inférieure de la Figure I-9).

I

COMPRENDRE POUR INNOVER :
VERS LA CONCEPTION DE NOUVEAUX CATALYSEURS MODULABLES

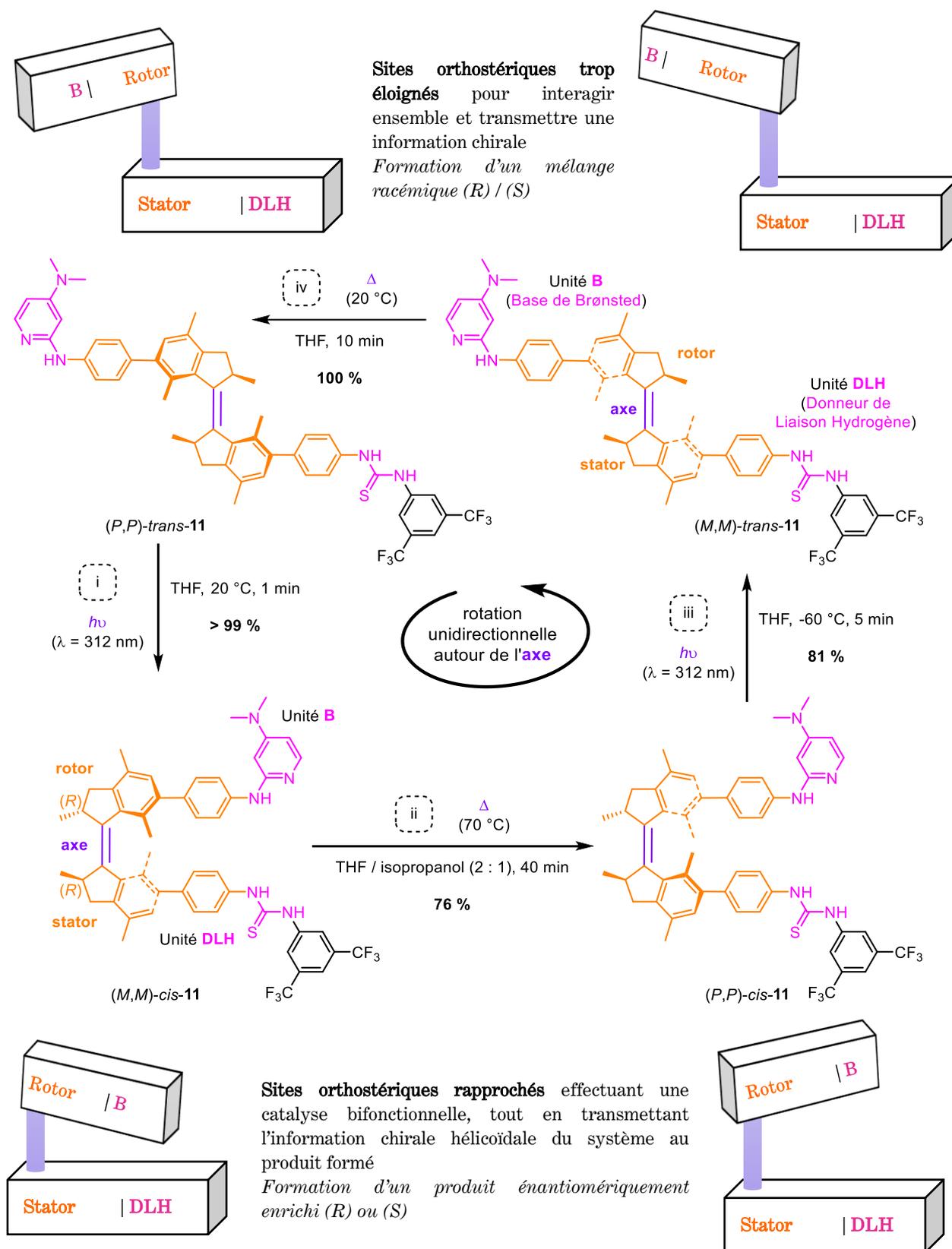


Figure I-9. Moteur moléculaire 11 à rotation unidirectionnelle conçu par Feringa *et al.*^[35], pouvant effectuer de l'organocatalyse bifonctionnelle asymétrique à l'aide d'une unité thiourée (Donneur de Liaison Hydrogène, DLH) et d'une unité 2-amino-DMAP (2-amino-4-(diméthylamino)pyridine ; Base de Brønsted, B).

Ce transfert de chiralité, contrôlé par le catalyseur commutable **11**, a été mis en exergue avec l'addition de Michael énantiosélective du 2-méthoxythiophénol **12** sur la cyclohexanone **13** (cf. Figure I-10 p. 31). La catalyse menée par les alcènes surencombrés de configuration *cis*, avec une charge catalytique de 0,3 mol %, a été plus efficace que celle menée par ceux de configuration *trans*, passant respectivement de 50 % et 83 % pour (*M,M*)-*cis*-**11** et (*P,P*)-*cis*-**11** à 7 % pour (*P,P*)-*trans*-**11**. De plus, pour la réaction catalysée par (*P,P*)-*trans*-**11**, le ratio énantiomérique *er* (*S*) / (*R*) de **14** – valant 49 : 51 – montre qu'un mélange racémique est obtenu, alors que pour les réactions catalysées par les deux alcènes de configuration *cis*, les ratios énantiomériques *er* (*S*) / (*R*) de **14** sont respectivement de 75 : 25 et de 23 : 77 pour (*M,M*)-*cis*-**11** et (*P,P*)-*cis*-**11**. Pour ces derniers, la stéréochimie de l'énantiomère majoritaire est contrôlée par la chiralité hélicoïdale du catalyseur.

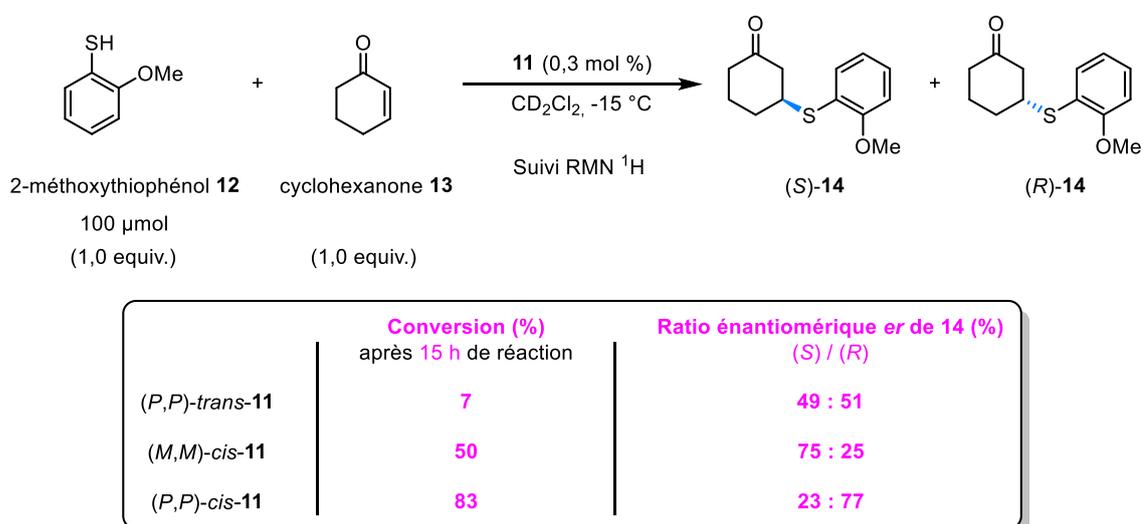


Figure I-10. Application du catalyseur commutable **11** construit sur un squelette alcène surencombré^[35] : addition de Michael énantiosélective du 2-méthoxythiophénol **12** sur la cyclohexanone **13**.

Deux informations principales peuvent être tirées de ces conclusions : **la régulation allostérique du système permet de modifier l'efficacité catalytique du système par photoisomérisation, ainsi que son énantiosélectivité par action thermique.** Concernant la rationalisation mécanistique – cf. Figure I-11 p. 32 –, un complexe ternaire est proposé entre une molécule de catalyseur et les deux substrats, chacun d'eux étant activé par une unité catalytique. L'information chirale est alors transmise par la préorganisation des deux substrats par les unités catalytiques, dont la position relative est déterminée par la chiralité hélicoïdale du catalyseur. Ainsi, avec (*M,M*)-*cis*-**11**, l'attaque préférentielle du thiophénolate **12** sur la face Si de la cyclohexanone **13** conduit à l'obtention du produit **14** de configuration (*S*). Ces résultats sont issus d'études computationnelles menées par le groupe : l'attaque de **12** sur la face Ré de **13** est

défavorisée par rapport à celle sur la face Si de **13** – complexe représenté Figure I-11 p. 32 –, à cause de fortes contraintes stériques présentes dans le premier cas. La différence d'énergie entre les structures optimisées des deux complexes ternaires susmentionnés corrobore l'énantiosélectivité observée expérimentalement.

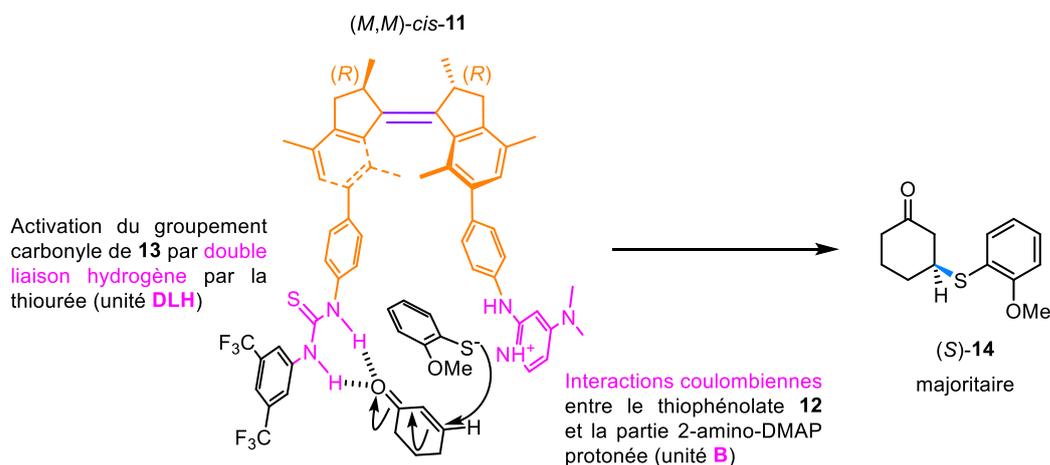


Figure I-11. Rationalisation mécanistique de l'énantiosélectivité de l'addition de Michael du 2-méthoxythiophénol **12** sur la cyclohexanone **13** catalysée par (*M,M*)-*cis*-11.

Le mouvement circulaire unidirectionnel du rotor par rapport au stator décrit pour cet exemple se démarque des autres types de mouvements longitudinaux et transversaux reportés jusque lors. Il permet non seulement un contrôle de l'efficacité catalytique du système, mais également de l'énantiosélectivité du produit formé, par modification de la position relative des deux sites orthostériques.

En conclusion, trois systèmes de catalyseurs commutables tirant parti d'une même réponse allostérique – à savoir la modulation de la coopérativité des sites orthostériques par modification de leur position relative au sein de l'édifice – ont été comparés. Selon le type de mouvement utilisé ainsi que la conception du squelette du catalyseur, la commutation peut permettre une variation de l'efficacité catalytique du système ou encore de la stéréochimie des produits formés.

1.3.1.2. Protection allostérique réversible

Un autre type de réponse allostérique qui peut être apporté par le changement structural provoqué par la commutation est la **protection allostérique réversible**. Cette formulation est inspirée de l'expression « protection stérique réversible » – traduction de l'anglais « *reversible steric shielding* » – introduite par Stefan Hecht^[106], dont l'un des travaux sera présenté juste après cette courte introduction.

Seront regroupés sous ce type de réponse allostérique tous les systèmes dont la modification structurale induite par la commutation modifie l'accès au site catalytiquement actif, le rendant dans l'un des cas inaccessible – le plus souvent à cause de gêne stérique – donc moins prompt à pouvoir interagir avec des substrats.

Dans le cas de catalyseurs polyfonctionnels, la commutation peut induire un changement de site catalytiquement actif parmi les différents sites orthostériques présents, modulant alors l'activité catalytique du système sans provoquer son inhibition totale dans l'un des états.

Le premier exemple de système ayant une protection allostérique réversible est une base photocommutable développée en 2008 par Hecht *et al.*^[106] (cf. Figure I-12). Grâce à sa conception, le **doublet non-liant** de la base de Lewis pipéridine *N*-alkylée – site catalytiquement actif – est dirigé vers le groupement **azobenzène** photochrome – site allostérique. Selon la configuration géométrique de ce dernier, son second substituant est soit éloigné du site catalytiquement actif – catalyseur (**Z**)-15 –, soit spatialement proche de celui-ci – catalyseur (**E**)-15 –, entraînant dans ce dernier cas une inhibition de la catalyse.

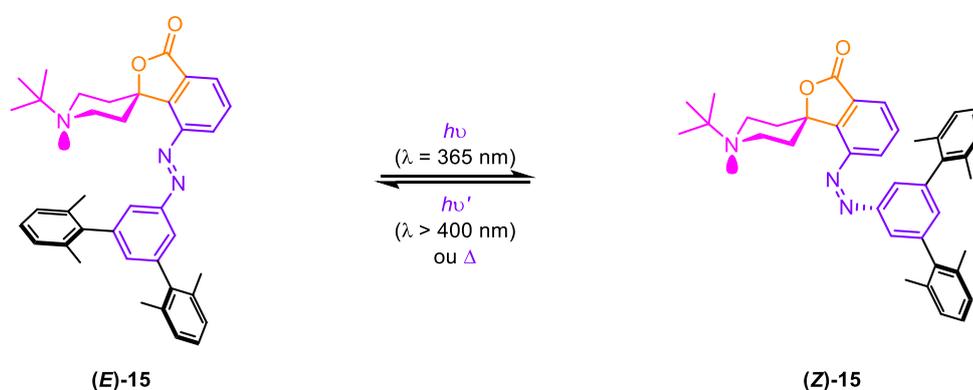


Figure I-12. Structure du catalyseur pipéridine photocommutable 15 développé par Hecht *et al.*^[106], qui régule l'accessibilité du site catalytique par protection stérique réversible.

L'impact de la commutation sur l'activité catalytique de la base **15** a été évalué sur la réaction de Henry entre le 4-nitrobenzaldéhyde **16** et le nitrométhane **17** pour former le β -nitroalcool **18**. Au bout de 12,5 h de réaction, 50 % de **16** a été consommé lorsque la réaction fut catalysée par (*Z*)-**15**, alors qu'aucune conversion de **16** ne fut constatée en utilisant l'isomère (*E*)-**15** comme catalyseur (cf. Figure I-13). Conséquence de cette modulation, la différence de pK_a évaluée entre les deux isomères (*Z*) et (*E*) de **15** est de 0,8.^[106]

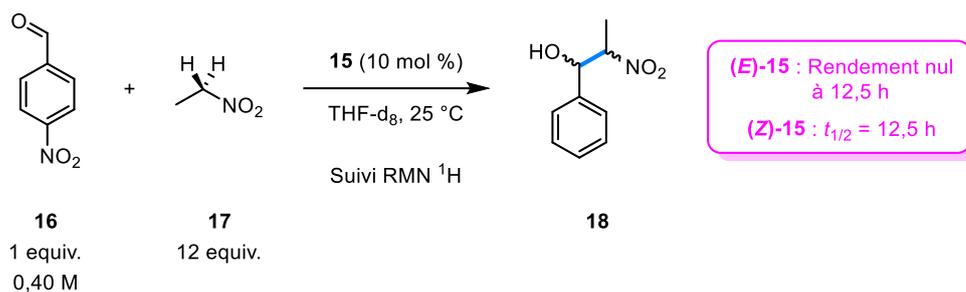


Figure I-13. Application en catalyse de la base photocommutable **15**^[106] : réaction de Henry entre le 4-nitrobenzaldéhyde **16** et le nitrométhane **17** pour former le β -nitroalcool **18**.

L'efficacité de ce design provient, d'une part, de la stabilité conformationnelle de la pipéridine – permise par la présence du groupement *tert*-butyle sur l'atome azote – et, d'autre part, par la jonction *spiro* présente dans l'espaceur, qui maintient de manière rigide et orthogonale la pipéridine par rapport au groupement azobenzène photocommutable.

La protection stérique réversible, qui désigne la modulation de l'accessibilité du site catalytiquement actif par modification de la gêne stérique induite par son environnement, n'est pas le seul type de protection allostérique réversible.

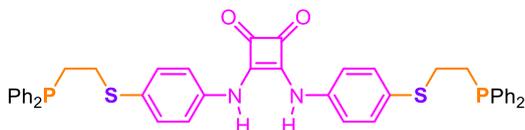
La modification de la structure quaternaire du système catalytique, c'est-à-dire de l'organisation de plusieurs macromolécules (de catalyseur) maintenues ensemble par des liaisons hydrogène, des interactions de Van der Waals ou coulombiennes^[50], peut également permettre de réguler l'activité catalytique. En effet, par l'établissement d'un réseau de liaisons faibles intermoléculaires entre catalyseurs, une compétition s'établit entre la reconnaissance moléculaire du (des) substrat(s) et d'autres molécules de catalyseur, qui se trouvent alors impliquées dans sa structure quaternaire. Cela a pour conséquence de modifier l'accessibilité du site orthostérique pour la catalyse.

C'est cette stratégie de protection allostérique réversible qui est utilisée pour moduler l'activité catalytique d'un assemblage supramoléculaire organocatalytique développé en 2014 par Mirkin *et al.*^[107] et conçu selon l'approche par lien faible (*Weak-Link Approach*, WLA). Le système catalytique représenté Figure I-14 p. 36 peut commuter d'un état oligomérique, dans lequel le site orthostérique – un fragment **squaramide biphénylène** fonctionnalisé – est catalytiquement inactif puisque participant aux interactions supramoléculaires qui maintiennent cette structure quaternaire (forme semi-ouverte **19-a**), à un état monomérique dans lequel le site catalytiquement actif est libre d'interagir avec des substrats (forme fermée **20-a**). Cette réponse allostérique se produit suite à l'élimination d'un effecteur – ici un ion **chlorure** – préalablement détecté et coordiné au site allostérique – ici le centre métallique **Pt(II)** –, modifiant la structure tertiaire de la macromolécule **20-a**. Ces changements structuraux préviennent la formation des liaisons hydrogène intermoléculaires qui permettraient auparavant la formation de la structure quaternaire oligomérique de la forme semi-ouverte **19-a**. La forme fermée **20-a** devient ainsi catalytiquement active, la reconnaissance moléculaire des substrats n'entrant plus en compétition avec la formation du réseau de liaisons hydrogène intermoléculaires. Cette approche de régulation allostérique est inspirée d'un processus utilisé par des enzymes métaboliquement actives : la dissociation d'oligomères d'ordres élevés dormants en dimères ou trimères, suite à la détection d'un analyte au site allostérique, permet de les rendre catalytiquement actives.^[69]

I

COMPRENDRE POUR INNOVER : VERS LA CONCEPTION DE NOUVEAUX CATALYSEURS MODULABLES

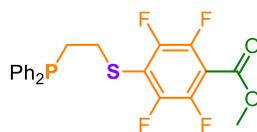
Ligand ditopique thioéther-phosphanyl
hémilabile contenant un **centre catalytiquement
actif donneur de liaison hydrogène**



Partie **squaramide biphénylène fonctionnalisée**,
catalytiquement active en tant que **Donneur de
Liaison Hydrogène (DLH)**

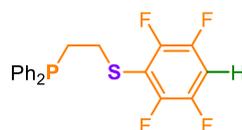
21

Ligand monotopique thioéther-phosphanyl
hémilabile contenant ou non
un fragment **accepteur de liaison hydrogène**



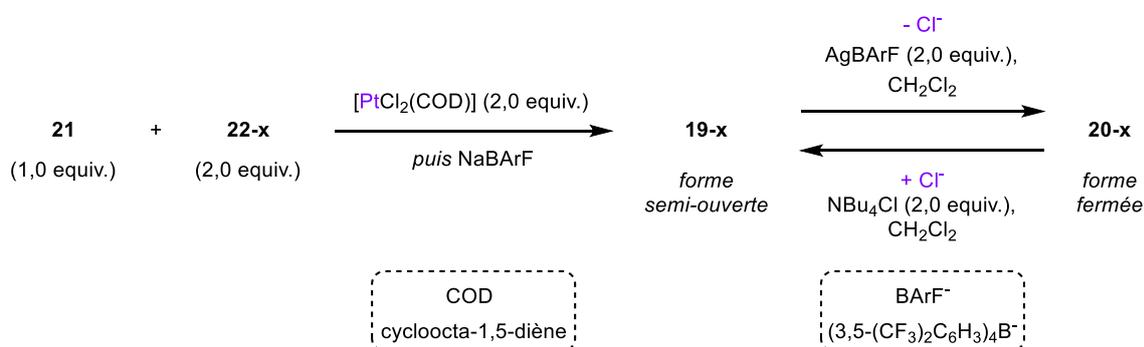
22-a

Avec fragment **Accepteur de
Liaison Hydrogène (ALH)**



22-b

Modèle : pas de fragment **ALH**, afin
de mesurer l'impact de la présence
des liaisons hydrogène sur la
structure quaternaire de l'édifice, ainsi
que sur son activité catalytique



Les autres complexes **XX-a** participant à
l'assemblage oligomérique sont
représentés en **noir**, afin de bien les
distinguer du complexe représenté
entièrement, qui lui est mis en couleur.

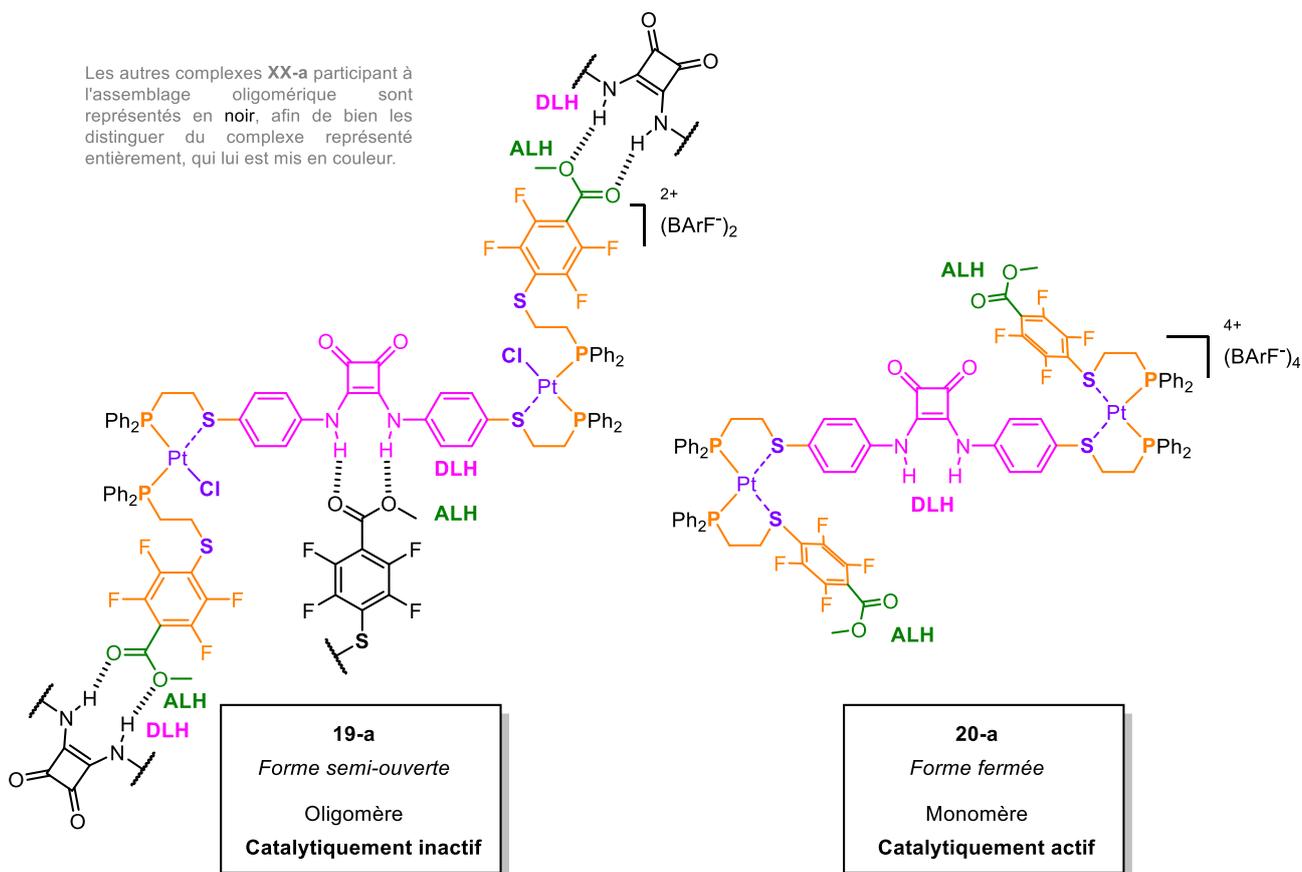


Figure I-14. Synthèse et structure du système supramoléculaire organocatalytique conçu par Mirkin *et al.*^[107], dont le mécanisme de régulation allostérique modifie sa structure quaternaire et son activité catalytique.

Le système supramoléculaire est un complexe à triple étage composé notamment d'un ligand **ditopique thioéther-phosphanyle 21** contenant le centre catalytiquement actif – l'unité **squaramide** donneuse de liaison hydrogène (**DLH**) –, ainsi que deux ligands **homotopiques thioéther-phosphanyle 22-a**, qui contiennent chacun un fragment accepteur de liaison hydrogène (**ALH**). Ces ligands sont maintenus au sein du système par des centres métalliques **Pt(II)** plan carré, qui jouent le rôle de site allostérique. Sa synthèse fut menée de manière analogue à celle d'autres complexes à triple étage, dont la structure tridimensionnelle pouvait être régulée par des anions chlorure^[108].

Les essais en catalyse menés avec ce système catalytique sur une réaction de formation de liaison C—C permirent de mesurer la différence d'activité catalytique engendrée par la commutation. La réaction de Friedel-Crafts entre le nitrostyrène **23** et l'indole **24** pour former **25** a été catalysée par 20 mol % de complexe dans le dichlorométhane et la conversion fut évaluée par spectroscopie RMN du proton au bout de 24 h (cf. Figure I-15). Si la forme fermée **20-a** et la forme semi-ouverte modèle **19-b** ont permis d'obtenir 60 % de conversion de **23**, la forme semi-ouverte **19-a** portant les fragments accepteurs de liaison hydrogène **ALH** s'est avérée catalytiquement inactive, avec < 1 % de conversion mesurée.

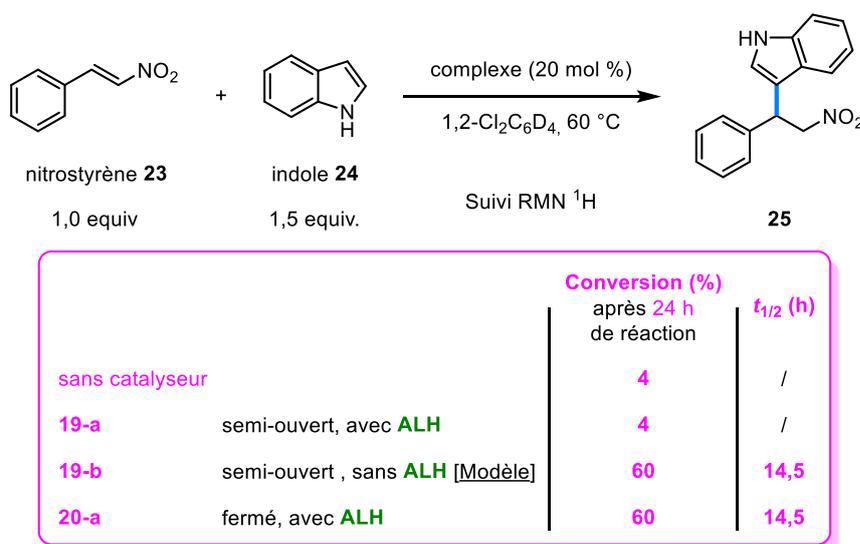


Figure I-15. Application en catalyse des édifices 19-a, 19-b et 20-a conçus par Mirkin *et al.*^[107] : réaction de Friedel-Crafts entre le nitrostyrène **23** et l'indole **24**, pour former la 3-(2-nitro-1-phényléthyl)-1H-indole **25**.

Bien qu'ayant conscience de la forte charge catalytique nécessaire pour le fonctionnement de ce système, le concept à la base du développement de ce système nous semblait intéressant et s'inscrit dans le fil directeur de cette introduction. Il s'agissait en effet de transposer un exemple de mécanisme de régulation allostérique à un système commutable synthétique non basé sur une protéine, corroborant ainsi la pertinence de l'approche de l'allostérie généralisée pour décrire les systèmes de la littérature.

Parmi les édifices polyfonctionnels régulés par une protection allostérique réversible, cette stratégie peut permettre de différencier plusieurs types d'unités fonctionnelles au sein des différents états du système. La commutation permet alors de changer la nature du type de sites dormants ou catalytiquement actifs, ce qui présente un véritable atout dans le contrôle de leurs propriétés catalytiques.

Un exemple de catalyseur polyfonctionnel exploitant une protection allostérique réversible a été développé par Leigh *et al.*^[109-111]. Il s'agit d'un [2]rotaxane contenant deux types d'unités fonctionnelles intégrées à son fil : une unité amine secondaire – située en son centre – et deux groupements triazolium situés de part et d'autre de l'amine (cf. Figure I-16 p. 39).

La commutation du système s'effectue par une variation de pH, qui affecte l'état de l'unité amine et provoque le mouvement du macrocycle du rotaxane pour rechercher le meilleur partenaire de complexation. Il se place ainsi soit sur l'ammonium (lorsque l'amine est protonée) avec lequel il a le plus d'affinité – édifice **26-H⁺** –, soit par défaut sur l'un des deux groupements triazolium – édifice **26** –, le macrocycle passant alors successivement d'un groupement à l'autre. Si le groupement amine pourrait être considéré comme le site allostérique de ce système, il s'avère qu'il possède une fonction catalytique au sein de l'édifice **26**, ce qui constitue une entorse à la généralisation du concept précédemment instaurée. La mise en couleur effectuée dans les différentes figures relatives à cet exemple représentera ainsi l'état catalytique d'un site, et non si le site est orthostérique ou allostérique : s'il est en rose, le site est catalytiquement actif ; s'il est en violet, le site est dormant. Cela a pour but de faciliter la compréhension pour le chimiste, en mettant en valeur l'utilité de la commutation sur le comportement catalytique du système.

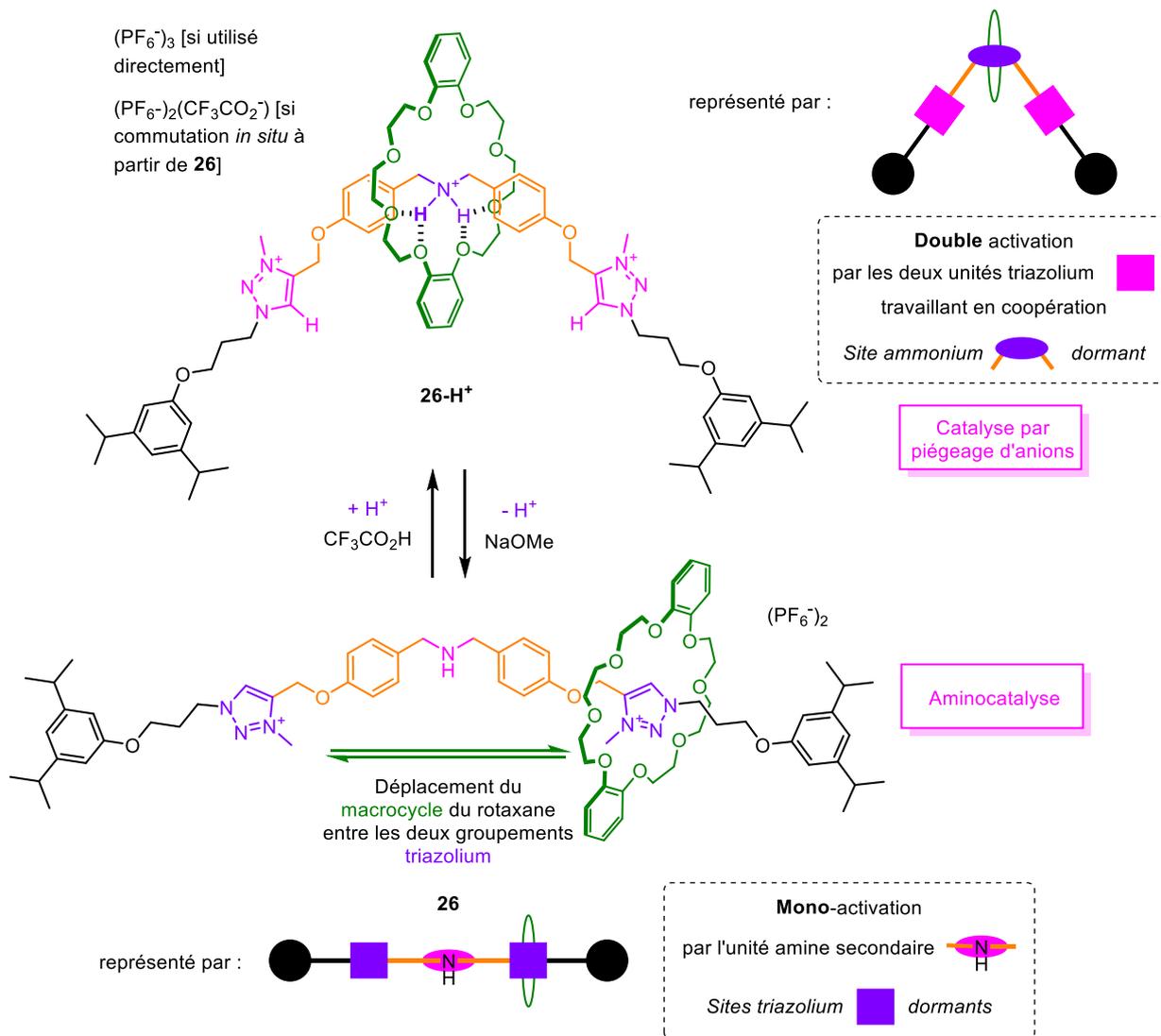


Figure I-16. Structure de l'organocatalyseur polyfonctionnel commutable à base [2]rotaxane **26** conçu par Leigh *et al.*^[109-111], qui exploite une stratégie de protection allostérique réversible afin de sélectionner, dans chaque état du catalyseur, quel type d'unité fonctionnelle sera actif et quel type sera dormant.

Parmi les applications en synthèse dans lesquelles cet organocatalyseur polyfonctionnel fut engagé, deux sont représentées Figure I-17 p. 40 et Figure I-18 p. 41. Cette dernière illustre notamment comment une synthèse en deux étapes, qui nécessite successivement les deux types de réactivité offerts par le [2]rotaxane **26**, peut être menée de façon monotopie en jouant sur l'acidité du milieu, et donc sur la commutation *in situ* de l'édifice.

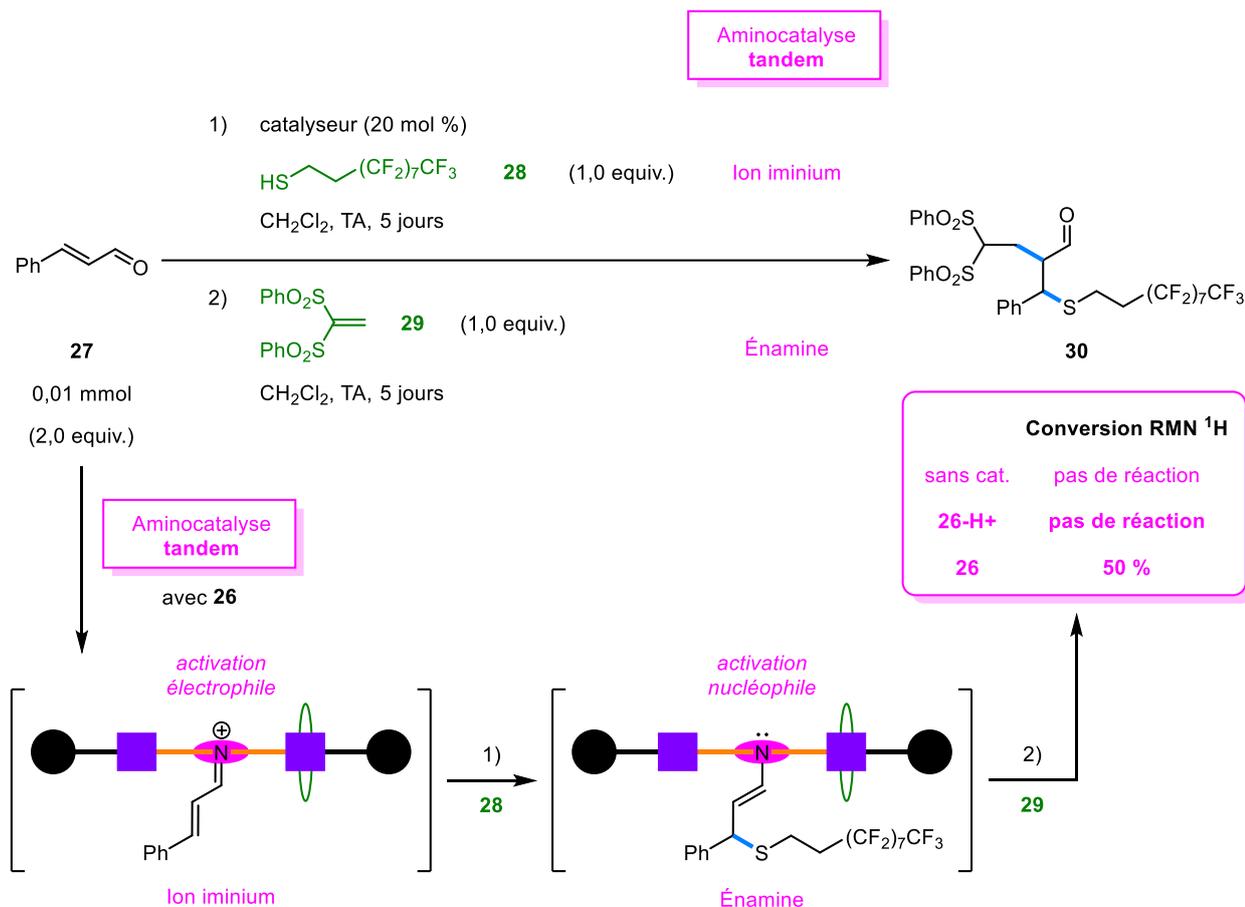


Figure I-17. Application du [2]rotaxane organocatalyseur commutable conçu par Leigh *et al.*^[111] en catalyse : réaction tandem iminium-énamine constituée d'une addition de Michael suivie d'une addition nucléophile.

La première application – présentée Figure I-17 ci-dessus – consiste en une double fonctionnalisation du cinnamaldéhyde **27** par les substrats **28** et **29** successivement introduits dans le milieu réactionnel, catalysée par l'édifice **26**. L'unité amine secondaire n'est dans ce cas pas protonée et joue donc ici le rôle de site catalytiquement actif, en effectuant une aminocatalyse tandem^[112-114] par la formation d'un intermédiaire covalent avec le 3-phénylacrylaldéhyde **27** α,β-insaturé. L'ion iminium de configuration *trans-trans* ainsi formé, plus électrophile que le substrat **27** initialement introduit, subit une addition de Michael initiée par le thiol **28** (étape 1) montrée Figure I-17). L'énamine ainsi formée suite à cette addition 1,4, au caractère nucléophile exacerbé, entreprend une addition nucléophile sur **29** (étape 2)), ce qui conduit au produit **30** après hydrolyse de l'ion iminium résultant de cette dernière addition nucléophile.

La conversion des substrats en produit **30** désiré mesurée par analyse RMN ¹H est de 50 % lorsque la réaction est catalysée par **26** et s'avère être nulle lorsqu'elle est catalysée par l'édifice **26-H⁺** (dans lequel l'unité amine est protonée) ou lorsqu'elle est menée en l'absence de catalyseur. Cela illustre l'efficacité de la protection allostérique réversible dans ce cas de figure.

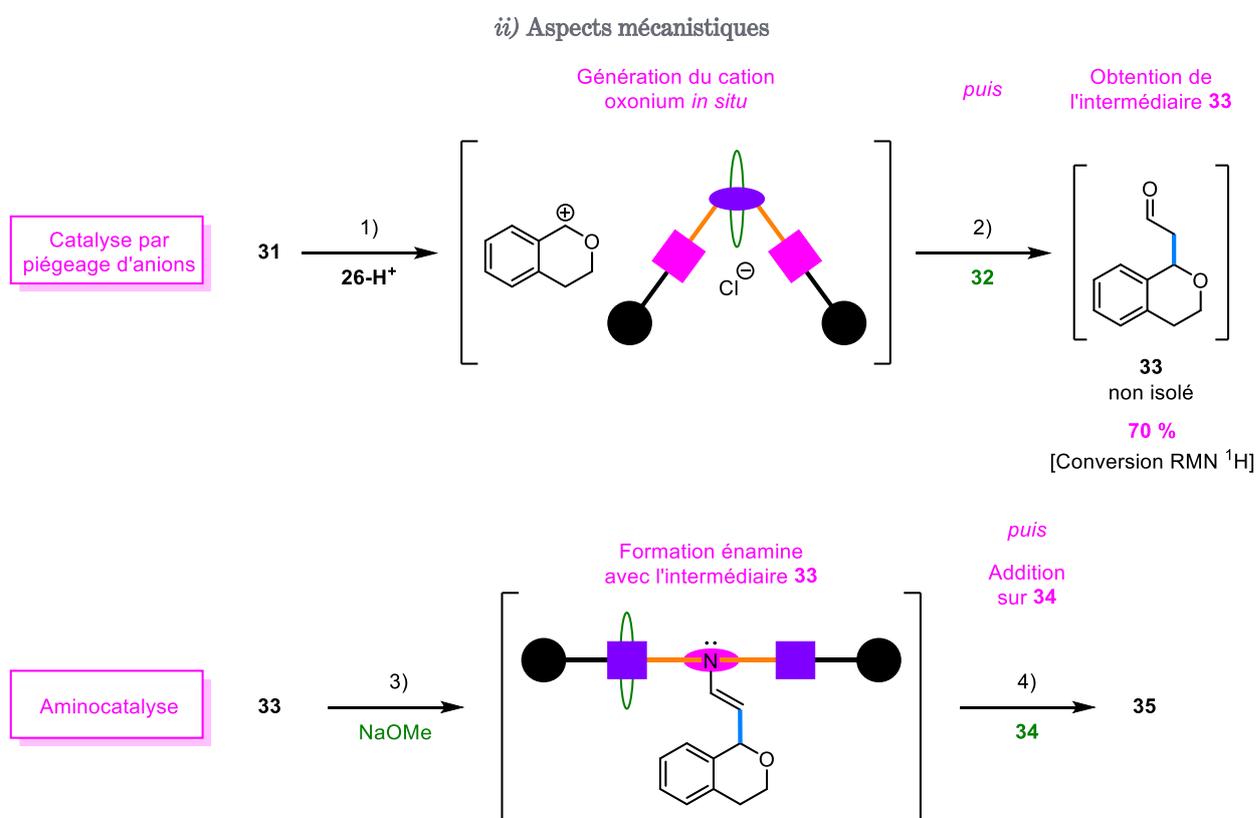
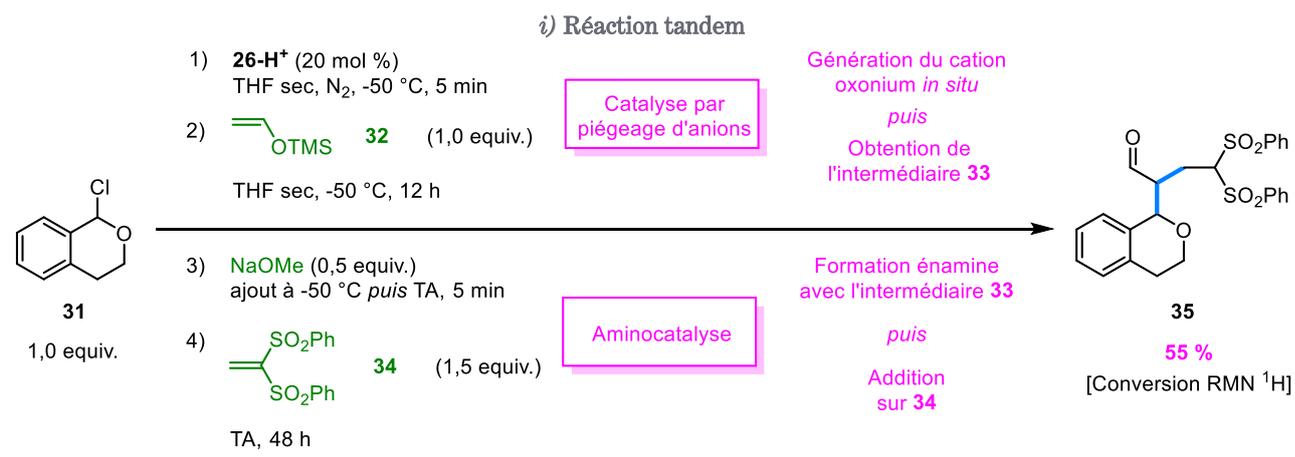


Figure I-18. Application du [2]rotaxane organocatalyseur commutable conçu par Leigh *et al.*^[109] en catalyse :
 i) Réaction tandem ; ii) Aspects mécanistiques relatifs à cette réaction mettant en exergue les deux modes de catalyse exploités par l'organocatalyseur commutable.

Celle-ci est d'autant plus mise en exergue avec la synthèse du produit **35** à partir du 1-chloro-3,4-dihydro-1*H*-isochromène **31**. L'interaction entre **31** et 26-H^+ permet la génération *in situ* d'un cation oxonium à partir de **31**, grâce à une catalyse par piégeage d'anion menée par les groupements triazolium catalytiquement actifs de 26-H^+ – étape 1) de la Figure I-18. L'oxonium réagit ensuite promptement avec l'éther d'énol silylé **32** pour obtenir l'intermédiaire **33**, avec une conversion mesurée par analyse RMN ^1H de 70 % – étape 2). L'addition de méthanolate de sodium au milieu contenant l'intermédiaire **33** non isolé et l'édifice 26-H^+ permet la déprotonation de

l'unité ammonium de ce dernier, aboutissant à l'édifice **26** au sein duquel c'est à présent l'unité amine secondaire qui est catalytiquement active. Cela conduit ensuite à la formation, de manière covalente, d'un intermédiaire énamine avec **33** – étape 3) –, dont la nucléophilie exacerbée lui permet de s'ajouter sur **34** pour donner **35** avec une conversion RMN de 55 %, après hydrolyse de l'iminium formé suite à cette addition – étape 4). Cet exemple illustre comment la commutation *in situ* du [2]rotaxane modifie sa réactivité grâce à la protection allostérique réversible.

En conclusion, un autre type de réponse allostérique pouvant être provoqué par le changement structural induit par la commutation est la protection stérique réversible. Celle-ci modifie l'accessibilité du site orthostérique catalytiquement actif en modulant par exemple la gêne stérique qui lui est appliquée par son environnement (protection stérique réversible), ou encore la structure quaternaire de l'édifice, affectant alors la disponibilité des sites pour la catalyse.

Ce type de réponse allostérique, contrairement à la réponse vue précédemment section I.1.3.1.1 et qui concernait la modulation de la coopérativité entre sites orthostériques, s'applique aussi bien à des systèmes monofonctionnels que polyfonctionnels. Dans ce dernier cas, des systèmes complexes permettant à différentes unités fonctionnelles d'interagir sélectivement avec les substrats selon l'état du catalyseur ont été conçus selon cette approche.

1.3.1.3. Modulation des propriétés catalytiques d'un centre métallique par modification de sa sphère de coordination

Une autre réponse allostérique provoquée par le même mécanisme allostérique que précédemment – à savoir le changement structural engendré par la commutation – concerne spécifiquement les composés organométalliques. Il s'agit de la **modification de leur sphère de coordination qui, induite par la commutation, change leur activité catalytique**. Un changement de ligand sous l'effet de la commutation est alors, dans une majorité de cas, à l'origine des variations des propriétés électroniques du métal ou de son accessibilité.

Le premier système abordé dans cette section est un exemple pionnier développé par Inoue *et al.* en 1999^[115]. Il est composé d'une métalloporphyrine (TPP)AlOMe **36** – où la H₂TPP est la 5,10,15,20-tétraphénylporphyrine – et de son ligand 2-stilbazole **37** (cf. Figure I-19 *i*) p. 43). L'unité commutable **stilbazole** permet une photoisomérisation réversible du ligand **37**, dont le changement structural autorise ou non la coordination de l'atome **azote** de son fragment pyridine au centre métallique **aluminium** – site orthostérique – de la métalloporphyrine **36** (cf. Figure I-19 *ii*).

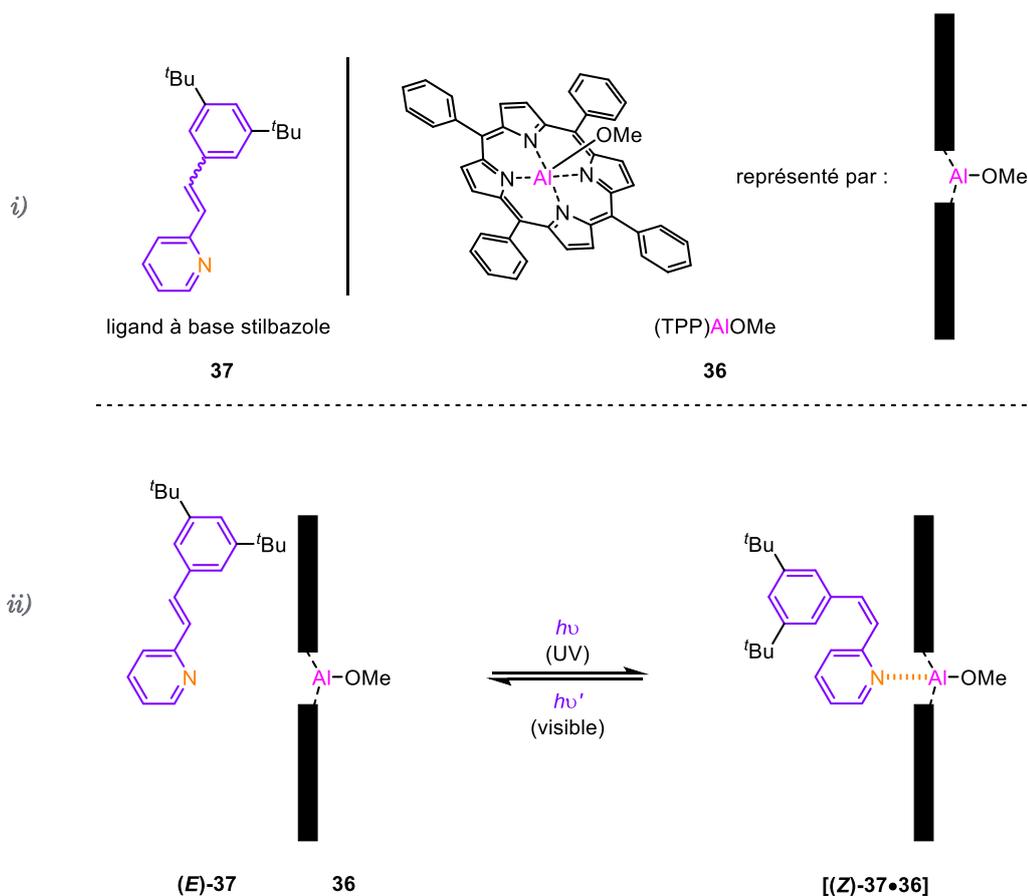


Figure I-19. *i*) Structure du système commutable photosensible composé de la métalloporphyrine **36** et du ligand **37** à base stilbazole ; *ii*) Photocontrôle de la formation d'un complexe entre la métalloporphyrine **36** et le ligand **37** par l'isomérisation géométrique de l'unité stilbazole^[115].

Ici, la photoisomérisation a lieu sous irradiation dans le visible car la porphyrine joue aussi le rôle de photosensibilisateur, puisqu'elle absorbe entre 400 nm et 600 nm.^[116] Le transfert d'énergie intramoléculaire qui s'effectue au sein du complexe formé entre la porphyrine métallée (M = Zn, Mg ou Al) et le ligand (**Z**)-**37** permet l'obtention de l'isomère (**E**)-**37**, alors que le ligand seul n'absorbe pas dans cette région du spectre électromagnétique. L'étude des propriétés de coordination du ligand **37** à une métalloporphyrine Zn(TPP) en fonction de son état d'isomérisation géométrique^[117] a conduit, avec l'observation de ce transfert d'énergie intramoléculaire, à la conception du catalyseur commutable présenté.

Quant à la réaction modèle présentée Figure I-20, elle fut choisie suite à la mise en évidence de l'impact de la coordination – ou de l'absence de coordination – d'une base azotée sur la réactivité de la métalloporphyrine. En effet, seule la métalloporphyrine complexée par une base azotée de type 1-méthylimidazole s'avéra catalytiquement active pour la formation de carbonates cycliques à cinq chaînons, à partir de dioxyde de carbone et d'époxyde.^[118]

Ainsi, le système composé du ligand **37** et de la métalloporphyrine (TPP)AlOMe **36** fut mis en jeu pour catalyser la formation de carbonate de propylène **39** à partir d'oxyde de propylène **38** et de dioxyde de carbone^[115] (cf. Figure I-20). Au bout de 18 h de réaction, la conversion en carbonate de propylène **39** mesurée par RMN du proton n'était que de 2 % pour le système composé de la métalloporphyrine **36** et du ligand (**E**)-**37**, contre 26 % pour celui contenant le complexe [(**Z**)-**37**•**36**]. La réalisation de la photoisomérisation *in situ* du ligand dans le milieu réactionnel permet d'apprécier cette différence d'activité catalytique, appuyant l'hypothèse avancée par le groupe : une accélération de la vitesse de réaction d'un facteur dix a en effet été observée une fois l'irradiation dans l'UV du ligand **37** effectuée, lui permettant de passer d'une configuration (**E**) à (**Z**).

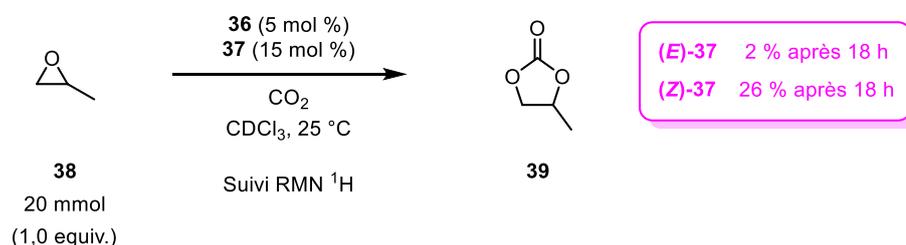


Figure I-20. Application en catalyse du système commutable composé de la métalloporphyrine **36** et du ligand **37**^[115] : formation du carbonate de propylène (4-méthyl-1,3-dioxolan-2-one, **39**) à partir de l'oxyde de propylène **38** et de dioxyde de carbone.

Un autre système exploitant la modification de la sphère de coordination du métal lors de la commutation a été conçu plus récemment par Fan *et al.*^[119] (cf. Figure I-21). Contrairement au système précédent qui était régulé par un stimulus physique – la lumière –, celui-ci utilise l'ajout ou le piégeage de cations métalliques afin de moduler la nature d'interactions hôte – invité impliquant le centre métallique catalytiquement actif.

Le complexe **40-I** est composé d'un centre métallique **Rh(I)** – centre métallique catalytiquement actif – auquel sont coordonnés deux ligands **(S)-Aza-CrownPhos** chiraux monodentates. Ce ligand **(S)-Aza-CrownPhos** est un ligand phosphoramidite – c'est-à-dire du type $(R^1O)_2PN(R^2)_2$ – équipé d'un macrocycle aza-éther-couronne, site de complexation de cations – en l'occurrence des cation sodium provenant de NaBARF – qui contrôle l'activité catalytique de l'édifice. En effet, en l'absence de NaBARF, le centre rhodium(I) est également coordonné par les deux macrocycles aza-éther-couronne, ce qui inhibe l'activité catalytique du système : le complexe **40** est dans son état I (cf. Figure I-21). Cependant, en présence de NaBARF, les macrocycles privilégient la complexation de Na(I) avec une stoechiométrie **40** / NaBARF de 1 : 2, libérant ainsi le centre Rh(I) : le complexe **40** est dans son état II et devient alors catalytiquement actif.

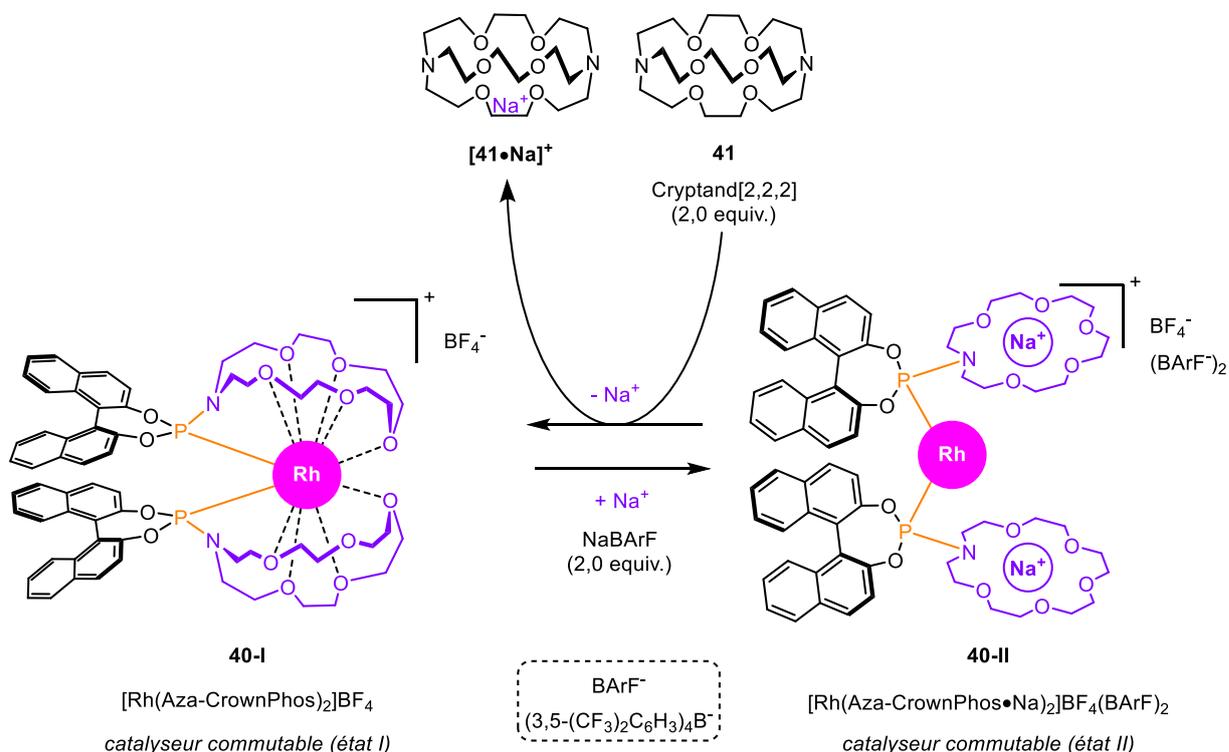


Figure I-21. Structure du complexe commutable de Rh(I) équipé d'un ligand chiral muni d'hôtes macrocycliques dont les interactions hôte-invité avec le centre métallique sont régulées par des cations^[119].

La modulation des propriétés catalytiques du centre métallique s'effectue par la modulation de son accessibilité par des interactions hôte – invité (*host-guest interactions*) impliquant des hôtes macrocycliques greffés aux ligands qu'il porte. L'effecteur n'agit donc pas ici directement sur le centre métallique lui-même, ce qui distingue ce mécanisme d'autres stratégies de régulation dans lesquels l'état d'oxydation du centre métallique catalytiquement actif est lui-même directement modifié (cf. section suivante I.1.3.2 débutant p. 48 pour des exemples de ce type).

La réversibilité de la commutation du système a pu être montrée en introduisant le cryptand[2,2,2] **41** dans le milieu réactionnel contenant **40-II** (cf. Figure I-21). Le cryptand **41** possède en effet une meilleure affinité avec le cation sodium que l'aza-éther-couronne, ce qui favorise sa dissociation de l'unité aza-éther-couronne et donc la réobtention du complexe **40-I**.

Le système catalytique a finalement pu être testé sur l'hydrogénation asymétrique du (2*Z*)-2-acétamido-3-phénylacrylate de méthyle **42** et de sept de ses dérivés (cf. Figure I-22 page suivante). La formation du système catalytique a été menée *in situ* en utilisant $[\text{Rh}(\text{NBD})_2](\text{BF}_4)$ comme précurseur métallique – où l'abréviation NBD désigne le 2,5-norbornadiène – avec le ligand (*S*)-Aza-CrownPhos préparé au préalable. Le bullage du milieu réactionnel avec du dihydrogène – nécessaire pour effectuer la réaction d'hydrogénation – permet également de décomplexer le norbornène du précatalyseur $[\text{Rh}((\text{S})\text{-Aza-CrownPhos})_2(\text{NBD})](\text{BF}_4)$, conduisant respectivement aux complexes **40-I** et **40-II** en l'absence et en présence de NaBARF.

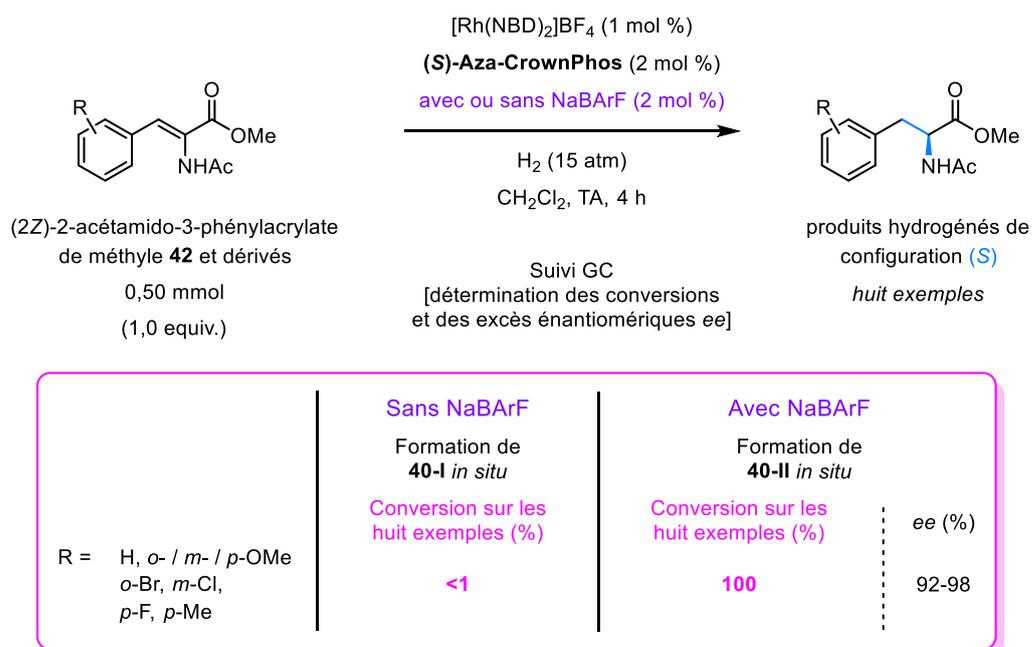


Figure I-22. Application synthétique du complexe commutable **40** de Rh(I) régulé par des cations sodium^[119] : hydrogénation asymétrique du (2*Z*)-2-acétamido-3-phénylacrylate de méthyle **42** et de ses dérivés.

L'hydrogénation asymétrique des substrats testés a été menée avec succès avec **40-II**, permettant une conversion totale des substrats avec des excès énantiomériques *ee* en faveur de l'énantiomère (*S*) entre 92 % et 98 % sur l'ensemble des huit exemples. Le complexe **40-I** – dans lequel le rhodium est complexé aux aza-éther-couronnes – s'est en revanche avéré catalytiquement inactif pour tous les substrats, montrant l'excellent contrôle MARCHE / ARRÊT de la réaction par la commutation régulée avec les cations sodium. La réalisation *in situ* de deux cycles de conversion du système catalytique **40** entre ses états I et II durant l'hydrogénation de **42** montre le contrôle de la réactivité du système par le mécanisme de régulation choisi.

Présentons rapidement un autre exemple de complexe organométallique utilisant un changement structural pour modifier la sphère de coordination du métal et son activité catalytique, employant pour ce faire une autre stratégie. Il s'agit d'un complexe de rhodium (I) coordiné par deux ligands rédox-actifs hémilabiles $(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{PPh}_2)$.^[120] L'état d'oxydation du fer contenu dans le fragment ferrocène du ligand peut être modifié par l'ajout d'un oxydant ou d'un réducteur organique, faisant varier de manière concomitante la coordination de celui-ci au centre métallique Rh(I) *via* son atome oxygène et le groupement aryle qu'il contient. La liaison forte P—Rh permet d'éviter la dissociation totale du ligand hémilabile au cours de la commutation. Ce complexe peut être oxydé une ou deux fois, donnant ainsi accès à trois complexes présentant différents modes de coordination des ligands polydentates hémilabiles présentés ci-dessus, au centre métallique Rh(I). Le changement d'activité catalytique résultant de cette commutation a été mis en évidence en catalysant l'isomérisation du 3-éthoxy-1-propène par ces trois formes, aboutissant à différents profils cinétiques.

Pour les complexes organométalliques, l'activité catalytique peut être notamment modulée par un changement structural, entraînant alors une modification de la sphère de coordination du métal qui est généralement déclenchée par un changement de ligand ou du mode de coordination d'un ligand polydentate. Cela peut donc modifier la capacité du centre métallique à catalyser une réaction, par changement de ses propriétés électroniques ou par modulation de son accessibilité. Cette dernière approche se rapproche par ailleurs du second type de réponse étudiée dans cette introduction – à savoir la protection allostérique réversible.

1.3.2. *Exploitation du changement de répartition électronique provoqué par la commutation au sein du complexe organométallique*

Le second groupe de mécanisme allostérique classiquement utilisé en catalyse commutable concerne l'exploitation du changement de répartition électronique provoqué par la commutation au sein d'un catalyseur organométallique. La réponse allostérique engendrée est cette fois de nature similaire pour la majorité des systèmes. Le changement de répartition électronique s'effectue en effet au sein d'un ligand, ce qui modifie ses propriétés de donation ou de rétrodonation électronique vers le centre métallique orthostérique, modulant ainsi sa réactivité.

Compte tenu de la difficulté de classer différents types de réponses allostériques par ce mécanisme, la classification proposée s'appuie plutôt sur le type de stimulus utilisé pour effectuer la commutation. Les systèmes électrocommutables seront ainsi étudiés en premier, ceux-ci étant les plus nombreux.

1.3.2.1. *Modification engendrée par un stimulus rédox affectant un ligand rédox-actif*

L'une des stratégies principales utilisant un stimulus rédox pour la commutation de complexes organométalliques consiste à incorporer un ligand dit rédox-actif au sein du complexe, c'est-à-dire un ligand possédant une unité prompte à être oxydée ou à être réduite sous l'action du stimulus^[121]. Trois types de ligands rédox-actifs peuvent être distingués^[121] :

- **Ligands commutables inertes par substitution**, dont le mode de coordination n'est pas affecté lors de la commutation ;
- Ligands commutables hémilabiles, dont le mode de coordination avec le centre métallique est modifié par la commutation ;
- Ligands commutables contenant un fragment réactif, qui va être relargué du complexe lors de la commutation. De tels ligands peuvent ainsi faire partie de systèmes catalytiques modulables, mais ne sont par essence pas commutables (cf. explications données précédemment section I.1.2.1 débutant p. 15). Ils ne seront donc pas évoqués ici.

Les ligands commutables hémilabiles sont les moins répandus et exploitent un changement structural comme mécanisme de régulation. Ils rentrent donc dans le périmètre de la section précédente et un exemple de complexe fut présenté succinctement p. 47.

Passons à présent aux ligands rédox-actifs inertes par substitution, qui ne jouent donc pas sur un changement structural pour moduler l'activité catalytique du complexe. L'unité électrocommutable est, dans la plupart des cas, une **unité ferrocène ou cobaltocène**,

respectivement FeCp_2 et CoCp_2 , dans lesquels Cp^- est l'anion cyclopentadiénure. Ce dernier forme dans chacune des deux unités un complexe sandwich avec le centre métallique – ligand de type $\text{L}_2\text{X}^{[122]}$ coordonnant le centre métallique avec une haptacité η égale à 5.

L'édifice pionnier dans ce domaine, conçu par Wrighton *et al.*^[123], est un complexe de **Rh(I)** auquel est coordonné un ligand 1,1'-bis(diphénylphosphino)cobaltocène (cf. Figure I-23) : le cobalt, initialement dans un état d'oxydation +II (complexe **43-réd**, pour **43-réduit**), peut être oxydé avec $\text{Fc}^*\text{PF}_6 - [(\eta^5\text{-C}_5\text{Me}_5)_2\text{Fe}]\text{PF}_6 -$ vers un état d'oxydation +III (complexe **43-ox**, pour **43-oxydé**). L'oxydation du fragment cobaltocène entraîne, par effet inductif et mésomère attracteur, une baisse de la densité électronique disponible sur les phosphines du ligand, limitant la donation électronique vers le centre métallique Rh. Cela appauvrit électroniquement le centre métallique Rh et modifie donc ses propriétés catalytiques.

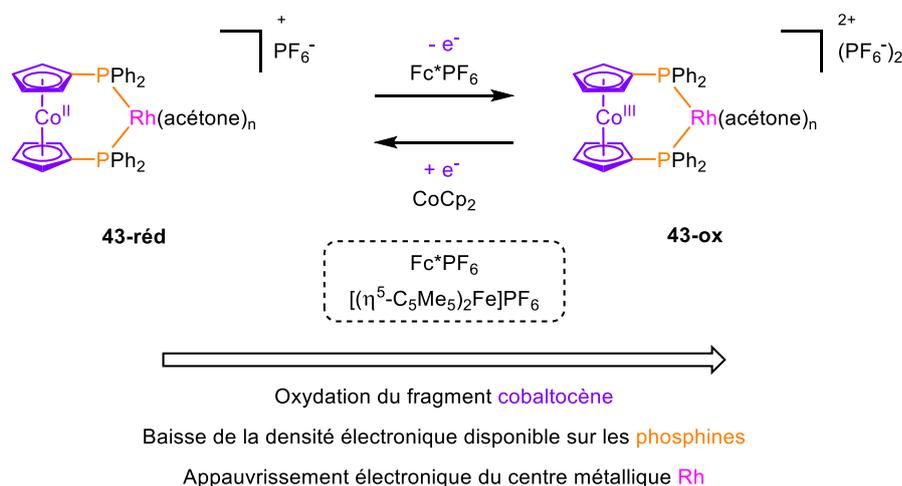


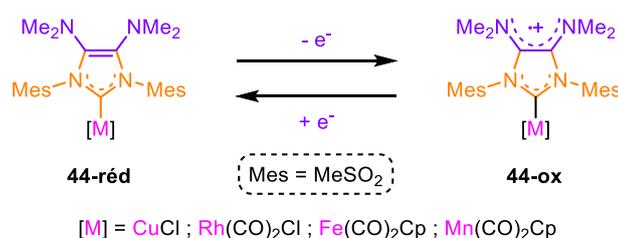
Figure I-23. Premier complexe organométallique de Rh(II) **43** contenant un ligand rédox-actif avec un fragment cobaltocène, conçu par Wrighton *et al.*^[123].

Ainsi, **43-ox** est un meilleur catalyseur pour des réactions d'hydrosilylation que **43-réd** – en termes de vitesse et de robustesse –, alors que **43-réd** est le plus rapide des deux pour catalyser des réactions d'hydrogénation. La commutation entre les deux formes du complexe **43** a pu être effectuée *in situ* et l'impact de la commutation a notamment été démontré sur les réactions d'hydrogénation et d'isomérisation du 1-pentène en pentane, ainsi qu'en (*Z*)- et (*E*)-2-pentène. L'oxydation *in situ* de **43-réd** en **43-ox** pendant qu'il catalysait une réaction d'hydrosilylation, ne permet pas d'obtenir les mêmes performances que **43-ox** pur. Cela indique une dégradation de **43-réd** dans les conditions réactionnelles, appuyant ainsi les différences de performance et de robustesse entre les deux complexes.

L'intégration d'unité(s) ferrocène dans des ligands rédox-actifs inertes à la substitution a également été envisagé. Ceux-ci ont été notamment utilisés pour catalyser des polymérisations par ouverture de cycle^[95]. Pour la polymérisation du lactide, des catalyseurs bimétalliques à base de titane^[124] ou d'yttrium^[3] ont ainsi été conçus. Des complexes d'or électrocommutables par des unités ferrocène ont également été étudiés lors de cyclisations d'alcyne ou d'alcènes^[125,126].

Les ligands carbéniques *N*-hétérocycliques (*N-heterocyclic carbene*, NHC) portant des unités organiques promptes à être oxydées ou réduites constituent un autre type d'unités électrocommutables, qui présentent la particularité d'être non métalliques. L'intégration de deux unités diméthylamine^[127] – complexes **44-réd** et **44-ox**, cf. Figure I-24 *i*) – ou d'une unité naphthoquinone^[128] – complexes **45-réd** et **45-ox**, cf. Figure I-24 *ii*) – sur de tels ligands les rend rédox-actifs. Si les complexes **44** sont encore aux prémises de leur développement et n'ont pas encore été appliqués en catalyse organométallique, les complexes **45** – dérivés des catalyseurs d'Hoveyda-Grubbs de 3^{ème} génération – furent utilisés pour la synthèse de copolymères à blocs^[128]. Une inversion de sélectivité vis-à-vis du monomère le plus prompt à réagir a en effet été constatée en effectuant l'électrocommutation du système. L'ajout *in situ* d'oxydant ou de réducteur organique a ainsi permis de contrôler la nature du monomère intégré aux polymères durant leur croissance, en passant du cycloocta-1,5-diène **COD** au dérivé du norbornène **63** et vice-versa. Les structures de ces monomères sont représentées Figure I-29 *ii*) p. 57.

i) Ligand NHC 1,3-dimésityl-4,5-bis(diméthylamino)imidazol-2-ylidène^[127]



ii) Ligand NHC 1,3-dimésityl-4,5-naphthoquino-imidazol-2-ylidène^[128]

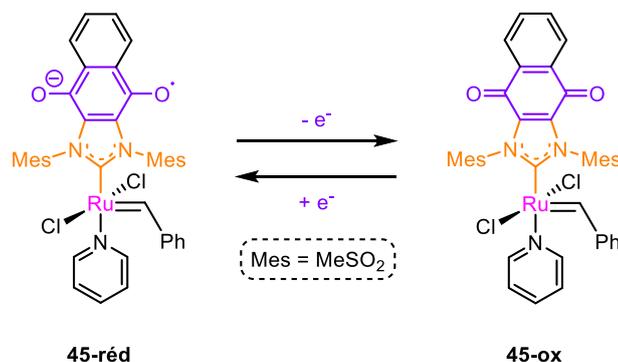


Figure I-24. *i*) et *ii*) Structures de complexes organométalliques équipés de ligands carbéniques *N*-hétérocycliques (NHC) rendus électrocommutable par l'intégration d'unités organiques rédox-actives^[127,128].

Enfin, un complexe $\text{or(I)} - \text{NHC}$ couplé à une plateforme rédox naphthalène diimide – NDI – catalyse l'hydroamination du phénylacétylène par l'aniline le plus efficacement par sa forme oxydée et peut être commuté *in situ*.^[129]

La multitude d'exemples présentés dans cette section nous ont montré comment l'activité d'un complexe organométallique peut être influencée par électrocommutation lorsqu'il est équipé d'un ligand rédox-actif inerte à la substitution. La variété des unités pouvant être introduites, ainsi que de la manière dont elles peuvent être incorporées, permettent d'imaginer pléthores de conceptions possibles.

1.3.2.2. Modification engendrée par d'autres stimuli affectant un ligand

D'autres types de stimuli que les stimuli rédox peuvent permettre de réguler l'activité catalytique d'un complexe organométallique sans utiliser un éventuel changement structural induit par la commutation comme mécanisme allostérique.

Le premier exemple exploite l'équilibre acido-basique d'une unité benzimidazole incluse dans un ligand, afin de **modifier la nature de son mode de coordination avec un centre métallique** et par conséquent l'activité catalytique du système. Le complexe est composé d'un centre métallique Ru(II) auquel est notamment coordonné un ligand bidentate hydride benzimidazole-pyridylidène, dont l'unité benzimidazole se coordonne selon deux modes au centre métallique en fonction pH du milieu.^[130] En milieu acide, l'unité benzimidazole se coordine au métal comme un ligand imino *via* le doublet non-liant d'un atome azote – ligand de type $\text{L}^{[122]}$ avec une hapticité η de 1 – selon un mode de coordination σ (état I du complexe **46**, **46-I** ; cf. Figure I-25). Cependant, en milieu basique, la déprotonation de l'unité forme un benzimidazolate qui se coordonne au ruthénium par un atome azote de manière polyfonctionnelle, comme un ligand de type amido – ligand de type L^- ou $\overline{\text{LX}}^{[122]}$ avec une hapticité η de 1 – selon des modes de coordination σ et π (état II du complexe **46**, **46-II** ; cf. Figure I-25). Si la régulation n'impacte pas directement le centre catalytiquement actif, elle modifie la manière dont un ligand se lie à ce dernier : ce mécanisme se situe donc à la marge de l'allostérie.

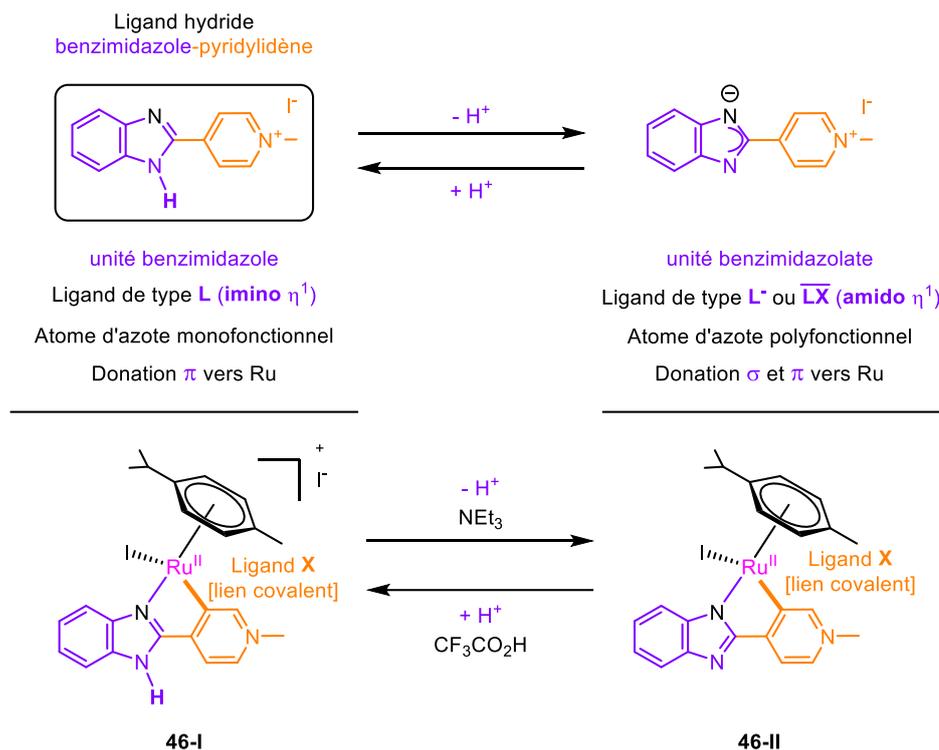
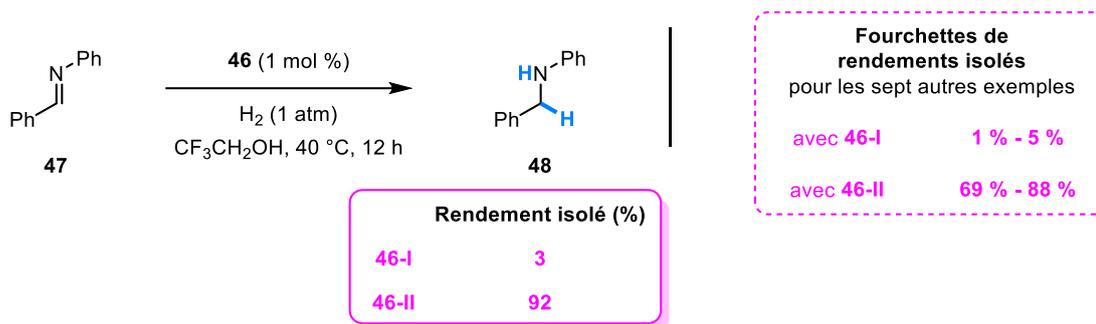


Figure I-25. Structure du catalyseur organométallique **46** commutable *via* une variation de pH du milieu réactionnel et conçu par Choudhury *et al.*^[131].

La modulation d'activité permet de catalyser de manière orthogonale deux réactions distinctes : l'état I du complexe **46** est plus efficace que l'état II pour catalyser un couplage déshydrogénant d'amines benzyliques, mais est par contre bien moins efficace que ce dernier pour hydrogéner des imines – cf. Figure I-26 *i*) et *ii*). Par exemple, pour l'hydrogénation de la (*E*)-*N*,1-diphénylméthanimine **47** catalysée par 1 mol % de complexe **46**, le rendement isolé en *N*-benzylaniline **48** n'est que de 3 % avec l'état I du complexe (**46-I**) au bout de 12 h de réaction, mais monte à 82 % avec l'état II (**46-II**) au bout de la même durée – cf. Figure I-26 *i*). Cette différence d'activité catalytique entre ces deux états a été observée de manière similaire avec les sept autres exemples d'hydrogénation d'imines effectuées. À l'inverse, pour le couplage déshydrogénant de la 1-phénylméthanamine **49** catalysé par 1 mol % de complexe **46**, le rendement en *N*-benzyl-1-phénylméthanimine **50** est meilleur avec l'état I (**46-I**) qu'avec l'état II (**46-II**) : respectivement 82 % et 2 % après 22 h de réaction – cf. Figure I-26 *ii*).

i) Application n° 1 : Hydrogénation d'imines



ii) Application n° 2 : Couplage déshydrogénant d'amines benzyliques

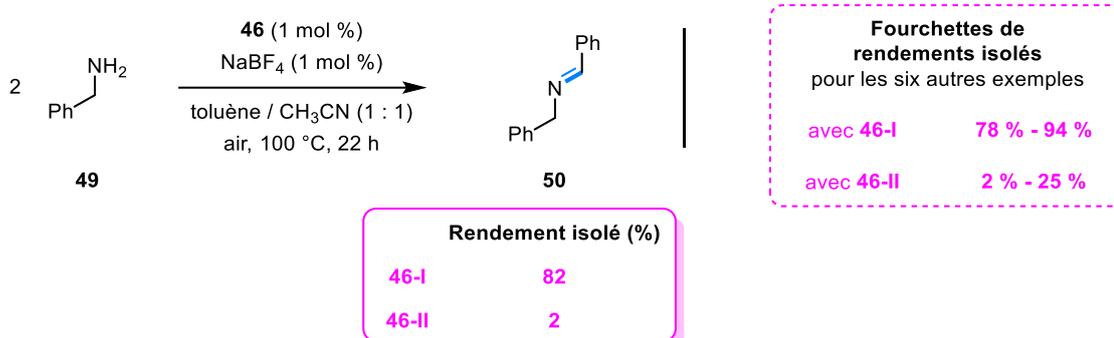


Figure I-26. i) et ii) Applications synthétiques du complexe commutable **46**^[131], catalysées de manière orthogonale selon l'état du système.

La différence de réactivité observée entre les deux états I et II de **46** pour l'hydrogénation d'imines est due à la nature de la sphère de coordination et à son influence sur l'activation du dihydrogène, comme cela fut mis en évidence par ce groupe de recherche avec un complexe d'iridium conçu avec le même ligand^[132]. Le ligand basique de type amido de **46-II** est plus efficace pour générer l'espèce Ru—H et faciliter l'insertion de l'hydrure, promouvant cette réaction. À l'opposé, la catalyse de cette réaction avec **46-I** se fait *via* un intermédiaire coordonnant le dihydrogène sans former l'espèce Ru—H ; la capacité du système à délivrer un hydrure s'en trouve réduite, le rendant catalytiquement moins efficace. Pour le couplage déshydrogénant d'amines benzyliques, l'étape cinétiquement déterminante est l'association de l'amine benzylique au centre métallique, bien plus rapide avec le complexe **46** dans son état I que dans son état II.

L'isomérisation d'unités photochromes peut engendrer un autre type de mécanisme allostérique que l'utilisation du changement structural concomitant à la commutation. Selon la conception du catalyseur, cette photoisomérisation peut également permettre de moduler la répartition de la densité électronique au sein du catalyseur et donc faire varier son activité catalytique. Ainsi, Bielawski *et al.* ont conçu des complexes à base de **Rh(I)** (complexe **51**^[133]) ou de **Ru(II)** (complexe **52**^[134]) – métal qui représente ici le site catalytiquement actif (orthostérique) – portant un ligand **carbène *N*-hétérocyclique** (*N-heterocyclic carbene*, NHC) – espaceur faisant le lien entre le métal et l'unité photocommutable – annelé avec un groupement **dithiényléthène** (DTE) photochrome – site allostérique – (cf. Figure I-27 en bas de page pour les structures des complexes).

La forme ouverte du motif dithiényléthène du ligand – comme présentée dans les complexes **51-o** et **52-o** (abréviation **o** pour **ouvert.e**) – peut être cyclisée par irradiation dans l'UV ($\lambda = 313$ nm), afin d'obtenir la forme cyclisée des complexes, notées **51-c** et **52-c** (abréviation **c** pour **cyclisé.e**).^[133,134] Le passage de ces formes cyclisées **51-c** et **52-c** aux formes ouvertes **51-o** et **52-o** s'effectue quant à lui en irradiant dans le visible ($\lambda > 500$ nm).^[133,134] Par exemple, l'état photostationnaire du complexe **51** lorsqu'il est irradié dans l'UV pendant 2 h en solution dans le benzène est composé d'un mélange 73 : 27 des isomères **51-c** et **51-o**.^[133] L'irradiation subséquente de cette solution dans le visible pendant 2 h a permis de recouvrir quasi quantitativement – conversion supérieure à 95 % – l'isomère **51-o** engagé initialement.^[133]

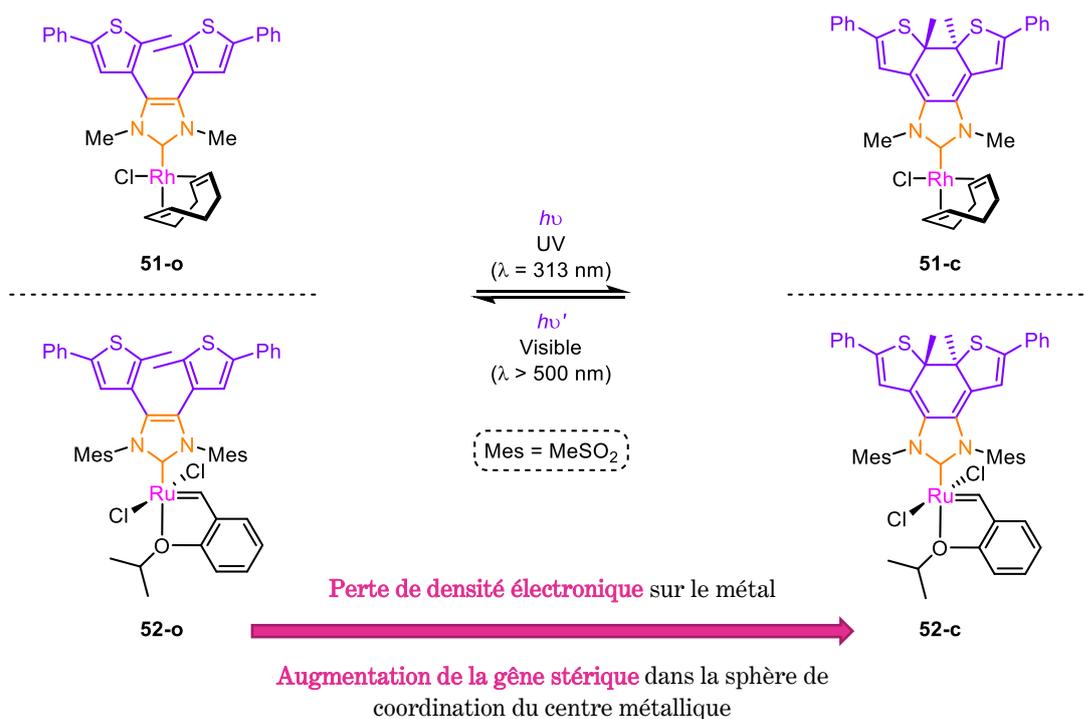


Figure I-27. Structures de complexes organométalliques portant des ligands carbéniques *N*-hétérocycliques (NHC) annelés à des groupements dithiényléthène (DTE) photochromes (**51**^[133], **52**^[134]).

Comment expliquer la variation de densité électronique fournie au centre métallique par le ligand NHC, suite à la photoisomérisation du fragment DTE qu'il porte dans les complexes **51** et **52** ? La stabilité électronique des carbènes singulets est assurée par la donation des orbitales pleines des deux atomes azote adjacents dans l'orbitale p_π pure vide du carbone carbénique. Cette interaction accroît l'énergie de cette orbitale p_π au sein du carbène et explique son caractère singulet par l'augmentation de l'écart énergétique entre orbitales occupées et vide localisée sur l'atome carbone carbénique.^[135] Or, les doublets non liants des atomes azote sont impliqués dans la conjugaison étendue du système cyclisé au sein du complexe **51-c** ou **52-c**, ce qui n'était pas le cas dans **51-o** ou **52-o**. Certaines des formes mésomères impliquant ces doublets non liants dans un complexe modèle analogue à **51** et **52** sont représentées Figure I-28. Par conséquent, ces doublets seront moins disponibles pour fournir de la densité électronique au carbone carbénique, d'ordinaire électroniquement très riche. Ce dernier pourra finalement fournir moins de densité électronique au centre métallique Rh(I), qui sera alors désactivé dans le cadre de réactions ou d'étapes mécanistiques élémentaires dans lesquelles cette densité joue un rôle de premier plan. Par ailleurs, ce raisonnement théorique est confirmé par des preuves expérimentales issues d'analyses spectroscopiques RMN du proton du complexe **51** : des variations de déplacement chimique δ vers les champs faibles sont observées lors de la photoisomérisation de **51-o** vers **51-c**, notamment pour les protons du ligand cyclooctadiène **COD** porté par le centre Rh(I).^[133]

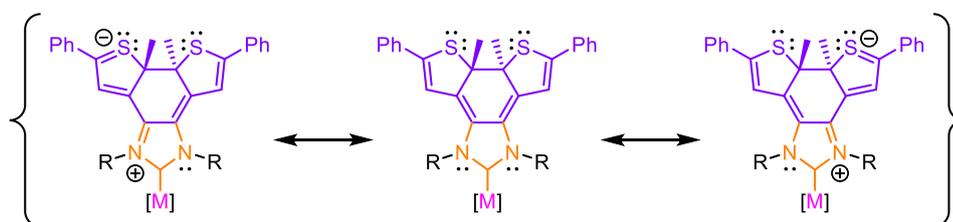


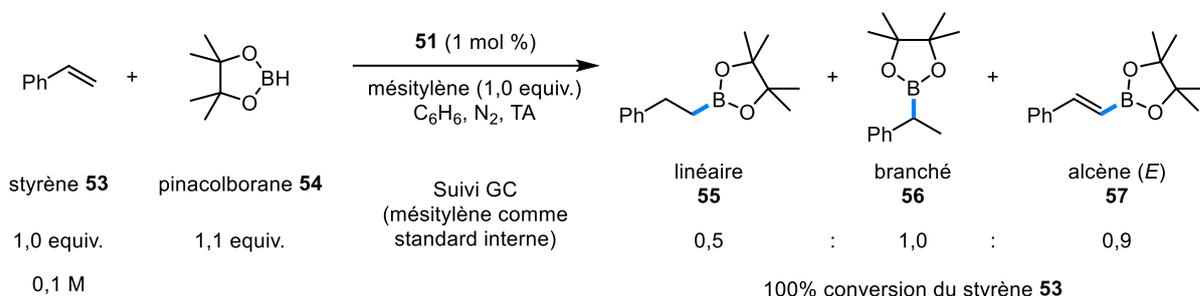
Figure I-28. Représentation de formes mésomères des ligands NHC annelés à un groupement DTE cyclisé, mettant en exergue la moindre disponibilité des doublets non liants des atomes azote des carbènes NHC dans les complexes **51-c**^[133] et **52-c**^[134].

Intéressons-nous aux applications de ces complexes et voyons comment cette réponse allostérique est exploitée en synthèse. Débutons par l'étude du complexe **51**^[133], utilisé pour catalyser des réactions d'hydroboration d'alcènes et d'alcynes, transformations qui sont sensibles à la densité électronique portée par le métal^[136] : ces réactions sont d'autant plus rapides que le site métallique du complexe organométallique est riche en électrons. Parmi les exemples reportés, l'hydroboration du styrène **53** est la réaction la plus exploitée pour démontrer le concept – cf. Figure I-29 *i*) page suivante. Cette dernière a pu être menée jusqu'à conversion totale du styrène **53** initialement introduit lorsqu'elle fut catalysée par **51-o** – obtenu par irradiation avec la lumière ambiante –, et donne alors un mélange de produits linéaire **55**, branché **56** et d'alcène (*E*) **57**.^[133] La comparaison de l'activité catalytique des deux isomères du complexe **51** s'effectue à l'aide d'analyses cinétiques de l'évolution temporelle de la conversion du styrène **53** au cours du temps : $k_{51-o} / k_{51-c} = 9,2$.^[133] La forme cyclisée **51-c** du catalyseur est par conséquent la moins réactive des deux, comme attendu. Cette tendance est similaire pour les quatre autres alcènes testés, ainsi que pour l'hydroboration du *tert*-butylacétylène. La réalisation d'un cycle complet de photoisomérisation de **51-c** permet d'observer une nouvelle accélération de la cinétique suite à la régénération de l'isomère **51-o** engagé initialement. Un ensemble d'expériences de contrôle a permis de montrer que les variations des constantes de vitesse *k* observées étaient bien le résultat de changements structuraux photoinduits dans la structure du ligand du catalyseur **51** et qui modifiaient ses propriétés électroniques.

L'équipe a finalement pu conclure, par analogie à des travaux précédents et par analyse des résultats expérimentaux retenus, que l'élimination réductrice – qui permet la formation du (des) produit(s) et la régénération du catalyseur **51** – est l'étape cinétiquement déterminante, ainsi que celle qui est la plus affectée par la variation de densité électronique provoquée par la commutation. La compréhension du mécanisme et la possibilité de moduler l'activité *in situ* laissaient entrevoir l'utilisation de ce système pour catalyser d'autres réactions et possiblement pour contrôler, selon la réactivité souhaitée du centre métallique, l'avancement de réactions orthogonales en changeant l'isomère du catalyseur utilisé.

i) Application du complexe 51^[133] : Hydroboration d'alcènes (cinq exemples en tout) et d'alcynes (un exemple parmi les deux proposés, le second formant majoritairement des produits de polymérisation)

Les données de l'hydroboration du styrène **53** sont reprises ci-dessous, celui-ci étant par ailleurs le substrat sur lequel les expériences de contrôle furent menées.



Ratios et conversion déterminés par RMN ¹H et par GC
après 8 h de réaction catalysée par **51-o**

$$k_{51-o} / k_{51-c} = 9,2$$

ii) Applications du complexe 52^[134] : Réactions de métathèse d'oléfines [Métathèse de fermeture de cycle (Ring-Closing Metathesis, RCM), Polymérisation par ouverture de cycle par métathèse (Ring-Opening Metathesis Polymerization, ROMP)]

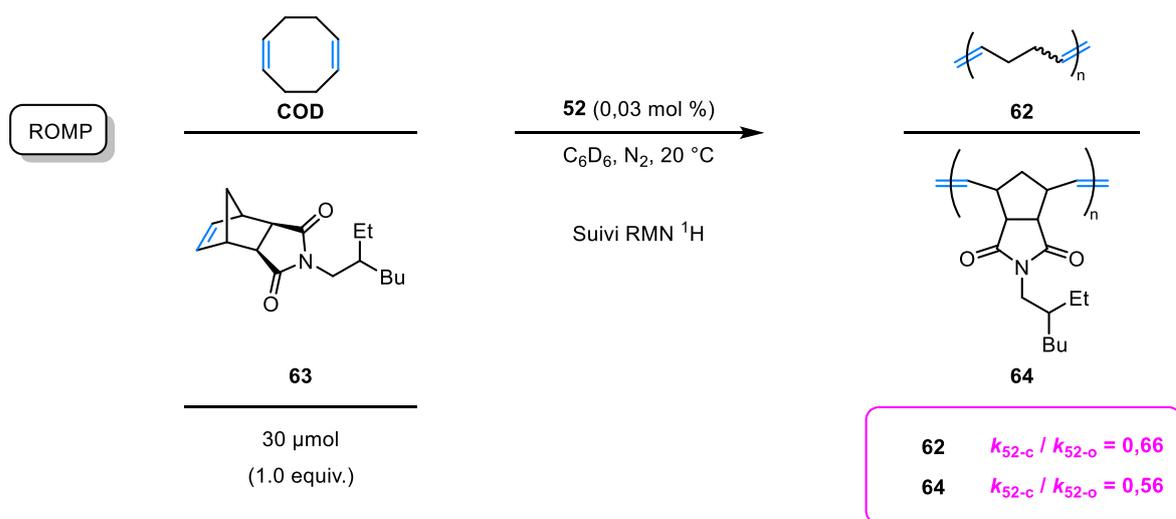
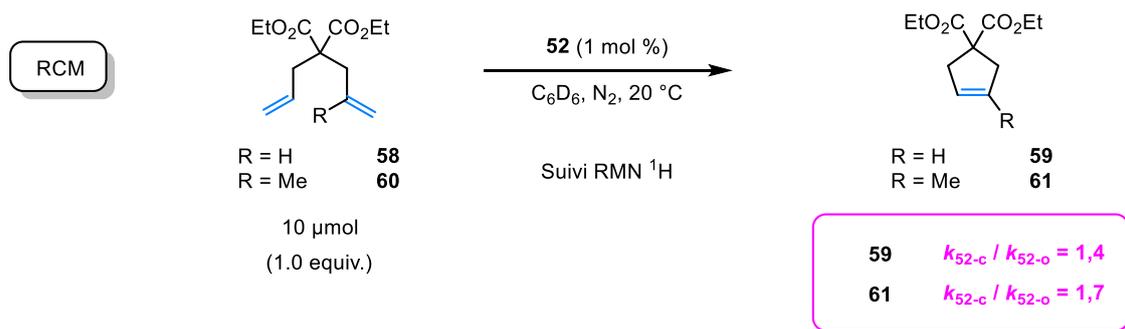


Figure I-29. Applications synthétiques des complexes **51** et **52** : *i)* Réaction d'hydroboration du styrène **53** catalysée par **51^[133]** ; *ii)* Réactions de métathèse d'oléfines catalysées par **52^[134]**.

Une telle approche dans laquelle chacun des deux isomères du système commutable peut catalyser une transformation chimique de manière plus efficace que l'autre a été exploitée avec un dérivé du catalyseur d'Hoveyda-Grubbs de seconde génération conçu sans ligand phosphine (complexe **52** représenté Figure I-27 p. 54) pour catalyser deux types de réactions de métathèse d'oléfines (cf. Figure I-29 *ii*) page précédente pour ses applications). **52-c** est ainsi plus efficace que **52-o** pour catalyser des réactions de métathèse de fermeture de cycle (*Ring-Closing Metathesis*, RCM), comme l'illustre le rapport des constantes cinétiques k_{52-o} / k_{52-c} évaluées en mettant en jeu les substrats **58** et **60** – respectivement de 1,4 et 1,7 avec une charge catalytique de 1 mol %. C'est cependant **52-o** qui s'avère être plus efficace que **52-c** pour la polymérisation par ouverture de cycle par métathèse (*Ring-Opening Metathesis Polymerization*, ROMP) du dérivé du norbornène **63** et du cycloocta-1,5-diène COD.

Les stimuli rédox ne sont donc pas les seuls à pouvoir être utilisés afin de modifier l'activité de complexes organométalliques commutables par un changement de répartition électronique au sein de l'édifice. De telles variations proviennent par exemple du changement de mode de coordination d'un ligand à un métal, ou encore de l'altération de son caractère donneur par la commutation (sans modification de son mode de coordination).

1.4. Classification des catalyseurs non allostériques ou non descriptibles par le concept d'allostérie généralisée, selon le type de fonctionnement

Tous les systèmes catalytiques commutables ne peuvent néanmoins pas être décrits sous le prisme de l'allostérie pour plusieurs raisons :

- La régulation s'effectue directement sur le site catalytiquement actif.
- La régulation n'affecte pas un site localisé, mais s'applique à l'ensemble du système. C'est le cas par exemple pour certains catalyseurs hétérogènes.
- La régulation affecte la conformation du catalyseur, sans pour autant changer la structure moléculaire du catalyseur. Ainsi, si la régulation s'effectue bien à distance sans modifier directement les unités catalytiquement actives, l'absence de définition d'un site allostérique rend difficile l'analogie avec le concept d'allostérie généralisé.

Trois exemples, classés selon leur type de fonctionnement, permettront d'explicitier certains mécanismes de régulation de catalyseurs commutables non allostériques ou indescriptibles par l'allostérie.

1.4.1. *Changement de l'état d'oxydation du site catalytiquement actif*

Ce premier exemple concerne les **composés organométalliques dont le centre métallique catalytiquement actif est directement modifié par le stimulus rédox, organique ou électrochimique**. En l'occurrence, il s'agit de l'oxydation ou de la réduction du métal, engendrant une modification réversible des propriétés catalytiques du système. La commutation est assurée par l'ajout d'un oxydant ou d'un réducteur organique, ou par l'application d'un courant dans le milieu réactionnel.

Matyjaszewski *et al.* ont développé une méthode de polymérisation radicalaire contrôlée par transfert d'atomes (*Atom Transfer Radical Polymerization*, ATRP) régulée de manière externe par un potentiel électrochimique appliqué à la solution.^[137] Les systèmes catalytiques commutables par réaction d'oxydoréduction ont en effet été particulièrement utilisés dans le domaine de la polymérisation^[92-94,96,138], en agissant soit sur le centre métallique catalytiquement actif, soit sur un ligand rédox-actif qui lui est lié – cf. section I.1.3.2.1 p. 48.

Le système est composé ici d'un complexe de cuivre (I) sensible à l'air – $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br} / \text{tris}[2\text{-(diméthylamino)éthyl}]amine$, abrégé $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br} / \text{Me}_6\text{TREN}$ –, ainsi que d'un bromure d'alkyle. La réaction d'oxydoréduction entre ce complexe et un bromure d'alkyle présent dans le milieu permet d'obtenir le complexe désactivé $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2 / \text{Me}_6\text{TREN}$ – par ailleurs stable à l'air –, ainsi qu'un radical alkyle capable de s'additionner sur un monomère. Si le bromure d'alkyle mis en jeu dans la désactivation de $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br} / \text{Me}_6\text{TREN}$ est l'amorceur introduit, une nouvelle chaîne de polymère est initiée ; s'il s'agissait d'une chaîne de propagation qui avait été désactivée par reformation d'un bromure d'alkyle, elle est alors réactivée et sa propagation peut se

poursuivre, lui permettant de grandir. L'équilibre entre les deux états du système est en faveur de l'état dormant du système catalytique – complexe $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2 / \text{Me}_6\text{TREN}$ et radical alkyle –, contrôlant de cette manière la polymérisation, en limitant la concentration en espèces radicalaires présentes dans le milieu tout en laissant aux chaînes de propagation le temps de croître.

La réduction du complexe de $\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2 / \text{Me}_6\text{TREN}$ est permise par un courant cathodique appliqué dans le milieu réactionnel, le potentiel de ce courant étant directement relié au ratio $[\text{Cu}^{\text{I}}\text{Br} / \text{Me}_6\text{TREN}] : [\text{Cu}^{\text{II}}\text{Br}_2 / \text{Me}_6\text{TREN}]$, qui contrôle la vitesse de la polymérisation lorsque le milieu est homogène. Un excellent contrôle MARCHE / ARRÊT de la polymérisation de l'acrylate de méthyle dans l'acétonitrile a été observé en réduisant le potentiel appliqué puis en le réaugmentant, tout en conservant un rapport masse molaire moyenne en masse M_w sur masse molaire moyenne en nombre M_n relativement faible au cours de ces cycles. La commutation du système catalytique par oxydoréduction permet de contrôler efficacement l'activité catalytique du système et *de facto* la polymérisation radicalaire contrôlée.

1.4.2. *Modification des propriétés physicochimiques d'un catalyseur hétérogène*

Un exemple de catalyseur hétérogène commutable non descriptible sous le prisme du concept d'allostérie généralisé est un gel polymérique catalysant des polymérisations radicalaires contrôlées de manière logique (*logic-Controlled Radical Polymerization*, logic-CRP) développé par Jeremiah A. Johnson *et al.*^[139]. La régulation résulte, pour ce système, de la combinaison des réponses du système à des stimuli distincts, à la manière d'une porte logique booléenne qui ne renvoie une valeur que sous certaines conditions spécifiées par la nature de la porte.

Le système **gel-PTH** est un copolymère de *N*-isopropylacrylamide (abrégé **NIPAAM**), qui intègre dans sa structure de manière covalente des unités **10-phénylphotothiazine**, un photocatalyseur organique (abrégé **PTH**) – cf. Figure I-30 *i*). Ce gel est par ailleurs soluble en milieu aqueux et organique : dans la DMF (*N,N*-diméthylformamide), le DMSO (diméthylsulfoxyde) et l'acétonitrile. Les réactions de polymérisation menées avec ce système sont régulées par la **présence du catalyseur** – amovible de part sa conception et son état physique –, ainsi que par la **lumière** et la **température**, deux stimuli physiques qui peuvent être contrôlés à distance – cf. Figure I-30 *ii*).

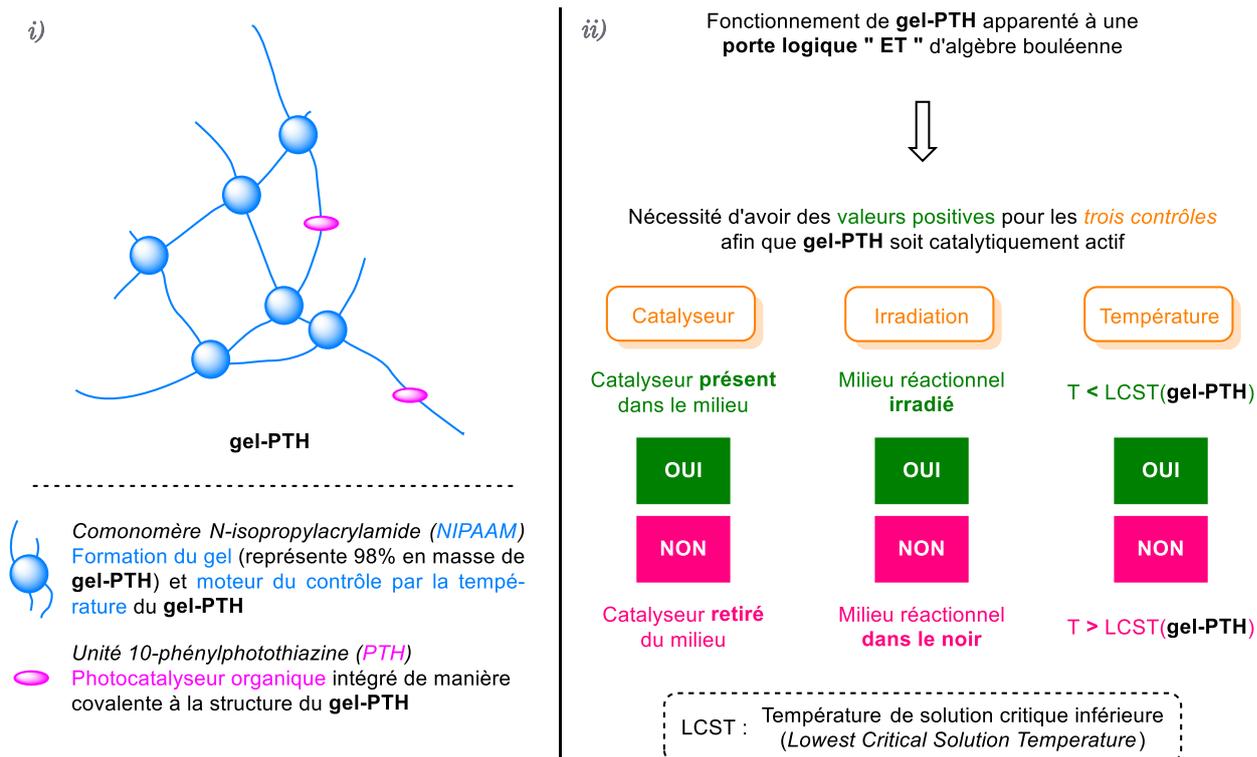


Figure I-30. i) Représentation schématique du catalyseur commutable hétérogène gel-PTH conçu par Jeremiah A. Johnson *et al.*^[139]; ii) Mise en exergue du contrôle logique des réactions de polymérisations contrôlées étudiées, défini par trois paramètres : la présence du catalyseur, l'irradiation du milieu réactionnel, ainsi que sa température.

Le contrôle par la lumière est assuré par le fait que le photocatalyseur incorporé dans le gel est la seule espèce absorbante dans sa gamme, que le gel est transparent et que la nature fortement réductrice de l'état excité du PTH n'est pas compromise lorsqu'il est inclus dans le gel. Cela permet son usage comme **catalyseur photorédox** dans des réactions de polymérisation mettant en jeu divers types de monomères – acrylates, méthacrylates, acrylamides, esters vinyliques et amides vinyliques – selon deux mécanismes principaux : par transfert de chaîne réversible par addition-fragmentation en utilisant un agent photoiniferteur comme agent de transfert de chaîne (*photoiniferteur / Reversible Addition-Fragmentation chain Transfer, photoiniferteur / RAFT*), ainsi que par transfert d'atomes photoinitié (*photo Atom Transfer Radical Polymerization, photo-ATRP*). Pour expliquer rapidement le premier mécanisme susmentionné, dans ces réactions de polymérisation, l'agent de transfert de chaîne (*Chain-Transfert Agent, CTA*) intervient dans les étapes d'initiation, de transfert et de terminaison (d'où la terminologie iniferteur, initiator – transfert (agent) – terminator pour amorceur – agent de transfert – agent de terminaison). Or, sa forme initiale n'est pas active et l'un des moyens pour l'activer consiste à lui fournir de l'énergie par le biais d'un catalyseur photorédox dans son état excité.^[140–142] Ainsi, en l'absence de catalyseur photorédox ou en présence d'un catalyseur photorédox non excité – c'est-à-dire non irradié dans la zone où il absorbe –, l'agent photoiniferteur

n'est pas actif et la polymérisation ne se déroule pas. Dès lors que le catalyseur photorédox est irradié et passe dans son état excité, l'activation de l'agent photoinferter permet le déroulement de la polymérisation. Cet agent pouvant être converti à nouveau en l'espèce dormante initiale au cours du mécanisme, l'arrêt de l'irradiation provoquera l'arrêt de la polymérisation. Ces explications nous semblaient nécessaires pour comprendre le rôle du **gel-PHT** développé dans ce système : **sa présence et son activation lumineuse sont toutes deux nécessaires pour que la polymérisation se déroule**. Ainsi, sans le catalyseur et / ou sans irradiation, la polymérisation ne passe pas ou a une conversion inférieure à 5 %.

Le contrôle par la **température** est introduit par le choix du second comonomère du gel polymérique, en complément du photocatalyseur **PHT** : le ***N*-isopropylacrylamide (NIPAAM)**, dont le polymère précipite à haute température dans l'eau, plus précisément lorsque la température du milieu est supérieure à sa **température de solution critique inférieure** (*Lower Critical Solution Temperature*, LCST). Lorsqu'il précipite, il devient opaque et expulse toute la solution du milieu réactionnel dont il était gorgé : il ne peut donc plus interagir avec l'agent photoinferter présent en solution, ce qui stoppe la polymérisation. Ainsi, même si le gel est présent en solution aqueuse et qu'il est irradié, lorsque la température du milieu réactionnel est supérieure à la LCST du **gel-PHT**, celui-ci ne peut pas interagir avec le milieu réactionnel et donc la polymérisation ne se produit pas. Cela permet donc de comprendre comment ce troisième contrôle joue son rôle et comment **seule la présence simultanée des trois contrôles – présence du catalyseur, irradiation dans la gamme de rayonnement dans laquelle le gel-PHT absorbe, température inférieure à la LSCT – est nécessaire pour que la polymérisation se produise**.

1.4.3. Changement de conformation d'un catalyseur polyfonctionnel flexible par modification du solvant de réaction

Afin de clore cette section et cette revue, citons un dernier exemple de catalyseur commutable pour lequel c'est le changement de solvant qui permet la commutation et contrôle de l'énantiosélectivité de la réaction catalysée. Le système en question est un organocatalyseur polyfonctionnel qui comporte deux unités thiourée placées de part et d'autre d'une unité guanidine, dont la structure est flexible. Les états de transition, eux-mêmes flexibles, résultent de la préorganisation du catalyseur avec les substrats, ainsi que de la manière dont ce complexe intermoléculaire interagit avec son environnement – en l'occurrence, le solvant.^[143] L'induction asymétrique engendrée par cet organocatalyseur dans des réactions de type Mannich – entre des *N*-Boc aldimines et des malonates – est inversée par le changement de solvant, par passage d'un solvant polaire – comme l'acétonitrile – à un solvant non polaire – comme le toluène ou le *para*-xylène.

Un tel système permet d'ouvrir la discussion en introduisant un nouveau stimulus inutilisé jusque lors – le solvant –, qui agit ici de manière non localisée sur le catalyseur, en modifiant sa conformation dans les états de transition mis en jeu.

Avant d'introduire les catalyseurs commutables étudiés dans ce projet et de faire le lien entre ceux-ci et la classification développée, la partie suivante va nous permettre de nous familiariser avec l'oxygène singulet, nous permettant d'explicitier sa singularité et sa réactivité si particulière, ainsi que les différents moyens à notre disposition pour le former et les applications dans lesquelles il est impliqué.

I.2. L'oxygène singulet comme nouveau stimulus moléculaire pour la catalyse commutable

2.1. Propriétés et formation de l'oxygène singulet

2.1.1. L'oxygène singulet, un des états excités de l'oxygène

2.1.1.1. De l'oxygène triplet à l'oxygène singulet

Afin de comprendre comment l'oxygène singulet peut être utilisé comme stimulus pour la catalyse modulable, nous allons présenter ses propriétés ainsi que les mécanismes qui peuvent conduire à sa formation.

L'oxygène – dénomination triviale pour le dioxygène – est une molécule diatomique homonucléaire composée d'oxygène (numéro atomique Z égal à huit) : il comporte donc seize électrons. Le diagramme d'orbitales moléculaires canoniques du dioxygène, construit par interaction des orbitales atomiques de l'atome oxygène en négligeant celles entre les orbitales atomiques de type $2s$ et $2p$, est donné Figure I-31 *i*). Les orbitales atomiques impliquées dans la construction des orbitales moléculaires sont représentées sur cette figure à proximité de leur niveau d'énergie, à l'emplacement de l'atome duquel elles proviennent.

La configuration électronique moléculaire de l'état fondamental de l'oxygène est représentée Figure I-31 *ii-A*) par un unique microétat^[144] : cet assignement orbitalaire primitif^[145] donne une vision simplifiée de l'occupation des orbitales. Il présente le remplissage des orbitales en respectant la règle de Hund pour l'occupation des orbitales $1\pi^*$ non entièrement remplies : ces orbitales, **dégénérées** et **orthogonales**, sont les orbitales hautes occupées du système (HO, acronyme français pour HOMO, *Highest Occupied Molecular Orbital*). L'état fondamental a donc deux électrons de valence non-appariés de même spin, ce qui explique le caractère paramagnétique^[7] de l'oxygène moléculaire, ainsi que son terme spectroscopique moléculaire^[144,146,147]. Ce dernier est ${}^3\Sigma_g^-$, ce qui indique qu'il s'agit d'un état triplet ($S = 1$, d'où $2S+1 = 3$) avec la composante M_L du moment angulaire orbital total sur l'axe moléculaire égal à zéro, puisqu'il y a un électron dans chacune des deux orbitales $1\pi^*$ ($\Lambda = |M_L| = 0$ d'où la lettre Σ). Cela permet également de comprendre la dénomination d'oxygène triplet couramment employée pour désigner l'oxygène dans son état fondamental.

Cette analyse *via* le diagramme d'orbitales moléculaires canoniques indique que l'oxygène triplet est un diradical, d'où la représentation de Lewis proposée : $\cdot\ddot{\text{O}}-\ddot{\text{O}}\cdot$. Celle-ci n'est pas la représentation attendue en premier lieu en utilisant la théorie de valence : en effet, l'ordre de liaison du dioxygène étant égal à deux, la théorie de Lewis prédit que l'oxygène dans son état fondamental est une espèce non radicalaire – et par conséquent diamagnétique –, avec une double liaison covalente entre les deux atomes oxygène^[152]. Comme nous le verrons peu après, la théorie de valence permet en fait de rendre compte, avec la représentation de Lewis $\cdot\ddot{\text{O}}=\ddot{\text{O}}\cdot$ évoquée ci-dessus, de la structure de l'oxygène singulet, le premier état excité de l'oxygène.^[152]

La coalescence entre la théorie de valence et celle des orbitales moléculaires s'effectue en étudiant l'oxygène avec un système d'orbitales moléculaires localisées. La méthode orbitale de liaison intrinsèque (*Intrinsic Bond Orbital*, IBO) est l'une des méthodes permettant de générer de telles orbitales^[153], qui s'approchent plus de la description des liaisons localisées réalisées avec la théorie de la valence que celle générée avec les orbitales moléculaires canoniques délocalisées, usuellement déterminées en modélisation moléculaire. Celle-ci permet de proposer la représentation schématique donnée Figure I-32 pour l'oxygène dans son état fondamental^[153], qui fait apparaître une liaison σ (en trait plein) à deux électrons α et β – respectivement de spin **haut** et de spin **bas** –, ainsi que deux liaisons π à un électron β (en pointillés), chacun situé dans une orbitale π spatialement différente. Cette représentation montre également la présence d'un cluster de quatre électrons α non-liants de type p , présents dans des orbitales dégénérées. Cela permet de comprendre la stabilité de cet état électronique par la présence d'interactions d'échange favorables, ainsi que par la diminution des répulsions coulombiennes entre électrons.

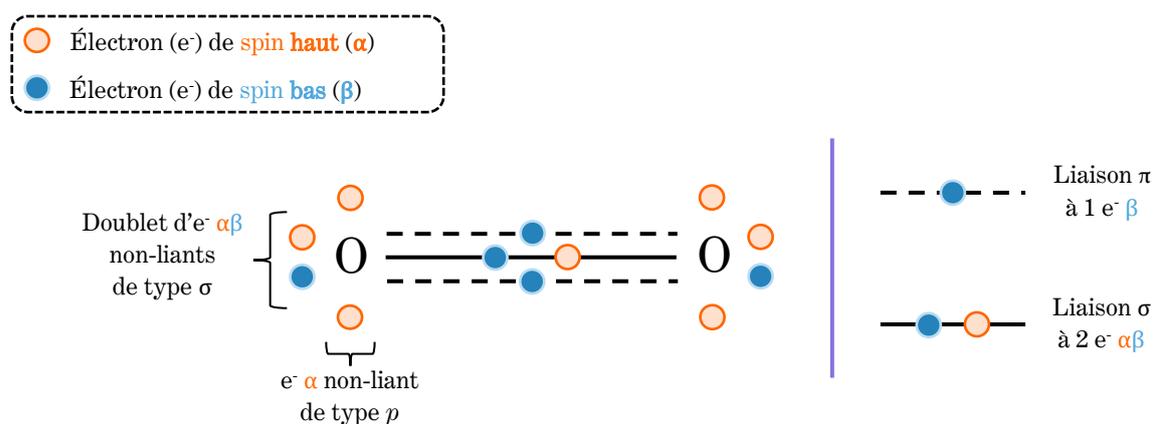


Figure I-32. Représentation schématique de l'oxygène moléculaire dans son état fondamental, repéré par le terme spectroscopique moléculaire ${}^3\Sigma_g^-$, à l'aide de calculs de modélisation réalisés avec la méthode orbitale de liaison intrinsèque^[152].

Les deux premiers états excités de l'oxygène – c'est-à-dire les deux premiers avec les différences d'énergie par rapport à l'état fondamental les plus basses – présentent des répartitions électroniques différant de celle de l'état fondamental par le remplissage des orbitales hautes occupées $1\pi^*$. Les Figure I-31 *ii-A)* et *ii-B)* montrent chacune un microétat^[144] possible correspondant à la configuration électronique de ces états excités, qui sont tous deux de multiplicité $2S+1 = 1$.

L'un de ces états, de terme spectroscopique moléculaire ${}^1\Sigma_g^+$, est analogue à l'état fondamental, c'est-à-dire avec deux électrons non-appariés dans les deux orbitales $1\pi^*$ (d'où à nouveau $\Lambda = |M_L| = 0$, ce qui explique la lettre Σ), mais qui sont à présent de spins opposés – cf. Figure I-31 *ii-B)*. Cet état ${}^1\Sigma_g^+$ est donc également un diradical, avec une représentation de Lewis analogue à celle de l'état fondamental ${}^3\Sigma_g^-$: $\cdot\ddot{O}-\ddot{O}\cdot$. Les modélisations de cet état excité réalisées avec la méthode orbitale de liaison intrinsèque (IBO) amènent à une représentation analogue à celle donnée Figure I-32.^[152] Si la liaison σ à deux électrons $\alpha\beta$ reste inchangée, l'une des deux liaisons π à un électron contient à présent un électron α , contrairement à ce qui était observé pour l'état fondamental pour lequel seuls des électrons β étaient impliqués dans ces liaisons π .^[152]

Le second – le plus bas en énergie –, de terme spectroscopique moléculaire ${}^1\Delta_g$, présente lui un doublet d'électrons appariés dans l'une des deux orbitales $1\pi^*$ – cf. Figure I-31 *ii-C)*. Les électrons présents dans une orbitale moléculaire de type π ne pouvant avoir qu'une composante égale à ± 1 sur l'axe moléculaire – selon l'orbitale qu'ils occupent –, la composante M_L du moment angulaire orbital total sur l'axe moléculaire sera donc égale à ± 2 ; ainsi, $\Lambda = |M_L| = 2$, ce qui explique la lettre Δ utilisée dans le terme spectroscopique moléculaire.^[144] Il s'agit donc d'une espèce non radicalaire diamagnétique. Il en résulte que, pour cet état excité, la description de la structure faite par la théorie de valence et celle des orbitales moléculaires coïncident : l'ordre de liaison de deux pour l'oxygène se traduit bien par une double liaison entre les deux atomes oxygène, constituée d'une liaison σ à deux électrons ainsi qu'une liaison π également à deux électrons, tel que représenté ci-après : $\cdot\ddot{O}=\ddot{O}\cdot$. La modélisation du système dans cet état ${}^1\Delta_g$ par la méthode orbitale de liaison intrinsèque (IBO) vient confirmer ces conclusions, puisque le lien covalent se trouve pour cet état constitué une liaison σ à deux électrons $\alpha\beta$, ainsi qu'une unique liaison π constituée cette fois deux électrons $\alpha\beta$ dans la même orbitale π .^[152]

Ce premier état excité de l'oxygène, de terme spectroscopie moléculaire ${}^1\Delta_g$ et effectivement représenté par la formule de Lewis $\cdot\ddot{O}=\ddot{O}\cdot$, est communément appelé **oxygène singulet** et sera le stimulus chimique utilisé dans ce projet de catalyseur commutable.

Les deux états excités de l'oxygène décrits ci-dessus, repérés par les termes spectroscopiques moléculaires $^1\Sigma_g^+$ et $^1\Delta_g$, sont énergétiquement bas et sont donc proches de l'état fondamental $^3\Sigma_g^-$: leurs différences d'énergie avec ce dernier sont respectivement de $22,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ – soit 95 kJ.mol^{-1} – et de $31,5 \text{ kcal.mol}^{-1}$ – soit 158 kJ.mol^{-1} – (cf. Figure I-31 *ii*).^[148,149] La valeur relativement faible de ces différences d'énergie explique la forte propension de l'oxygène triplet à pouvoir interagir avec des molécules excitées, afin de les désexciter par transfert d'énergie ou d'électron(s) – un tel processus est appelé *quenching* en anglais. Cette réaction est notamment utilisée pour la génération d'oxygène singulet par photosensibilisation (voir section I.2.1.2 p. 70).

2.1.1.2. De la découverte et de la caractérisation de l'oxygène singulet

La caractérisation de l'oxygène singulet est liée à son identification comme espèce réactive de l'oxygène (*Reactive Oxygen Species*, ROS) impliquée dans des réactions de photooxygénation^[154], qui consistent en l'incorporation de dioxygène dans des entités moléculaires^[20]. Ces dernières se déroulent principalement selon trois types de mécanismes : entre de l'oxygène triplet et des radicaux formés photochimiquement (type I), **entre de l'oxygène singulet formé photochimiquement et des entités moléculaires (type II)**, ou bien encore par réaction de l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ comme espèce réactive sur une entité moléculaire (type III).^[20]

Si H. Kautsky attribue dès 1931 la photooxygénation de pigments à un état hautement réactif de l'oxygène obtenu par irradiation du système^[155,156], son hypothèse ne fut pleinement acceptée que trente ans plus tard, suite à la mise en évidence en 1963 par Kasha de la luminescence rouge-orangé produite par de l'oxygène singulet produit chimiquement^[157] (cf. Figure I-31 p. 66), ainsi que par un apport décisif de Foote en 1964 montrant que la réactivité de l'oxygène produit chimiquement et par photosensibilisation était identique^[158-160]. Cette courte note historique permet d'introduire les deux modes de formation de l'oxygène singulet qui vont être expliqués à présent : par photosensibilisation ainsi que par voie chimique.

2.1.2. Formation de l'oxygène singulet par photosensibilisation

La photosensibilisation^[20] de l'oxygène triplet consiste à l'obtention de l'un des deux états excités de l'oxygène, de termes spectroscopiques moléculaires $^1\Delta_g$ ou $^1\Sigma_g^+$, suite à un ensemble de processus photophysiques initié par l'absorption d'un rayonnement par une entité moléculaire appelée photosensibilisateur. Cette dernière sera notée P par la suite. Le nombre à droite de ce symbole (1P ou 3P) désigne la **multiplicité $2S+1$** de l'état du photosensibilisateur, alors que l'étoile * parfois placée à gauche du symbole indique si la molécule est dans un état **excité** (P^*) ou non (P).

La photosensibilisation de l'oxygène triplet (3O_2) par un photosensibilisateur (P) peut être décrite^[150,151,161] à l'aide d'un ensemble d'équations (cf. Équation I-1) ou d'un diagramme de Jablonski-Perrin, non représenté ici, qui permet de représenter l'ensemble des processus photophysiques entre les états électroniques d'entités moléculaires.

-
- (i) $^1P \rightarrow ^1P^*$ [Excitation du photosensibilisateur P suite à l'absorption par ce dernier d'une radiation]
- (ii) *Processus photochimique faisant intervenir l'état singulet excité du photosensibilisateur $^1P^*$:*
1. **Si $\Delta E(^1P - ^1P^*) \geq \Delta E(^3O_2 - ^1O_2)$** : $^1P^* + ^3O_2 \rightarrow ^3P^* + ^1O_2$ [Transfert d'énergie]
 2. **Sinon** : $^1P^* + ^3O_2 \rightarrow ^3P^* + ^3O_2$ [Conversion intersystème (*InterSystem Crossing*, ISC) catalysée par l'oxygène]
- (iii) *Processus photochimique faisant intervenir l'état triplet excité du photosensibilisateur $^3P^*$* : $^3P^* + ^3O_2 \rightarrow ^1P + ^1O_2$ [Transfert d'énergie ; uniquement si $\Delta E(^1P - ^3P^*) \geq \Delta E(^3O_2 - ^1O_2)$]

Équation I-1. Photosensibilisation de l'oxygène triplet (3O_2) par un photosensibilisateur (1P) par transfert d'énergie.

Le processus de photosensibilisation débute par l'absorption d'un rayonnement par le photosensibilisateur dans son état fondamental (singulet pour la majorité de ceux-ci), noté 1P , ce qui le fait passer à un état excité singulet, noté $^1P^*$ – cf. Équation I-1 (i). Deux types de processus photophysiques peuvent ensuite mettre en jeu cet état $^1P^*$ du photosensibilisateur – cf. Équation I-1 (ii) – : soit l'écart énergétique entre les niveaux des états $^1P^*$ et $^3P^*$ est suffisant pour permettre directement un transfert d'énergie entre $^1P^*$ et l'oxygène triplet 3O_2 , afin de former de l'oxygène singulet 1O_2 et $^3P^*$ [cas 1.] ; soit il est insuffisant et un croisement intersystème (*intersystem crossing*, ISC) catalysé par l'oxygène se produit [cas 2.]. Dans ce second cas, ce processus non radiatif permet un changement de spin du photosensibilisateur, lui permettant d'atteindre son état excité triplet $^3P^*$. Ensuite, cet état $^3P^*$ est impliqué dans un transfert d'énergie avec de l'oxygène triplet 3O_2 pour former de l'oxygène singulet 1O_2 et régénérer le

photosensibilisateur ^1P – cf. Équation I-1 (iii). Ce transfert ne se produit que si l'énergie de l'état triplet excité $^3\text{P}^*$ du photosensibilisateur, notée $E(^3\text{P}^*)$ et qui désigne $\Delta E(^1\text{P} - ^3\text{P}^*)$, est suffisante, c'est-à-dire si $E(^3\text{P}^*) \geq \Delta E(^3\text{O}_2 - ^1\text{O}_2)$.

Suite à l'absorption d'un photon, le photosensibilisateur peut donc au mieux permettre la génération de deux équivalents d'oxygène singulet. Si la génération d'oxygène singulet par transfert d'énergie entre $^3\text{O}_2$ et $^1\text{P}^*$ est autorisée de spin et aboutit dans tous les cas – si elle est énergétiquement permise –, ce n'est pas le cas pour le transfert d'énergie entre $^3\text{O}_2$ et $^3\text{P}^*$ pour donner $^1\text{O}_2$ et $^1\text{P}^*$. En effet, seul 1 / 9 des complexes de collision ($\text{O}_2 \cdots \text{P}^*$) auront une multiplicité totale de 1, permettant l'obtention de $^1\text{O}_2$ et $^1\text{P}^*$.^[151] **En solution, seul l'état triplet excité $^3\text{P}^*$ participe à la photosensibilisation de l'oxygène triplet^[149] – cf. Équation I-1 (ii), 2. –, expliquant ainsi l'intérêt accordé à cet état excité pour caractériser l'efficacité d'un photosensibilisateur.**

Le processus de photosensibilisation conduit initialement à un mélange des deux états excités singulets $^1\Delta_g$ et $^1\Sigma_g^+$ à partir de l'oxygène triplet $^3\Sigma_g^-$ (cf. Figure I-31 p. 66), des analyses théoriques prédisant une augmentation du ratio $^1\Sigma_g^+ : ^1\Delta_g$ avec celle de l'énergie $E(^3\text{P}^*)$ caractéristique du photosensibilisateur utilisé^[149]. Néanmoins, quelle que soit la valeur initiale de ce ratio $^1\Sigma_g^+ : ^1\Delta_g$, l'obtention quantitative et rapide de l'état $^1\Delta_g$ à partir de l'état $^1\Sigma_g^+$ autorise la simplification suivante pour une étude en solution : **la photosensibilisation de l'oxygène triplet $^3\Sigma_g^-$ conduit *in fine* à l'obtention de l'oxygène singulet $^1\Delta_g$.**^[149]

L'explication du fonctionnement de cette méthode de génération d'oxygène singulet permet de cerner les caractéristiques d'un photosensibilisateur performant pour générer de l'oxygène singulet^[150] :

- **Coefficient d'absorption molaire $\epsilon(\lambda)$ élevé à la longueur d'onde λ d'irradiation** choisie pour exciter le système et initier le processus de photosensibilisation ;
- **État triplet excité $^3\text{P}^*$ d'énergie appropriée** ($\Delta E(^1\text{P} - ^3\text{P}^*) \geq \Delta E(^3\text{O}_2 - ^1\text{O}_2)$, c'est-à-dire $E(^3\text{P}^*) \geq 95 \text{ kJ.mol}^{-1}$), afin d'effectuer le transfert d'énergie permettant le passage de l'oxygène triplet $^3\text{O}_2$ à l'oxygène singulet $^1\text{O}_2$;
- **Rendement quantique et temps de demi-vie élevés de l'état triplet excité $^3\text{P}^*$,** l'efficacité du photosensibilisateur dépendant des propriétés photophysiques de cet état excité ;
- **Photostabilité élevée** du photosensibilisateur, qui désigne sa robustesse et son inaltération aux cycles d'excitation-désexcitation auxquels il sera soumis lors de son utilisation.

Des critères supplémentaires peuvent s'ajouter à ceux-ci lors de la mise en place de la réaction de photosensibilisation : solubilité, nature de l'utilisation – si génération de l'oxygène

singulet *in situ* en parallèle d'une autre réaction, par exemple –, contraintes de purification du milieu réactionnel, etc.

Un grand nombre de photosensibilisateurs ont ainsi été répertoriés et synthétisés pour permettre la génération d'oxygène singulet.^[162–165] Parmi eux, les photosensibilisateurs organiques, dont trois des plus classiques ont été représentés Figure I-33 avec l'énergie de leur état triplet excité $^3P^*$, fonctionnent selon le mécanisme par transfert d'énergie présenté ci-dessus (cf. Équation I-1).

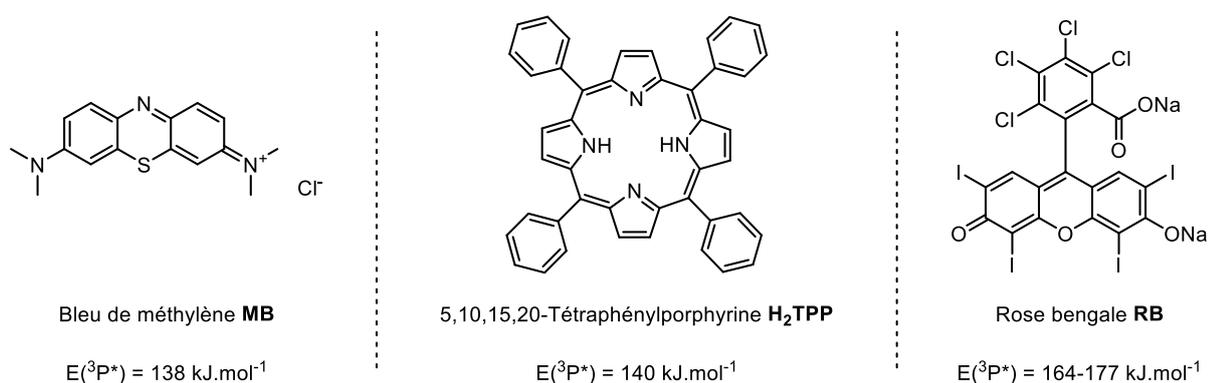


Figure I-33. Exemples de photosensibilisateurs organiques permettant la génération d'oxygène singulet^[150,151].

De nombreux dérivés de porphyrines – métallées ou non –^[166,167] ont été synthétisés et étudiés en plus de la tétraphénylporphyrine **H₂TPP**, ainsi que de nouvelles catégories de photosensibilisateurs organiques basés sur des motifs phénazine^[168], tryptanthrine^[169], ainsi que sur des polymères conjugués^[170]. Des photocatalyseurs organométalliques ont été également développés, dont des complexes cyclométallés à base d'iridium ou de platine^[171], qui produisent quant à eux de l'oxygène singulet par transfert d'électron. Enfin, des photocatalyseurs en phase hétérogène ont aussi été conçus, comme du bleu de méthylène **MB** (cf. Figure I-33) greffé sur de l'oxyde de graphène^[172], du [60]fullerène déposé sur un matériau mésoporeux MCM-41^[173], ou encore des systèmes basés sur des réseaux métallo-organiques (MOF)^[174] ou des nanoparticules^[175].

Cette courte revue omet de nombreux photosensibilisateurs développés pour la thérapie photodynamique, qui seront évoqués avec l'explication de cette méthode peu après (voir section I.2.2 p. 77).

La génération d'oxygène singulet par photosensibilisation s'effectue par transfert d'énergie ou d'électron et est initiée par l'absorption d'un rayonnement par le photosensibilisateur. La compréhension du mécanisme de production de l'oxygène ainsi que des contraintes inhérentes à l'application souhaitée – synthèse, thérapie photodynamique, etc. – explique la diversité des systèmes conçus.

2.1.3. Formation de l'oxygène singlet par voie thermique ou chimique

À cette méthode de production d'oxygène singlet par photosensibilisation s'oppose des méthodes de génération dites « dans le noir » (« *dark* » *oxygenations*), utilisées pour la réalisation d'oxygénations de substrats sans stimulus lumineux. De telles méthodes présentent notamment un attrait pour le passage de ces réactions d'oxygénation à une échelle industrielle, en réacteur batch fermé par exemple, qui présentent des contraintes techniques rendant difficile l'irradiation efficace et facile d'utilisation d'importants volumes de milieu réactionnel.

Deux différents types de production d'oxygène singlet « dans le noir » peuvent être ainsi distingués : par voie thermique – c'est-à-dire par réchauffement du milieu réactionnel, conduisant au relargage d'oxygène singlet par un adduit – ou par voie chimique – c'est-à-dire par réaction chimique entre composés permettant *in fine* la production d'oxygène singlet.

En ce qui concerne la **production d'oxygène singlet par voie thermique** (cf. Figure I-34), les adduits peuvent être classés selon le réactif utilisé pour permettre leur formation : l'ozone O_3 ou l'oxygène singlet 1O_2 .

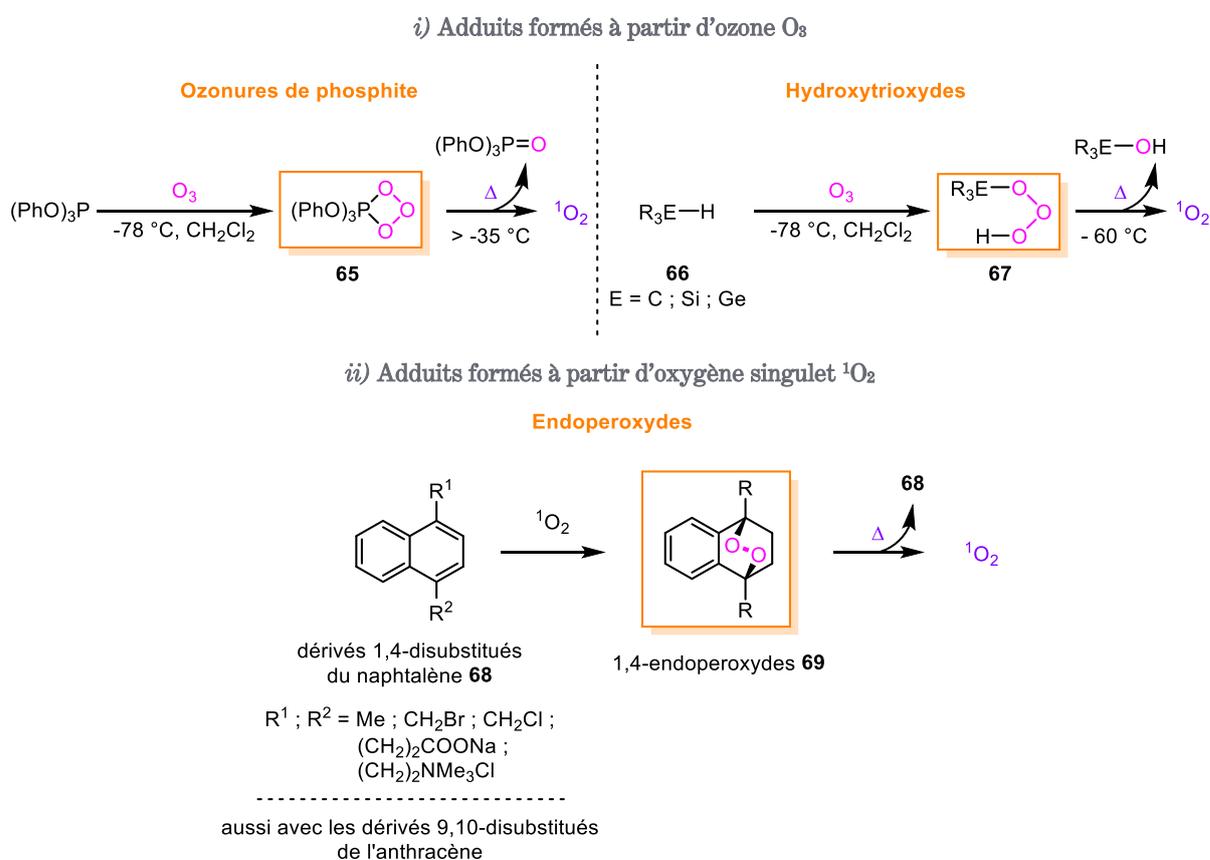


Figure I-34. Principales méthodes de génération d'oxygène singlet par voie thermique, classé par type d'adduit :
i) adduits formés à partir de l'ozone O_3 ; ii) adduits formés à partir de l'oxygène singlet 1O_2 .

Deux types d'adduits peuvent être formés à partir de l'ozone O_3 – cf. Figure I-34 *i*). Le premier est l'ozonure de phosphite de triphényle **65** (*triphenylphosphite ozonide*), qui peut permettre le relargage d'oxygène singulet lorsqu'il est réchauffé à une température supérieure à $-35\text{ }^\circ\text{C}$.^[176] Le second regroupe les hydrotrioxydes $R_3E\text{OOOH}$ **67**, formés dans le dichlorométhane à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ à partir de composés de formule générale $R_3E\text{—H}$ **66**, où E est un atome de carbone, de silicium ou de germanium.^[177,178] Le réchauffement du milieu à $-60\text{ }^\circ\text{C}$ conduit au relargage de l'oxygène singulet, le solvant ayant une importance notable sur le déroulement de cette réaction.^[178]

Les adduits formés à partir de l'oxygène singulet 1O_2 sont génériquement nommés endoperoxydes : ils peuvent être formés à partir de dérivés du 9,10-diphénylanthracène **DPA**^[179-181] comme cela fut déjà évoqué, mis également à partir de dérivés 1,4-disubstitués du naphthalène **68** – cf. Figure I-34 *ii*).^[182-185] La fonctionnalisation de ce derniers avec des groupements chargés – tels que $(\text{CH}_2)_2\text{COONa}$ et $(\text{CH}_2)_2\text{NMe}_3\text{Cl}$ – permet, par exemple, de rendre ces composé solubles dans l'eau^[185] et d'utiliser les 1,4-endoperoxydes **69** correspondants pour produire de l'oxygène singulet en milieu biologique^[186,187].

Quant à la **production d'oxygène singulet par voie chimique**, celle-ci peut être rationalisée par le type de réactif ou d'intermédiaire réactionnel mis en jeu dans les réactions considérées. Une telle approche fut mise en exergue Figure I-35.

La découverte historique de l'oxygène singulet fut notamment due à l'étude de la chimiluminescence rouge-orangé émise par le système $\text{NaOCl} - \text{H}_2\text{O}_2$ par Kasha *et al.*^[157] : la réaction rédox qui se produit entre ces deux composés conduit en effet à de l'oxygène singulet^[158,188,189], dont la phosphorescence est caractéristique – cf. Figure I-35 *i*) pour les réactions impliquant H_2O_2 . Plus récemment, l'oxydation du peroxyde d'hydrogène a été menée en utilisant des dérivés de l'iode (V) hypervalent comme oxydants à la place de l'hypochlorite de sodium : PhIO_2 ^[190], $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$ – noté **PIFA** –^[191,192] ainsi que l'**AIBX**^[193], ce dernier pouvant être réutilisé plusieurs fois en récupérant le composé en fin de réaction puis en le réoxydant. La dismutation du peroxyde d'hydrogène conduit également à la formation d'oxygène singulet mais nécessite d'être catalysée afin que sa cinétique soit suffisamment rapide. Par exemple, les ions molybdate MoO_4^{2-} sont particulièrement efficaces pour l'accélérer^[194,195] et peuvent être également combinés avec d'autres métaux^[196]. De nombreux autres composés inorganiques peuvent aussi être utilisés pour effectuer cette dismutation, tels que CeO_2 et KCrO_8 .^[197,198]

i) Peroxyde d'hydrogène H_2O_2

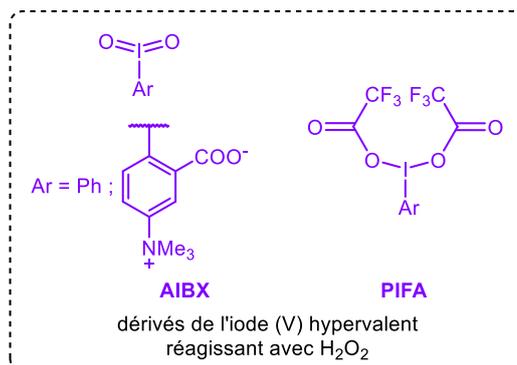
Oxydation de H_2O_2

par réaction avec l'hypochlorite de sodium NaOCl

par réaction avec des dérivés de l'iode (V) hypervalent

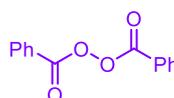
Dismutation de H_2O_2

catalysée par MoO_4^{2-} (via des espèces peroxy mononucléaires $[\text{MoO}_{4-n}(\text{O}_2)_n]^-$ avec $n = 1; 2; 3; 4$) et autres dérivés minéraux ($\text{CeO}_2, \text{KCrO}_8, \text{etc.}$)



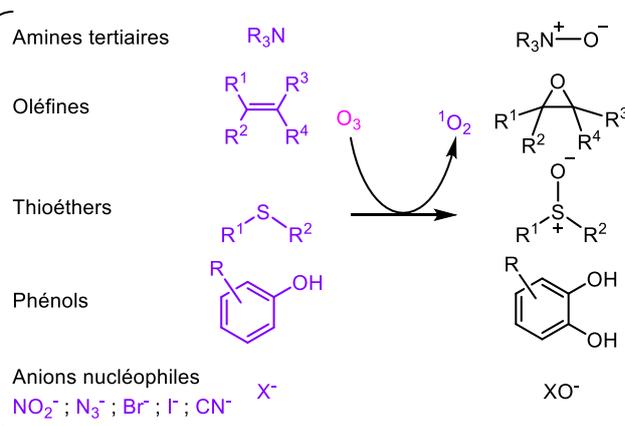
ii) Anion superoxyde $\text{O}_2^{\cdot -}$

Réaction radicalaire avec le peroxyde de benzoyle et d'autres peroxydes organiques



iii) Ozone O_3

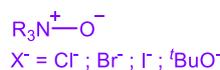
Réaction de l'ozone par transfert d'atome oxygène avec divers substrats pour former de l'oxygène singlet



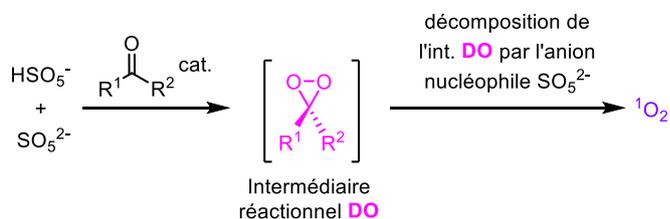
iv) Dioxiranes



Décomposition catalytique de **DMDO** et **DFDO** par des amines oxydes ou des anions nucléophiles



Intermédiaire **DO** menant à la formation de $^1\text{O}_2$, dans la décomposition de l'acide peroxymonosulfurique (H_2SO_5 , autrement appelé **acide de Caro**) catalysée par des cétones



v) Hydroperoxydes ROOH

Formation de radicaux peroxydes permettant la formation de $^1\text{O}_2$ par mécanisme de Russel (MdR)

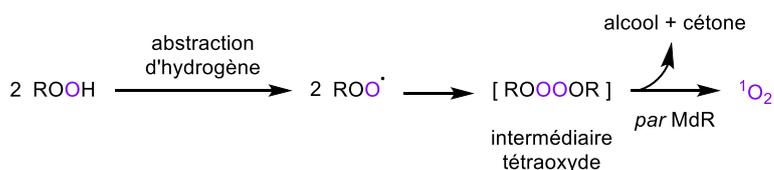


Figure I-35. Principales méthodes de génération d'oxygène singlet par voie chimique, classé par type de réactif ou d'intermédiaire mis en jeu.

L'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ peut permettre la formation d'oxygène singulet lorsqu'il est impliqué dans des réactions radicalaires avec des peroxydes diacycle – cf. Figure I-35 *ii*).^[199,200]

L'ozone O_3 est aussi un précurseur d'oxygène singulet lorsqu'il effectue un transfert d'atome oxygène avec divers substrats^[201-204], tels que des amines tertiaires, des oléfines encombrées, des thioéthers, des phénols ou encore des anions nucléophiles – cf. Figure I-35 *iii*).

Enfin, les dioxiranes^[205] – des cycles à trois chaînons comportant deux atomes oxygène – sont également des précurseurs intéressants d'oxygène singulet – cf. Figure I-35 *iv*). Le diméthylldioxirane **DMDO** et le (trifluorométhyl)méthylldioxirane **DFDO** peuvent être décomposés catalytiquement par des amines oxydes^[206] ou des anions nucléophiles^[207,208], formant de l'oxygène singulet et la cétone correspondante. Un intermédiaire dioxirane intervient également dans le mécanisme de décomposition de l'acide de Caro H_2SO_5 catalysée par des cétones^[209], et permet finalement la formation d'oxygène singulet.

Des hydroperoxydes ROOH peuvent également permettre la formation d'oxygène singulet – cf. Figure I-35 *iv*) –, lorsque ceux-ci subissent une abstraction d'hydrogène et que deux des radicaux peroxydes ROO \bullet formés se combinent pour former un intermédiaire tétraoxyde ROOOOR.^[210] Le réarrangement de cet intermédiaire *via* le mécanisme de Russel permet *in fine* la formation d'oxygène singulet.^[210] La formation d'un intermédiaire tétraoxyde et le réarrangement de celui-ci par le mécanisme de Russel sont les étapes-clés pour la formation d'oxygène singulet par le système glyoxal – peroxydinitrite^[211], montrant la prévalence de ce mode de génération en milieu biologique où il a été particulièrement étudié.

La production d'oxygène singulet « dans le noir » s'appuie sur quelques familles d'adduits (cf. Figure I-34) et de réactifs (cf. Figure I-35) pour permettre sa génération avec un large panel de conditions. Cela permet l'oxygénation de divers accepteurs d'oxygène et leur adaptation possible à l'échelle industrielle.

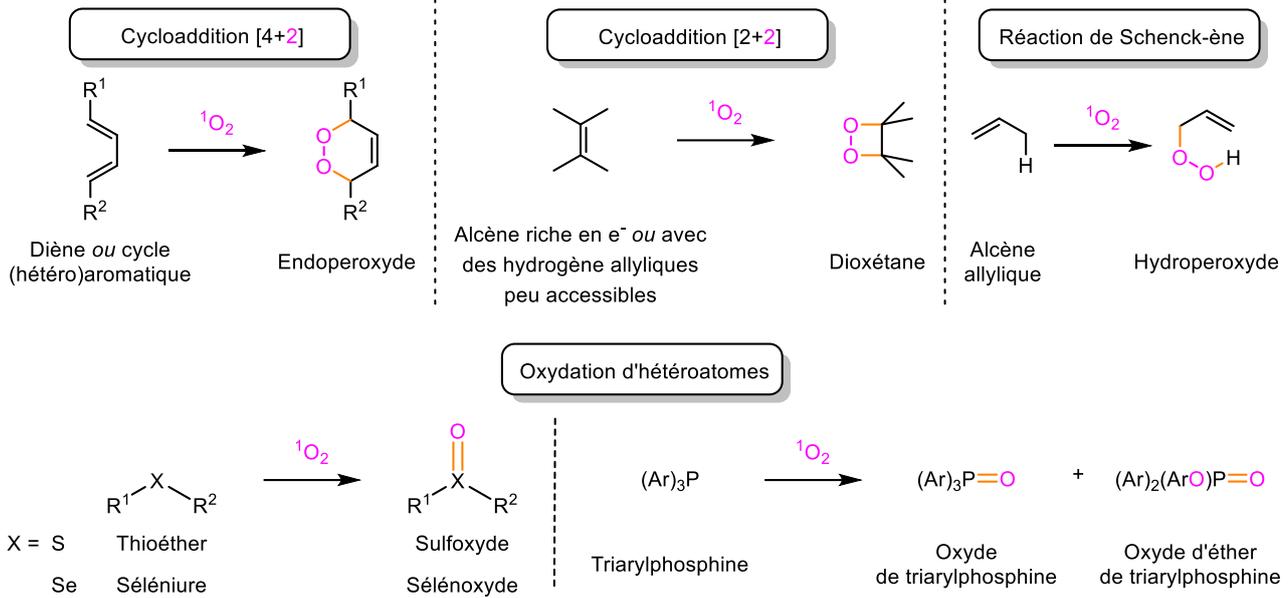
2.2. Exploitation de la réactivité versatile de l'oxygène singulet

Ce projet de thèse utilisant l'oxygène singulet comme un outil pour la formation d'endoperoxydes de 9,10-diphénylanthracènes fonctionnalisés, l'évocation des autres applications de l'oxygène singulet sera succincte. Par ailleurs, par souci de cohérence et pour faire se succéder état de l'art et application directe au présent projet, la réaction d'endoperoxydation de tels dérivés sera approfondie section II.4 p. 119.

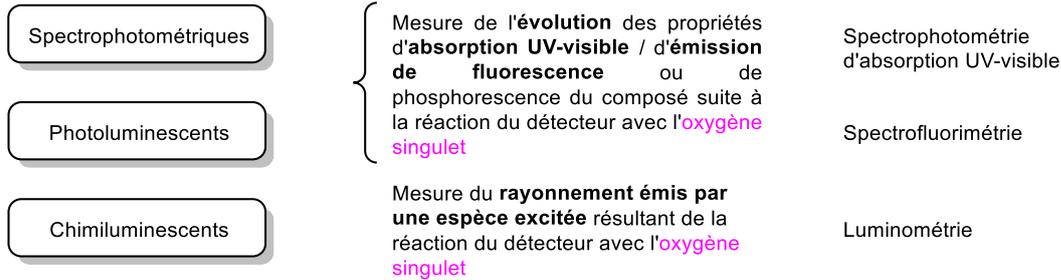
La présente section vise à montrer comment les propriétés uniques de cette entité moléculaire sont plus généralement exploitées, et ce dans de nombreux domaines d'application. Une synthèse non-exhaustive de ces derniers est donnée Figure I-36.

Les propriétés électroniques de cet état excité en font un réactif de choix dans de **nombreuses applications synthétiques d'oxygénation**^[212-215] : les principales familles de réactions dans lesquelles il intervient sont données partie *i*) de la Figure I-36. L'oxygène est classiquement impliqué dans des réactions de **cycloadditions [4+2]** pour la formation d'endoperoxydes^[216,217] à partir de diènes^[218-220], de composés aromatiques ou hétéroaromatiques^[221-224]. De telles réactions peuvent également impliquer des acènes^[225], qui sont des composés hydrocarbonés polycycliques aromatiques composés de cycles benzéniques fusionnés dans un arrangement rectiligne^[226] – dont les naphthalènes et les anthracènes font partie. Pour donner un exemple d'application utilisant cette réactivité, une méthode de lithographie contrôlée par la présence d'air et d'une source d'irradiation a été développée par Linker *et al.*^[227], en greffant des chaînes portant des unités 9,10-diphénylanthracène sur une surface de silicium. Du bleu de méthylène **MB** fut par ailleurs incorporé à cette monocouche fonctionnalisée, permettant ainsi l'obtention d'oxygène singulet par photosensibilisation. Ce dernier était donc formé à proximité de la surface et greffé sur les unités irradiées de la monocouche, un masque placé sur le matériau permettant un contrôle spatial du processus de lithographie. Ce dernier s'avéra par ailleurs réversible, puisqu'en chauffant l'échantillon à 120 °C pendant 30 min, l'état de surface initial sans fonctionnalisation fut retrouvé (ce qui fut vérifié par spectrofluorimétrie).

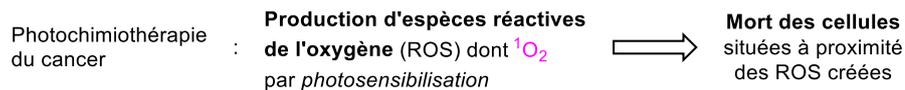
i) Applications synthétiques



ii) Détection de l'oxygène singulet



iii) Thérapie photodynamique (PDT)



iv) Relargage d'oxygène singulet

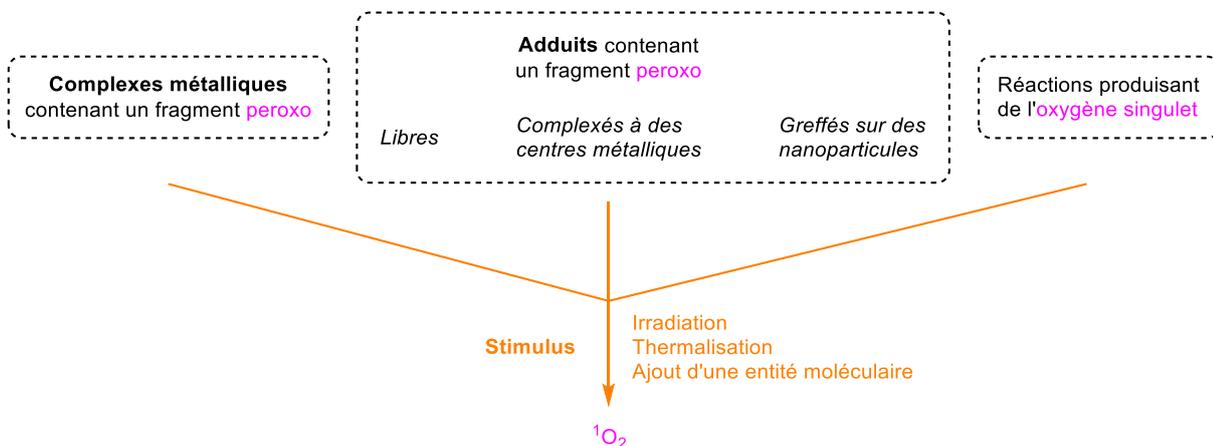


Figure I-36. Synthèse des applications de l'oxygène singulet.

Plus récemment, la réactivité de l'oxygène singulet dans des réactions de **cycloaddition [2+2]**, permettant la formation de 1,2-dioxétanes à partir d'alcènes riches en électrons^[228] ou présentant des atomes hydrogène en position allylique peu accessibles^[229,230], a été mise en jeu. Il est aussi utilisé dans la réaction de **Schenck-ène** : elle permet la formation d'hydroperoxydes à partir d'alcènes allyliques et reste très étudiée, notamment pour améliorer sa rationalisation mécanistique^[231-233]. Enfin, l'oxygène singulet est aussi engagé dans des **oxygénations d'hétéroatomes**^[234,235], des réactions de **photoisomérisation d'alcènes et de polyènes**^[236], etc. Cela explique son utilisation intensive en synthèse organique jusque très récemment^[212,237-239], montrant son potentiel important comme réactif organique.

Cette réactivité est aussi mise à profit pour sa **détection**^[240] et sa quantification – cf. Figure I-36 *ii*) – par des méthodes de détection^[241] **spectrophotométriques** (basées sur des mesures d'absorbance par spectrophotométrie UV-visible), **photoluminescentes** (basées sur des mesures d'émission de fluorescence ou de phosphorescence), ou encore **chimiluminescentes**. Les diènes réactifs intégrés aux détecteurs sont par exemple des motifs acènes^[225,242] – dont les anthracènes^[243,244] –, des furanes^[245] – tels que le 1,3-diphénylisobenzofurane^[246] (abrévié **DPBF**) – ou encore des imidazoles. La fonctionnalisation de ces unités au sein de ces systèmes peut modifier leurs propriétés d'absorption ou d'émission de fluorescence, permettant de les employer dans divers contextes d'analyse. Certains de ces systèmes ont par ailleurs été greffés sur des nanoparticules^[247-250], afin d'améliorer leurs propriétés de détection ou de modifier leur solubilité, notamment pour des applications *in vivo*. Outre ces composés organiques, des composés organométalliques à base de terres rares^[251,252] ont également été développés, avec des propriétés de fluorescence très intéressantes. Pour finir, évoquons le principe des détecteurs chimiluminescents qui, contrairement aux détecteurs cités jusque lors, ne nécessitent pas d'excitation incidente pour pouvoir être analysés : l'irradiation émise provient en effet de la formation d'une espèce excitée, suite à la réaction du détecteur et de l'oxygène singulet, dont l'émission est mesurée par luminométrie^[253,254].

Utilisés en **thérapie photodynamique (PhotoDynamic Therapy, PDT)**^[255,256] – cf. Figure I-36 *iii*) –, l'oxygène singulet et ses produits de type radicaux hydroxyle HO• et superoxyde O₂• – nommés espèces réactives de l'oxygène (*Reactive Oxygen Species*, ROS) – sont hautement cytotoxiques. Ces espèces sont formées *in vivo* par **photosensibilisation** spécifique^[175,257,258] dans la fenêtre thérapeutique du proche infra-rouge (longueurs d'ondes λ supérieures à 650 nm), dans laquelle les chromogènes biologiques n'absorbent plus.

Enfin, un autre type d'application connue concerne les systèmes permettant le **relargage sélectif d'oxygène singulet**^[225,259-262] – cf. Figure I-36 *iv*). De nombreuses solutions ont été développées afin de pouvoir effectuer ce relargage sous diverses conditions opératoires. Outre la thermalisation^[263] – usuellement utilisée pour effectuer la cycloréversion d'endoperoxydes –, d'autres systèmes exploitent un stimulus chimique pour relarguer l'oxygène singulet. La méthylation des unités pyridyle d'endoperoxydes de 9,10-dipyridylanthracènes^[264], ou plus récemment la protonation d'endoperoxydes de biphénalényle^[265] (*bisphenalenyl endoperoxides*) – notés **Endo-BPL** –, figurent parmi les stratégies disponibles. Ce dernier exemple est présenté Figure I-37 : la double protonation de ce type d'endoperoxydes **Endo-BPL** se fait en présence d'un excès d'acide trifluoroacétique **TFA** dans le 1,2-dichloroéthane (1,2-DCE), ce qui facilite le relargage de l'oxygène singulet de l'adduit **Endo-BPL-(H⁺)₂**. Ce dernier s'effectue alors en chauffant légèrement le milieu réactionnel (entre 40 et 60 °C) et même spontanément à température ambiante (TA).

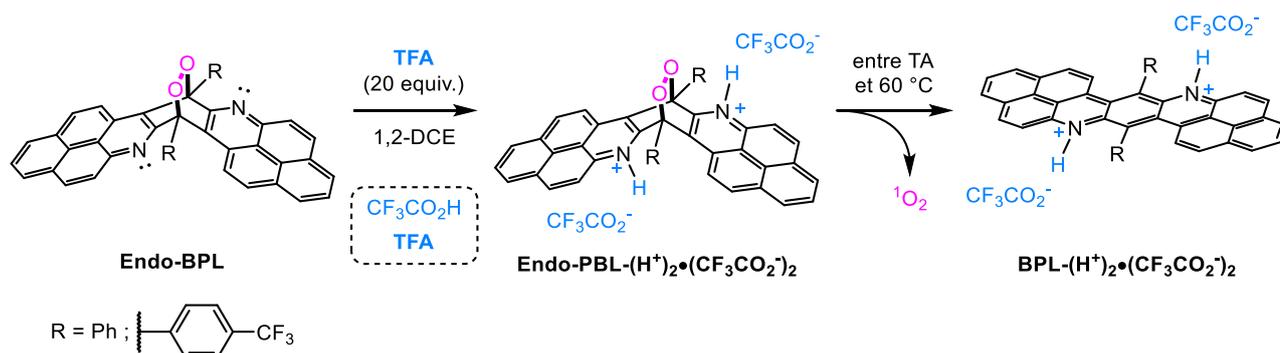


Figure I-37. Relargage d'oxygène singulet par protonation d'un endoperoxyde de biphénalényle^[265].

En conclusion, les propriétés de l'oxygène singulet, de terme spectroscopique moléculaire $^1\Delta_g$, ont été rappelées, permettant de comprendre ce qui le différencie de l'état fondamental et des autres états excités de l'oxygène. Ensuite, les différents processus pouvant permettre sa génération – par photosensibilisation, par voie thermique ou par voie chimique – ont été expliqués de manière détaillée, ce qui permettra de mieux appréhender par la suite les choix effectués dans ce projet de recherche. Enfin, un aperçu des différentes applications de l'oxygène singulet a été donné, démontrant sa réactivité versatile et sa place unique en tant que réactif organique.

I.3. Conception du projet

La réactivité de l'oxygène singlet lors de réactions de cycloaddition [4+2] a été discutée avec un panel important de composés pour la formation d'endoperoxydes. La nature de l'entité moléculaire choisie pour réagir avec l'oxygène singlet affecte la stabilité de l'endoperoxyde formé, ainsi que également les applications dans lesquelles il peut être utilisé.

Parmi eux, l'anthracène – et plus particulièrement le 9,10-diphénylanthracène – a non seulement été utilisé à maintes reprises pour la formation d'endoperoxydes, mais fut également incorporé au sein de commutateurs moléculaires dont la réactivité de l'unité 9,10-diphénylanthracène avec l'oxygène singlet permettait le passage d'un état à l'autre. Après un premier exemple présenté p. 77 sur le développement d'un processus de lithographie, Linker *et al.*^[36,266] montrèrent en 2008 qu'un commutateur moléculaire pouvait être réalisé avec des dérivés du 9,10-diphénylanthracène, dont les groupements phényle furent substitués chacun sur l'une de leurs positions *ortho* – par exemple avec des groupements méthoxyle – (cf. Figure I-38 ci-dessous). La réalisation d'un cycle complet du commutateur moléculaire à partir du dérivé du 9,10-diphénylanthracène portant les groupements méthoxyle démontra la possibilité d'une telle approche, en trois étapes. La réaction d'endoperoxydation à partir d'un mélange contenant en majorité l'atropoisomère *trans* aboutit sélectivement au 9,10-endoperoxyde *cis*, dont la thermolyse à 110 °C conduisit sélectivement à l'atropoisomère *cis* du dérivé 9,10-diphénylanthracène initialement engagé. Finalement, la réobtention du mélange contenant majoritairement l'atropoisomère *trans* s'effectua en chauffant à haute température (320 °C) l'atropoisomère *cis* à l'état solide, puisque la conformation thermodynamiquement favorisée est celle dans laquelle les deux groupements méthoxyle pointent de part et d'autre du plan de l'anthracène. Les deux premières stations du commutateur moléculaire – hors la thermalisation à l'état solide – sont représentées Figure I-38.

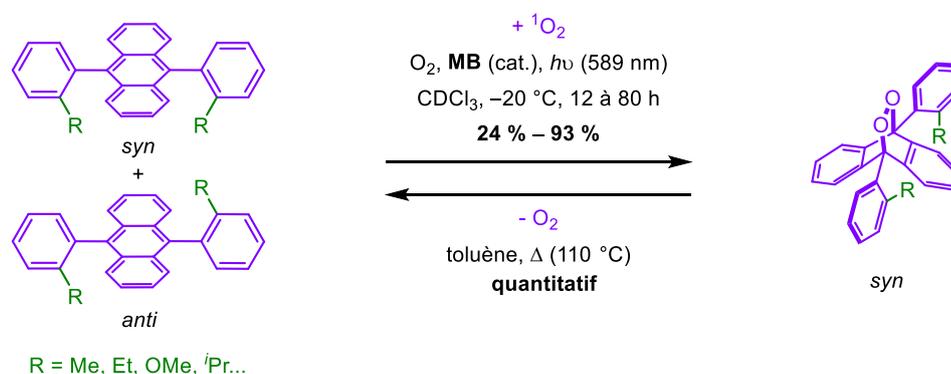


Figure I-38. Structure et réactivité avec l'oxygène singlet de dérivés du 9,10-diphénylanthracène (DPA) *ortho*-substitués.^[36,266]

Par la suite, en 2010, Smith *et al.* conçurent un endoperoxyde de rotaxane de squaraine (*squaraine rotaxane endoperoxide*, SREP), dont le pont peroxy est localisé sur une unité **9,10-dialkylanthracène** intégrée au macrocycle tétralactame encapsulant le pigment **squaraine** (cf. Figure I-39).^[5,6] Ce dernier joue le rôle de photosensibilisateur pour la formation de l'endoperoxyde de l'unité 9,10-alkylanthracène, stable à basse température mais qui effectue spontanément sa cycloréversion en milieu biologique. Le relargage de l'oxygène singulet, par interaction avec le chromophore squaraine, peut alors être suivi par imagerie en mesurant la chimiluminescence et la fluorescence émise par le processus. La possible régénération du signal montre la possibilité de pouvoir effectuer la réaction à nouveau, confirmant que le système est bien un commutateur moléculaire.

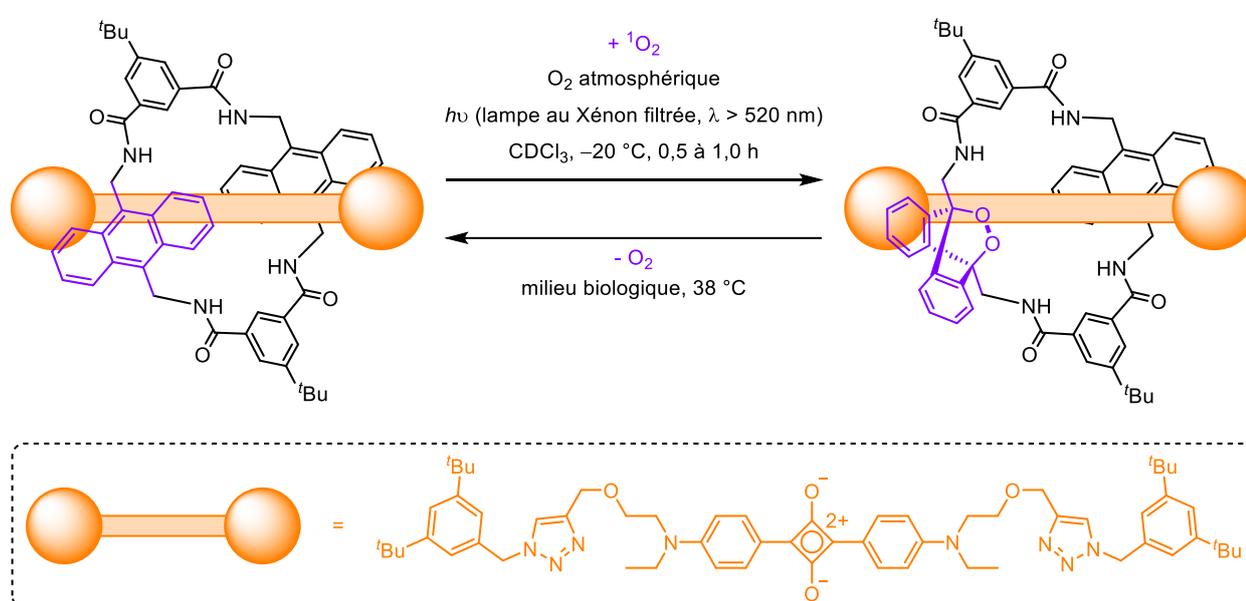


Figure I-39. Structure et formation de l'endoperoxyde de rotaxane de squaraine (*squaraine rotaxane endoperoxides*, SREPs) développé par Smith *et al.* et utilisé comme traceur chimiluminescent en imagerie moléculaire.^[5,6]

Plus récemment, notre équipe a également développé un prototype de cage moléculaire dont les propriétés d'encapsulation de cations sont modifiées par la formation de l'endoperoxyde sur une unité 9,10-diphénylanthracène intégrée à l'un des piliers de la cage (cf. Figure I-40 ci-après).^[267] Cinq cycles complets montrant la robustesse du système à la commutation montrent le rôle clef que peut avoir l'oxygène singulet comme stimulus au sein de systèmes commutables.

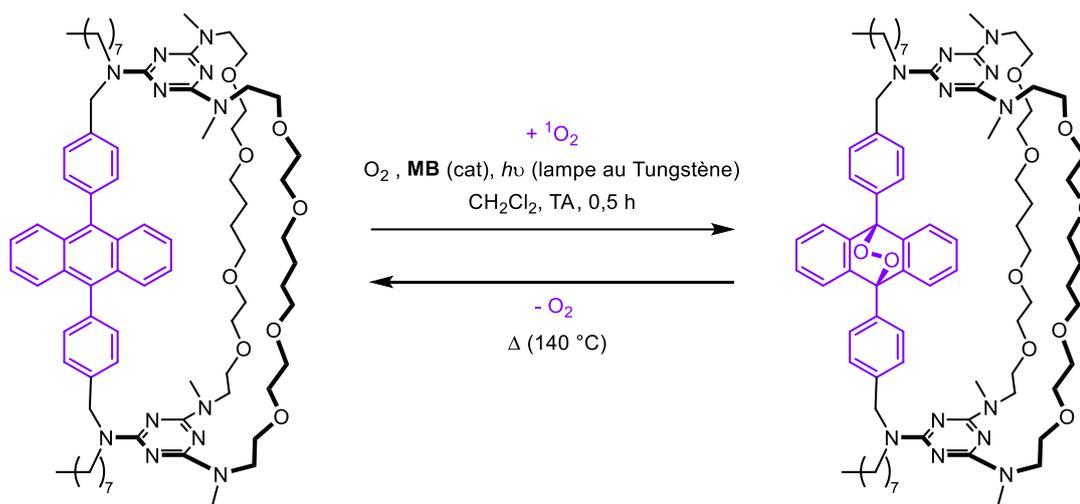


Figure I-40. Structure et réactivité avec l'oxygène singulet d'une cage moléculaire commutable intégrant une unité 9,10-diphénylanthracène développée par Bibal *et al.*^[267]

I

COMPRENDRE POUR INNOVER :
VERS LA CONCEPTION DE NOUVEAUX CATALYSEURS MODULABLES

Notre équipe souhaite à présent montrer comment une unité 9,10-diphénylanthracène peut être intégrée à un organocatalyseur difonctionnel, tel que présenté Figure I-41.

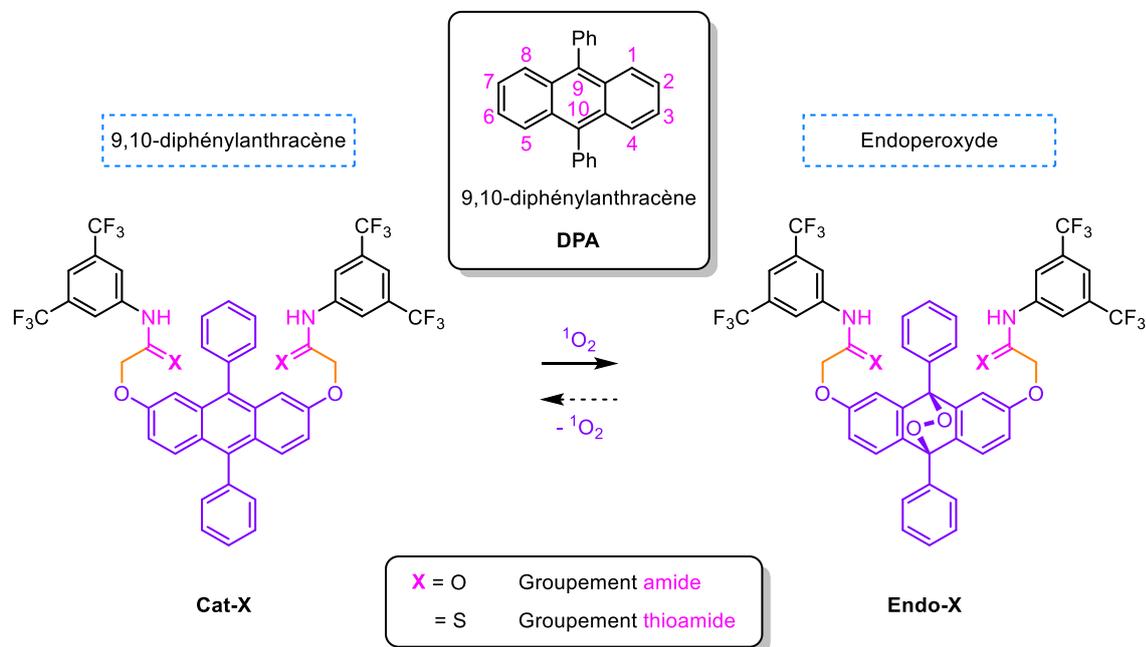


Figure I-41. Structures des organocatalyseurs difonctionnels modulables par l'oxygène singlet étudiés dans ce projet de thèse.

Pour reprendre le **concept d'allostérie généralisée** (présenté section I.1.2.2.1 p. 17) qui nous permet d'établir une **nouvelle classification pour décrire et confronter les catalyseurs commutables synthétiques reportés dans la littérature**, ce système utilise l'unité **9,10-diphénylanthracène** comme site allostérique, la formation de l'endoperoxyde avec l'oxygène singlet permettant de basculer d'un état du système à l'autre. Cette unité est également utilisée comme plateforme pour le système et fut fonctionnalisée en positions 2 et 7 avec des **groupements donneurs de liaison hydrogène amide** ou **thioamide**, selon la nature de l'hétéroatome **X** (respectivement **X = O** ou **S**). Ces sites orthostériques sont reliés à la plateforme par de **courts espaceurs flexibles**.

Comme notre analyse de la littérature a pu le montrer, parmi les catalyseurs pouvant être décrits sous le prisme de l'allostérie généralisée, deux grands types de mécanismes allostériques se dégagent et permettent de décrire une grande majorité de systèmes : utilisation du changement structural ou de la répartition électronique provoqué par la commutation. En l'occurrence, en supposant le pont peroxy installé ne participe pas à la catalyse de la réaction modèle choisie, le **mécanisme allostérique exploiterait le changement structural provoqué par la commutation**.

Les structures cristallines résolues du 9,10-diphénylanthracène **DPA** et de son 9,10-endoperoxyde **Endo-DPA** permettent de visualiser ce changement structural, provoqué par la commutation induite par l'oxygène singulet (cf. Figure I-42). La planéité du cœur anthracène du **DPA** – indiquée par la valeur de 180° de l'angle α – laisse place à la forme concave d'**Endo-DPA**, caractérisée par un angle α valant à présent 139° – en considérant les plans incluant les deux noyaux benzéniques extrémaux de ce qui constituait précédemment le cœur anthracène. Ceux-ci se rapprochent en effet lors de la formation de l'adduit, du côté opposé à celui sur lequel le pont peroxy se fixe – ce dernier brisant l'aromaticité du cœur anthracène dans **Endo-DPA**. Ces structures cristallines permettent également de mieux comprendre le choix de fonctionnaliser les positions **2** et **7** du **DPA** (numérotation rappelée Figure I-41 sur la page précédente), afin de maximiser l'effet engendré par la commutation sur la **modification de la position relative des groupements fonctionnels donneurs de liaison hydrogène**.

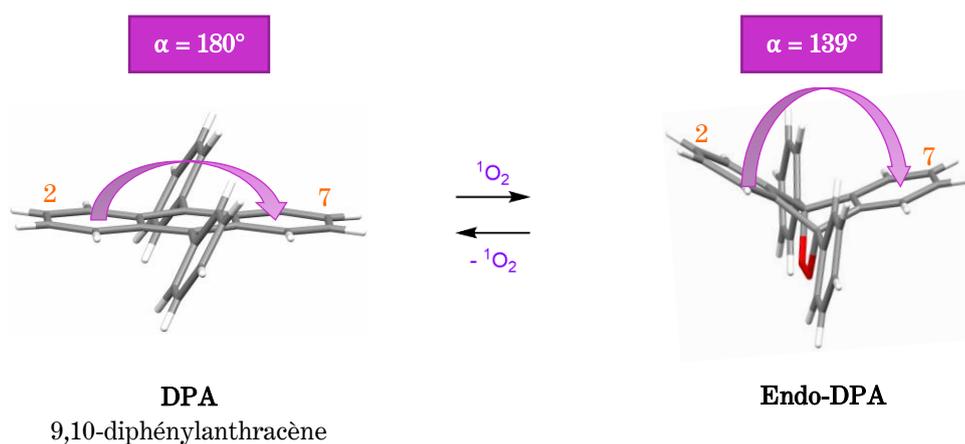


Figure I-42. Structures cristallines résolues du DPA et de son 9,10-endoperoxyde Endo-DPA, permettant de visualiser l'impact de la commutation par l'oxygène singulet sur la géométrie de l'édifice.

Nous soulignons par ailleurs comment cette stratégie était plébiscitée pour les systèmes difonctionnels (cf. section I.1.3.1.1 p. 22), c'est-à-dire portant deux fois le même groupement fonctionnel. La diversité des stimuli et des unités commutables mis en jeu pour concevoir un système exploitant cette stratégie – stimuli physiques (lumière) et chimiques (cation, ligand), interagissant avec des groupements azobenzène, terpyridine, centre métallique Pt, etc. – a permis d'aboutir à une certaine diversité de mouvements engendrés par la commutation, le plus impressionnant étant – à mon humble avis – le contrôle unidirectionnel et à 360° du catalyseur basé sur un squelette alcène surencombré conçu par Feringa *et al.*^[35] (décrit à partir de la p. 29). Le mouvement provoqué ici est essentiellement longitudinal, rapprochant *in fine* les deux positions **2** et **7** du cœur anthracène – et par conséquent les groupements greffés sur celles-ci – lors de la formation du 9,10-endoperoxyde à partir de l'anthracène.

L'hypothèse de travail initiale permettant de rationaliser l'impact de cette modulation sur le comportement catalytique du système s'appuie sur un **changement de coopérativité entre les groupements fonctionnels du système**. En effet, dans les organocatalyseurs à base anthracène **Cat-X** (X = O ou S), les deux groupements donneurs de liaison hydrogène sont trop éloignés pour pouvoir interagir ensemble : l'activation par liaison hydrogène sera donc simple sur un substrat donné. Cependant, sous sa forme 9,10-endoperoxyde **Endo-X**, ces groupements sont rapprochés et pourraient activer ensemble un même substrat : la catalyse devient difonctionnelle. Ce raisonnement est représenté Figure I-43 avec le substrat époxyde **T1** (T pour l'anglais *target*, cible) : celui-ci sera mis en jeu la réaction d'ouverture d'époxyde intramoléculaire, qui nous permettra de comparer les comportements catalytiques des différents organocatalyseurs.

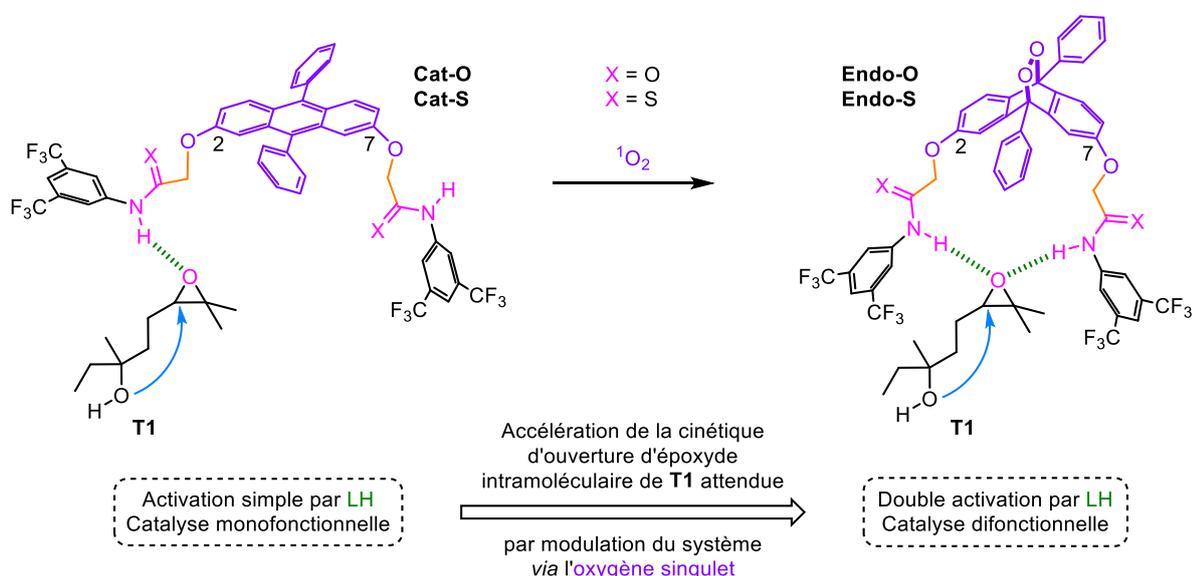


Figure I-43. Première hypothèse de mécanisme réactionnel visant à rationaliser l'impact de la modulation induite par l'oxygène singulet sur l'activité catalytique du système difonctionnel : passage d'une simple activation par liaison hydrogène (LH) à une double activation suite à la formation de l'endoperoxyde.

CHAPITRE II

**SYNTHÈSE DES ORGANOCATALYSEURS À LIAISON
HYDROGÈNE, AVEC ÉTUDE DE LEUR MODULARITÉ PAR
L'OXYGÈNE SINGULET**

II.1. Présentation des organocatalyseurs monofonctionnels et difonctionnels synthétisés, ainsi que des voies de synthèse envisagées

1.1. Six organocatalyseurs pour l'étude comparative de leur comportement catalytique

L'évocation, à la fin du chapitre précédent, des organocatalyseurs difonctionnels à liaison hydrogène étudiés dans ce projet et de leurs analogues endoperoxydes a permis de présenter quatre des six organocatalyseurs synthétisés et étudiés au cours de ce projet. En effet, en plus de ceux-ci, deux catalyseurs monofonctionnels s'ajoutent au panel des systèmes testés et analysés lors de l'étude comparative de leur comportement catalytique – qui sera présentée au chapitre III. La Figure II-1 ci-dessous récapitule les structures de ces six organocatalyseurs.

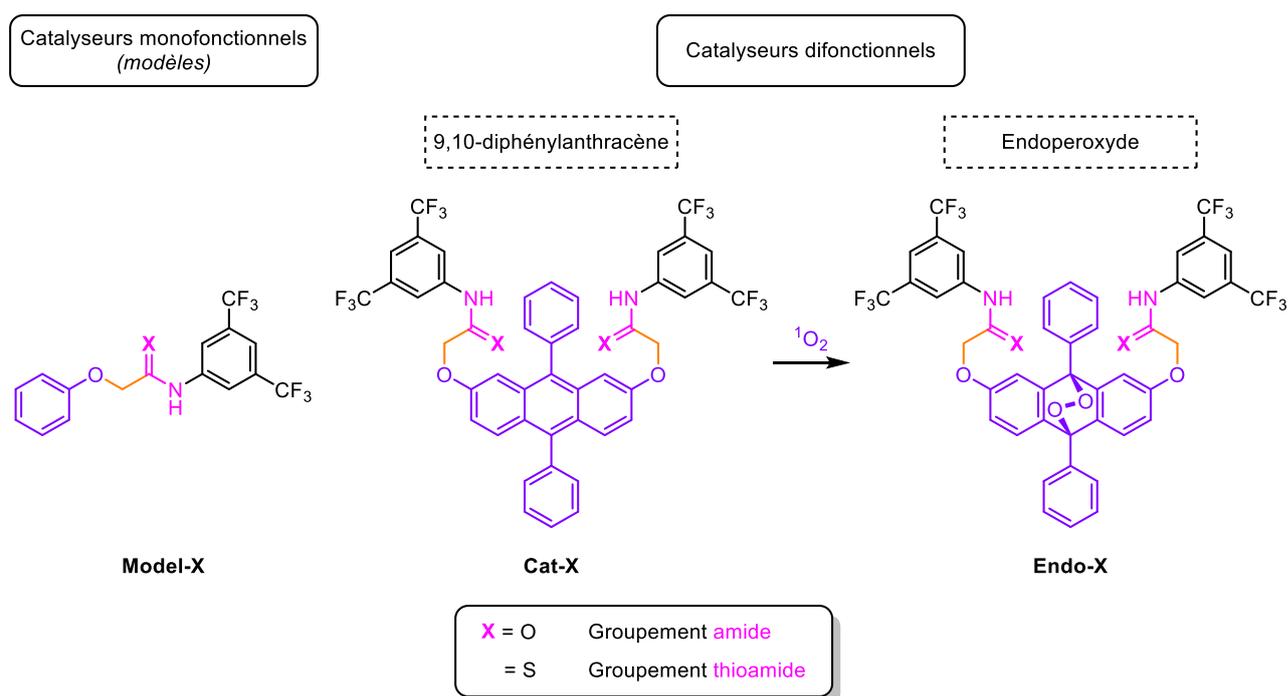


Figure II-1. Structure des six organocatalyseurs à liaison hydrogène (X = O ou S) synthétisés et étudiés dans ce projet de thèse, ceux-ci comprenant deux modèles monofonctionnels (notés Model-X) et quatre catalyseurs difonctionnels, deux dérivés du 9,10-diphénylanthracène 2,7-disubstitués (Cat-X) pouvant être modulés en endoperoxydes (Endo-X) par l'oxygène singulet.

Avant de passer aux stratégies de synthèse envisagées, explicitons l'intérêt d'effectuer une telle étude comparative des six organocatalyseurs sur la réaction modèle envisagée. En effet, celle-ci a pour but de permettre la compréhension de trois axes de réflexion récapitulés ci-dessous :

1. Tout d'abord, le but de ce projet est de montrer que **l'oxygène singulet est un stimulus chimique d'intérêt pour la catalyse modulable**. Cela se réalise en comparant les performances de **Cat-X** et de **Endo-X** dans des conditions réactionnelles similaires.
2. Ensuite, il s'agit d'**explicitier l'intérêt de ce concept de catalyseur difonctionnel et de pouvoir comparer les performances de tels systèmes à une référence**. C'est là qu'interviennent notamment les catalyseurs monofonctionnels **Model-X**. Ceux-ci ne sont pas modulables et ne comportent qu'un unique groupement fonctionnel, ce qui en font des candidats de choix.
3. Enfin, il s'agit d'**étudier l'impact de la nature du groupement donneur de liaison hydrogène sur la catalyse : amide ou thioamide**, respectivement $X = O$ ou $X = S$ sur la Figure II-1. Au sein des trois groupes d'organocatalyseurs (**Model**, **Cat** et **Endo**), il s'agira de comparer les performances du dérivé portant des groupements amide à celui portant des groupements thioamide.

1.2. Stratégies de synthèse des catalyseurs monofonctionnels et difonctionnels

La grande nouveauté de ce projet – outre l'utilisation non reportée de l'oxygène singulet comme stimulus en catalyse modulable – consiste en la synthèse et l'endoperoxydation de **dérivés 9,10-diphénylanthracène 2,7-disubstitués**. Le premier défi consista donc à synthétiser une telle plateforme, l'intermédiaire-clé souhaité étant le 2,7-diméthoxy-9,10-diphénylanthracène **70** (cf. Figure II-2). Les dérivés 9,10-disubstitués de l'anthracène sont classiquement obtenus par des réactions de couplage métallocatalysées menées sur le 9,10-dibromoanthracène, de type Suzuki-Miyaura^[36,266] pour installer des groupements phényle ou de type Sonogashira^[181,268] pour installer des groupements alkynyle par exemple. D'autres voies de synthèse partent de la 9,10-anthracènedione, en utilisant d'abord un réactif organométallique qui s'additionne sur les deux groupements carbonyle de celle-ci, puis en effectuant la réduction du 9,10-diol formé pour aboutir au dérivé 9,10-diphénylanthracène souhaité. Néanmoins, aucune de ces voies ne permet une fonctionnalisation sélective en positions 2 et 7 comme souhaité ici.

Deux routes furent donc envisagées pour la synthèse de la plateforme **70** désirée et sont représentées Figure II-2.

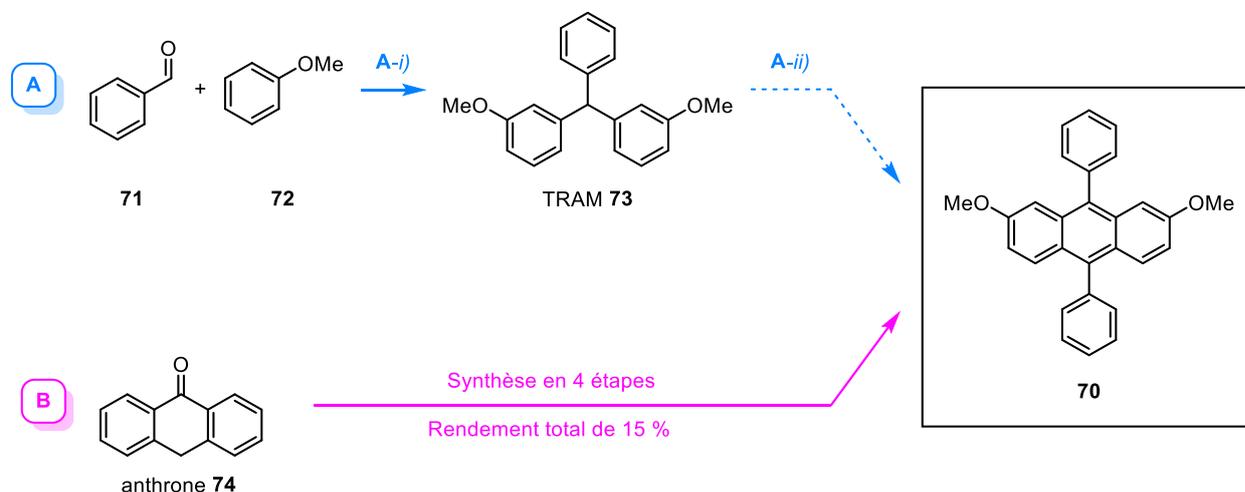


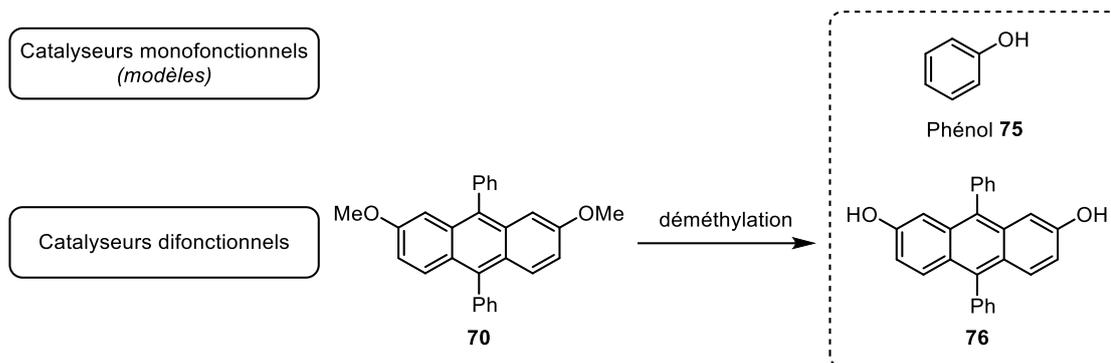
Figure II-2. Voies de synthèse initialement envisagées pour la synthèse de la plateforme 2,7-diméthoxy-9,10-diphénylanthracène **70** : voie **A** à partir du benzaldéhyde **71** et de l'anisole **72** via un intermédiaire triarylméthane (TRAM), et voie **B** à partir de l'anthrone **74**.

La première voie de synthèse investiguée, notée **A** sur la Figure II-2, utilise des réactifs simples : le benzaldéhyde **71** ainsi qu'un dérivé aromatique, en l'occurrence l'anisole **72** – nom trivial du méthoxybenzène –, pour former le triarylméthane (TRAM) **73** par double réaction de Friedel-Crafts (réaction **A-i**) sur la Figure II-2). Selon les conditions opératoires et notamment la valeur du ratio **71** / **72**, la réaction **A-i**) peut mener soit majoritairement au TRAM **73**, soit directement au 9,10-diphénylanthracène **70** en une unique étape. Nous nous concentrâmes principalement sur la synthèse en deux étapes présentée dans cette voie **A**, puisqu'elle aurait pu permettre à terme – pour peu qu'elle eût fonctionné – la synthèse de dérivés 9,10-diphénylanthracènes non symétriques. Bien que des stratégies d'obtention de TRAMs fussent déjà reportées dans la littérature, la recherche de conditions plus chimiotolérantes, efficaces et simples d'utilisation nous conduisit à développer une nouvelle méthodologie de synthèse, qui sera présentée ultérieurement avec un rapide état de l'art. La seconde étape, non reportée jusque lors dans l'état actuel de nos connaissances, consistait en la formation d'un dérivé 9,10-diphénylanthracène à partir d'un TRAM disubstitué tel que **73** (réaction **A-ii**) sur la Figure II-2). Malgré l'utilisation de diverses conditions et stratégies d'activation du benzaldéhyde **71**, la plateforme 9,10-diphénylanthracène ne put être obtenue par cette voie. Cette voie de synthèse sera présentée section II.2.1 débutant p. 95.

Suite à cet échec, nous nous rabattîmes sur une seconde voie partant de l'anthrone **74** – nom trivial de la 9(10*H*)-anthracénone –, notée **B** sur la Figure II-2. Cette synthèse fut déjà développée par notre équipe avant mon arrivée. Néanmoins, compte tenu de la faible reproductibilité de certaines des étapes, il semblait intéressant d'investir du temps dans l'élaboration de la voie de synthèse **A** – qui n'a malheureusement pas abouti comme nous venons de le voir. La présente stratégie de synthèse permet d'obtenir le 2,7-diméthoxy-9,10-diphénylanthracène **70** en quatre étapes à partir de l'anthrone **74**, avec un rendement total de 15 %. Celle-ci sera présentée à la suite de la voie précédente, section II.2.2 p. 108.

Une fois la plateforme **70** obtenue, celle-ci doit être fonctionnalisée afin d'installer les groupements donneurs de liaison hydrogène amide, qui sont reliés à la plateforme par des espaceurs. La stratégie générale de cette fonctionnalisation est donnée Figure III-4.

i) Mise en évidence des précurseurs des organocatalyseurs prêts à être fonctionnalisés : le phénol **75** (commerciallement disponible) ou le 9,10-diphénylanthracène-2,7-diol **76**



ii) Fonctionnalisation du phénol **75** ou de **76**

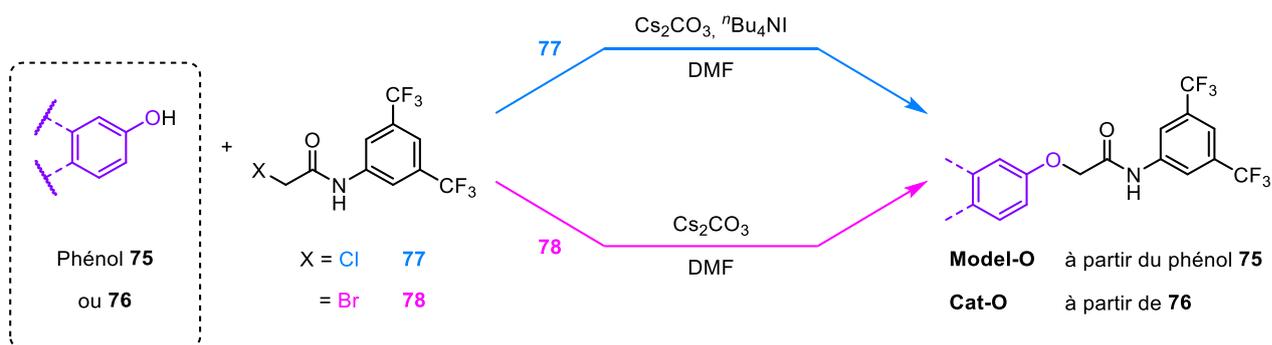


Figure II-3. i) et ii) Obtention des organocatalyseurs monofonctionnel Model-O et difonctionnel Cat-O portant des groupements donneurs de liaison hydrogène amide.

Cette fonctionnalisation se déroula à partir du phénol **75** et du 9,10-diphénylanthracène-2,7-diol **76** – cf. Figure II-3 i) – pour obtenir respectivement **Model-O** et **Cat-O**. Deux types de conditions furent testés pour cette réaction de substitution nucléophile, à partir d'un dérivé chloré **77** ou bromé **78** – cf. Figure II-3 ii). Elle fut suivie d'une étape de **thionation** pour obtenir les analogues soufrés **Model-S** et **Cat-S**, qui portent des unités thioamide comme groupements donneurs de liaison hydrogène. Les groupements thioamide ne purent pas être greffés directement aux précurseurs **75** et **76** comme cela est montré Figure II-3 ii), expliquant pourquoi la thionation fut effectuée *a posteriori* à partir de **Model-O** et **Cat-O**. L'étude des étapes permettant l'obtention des quatre organocatalyseurs **Cat-X** et **Model-X** – avec **X** = O ou S – à partir de la plateforme **70** ou du phénol **75** sera détaillée section II.3 p. 113.

II.2. Synthèse de la plateforme 9,10-diphénylanthracène 2,7-disubstituée menant aux organocatalyseurs difonctionnels

2.1. À partir du benzaldéhyde et d'un dérivé aromatique *via* un dérivé triarylméthane

2.1.1. Développement d'une méthodologie de synthèse de dérivés triarylméthane complémentaire aux existantes

La première réaction de la voie de synthèse **A**, décrite Figure II-2 p. 91, est la formation d'un triarylméthane (TRAM) à partir d'un aldéhyde aromatique et d'un dérivé aromatique – réaction **A-i**). Le nom de cette famille de composés provient de l'arrangement des trois groupements (hétéro)aromatiques autour du carbone central^[269] hybridé sp^3 , cet atome central et l'un des groupements étant issus de l'aldéhyde aromatique, les deux autres du dérivé (hétéro)aromatique engagé. Les TRAMs ou les composés comprenant des motifs triarylméthyle sont présents dans de nombreuses applications, notamment en tant que pigments ou que colorants (*dye*)^[270-276] – tels que le violet cristal^[277] (*crystal violet*) et le vert de malachite (*malachite green*) – ou encore pour élaborer des fluorophores ou des précurseurs de fluorophores^[278,279]. Ils peuvent également être utilisés comme composés biologiquement actifs^[280-282], entre autres pour l'élaboration de nouveaux traitements anti-cancéreux^[283]. L'attractivité de ces composés et de ces motifs expliquent l'intérêt des chimistes organiciens pour leur synthèse^[284,285]. D'autres précurseurs de TRAM que ceux choisis dans cette méthodologie de synthèse sont des dérivés diarylméthane^[286], des méthides de *para*-quinone (*para-quinone methide*)^[287], ou encore des diarylméthanol (aussi appelés benzohydrols) et dérivés^[288-290]. Ces derniers, commerciaux ou obtenus en une ou deux étapes de synthèse, présentent l'avantage de permettre d'accéder aisément à des TRAMs asymétriques, pourvus d'un carbone central sp^3 chiral.

De nombreuses procédures de synthèse de TRAMs ont d'ores et déjà été développées à partir d'aldéhydes aromatiques et de dérivés (hétéro)aromatiques. Néanmoins, celles-ci sont parfois difficiles à mettre en place, le système $BF_3 \cdot H_2O$ ^[291] développé par Olah *et al.* étant par exemple non commercial et manipulable uniquement en conditions inertes, ou nécessitent de longs temps de réaction pour parvenir à convertir les substrats engagés, y compris avec des nucléophiles forts tels que le 1,3,5-triméthoxybenzène^[292]. D'autres nécessitent l'utilisation d'un additif en complément d'un catalyseur acide de Lewis^[293], limitant le périmètre d'application de la méthode. Enfin, certaines procédures plus rapides ne s'avèrent pas chimiotolérantes, puisqu'utilisant entre autres de l'acide sulfurique concentré en grande quantité^[294,295].

Tous ces éléments ont motivé notre recherche d'une procédure plus douce et simple à mettre en œuvre pour la préparation chimiotolérante de TRAMs, dans l'optique de préparer les catalyseurs modulables désirés. Des catalyseurs acides de Brønsted furent d'abord étudiés, en partant des conditions initialement développées par Dehaen *et al.*^[296] avec l'acide sulfurique H₂SO₄, puis nous nous tournâmes vers des catalyseurs acides de Lewis afin de réduire la charge catalytique et améliorer le rendement de la réaction étudiée. En l'occurrence, seuls les prémices du développement de cette méthodologie seront présentés ici. Le périmètre d'application de la méthodologie de synthèse a ainsi été mené par M. Guillaume Labourdette, étudiant en Master à l'Université de Bordeaux, et est actuellement poursuivi par Mme Clothilde Davies, suite aux travaux préparatoires présentés ici.

La réaction modèle choisie pour développer cette nouvelle méthodologie de formation de TRAMs est donnée Figure III-5. Un aldéhyde aromatique électrophile – le benzaldéhyde **71** – subit, en présence d'un catalyseur acide de Brønsted ou acide de Lewis, une double alkylation de Friedel-Crafts avec un dérivé aromatique nucléophile – ici le vératrole **79**, nom trivial du 1,2-diméthoxybenzène –, suivant un mécanisme de type Substitution Électrophile Aromatique (SEAr).

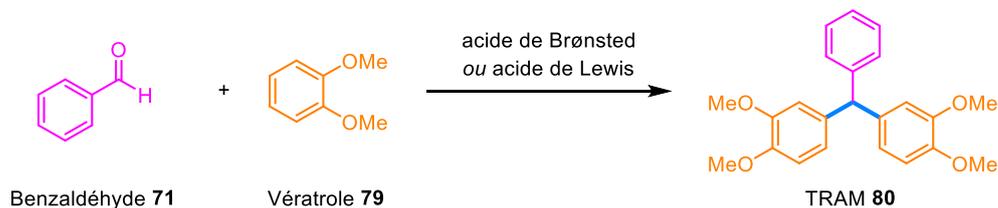


Figure II-4. Réaction modèle choisie pour la formation d'un composé triarylméthane (TRAM) : synthèse du TRAM **80** par double réaction de Friedel-Crafts du vératrole **79** sur le benzaldéhyde **71** catalysée par un acide de Brønsted ou par un acide de Lewis.

Concernant la régiosélectivité de cette réaction, les positions les plus réactives du dérivé (hétéro)aromatique nucléophile sont ses positions *ortho* et *para* lorsque celui-ci porte un groupement électroniquement enrichi mésomère donneur (+M). Ainsi, alors que l'obtention sélective du TRAM **73** présenté Figure II-2 à partir du benzaldéhyde **71** et de l'anisole **72** eût été difficile parmi les autres régioisomères, le TRAM **80** désiré sera obtenu sélectivement grâce aux deux groupement méthoxyle vicinaux du vératrole **79**.

Le Tableau II-1 présente la première optimisation réalisée pour la synthèse du TRAM **80** à partir de **71** et de **79**, qui fut catalysée par des acides de Brønsted.

Une étude préliminaire, basée sur les travaux menés par Dehaen *et al.*^[296], fut tout d'abord réalisée en utilisant l'acide sulfurique comme catalyseur (entrées 1 à 4, Tableau II-1). Les conditions proposées dans cette publication sont assez dures : la solution organique contenant les substrats solubilisés dans du dichlorométhane est introduite au goutte à goutte dans de l'acide sulfurique à 84 % (poids / poids), qui constitue majoritairement le milieu réactionnel. L'intérêt de ces conditions opératoires réside dans le fait qu'elles peuvent permettre d'aboutir au TRAM **80** ou au 2,3,6,7-tétraméthoxy-9,10-diphénylanthracène **81** à partir du même jeu de substrats **71** et **79** *via* une synthèse monotope. En effet, l'avancement et la sélectivité de la réaction vers le TRAM **80** et le DPA **81** peuvent être contrôlés par le ratio benzaldéhyde **71** / vératrole **79**. Plus précisément, pour la synthèse de TRAMs, soit les conditions stœchiométriques sont respectées, soit le dérivé (hétéro)aromatique est introduit en excès (ratios aldéhyde aromatique / dérivé (hétéro)aromatique égaux à 1 : 2^[278,298] ou 1 : 3^[296]). Cependant, pour la synthèse de DPAs, l'aldéhyde aromatique est systématiquement utilisé en excès (ratios aldéhyde aromatique / dérivé (hétéro)aromatique égaux à 7 : 1^[295], 5 : 1^[294] ou 2 : 1^[296]).

L'utilisation des conditions développées par Dehaen *et al.*^[296] pour l'obtention du TRAM **80**, menées avec un excès de vératrole **79** (ratio **71** / **79** = 1 : 3), permet d'obtenir le produit désiré avec un rendement isolé de 70 % (entrée 4, Tableau II-1). Ce résultat est du même ordre de grandeur que les rendements obtenus par Dehaen *et al.* avec son périmètre d'application constitué d'aldéhydes aromatiques, qui oscillent entre 60 % et 80 % : un rendement de 70 % en TRAM isolé a par exemple été obtenu à partir du vératrole **79** et du *para*-bromobenzaldéhyde, – *a priori* plus réactif que le benzaldéhyde **71**.^[296] Cependant, le traitement de cette réaction s'avéra difficile compte tenu de la grande quantité d'acide utilisée qui dut être neutralisé (18,0 equiv.), tout comme sa purification, de nombreux sous-produits ayant été observés par analyse sur chromatographie sur couche mince (CCM) du brut réactionnel. L'optimisation des conditions utilisant H₂SO₄ ne permit pas d'améliorer le rendement (entrées 1 à 3, Tableau II-1), mais aboutit à des rendements similaires (66 % contre 70 % ; voir entrée 3, Tableau II-1) en utilisant de l'acide sulfurique à 95 % disponible commercialement en plus faible quantité (2,5 equiv. contre 18,0 equiv. pour Dehaen), en milieu dilué, avec un excès de vératrole **79** comme reporté par Dehaen *et al.*^[296]. Cette charge plus faible de 2,5 equiv. fut par ailleurs conservée pour la suite du criblage d'acides de Brønsted effectué.

Les paramètres identifiés pour cette étude d'optimisation de la synthèse du TRAM 80 catalysée par des acides de Brønsted furent la concentration et la solubilité de l'acide dans le milieu réactionnel, sa force, ainsi que le ratio entre les deux substrats 71 et 79. Concernant la solubilité et la concentration de l'acide dans le solvant organique, nous nous y intéressâmes lorsque nous aperçûmes, lors de l'étude préliminaire décrite ci-dessus, que l'acide sulfurique n'était pas miscible dans le dichlorométhane et formait des gouttelettes colorées qui restaient collées sur les parois du

ballon – en conditions diluées –, limitant les échanges avec les réactifs. Nous fîmes donc plus vigilants à cela dans la suite de l'étude. L'importance du ratio **71** / **79** fut précédemment précisée et nous souhaitâmes également voir si une possible corrélation pouvait être établie entre la force des acides choisis et le rendement en TRAM **80** isolé.

Afin de sélectionner les candidats acides de Brønsted pour le criblage, les travaux d'Ivo Leito portant sur la détermination expérimentale et computationnelle de pK_a d'acides en milieu organique^[299–305] furent utilisés. Une sélection d'acides de Brønsted classiques fut donc issue de cette étude, avec des acides plus forts que H_2SO_4 – appelés superacides^[301], en l'occurrence l'acide triflique TfOH et le bistrifimide HNTf₂ –, ainsi que des acides plus faibles que ce dernier – la saccharine (1,1-dioxyde de 1,2-benzothiazol-3(2*H*)-one) et le perfluoro-*tert*-butanol $(CF_3)_3COH$ – (voir Tableau II-2). Les valeurs de pK_a rassemblées dans le Tableau II-2 furent déterminées expérimentalement par Leito *et al.* en utilisant des méthodes de dosage spectrophotométrique menées dans l'acétonitrile^[300] ou dans le 1,2-dichloroéthane^[302]. De ces valeurs furent ensuite extraits les écarts relatifs de pK_a servant à comparer les acides ; la transférabilité de ces données, initialement évaluées dans l'acétonitrile ou dans le 1,2-dichloroéthane, au solvant de réaction utilisé dans notre méthodologie (le dichlorométhane) fut explicitée et prouvée par Leito *et al.*^[304].

L'acide trifluoroacétique (TFA) fut également ajouté au panel, mais son pK_a ne fut pas directement déterminé par Leito *et al.* En se basant sur les travaux de Ding *et al.*^[306], son pK_a serait légèrement supérieur à celui de la saccharine dans l'acétonitrile, d'environ une unité. La transférabilité de cette donnée, déterminée *in silico* (contrairement à celles proposées par Leito *et al.*), fut vérifiée en se basant sur la similitude des écarts relatifs de pK_a obtenus entre deux composés de référence évalués conjointement dans les deux travaux.ⁱ L'acide méthanesulfonique fut également ajouté au panel et, en utilisant de manière analogue les travaux de Ding *et al.*^[306], a une force similaire à H_2SO_4 dans le dichlorométhane.ⁱⁱ

ⁱ : La valeur de pK_a du TFA dans ACN fut déterminée *in silico* par Ding *et al.*, avec des calculs de modélisation moléculaire basés sur une approche Supermolecule / PCM (*Polarizable Continuum Model*) ; elle est de **15,82** (Table 3, pK_a^{MeCN} (calcd) CH_3COOH anchor).^[306]

Afin de vérifier cette donnée issue d'une méthodologie de calcul différente que celles des autres données comparées, les écarts relatifs de pK_a entre l'acide picrique et le 2,4-(NO₂)-phénol, mesurés dans les deux articles de référence, furent comparés :

- **5,66** pour Ding *et al.*^[306] dans ACN (**16,33** – **11,44** ; Table 3, pK_a^{MeCN} (calcd) CH_3COOH anchor) ;
- **4,89** pour Leito *et al.*^[300] dans le 1,2-DCE (**16,66** – **11,00** ; resp. entrées 62 et 40 pour l'acide picrique et le 2,4-(NO₂)-phénol, table 1).

Les écarts relatifs de pK_a étant proches, la donnée de **15,82** obtenue pour le TFA dans ACN par Ding *et al.* est considérée comme transférable. Ainsi, l'écart relatif de pK_a dans ACN entre le TFA et la référence 4-NO₂-C₆H₄SO₂NHTos (cf. entrée 3, Tableau II-2) a ensuite été extrapolé : **5,34**, dont la valeur provient du calcul suivant :

$$\Delta pK_a(\text{TFA} - \text{acide picrique})^{\text{Ding}} + \Delta pK_a(\text{acide picrique} - 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHTos})^{\text{Leito}} = (15,82 - 11,44) + (11,00 - 10,04)$$

Cet écart relatif dans ACN est donc intermédiaire entre celui de la saccharine (**4,53**) et celui du perfluoro-*tert*-butanol $(CF_3)_3COH$ (**10,51**) déterminés dans ACN par Leito *et al.*^[300], ce qui en fait un acide plus faible que H_2SO_4 (cf. Tableau II-2, colonne $\Delta pK_{a,abs}$ (ACN)).

II

SYNTHÈSE DES ORGANOCATALYSEURS À LIAISON HYDROGÈNE,
AVEC ÉTUDE DE LEUR MODULARITÉ PAR L'OXYGÈNE SINGULET

Tableau II-2. Force des acides de Brønsted choisis en milieu organique (après traitement de la littérature [300,302]).

Entrée	Acide	$pK_{a,abs}$ (ACN) ^(a)	$pK_{a,ip,rel}$ (DCE) ^(b)	$\Delta pK_{a,abs}$ (ACN) ^(c)	$\Delta pK_{a,ip,rel}$ (DCE) ^(c)
1	(CF ₃) ₃ COH	20,55		10,51	
2	Saccharine	14,57		4,53	
3	4-NO ₂ -C ₆ H ₄ SO ₂ NHTos ^(d)	10,04	-1,5	0,00	1,0
4	H ₂ SO ₄		-2,5	Non déterminé	0,0
5	TfOH		-11,4		8,9
6	HNTf ₂		-11,9		-9,4

(a) : pK_a absolu (*absolute pK_a*) dans l'acétonitrile (ACN), déterminé par le traitement de données ΔpK_a obtenues par dosage spectrophotométrique UV-vis de paires d'acides dans l'acétonitrile.^[300] Données pour (CF₃)₃COH, la saccharine et 4-NO₂-C₆H₄SO₂NHTos respectivement issues des entrées 19, 49 et 67 du Tableau 1 de ^[300].

(b) : Acidité des composés considérés strictement comme des paires d'ions moléculaires (*Strictly ion-pair (molecular) acidities of compounds*), par comparaison avec l'acide picrique (composé de référence dans cette étude) dans le 1,2-dichloroéthane (1,2-DCE).^[302] Ces données furent obtenues avec une méthode analogue à celle décrite pour obtenir l'acidité dans ACN^[300]. Données pour le 4-NO₂-C₆H₄SO₂NHTos, H₂SO₄, TfOH et HNTf₂ respectivement issues des entrées 29, 32, 66 et 72 du Tableau 2 de ^[302].

(c) : Valeurs de pK_a relatives déduites des données $pK_{a,abs}$ (ACN) et $pK_{a,ip,rel}$ (DCE) recueillies.

(d) : L'acide 4-NO₂-C₆H₄SO₂NHTos a été choisi comme référence dans ACN, aucune valeur de pK_a pour H₂SO₄ n'ayant été calculée dans ce solvant et la valeur du pK_a de cet acide dans le 1,2-DCE étant proche de celle de l'acide H₂SO₄. Cet acide n'a néanmoins pas été testé dans notre étude, compte tenu de sa rareté.

L'acide méthanesulfonique MeSO₃H fut par ailleurs utilisé pour catalyser des réactions entre des résorcinols et des dérivés du benzaldéhyde **71**, dans lesquelles des intermédiaires TRAMs furent mis en évidence.^[278] D'après ces travaux, des conditions diluées étaient plus favorables à l'obtention de TRAMs que lorsque l'acide était utilisé comme solvant. Néanmoins, l'acide méthanesulfonique s'avéra inefficace pour la formation du TRAM **80** à partir du benzaldéhyde **71** et du vétratole **79**, quelles que soient les conditions expérimentales essayées – y compris celles proposées par cette publication^[278] – (voir entrées 5 à 7, Tableau II-1).

L'acide triflique TfOH permet quant à lui de réaliser des réactions de Friedel-Crafts impliquant la 3-pyridinecarboxaldéhyde, en formant une espèce dicationique activée dans les conditions superacides créées en solvant benzène.^[307] Son efficacité pour la synthèse de **80** s'avéra plus faible que celle de H₂SO₄ (entrées 8 à 10, Tableau II-1).

ii : De manière analogue à précédemment, la valeur de pK_a trouvée pour MeSO₂OH dans ACN déterminée par Ding *et al.* est de 12,06 (Table 3, $pK_{a,MeCN}$ (calcd) CH₃COOH anchor).^[306]

La transférabilité de la donnée tient avec la vérification effectuée précédemment et permet de la comparer avec celles obtenues par Leito *et al.*^[300].

L'écart relatif de pK_a dans ACN entre MeSO₂OH et la référence 4-NO₂-C₆H₄SO₂NHTos (cf. entrée 3, Tableau II-2) fut ensuite extrapolé : 1,58, dont la valeur provient du calcul suivant :

$$\Delta pK_a(\text{MeSO}_2\text{OH} - \text{acide picrique})^{\text{Ding}} + \Delta pK_a(\text{acide picrique} - 4\text{-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NHTos})^{\text{Leito}} = (12,06 - 11,44) + (11,00 - 10,04)$$

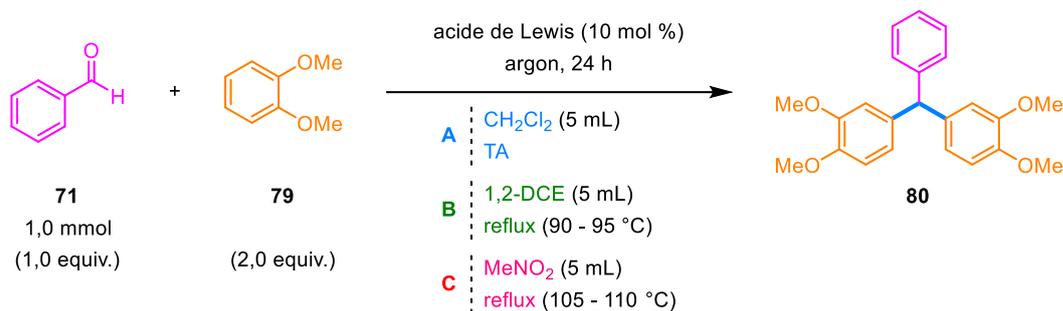
Cette valeur est donc proche de celle de la référence 4-NO₂-C₆H₄SO₂NHTos déterminée dans ACN par Leito *et al.*^[300], et donc dans le même ordre de grandeur que celle de H₂SO₄ (cf. Tableau II-2, colonne $\Delta pK_{a,abs}$ (ACN)).

Les meilleurs résultats obtenus parmi les acides de Brønsted évalués furent finalement obtenus avec l'acide faible TFA, avec un rendement en TRAM **80** de 81 % au reflux du 1,2-dichloroéthane (entrée 12, Tableau II-1), alors qu'il était inefficace à température ambiante (entrées 11 et 13, Tableau II-1). Un rendement de 73 % en TRAM **80** fut également obtenu avec le superacide HNTf₂ en conditions diluées (0,15 M), avec des quantités stœchiométriques de substrats à température ambiante (entrée 14, Tableau II-1).

Cette étude ne permet toutefois pas de rationaliser l'influence des différents paramètres pris en compte dans l'étude. La force de l'acide ne semble pas pertinente ici : de grandes différences d'efficacité entre TfOH et HNTf₂ furent observées dans des conditions expérimentales similaires, alors qu'ils ont un pK_a quasi-identique (cf. Tableau II-2 ; 8 % contre 45 %, voir entrées 10 et 16 du Tableau II-1). Le meilleur rendement fut, de plus, obtenu avec l'acide faible TFA (entrée 12, Tableau II-1). Les fortes concentrations en catalyseur acide (1,5 M contre 0,15 M en conditions diluées) augmentent la quantité de sous-produits formés, et l'utilisation d'un excès de vétratole **79** (ratio **71** / **79** = 1 : 3 au lieu de 1 : 2) ou le chauffage du milieu réactionnel ne sont pas bénéfiques à l'ensemble des acides testés, comme HNTf₂ par exemple (entrées 14 à 16, Tableau II-1).

En parallèle du criblage des acides de Brønsted, un panel d'acides de Lewis fut constitué. Les acides BF₃•OEt₂, Sc(OTf)₃, AgSbF₆, Yb(OTf)₃ et TMSOTf furent sélectionnés parmi ceux testés pour synthétiser des pyran-1,4-dioxinones à partir du catéchol (précurseur du vétrôle **79** étudié ici) et de l'acétoxy pyranone.^[308] La charge catalytique initiale (10 mol %) et la concentration en catalyseur dans le milieu réactionnel (0,2 M) issues de cette optimisation furent également appliquées^[308].

Parmi ces catalyseurs, l'efficacité de BF₃•OEt₂^[309] et de Yb(OTf)₃^[298] avait déjà été démontrée pour la synthèse de TRAMs, avec d'excellents rendements en utilisant le benzaldéhyde **71** et le vétratole **79** ou l'anisole **72** comme substrats. À notre connaissance, aucune méthodologie employant TMS(OTf) ou Sc(OTf)₃ comme catalyseurs pour des synthèses de TRAMs n'a été reportée. De plus, le triflate de scandium (III) est un catalyseur issu de terres rares résistant à l'humidité et à la moisissure, et qui peut être recyclé en fin de réaction.^[310-312] Le catalyseur ainsi récupéré, par évaporation de la phase aqueuse issue du traitement et séchage du résidu sous vide, permet l'obtention de rendements similaires jusqu'à 2^[311,312] ou 3^[310] cycles, d'après la littérature. Ces éléments ont donc motivé son ajout au panel de catalyseurs.

Tableau II-3. Optimisation de la synthèse du TRAM 80 catalysée par un acide de Lewis^(a,b).

Entrée	Cat.	Conditions de solvant et de température ^(b)	Rendement en TRAM 80 isolé (%) ^(c)
1	BF ₃ •OEt ₂	A	0
2	BF ₃ •OEt ₂	B	0
3	TMS(OTf)	A	8
4	TMS(OTf)	B	80-85
5	Zn(OTf) ₂	A	0 ^(d)
6	Zn(OTf) ₂ ^(e)	A	0
7	Zn(OTf) ₂	B	0
8	Yb(OTf) ₃	A	0
9	Yb(OTf) ₃	B	0
10	Bi(OTf) ₃	A	0
11	Bi(OTf) ₃	B	63 ^(f)
12	AgNTf ₂	A	0
13	AgNTf ₂	B	90-95
14	AgSbF ₆	A	0
15	AgSbF ₆	B	90-95
16	Sc(OTf) ₃	A	Traces
17	Sc(OTf) ₃	B	90-95
18	Sc(OTf) ₃ ^(g)	B	95-quantitatif
19	Sc(OTf) ₃ recyclé ^(h)	B	63
20	Sc(OTf) ₃	C	56

(a) : Conditions réactionnelles : Benzaldéhyde **71** (0,10 mL, 1,0 mmol, 1,0 equiv.), vétratole **79** (0,25 mL, 2,0 mmol, 2,0 equiv.), catalyseur acide de Lewis (0,10 mmol, 10 mol %), solvant (voir conditions de solvant et de température), sous argon, température du milieu réactionnel (voir conditions de solvant et de température), 24 h. (Protocole exp. : section IV.2.1.2 p. 198)

(b) : Conditions de solvant et de température : **A** : CH₂Cl₂ anhydre (5,0 mL), température ambiante (TA) | **B** : 1,2-dichloroéthane (1,2-DCE) distillé (5,0 mL), reflux (90 - 95 °C) | **C** : MeNO₂ sec (5,0 mL), reflux (105 - 110 °C).

(c) : Rendement en TRAM **80** isolé après purification du brut réactionnel ; la mention « Traces » indique que le rendement en produit désiré est inférieur à 5 %.

(d) : Obtention de 2,3,6,7-tétraméthoxy-9,10-diphénylanthracène **81** pur (10 %) pour cette réaction.

(e) : Échelle de 0,50 mmol, Zn(OTf)₂ (0,75 mmol, 1,5 equiv.) ; étalon interne 1,4-dinitrobenzène (0,10 mmol, 10 mol %) introduit avec les substrats **71** et **79** dès le début de la réaction (estimation du rendement par analyse RMN ¹H du brut réactionnel : 0 %).

(f) : Traces de 2,3,6,7-tétraméthoxy-9,10-diphénylanthracène **81** visible sur le spectre RMN ¹H du TRAM **80** obtenu après purification du brut.

(g) : Étalon interne 1,4-dinitrobenzène (0,17 mmol, 17 mol %) introduit avec les substrats **71** et **79** dès le début de la réaction (estimation du rendement par analyse RMN ¹H du brut réactionnel : 94 %).

(h) : Échelle de 6,0 mmol.

Les premiers essais menés à température ambiante dans le dichlorométhane avec le benzaldéhyde **71** et le vératrole **79** ne conduisirent à aucune réactivité pour chacun des catalyseurs testés (entrées 1, 3, 5, 8, 10, 12, 14 et 16, Tableau II-3). Seules des traces de TRAM **80** furent recueillies avec TMS(OTf) et Sc(OTf)₃ (entrées respectives 3 et 16, Tableau II-3), et la réaction réalisée en présence de Zn(OTf)₂ conduisit directement au 2,3,6,7-tétraméthoxy-9,10-diphénylanthracène **81** avec un rendement de 10 % (entrée 5, Tableau II-3). Malgré les conditions expérimentales anhydres, sous argon et le soin apporté à leur réalisation, les résultats reportés dans la littérature avec BF₃•OEt₂^[309] et de Yb(OTf)₃^[298] ne purent être reproduits.

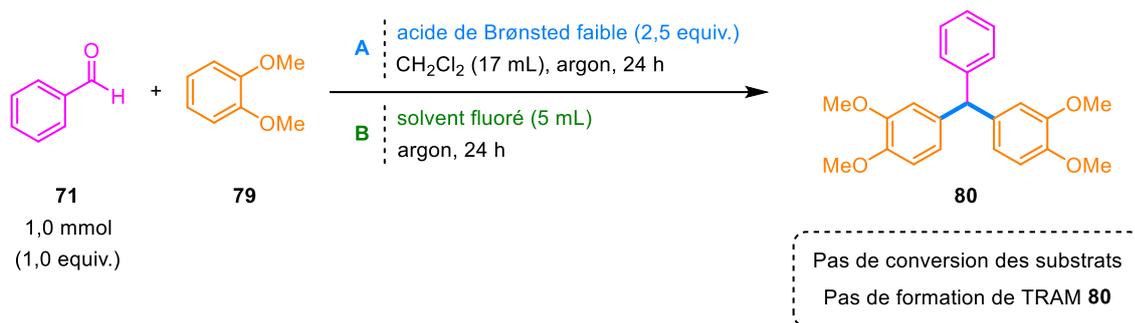
Encouragés par la réactivité induite par Sc(OTf)₃, les réactions furent menées au reflux du 1,2-dichloroéthane (1,2-DCE). En effet, certaines procédures, utilisant notamment Bi(OTf)₃ comme catalyseur^[313], furent réalisées en chauffant le milieu réactionnel. Le choix du 1,2-DCE comme solvant, préalablement distillé sur CaH₂ pour éviter toute trace d'eau pouvant désactiver le catalyseur, a été fait en raison de son haut point d'ébullition (84 °C^[314]) et de sa similarité chimique avec le dichlorométhane. Cette activation thermique s'est révélée efficace, puisque des rendements quantitatifs ont été obtenus avec AgNTf₂, AgSbF₆ et Sc(OTf)₃ (respectivement entrées 13, 15, 17, Tableau II-3). De bons rendements isolés de 83 % et 63 % en TRAM **80** furent respectivement obtenus avec TMS(OTf) (entrée 4, Tableau II-3) et Bi(OTf)₃ (entrée 11, Tableau II-3). Malgré cette activation thermique, les essais menés avec BF₃•OEt₂ et Yb(OTf)₃ n'aboutirent toujours à aucun produit (entrées 2 et 4, Tableau II-3).

Par rapport aux catalyseurs acides de Bronsted, les acides de Lewis offrirent non seulement de meilleurs rendements avec une charge catalytique plus faible, mais également un traitement des bruts réactionnels et une purification sur colonne à chromatographie plus aisés.

Deux derniers paramètres furent évalués : des solvants fluorés et des acides de Brønsted faibles, tels que la saccharine ou le perfluoro-*tert*-butanol (CF₃)₃COH (cf. Tableau II-4). La saccharine, appréciée pour son coût modique et sa faible toxicité^[315], fut notamment utilisée en quantité catalytique pour la synthèse de quinoxalines^[316] ou la synthèse multi-composantes de 3,4-dihydropyrimidin-2-(1*H*)-one^[317]. Le 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol (HFIP) et le 2,2,2-trifluoroéthanol (TFE), des alcools non nucléophiles – par effet attracteur des atomes fluor –, sont d'excellents accepteurs de liaisons hydrogène et donc plus susceptibles d'interagir avec l'atome oxygène du groupe carbonyle de l'aldéhyde aromatique afin d'augmenter son électrophilie.

Les essais menés avec la saccharine et le perfluoro-*tert*-butanol à température ambiante se sont avérés infructueux, même en faisant varier le ratio **71** / **79** dans le but de favoriser la formation du TRAM **80** (entrées 1 à 3, Tableau II-4). De même, les solvants fluorés se révélèrent être inefficaces dans les conditions opératoires choisies (entrées 4 à 6, Tableau II-4), même en activant thermiquement la réaction réalisée dans le TFE.

II

SYNTHÈSE DES ORGANOCATALYSEURS À LIAISON HYDROGÈNE,
AVEC ÉTUDE DE LEUR MODULARITÉ PAR L'OXYGÈNE SINGULETTableau II-4. Tentatives de synthèse du TRAM 80 organocatalysées^(a)

Entrée	Catalyseur ou solvant fluoré	Conditions utilisées ^(b)	Ratio 71 / 79	Température ^(c)
1	(CF ₃) ₃ COH	A	1 : 2	TA
2	Saccharine	A	1 : 2	TA
3	Saccharine	A	1 : 3	TA
4	HFIP ^(d)	B	1 : 2	TA
5	TFE	B	1 : 2	TA
6	TFE ^(d)	B	1 : 2	Reflux

(a) : Tentatives de synthèse de TRAMs organocatalysées (acide de Brønsted faible ou solvant fluoré) ; aucun produit (TRAM 80 ou 2,3,6,7-tétraméthoxy-9,10-diphénylanthracène 81) ne fut détecté pour ces expériences par analyse RMN ¹H du brut réactionnel, qui ne furent donc pas purifiées.

(b) : Conditions réactionnelles **A** : Benzaldéhyde **71** (0,10 mL, 1,0 mmol, 1,0 equiv.), vétratole **79** (quantité introduite à déduire du ratio **71** / **79**), catalyseur acide de Brønsted faible (2,5 mmol, 2,5 equiv.), CH₂Cl₂ anhydre (17,0 mL), sous argon, température (température ambiante (TA) pour les réactions menées dans ces conditions), 24 h. [Protocole exp. : section IV.2.1.1 p. 195] | Conditions réactionnelles **B** : Benzaldéhyde **71** (0,10 mL, 1,0 mmol, 1,0 equiv.), vétratole **79** (quantité introduite à déduire du ratio **71** / **79**), solvant fluoré (5,0 mL), sous argon, température (température ambiante (TA) ou reflux du solvant), 24 h. [Protocole exp. : section IV.2.1.3 p. 199]

(c) : Température ambiante (TA) ou reflux du TFE (80 – 85 °C).

(d) : Échelle de 0,50 mmol.

Des premières tentatives d'élargissement du périmètre d'application de la méthodologie développées avec le triflate de scandium Sc(OTf)₃ ou le bistrifimide d'argent AgNTf₂ – non décrites ici – permirent de constater le potentiel certain de cette méthodologie, qui sera évalué par la suite au sein de l'équipe.

En conclusion, une nouvelle méthodologie de synthèse de dérivés triarylméthanés (TRAMs) complémentaire aux existantes fut développée, dans l'optique d'utiliser par la suite ces dérivés pour former des DPAs. Ainsi, nous optimisâmes les conditions opératoires pour la synthèse du TRAM 80 à partir du benzaldéhyde **71** et du vétratole **79** catalysée par des acides de Brønsted : des rendements au moins meilleurs à ceux de la littérature utilisant H₂SO₄^[296] furent obtenus avec l'acide trifluoroacétique TFA ou le bistrifimide HNTf₂. L'efficacité d'acides de Lewis tels que le triflate de scandium Sc(OTf)₃ ou le bistrifimide d'argent AgNTf₂, utilisés au reflux du 1,2-dichloroéthane, fut également démontrée pour la synthèse du TRAM 80.

2.1.2. Stratégies infructueuses envisagées pour l'obtention de la plateforme diphénylanthracène à partir des dérivés triarylméthane

La seconde réaction de la voie de synthèse **A**, décrite Figure II-2 p. 91, est la formation d'un dérivé de la plateforme 9,10-diphénylanthracène (DPA) souhaitée à partir d'un aldéhyde aromatique et d'un dérivé triarylméthane (TRAM) – réaction **A-ii**).

Suite à la méthodologie développée pour l'obtention de TRAMs, nous cherchâmes des conditions réactionnelles mettant en jeu le **TRAM 80** (PhCHVe₂, où Ve est le groupement vératryle, c'est-à-dire 3,4-diméthoxyphényle) ainsi que le **benzaldéhyde 71**, pour espérer obtenir le 2,3,6,7-tétraméthoxy-9,10-diphénylanthracène **81** (cf. Figure II-5). Le mécanisme théoriquement supputé pour l'obtention du DPA **81** par cette voie peut être décomposé en trois étapes. La première est une alkylation de Friedel-Crafts dans laquelle l'un des groupements vératryle du **TRAM 80** joue le rôle de dérivé aromatique dans la réaction (étape *i*), Figure II-5), l'intermédiaire de Wheland résultant de la substitution électrophile aromatique entreprenant une prototropie qui aboutit à l'intermédiaire **82**. Ce benzohydrol peut alors entreprendre une seconde alkylation de Friedel-Crafts, mais à présent de manière intramoléculaire (étape *ii*), Figure II-5) : le catalyseur conduit à la formation d'un cation benzhydryle très électrophile, facilitant l'attaque nucléophile menée par le second groupement vératryle. Cette seconde étape conduit à l'intermédiaire **83** ainsi qu'à une molécule d'eau, la désignant comme une substitution nucléophile déshydrative (*dehydrative nucleophilic substitution*). Ces deux étapes sont analogues à celles vues précédemment pour la synthèse de TRAMs. Enfin, cet intermédiaire **83** – un 9,10-dihydro-DPA – peut s'oxyder à l'air ambiant pour donner le DPA **81** (étape *iii*), Figure II-5).

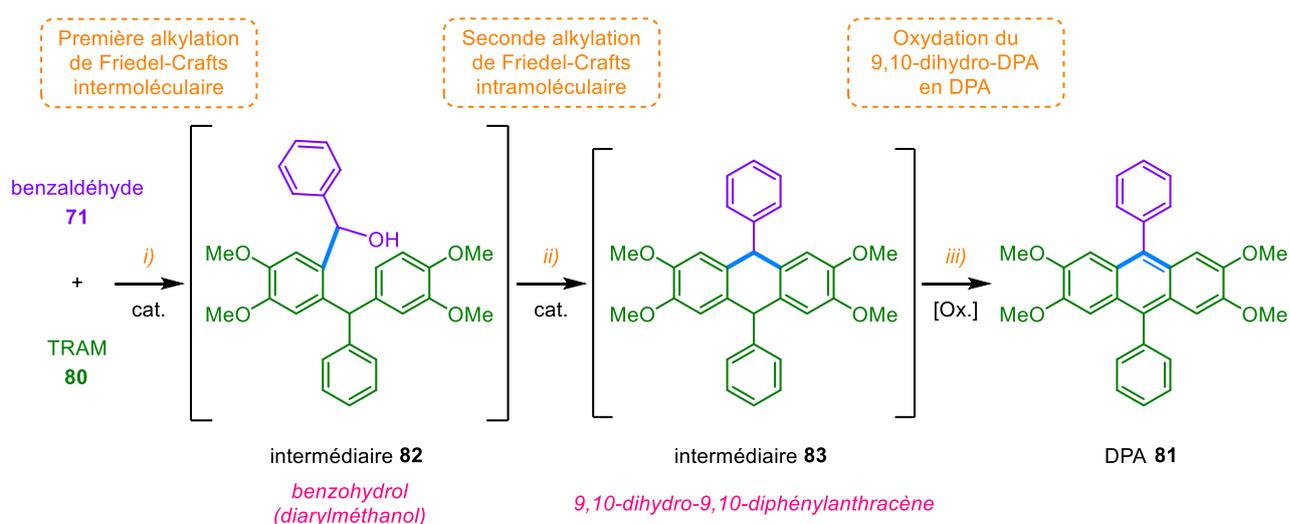


Figure II-5. Mécanisme réactionnel supputé de la formation du 2,3,6,7-tétraméthoxy-9,10-diphénylanthracène **81** à partir du TRAM **80** et du benzaldéhyde **71**.

Rares sont les procédures de la littérature permettant la formation de 9,10-diphénylanthracènes 2,3,6,7-tétrasubstitués à partir d'un TRAM. Les seules procédures décrites utilisant directement un TRAM comme dérivé aromatique nécessitent un additif permettant la transformation de l'aldéhyde en un électrophile suractivé, qui effectue ensuite les réactions de Friedel-Crafts permettant la formation du DPA désiré.^[313,318]

Quelques unes des conditions réactionnelles testées précédemment avaient permis d'aboutir à des traces ou à une faible quantité de 2,3,6,7-tétraméthoxy-9,10-diphénylanthracène **81**, lors de la synthèse du TRAM **80** catalysée par $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ou par $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ par exemple ; la première piste envisagée fut donc d'utiliser à nouveau ces conditions d'alkylation de Friedel-Crafts. Ainsi, l'acide sulfurique H_2SO_4 , l'acide trifluoroacétique TFA et le bistriflimide HNTf_2 furent mis en jeu comme catalyseurs acides de Brønsted dans la réaction de formation de dérivés DPAs, avec les substrats modèles présentés Figure II-5 ou avec le 3,5-bis(trifluorométhyl)benzaldéhyde **84** et le TRAM **85** ($3,5\text{-(CF}_3)_2\text{C}_6\text{H}_3\text{CHVe}_2$, où Ve est le groupement vératryle). Aucune des conditions testées ne permit d'aboutir au produit DPA souhaité, ou seulement à l'état de traces. Le détail de ces expériences, avec la procédure générale, sont disponibles dans la partie expérimentale (voir section IV.2.1.4 p. 200). Avec ces mêmes substrats, ce furent ensuite des catalyseurs acides de Lewis qui furent testés, sans succès. Ces résultats sont également disponibles dans la partie expérimentale, sous forme d'une liste des acides de Lewis testés (voir section IV.2.1.5 p. 203). L'augmentation de la charge catalytique, de 10 mol % à 80 mol %, améliora un peu la conversion des substrats en DPA ainsi qu'en intermédiaire 9,10-dihydro-DPA. Néanmoins, la difficulté d'oxyder ces intermédiaires relativement stables ne permit pas de valoriser la faible quantité de produit formée.

L'utilisation d'une quantité surstoéchiométrique du catalyseur AgNTf_2 entraîna la formation majoritaire de composés DPA et TRAM non désirés, engendrés par l'apparition de cations benzhydryle formés à partir du TRAM initialement introduit et de l'intermédiaire benzhydrol (voir composé **82** Figure II-5). Ces produits non désirés sont alors issus d'échanges de groupements aryles, montrant la réversibilité de la substitution électrophile aromatique. Un tel phénomène fut reporté par Dehaen *et al.* lors de la synthèse de DPA catalysée par l'acide sulfurique^[296]. Cette observation n'a pas été investiguée plus en avant, le phénomène semblant difficilement contrôlable.

Suite à ces observations et face à la faible efficacité des catalyses mises en place, d'autres moyens d'activation furent testés pour la synthèse de DPAs. Il s'agissait, d'une part, d'augmenter le caractère électrophile de l'aldéhyde aromatique et ainsi faciliter la première réaction de Friedel-Crafts et, d'autre part, d'utiliser des catalyseurs efficaces dans des réactions de substitutions nucléophiles déshydratives^[319,320] sur des alcools, dans le but de faciliter la seconde réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire mettant en jeu l'intermédiaire benzhydrol **83**

(cf. Figure II-5). Ces moyens d'activation ont été testés sur la réaction modèle impliquant le benzaldéhyde **71** et le TRAM **80** (PhCHV_{e2}), censée conduire au DPA **81**.

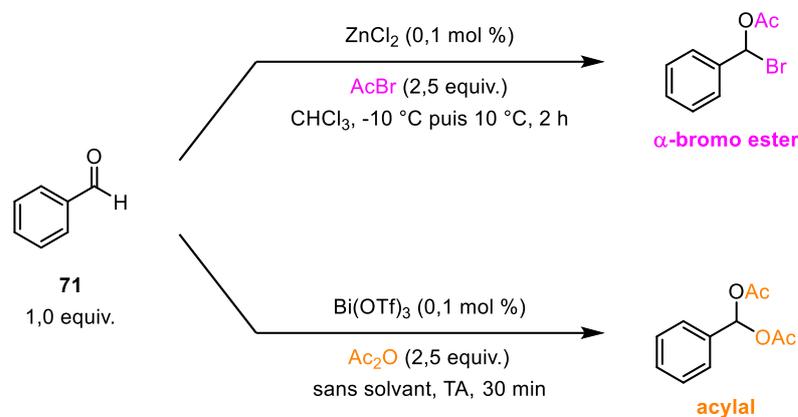


Figure II-6. Activation du benzaldéhyde **71** par l'ajout d'additifs pour former un α-bromo ester^[321] ou un acylal^[322].

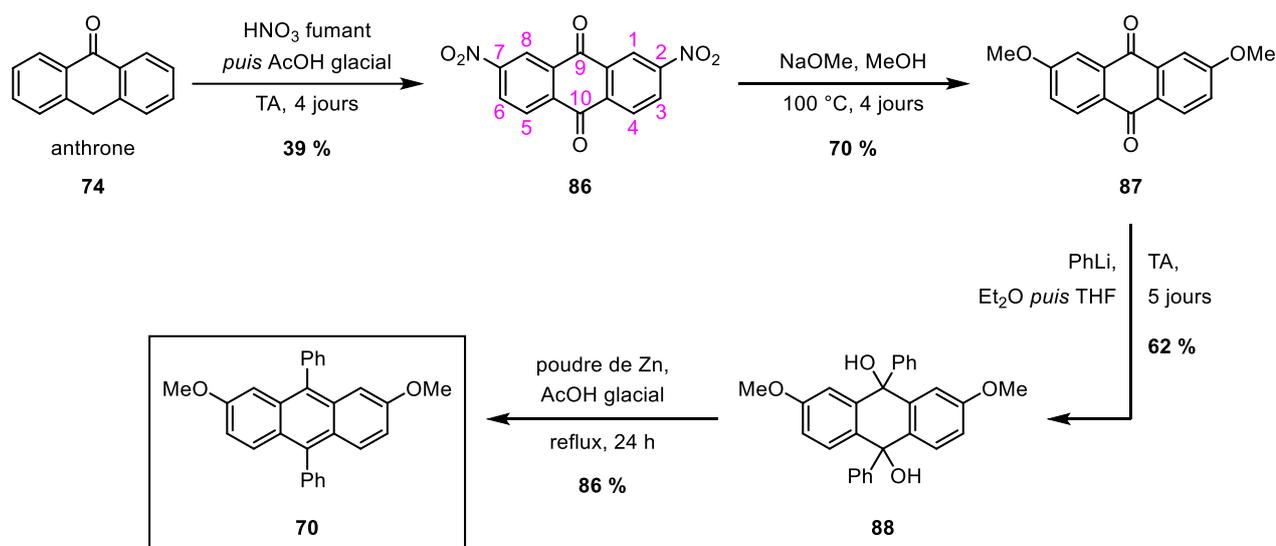
Un des moyens d'augmenter l'électrophilie de l'aldéhyde aromatique est de le transformer en un autre composé par l'utilisation d'un additif. Deux options furent envisagées ici, en se basant sur la littérature existante. La première exploite l'acétate de brome AcBr^[318] : en présence d'un catalyseur acide de Lewis que ZnCl₂, il permet de former un intermédiaire α-bromo ester^[321,323–327] à partir de l'aldéhyde aromatique (cf. Figure II-6), qui est isolé puis mis à réagir avec le TRAM. La seconde implique l'anhydride acétique Ac₂O dans une synthèse tandem monotopie^[313], dans laquelle un intermédiaire acylal^[322,328–330] est formé dans un premier temps à partir du benzaldéhyde **71** et de l'anhydride acétique Ac₂O avec une catalyse à Bi(OTf)₃ (cf. Figure II-6), puis réagit dans un second temps avec le TRAM. Enfin, une oxydation avec de l'oxygène est réalisée, afin de convertir l'intermédiaire 9,10-dihydro-DPA en DPA. Aucune de ces méthodes ne s'avéra probante, même si la seconde permet une conversion des substrats en DPA et en 9,10-dihydro-DPA parfois proche de 40 %. Néanmoins, la difficulté d'oxyder ces intermédiaires ou de purifier correctement le mélange ne rendirent pas cette méthode viable pour l'obtention de la plateforme DPA souhaitée.

À cela, deux méthodes de substitution nucléophile déshydrative^[331,332] furent appliqués à la formation du DPA **81** à partir du TRAM **80** et du benzaldéhyde **71**, également sans succès. Le premier système utilisait l'acide de Lewis (C₆F₅)B(OH)₂ avec l'acide oxalique (CO₂H)₂ comme ligand dans le nitrométhane à température ambiante^[331], tandis le seconde employait l'acide de Lewis CaNTf₂ et ⁿBu₄NPF₆ – sel d'hexafluorophosphate nécessaire au déroulement de la réaction – dans le dichlorométhane anhydre, également à température ambiante^[332].

La difficulté à réaliser la seconde partie de cette synthèse nous contraignit à nous rabattre sur la voie de synthèse **B** à partir de l'anthrone **74** (cf. Figure II-2 p. 91), dans l'optique d'obtenir les organocatalyseurs souhaités pour ce projet de catalyse modulable.

2.2. À partir de l'anthrone

La seconde voie de synthèse de la plateforme 2,7-diméthoxy-9,10-diphénylanthracène **70**, notée route **B** sur la Figure II-2 p. 91, se déroule en quatre étapes à partir de l'anthrone **74** avec un rendement total isolé en composé **70** de 15 %. La Figure II-7 résume les conditions finales retenues pour cette synthèse, en tenant compte des travaux antérieurs et des optimisations qui seront discutées ci-dessous.



(a) : Synthèse de **86** à partir de l'anthrone **74** : adaptée de ^[333,334], voir section IV.2.2.1 p. 205 ; synthèse de **87** à partir de **86** : adaptée de ^[334], voir section IV.2.2.2 p. 206 ; synthèse de **88** à partir de **87** : adaptée de ^[334], voir section IV.2.2.3 p. 207 ; synthèse de **70** à partir de **88** : adaptée de ^[335,336], voir section IV.2.2.4 p. 208.

Figure II-7. Voie de synthèse de la plateforme 2,7-diméthoxy-9,10-diphénylanthracène **70** à partir de l'anthrone **74** en quatre étapes ^(a).

L'une des problématiques expliquant les conditions réactionnelles parfois complexes, pour les solvants notamment, réside dans le fait que lors de chacune des étapes s'opère une **double fonctionnalisation**, entraînant des changements de solubilité entre les substrats et les intermédiaires réactionnels qui doivent également réagir. Cela explique également le soin apporté aux protocoles expérimentaux de cette synthèse multi-étapes, pour transcrire les modifications apportées et reporter les changements d'aspect du mélange réactionnel. Aussi, cette synthèse ayant réalisée deux fois à partir de 51,5 mmol d'anthrone **74**, sa seconde réalisation fut l'occasion d'améliorer la purification des différents produits, afin d'aboutir aux organocatalyseurs les plus purs possibles à l'issue du processus. Enfin, les rendements choisis ici sont les rendements des réactions menées sur les plus grandes échelles que nous utilisâmes, étant celles qui permettaient de synthétiser effectivement l'importante quantité d'organocatalyseurs nécessaire pour mener l'ensemble des suivis cinétiques présentés dans le chapitre III. Ces rendements ne sont donc pas

forcément les meilleurs obtenus – ceux-ci seront néanmoins précisés le cas échéant, avec leur échelle.

La première étape de synthèse consiste en une **dinitration de l'anthrone 74** commercialement disponible, suivie de l'**oxydation du composé obtenu en position 10 afin d'aboutir à l'anthraquinone 2,7-dinitrée 86**, déjà caractérisée^[333,334]. Basée sur un protocole publié par Perry *et al.* en 1998^[333] – repris en 2012 par Domasevitch *et al.*^[334] sans modification –, cette étape se réalise dans des conditions réactionnelles rudes : l'acide nitrique HNO₃ fumant joue le rôle d'agent de nitration et d'oxydation dans l'acide acétique glacial. La première fonctionnalisation est guidée par la présence de la fonction carbonyle dans l'anthrone **74**, qui agit comme un groupement directeur grâce à son caractère mésomère attracteur d'électrons (*-M*) : la nitration électrophile s'effectuera ainsi préférentiellement en position 2 ou 4. La seconde fonctionnalisation a lieu sur le deuxième noyau aromatique en position 5 ou 7. Ainsi, quatre régioisomères peuvent apparaître à ce stade de la réaction. Enfin, l'oxydation des intermédiaires réactionnels dinitro-9(10*H*)-anthracènone aboutit à la 2,7-dinitro-9,10-anthracènedione **86** souhaitée, ainsi qu'au second régioisomère 2,5-dinitro-9,10-anthracènedione. Celle-ci s'effectue soit spontanément à l'air, soit avec le système HNO₃ / AcOH présent dans le milieu réactionnel – par analogie avec les travaux de Ogata *et al.*^[337], qui utilisèrent ce système pour rationaliser le mécanisme d'oxydation du diphenylméthane en benzophénone.

Le faible rendement en **86** obtenu à l'issue de cette étape (39 %), analogue à ceux reportés dans la littérature (32 %^[333] et 59 %^[334]) et par les autres chercheurs du laboratoire qui ont effectué cette synthèse (dans la fourchette de 30 – 35 %), peut s'expliquer le grand nombre de traitements et de purifications nécessaires (lavages, extraction solide / liquide, recristallisation) pour arriver au régioisomère 2,7-disubstitué désiré. L'extraction solide / liquide est proposée ici à la place de la purification sur colonne à chromatographie reportée dans la littérature^[333,334], cette dernière permettant de n'enlever qu'entre 2 % et 8 % de la masse du brut réactionnel et le produit n'ayant qu'une solubilité réduite dans l'éluant proposé (CH₂Cl₂ / éther de pétrole, 7 : 3). Cette extraction permet d'adsorber des résidus nitrés à partir d'une solution rouge-orangé du brut réactionnel solubilisé dans le dichlorométhane, à laquelle fut ajoutée la silice : cette dernière passa d'une couleur blanche à rouge au cours du processus. La pureté du produit **86** obtenu à l'issue de la recristallisation était identique par analyse spectroscopique RMN du proton, que ce soit en effectuant la colonne à chromatographie ou l'extraction solide / liquide avant cette ultime purification.

La seconde étape de la synthèse s'avéra moins problématique. Également reportée dans la littérature^[334], elle permet la **substitution des deux groupements nitro de 86 par deux groupements méthoxyle, aboutissant à 2,7-diméthoxy-9,10-anthracènedione 87** déjà caractérisée^[334]. Le nucléophile choisi fut l'ion méthanolate, expliquant le choix des conditions réactionnelles. La seconde substitution *ipso* étant nettement moins favorisée que la première – puisque l'intermédiaire monométhoxylé est plus riche en électrons que **86** et donc moins électrophile –, la réaction fut réalisée dans un réacteur fermé (*pressure tube*), avec un temps de réaction assez long (quatre jours) et un important excès de méthanolate de sodium (15,0 equiv.). Cette réaction a une reproductibilité moyenne, oscillant entre 60 % et 85 % en rendement isolé, expliquant la valeur médiane de 70 % retenue.

Un travail important d'investigation fut réalisé sur la troisième étape de cette synthèse, qui permet d'**installer des groupements phényle en positions 9 et 10**. La réaction consiste ainsi en une double addition du phényllithium sur la 2,7-diméthoxy-9,10-anthracènedione **87**, aboutissant après hydrolyse du sel obtenu au 9,10-dihydro-2,7-diméthoxy-9,10-diphényl-9,10-anthracènediol **88**. La purification du brut réactionnel conduisit majoritairement à un seul des deux diastéréoisomères, dont des cristaux analysés par diffraction des rayons X permirent de mettre en évidence la stéréochimie *cis*. Les deux groupements phényle sont alors en pseudo position axiale, pointant du même côté du plan du dihydro-anthracène (cf. Figure II-8). Ce diastéréoisomère *cis* est le seul qui put être isolé et caractérisé ; les traces d'un produit pouvant correspondre au diastéréoisomère *trans* ont été obtenues, mais ne permettent pas d'étayer cette hypothèse avec certitude, le produit n'ayant pas pu être purifié.

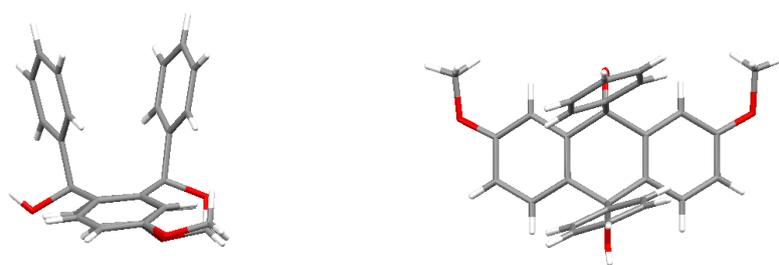


Figure II-8. Structure cristalline résolue du 9,10-dihydro-2,7-diméthoxy-9,10-diphényl-9,10-anthracènediol **88 cis**.

Un explication pouvant expliquer l'obtention sélective du 9,10-diol **88 cis** par rapport au 9,10-diol **88 trans** est donnée Figure II-9 : la répulsion électronique entre la fonction alcoolate de l'anion **89** – obtenu suite à la première addition de l'organolithien – et le second équivalent de phényllithium qui va s'ajouter sur cet anion peut expliquer l'approche préférentielle du nucléophile du côté du groupement phényle préalablement installé.

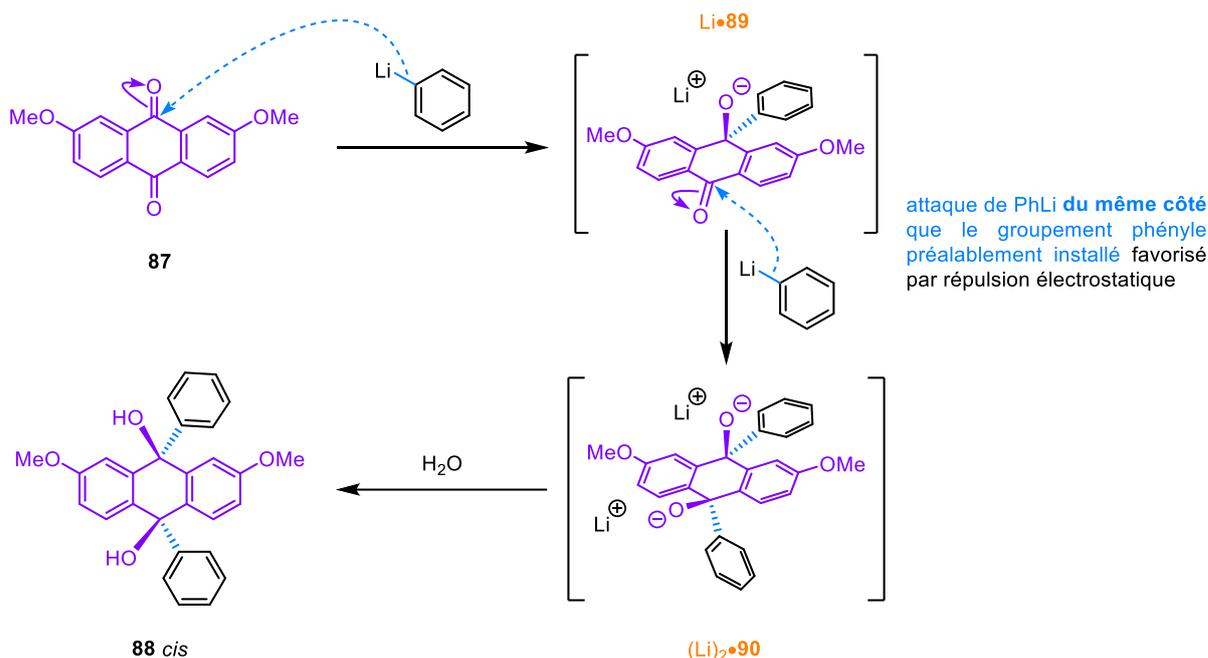


Figure II-9. Proposition mécanistique permettant de rationaliser l'obtention sélective du composé **88 cis** lors de la double addition de PhLi sur **87**.

La Figure II-9 permet également de mettre en exergue la nature intrinsèquement différente de l'anthracènedione **87** et de la **mono-cétone 89**, qui subissent toutes deux une addition nucléophile du phényllithium sur l'un de leur groupement carbonyle. Le second est en effet un **anion**, peu soluble dans le milieu réactionnel composé d'éther diéthylique et d'éther dibutylique, ce dernier provenant de la solution de phényllithium introduite. Ainsi, après deux jours de réaction, du tétrahydrofurane fut ajouté au milieu réactionnel, afin de mieux solubiliser les **sels $\text{Li}\cdot\mathbf{89}$** et de faciliter la seconde addition nucléophile du phényllithium sur **$\text{Li}\cdot\mathbf{89}$** aboutissant au **dianion 90**. Ces conditions expérimentales permirent d'aboutir à un rendement quasi-quantitatif en produit **88** lorsque la réaction fut menée sur une échelle de 1,0 mmol en **87**, rendement qui baissa à 62 % en augmentant l'échelle en **87** à 8,4 mmol.

La dernière réaction permettant l'obtention de la plateforme 2,7-diméthoxy-9,10-diphénylanthracène **70** souhaitée à partir du 9,10-diol **88 cis** consiste en une **réduction réalisée par de la poudre de zinc dans l'acide acétique glacial au reflux**. La double déshydratation du 9,10-diol **88** catalysée en milieu acide conduit à une espèce dicationique, dont la réduction par double transfert mono-électronique (*single electron transfer*, SET) permet d'aboutir au dérivé 9,10-diphénylanthracène **70** souhaité, avec un rendement isolé de 86 %. Cette réaction est robuste et présente une très bonne reproductibilité.

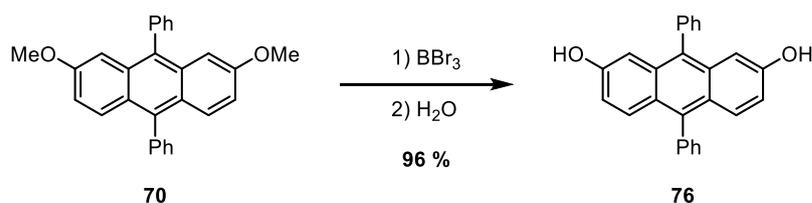
La purification de la plateforme 2,7-diméthoxy-9,10-diphénylanthracène **70** s'effectua d'abord par chromatographie sur colonne (SiO₂, menée manuellement et automatiquement avec un système puriFlash®), puis par chromatographie d'exclusion stérique recirculante (*steric exclusion chromatography*, SEC), afin d'éliminer les impuretés organiques résiduelles qui eurent encore pu se trouver dans le produit. Cette étape de purification supplémentaire par SEC fut effectuée à ce stade et non après la formation de l'organocatalyseur **Cat-O**, car ce dernier a une solubilité limitée dans le solvant constituant la phase mobile de la SEC – aux alentours de 10 – 20 mM dans le chloroforme stabilisé à l'éthanol –, ce qui la rend beaucoup plus longue et laborieuse. Une telle option fut entreprise lors de la première synthèse multi-étapes et aboutit à de grandes pertes de masse en organocatalyseur, ce qui nous fut fortement dommageable.

II.3. Synthèse des organocatalyseurs difonctionnels à partir de la plateforme obtenue, ainsi que des modèles monofonctionnels

3.1. Synthèse de l'organocatalyseur difonctionnel Cat-O et monofonctionnel Model-O portant des groupements amide

La plateforme **70** obtenue doit ensuite être fonctionnalisée, afin d'installer les groupements donneurs de liaison hydrogène amide, qui vont être reliés à cette dernière par de courts espaceurs flexibles. L'obtention des dérivés portant des groupements thioamide **Cat-S** et **Model-S** s'effectue directement par thionation des organocatalyseurs **Cat-O** et **Model-O** portant les groupements amide (voir section II.3.2 p. 116 pour la thionation).

Tout d'abord, la plateforme 2,7-diméthoxy-9,10-diphénylanthracène **70** fut déméthylée en présence de tribromoborane^[338], afin d'obtenir le 9,10-diphényl-2,7-anthracènediol **76** (cf. Figure II-10). Le caractère acide de Lewis exacerbé du tribromoborane BBr₃ permit la formation d'un adduit avec **70**, dont le réarrangement conduisit à la formation de bromure de méthyle gazeux, ainsi que d'un intermédiaire ester borinique. Ce dernier fut ensuite hydrolysé lors du traitement de la réaction, afin d'aboutir au 2,7-diol **76** avec un rendement quasi quantitatif de 96 %. S'oxydant rapidement, ce 2,7-diol **76** fut préparé la veille de son utilisation pour synthétiser **Cat-O** et ne put être conservé au maximum qu'une journée à l'abri de la lumière, sous argon et au congélateur à une température de -18 °C.



(a) : Synthèse de **76** à partir de **70** : adaptée de ^[338], voir section IV.2.2.5 p. 211.

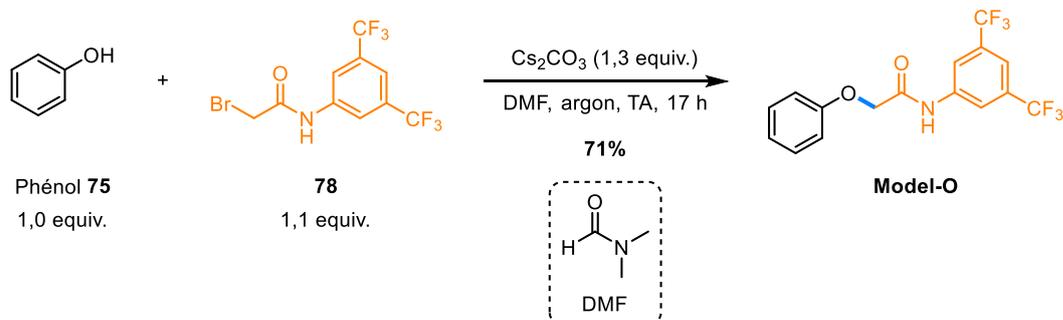
Figure II-10. Déméthylation de la plateforme **70** par réaction avec du tribromoborane^(a), aboutissant au 9,10-diphényl-2,7-anthracènediol **76** prêt à être fonctionnalisé.

La fonctionnalisation suivante s'effectua *via* une substitution nucléophile sur un dérivé halogéné portant le groupement donneur de liaison hydrogène amide, à partir du 2,7-diol **76** – pour former **Cat-O** – ou du phénol **75** – pour former **Model-O** – (cf. Figure II-3 p. 93).

II

SYNTHÈSE DES ORGANOCATALYSEURS À LIAISON HYDROGÈNE,
AVEC ÉTUDE DE LEUR MODULARITÉ PAR L'OXYGÈNE SINGULET

Les conditions réactionnelles optimisées par mes soins pour la synthèse de **Model-O** sont présentées Figure II-11 ci-dessous. C'est par ailleurs sur la synthèse de ce composé que les optimisations de conditions furent faites, compte tenu de la moindre valeur ajoutée du phénol **75** par rapport au 2,7-diol **76**.



(a) : Synthèse du dérivé bromé **78** à partir de la 3,5-bis(trifluorométhyl)aniline **91** et du chlorure de 2-bromoacétyle **92** : adaptée de ^[339], voir section IV.2.2.7 p. 213 ; synthèse de **Model-O** à partir de **75** et de **78** : voir section IV.2.2.8.2 p. 215.

Figure II-11. Fonctionnalisation du phénol **75** par substitution nucléophile sur le dérivé bromé **78**,^(a) menant au catalyseur monofonctionnel **Model-O**.

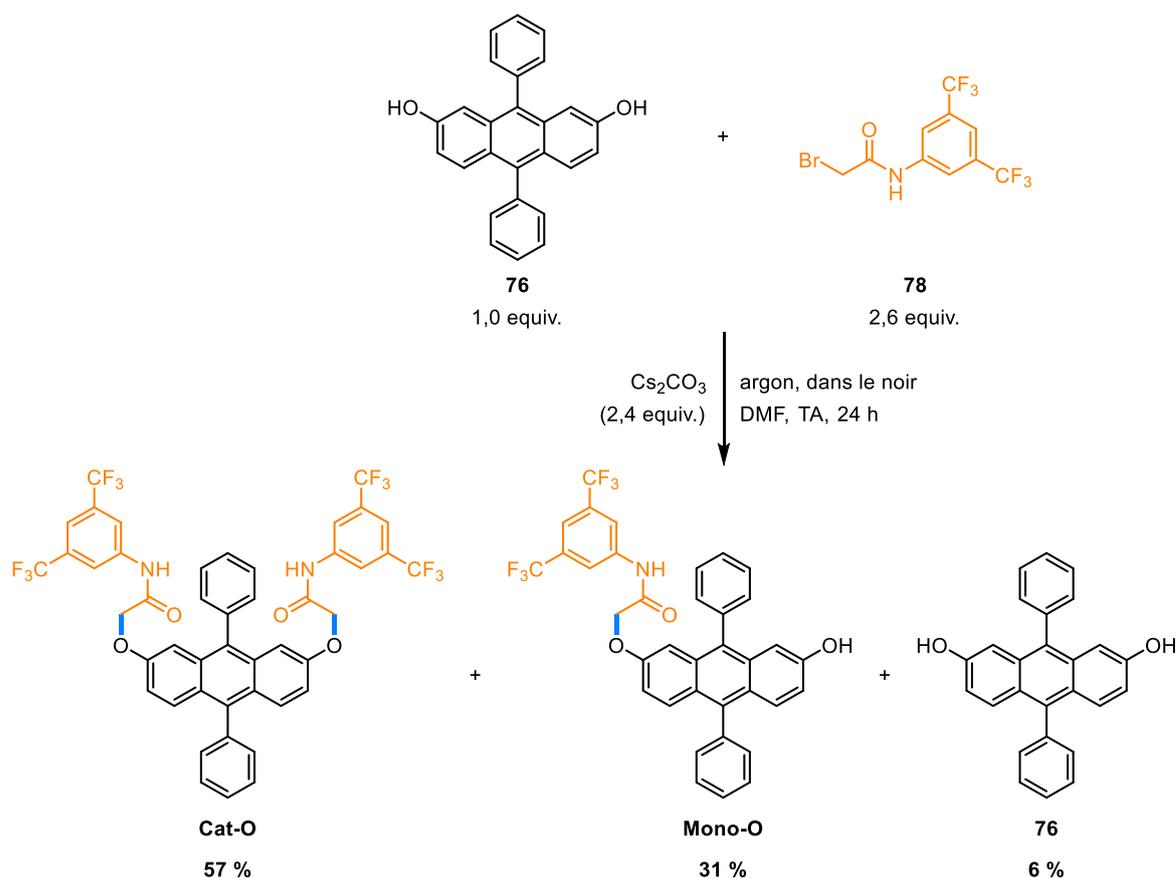
La réaction de substitution nucléophile s'effectua dans un solvant aprotique polaire, la *N,N*-diméthylformamide (DMF), en présence de carbonate de césium – qui permet l'obtention du phénolate *in situ*. Ce dernier réagit ensuite avec le dérivé bromé **78** pour aboutir à l'organocatalyseur **Model-O** avec un rendement de 71 %, après 17 h de réaction (cf. Figure II-11 ; voir section IV.2.2.8.2 p. 215). Le dérivé bromé **78** engagé fut préalablement préparé en une étape à partir de la 3,5-bis(trifluorométhyl)aniline **91** et du chlorure de 2-bromoacétyle **92** commercialement disponibles, avec un rendement de 90 % (voir section IV.2.2.7 p. 213).

Les conditions réactionnelles initialement développées par mes collègues – et que j'ai également testées – utilisaient l'analogue chloré **77** du dérivé bromé **78** (montré Figure II-11), avec une quantité catalytique d'iodure de tétra-*n*-butylammonium ⁿBu₄NI (5 mol %) introduit en plus de la base Cs₂CO₃. Ces conditions permirent également d'obtenir un rendement en **Model-O** de 71 %, cette fois après 24 h de réaction (voir section IV.2.2.8.1 p. 214). L'ajout de ⁿBu₄NI était censé permettre de réaliser *in situ* une réaction de Finkelstein activant l'électrophilie de **77** : cette dernière permet en effet un échange d'halogène^[340,341], dont la force motrice est la différence de solubilité entre le sel nouvellement formé et celui initialement introduit, ou la force de la liaison carbone halogène formée.

Appliquées à la synthèse de **Cat-O**, ces conditions opératoires avaient été précédemment optimisées avec une quantité d'iodure de tétra-*n*-butylammonium ⁿBu₄NI surstoéchiométrique

(2,3 equiv.), légèrement supérieure à celle en dérivé chloré **77** (2,1 equiv.) utilisée pour effectuer la double fonctionnalisation du 2,7-diol **76**. Elle permirent d'obtenir l'organocatalyseur difonctionnel **Cat-O** souhaité avec un rendement isolé de 50 %, après trois jours de réaction (voir section IV.2.2.9.1 p. 218). La purification du brut réactionnel ne permit pas de recouvrir, outre **Cat-O**, de 2,7-diol **76** initialement engagé et qui n'aurait pas réagi, ou de produit monofonctionnalisé **Mono-O**.

Cela me motiva à développer des conditions excluant l'iodure de tétra-*n*-butylammonium, à partir d'un halogénoalcane plus réactif – en l'occurrence, le dérivé bromé **78**. Suite à l'optimisation des conditions réactionnelles réalisée pour la synthèse de **Model-O** à partir de **78** et du phénol **75** (présentées Figure II-11 sur la page précédente), la synthèse de **Cat-O** à partir de **78** et du 2,7-diol **76** fut menée (cf. Figure II-12 ; voir section IV.2.2.9.2 p. 219).



(a) : Synthèse du dérivé bromé **78** à partir de la 3,5-bis(trifluorométhyl)aniline **91** et du chlorure de 2-bromoacétyle **92** : adaptée de ^[320], voir section IV.2.2.7 p. 213 ; synthèse de **Cat-O** à partir de **76** et de **78** : voir section IV.2.2.9.2 p. 219.

Figure II-12. Double fonctionnalisation du 2,7-diol **76** par substitution nucléophile sur le dérivé bromé **78**,^(a) menant au catalyseur difonctionnel **Cat-O**.

La quasi-totalité du 2,7-diol **76** engagé (2,0 mmol) a pu être réobtenu à l'issue de la purification du brut réactionnel, que ce soit dans le catalyseur difonctionnel souhaité **Cat-O** – à hauteur de 57 % –, dans le catalyseur mono-fonctionnalisé **Mono-O** isolé et caractérisé pour la première fois – à hauteur de 31 % –, ou sa forme initiale – puisque 6 % du substrat **76** furent également récupérés lors de la purification sur colonne.

Même si le rendement isolé en **Cat-O** est similaire à celui obtenu en utilisant les conditions impliquant le dérivé chloré **77** et utilisant $n\text{Bu}_4\text{NI}$ (qui fut de 50 %), les conditions réactionnelles proposées sont plus économes – absence d'additif –, plus rapides – 24 h *versus* trois jours – et permettent de recycler le 2,7-diol **76** à haute valeur ajoutée.

Il semble intéressant de noter que **Model-O** ne présente pas de problème de solubilité particulier dans le chloroforme, contrairement à son analogue difonctionnel. Sa purification sur SEC se passa donc sans incident notable, contrairement à celle de **Cat-O** lorsqu'elle fut envisagée à l'issue de sa formation lors de la première synthèse multi-étapes menée.

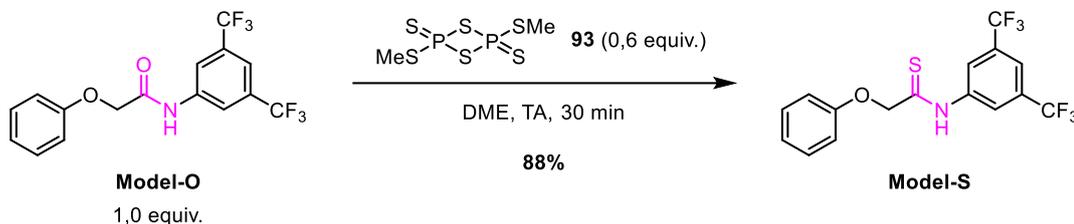
3.2. Thionation de **Cat-O** et de **Model-O** pour aboutir à **Cat-S** et **Model-S**

Les réactions de thionation concernent classiquement la transformation de groupements carbonyles de cétones ou d'aldéhydes pour aboutir aux composés thiocarbonylés correspondants.^[342] De nombreux réactifs dérivés du réactif de Lawesson originel – le 2,4-disulfure de 2,4-bis(4-méthoxyphényl)-1,3,2,4-dithiadiphosphétane – furent développés^[342] en fonction de la nature du substrat à soufrer, avec diverses conditions réactionnelles. Parmi eux, le réactif de Davy méthyle **93** – le 2,4-disulfure de 2,4-bis(méthylsulfanyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphétane^[343] – est un réactif de choix pour effectuer la thionation de motifs amide^[344] (cf. Figure II-13 page suivante pour sa structure).

Cet agent de thionation présente la particularité d'avoir un pouvoir malodorant très puissant et de se dégrader lentement au cours du temps, ce qui se traduit par l'apparition d'un second jeu de signaux sur l'analyse RMN du proton de celui-ci. Des lavages du réactif de Davy méthyle **93** commercial dans le cyclohexane^[343] permirent d'augmenter la pureté de l'agent de thionation, sans éliminer toutefois la totalité des impuretés. Il fut par la suite conservé au réfrigérateur, pour ralentir cette dégradation.

Le réactif de Davy méthyle **93** fut ainsi mis en jeu pour la thionation de **Model-O** en **Model-S**, avec un rendement isolé de 88 %, en menant la réaction dans le 1,2-diméthoxyéthane (DME ; cf. Figure II-13). Ce résultat est par ailleurs proche de celui obtenu pour la thionation du substrat ayant la plus grande similarité structurale avec **Model-O** dans la publication de référence^[344] : 86 % pour la thionation de $\text{ClCH}_2\text{CONH-2,6-(CF}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_3$ effectuée dans le DME, aboutissant au thioamide $\text{ClCH}_2\text{CSNH-2,6-(CF}_3)_2\text{-C}_6\text{H}_3$ (noté **9** dans^[344]). Une activation thermique – chauffage à 60 °C – fut cependant utilisée dans la publication de référence^[344], ce que

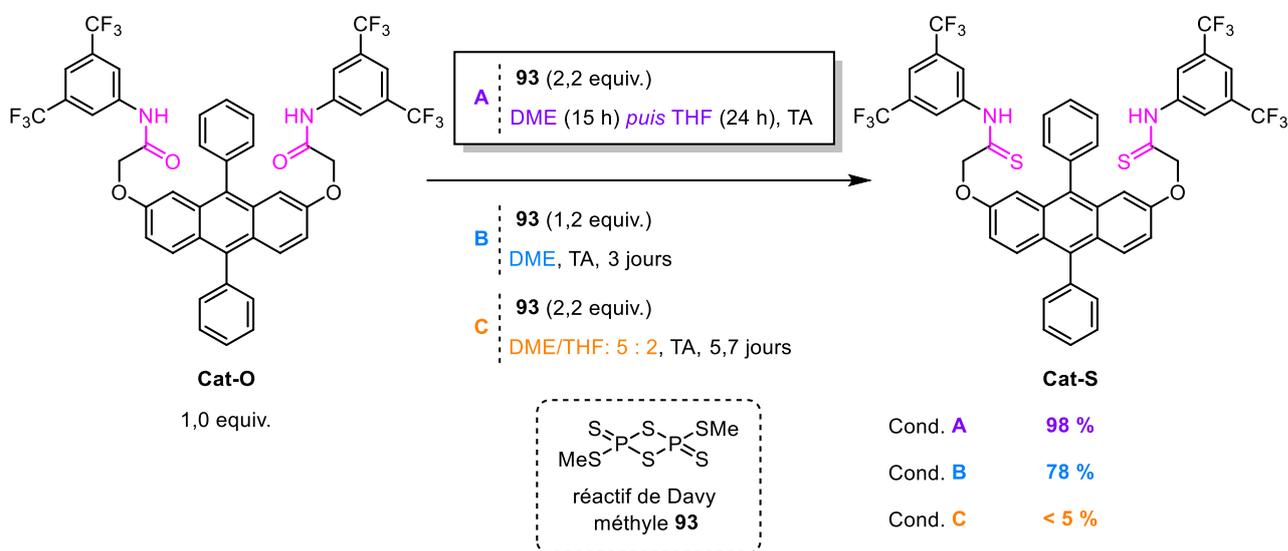
nous n'avons pas effectué dans le présent cas par crainte d'entraîner par la même occasion la dégradation de l'organocatalyseur.



(a) : Synthèse de **Model-S** à partir de **Model-O** : adaptée de [344], voir section IV.2.2.10 p. 224.

Figure II-13. Thionation de **Model-O** en **Model-S** avec le réactif de Davy méthyle **93** dans le 1,2-diméthoxyéthane (DME)^(a).

Ces conditions furent ensuite mises en œuvre pour la dithionation de **Cat-O** en **Cat-S**, en multipliant par deux la quantité de réactif de Davy méthyle **93** introduite par rapport à l'organocatalyseur (1,2 equiv. contre 0,6 equiv. ; conditions **B**, Figure II-14). Cela permit d'obtenir le produit souhaité avec un rendement de 78 % après trois jours de réaction, la dithionation ayant été suivie par CCM.



(a) : Synthèse de **Cat-S** à partir de **Cat-O** dans le 1,2-diméthoxyéthane (DME) et, le cas échéant, avec du tétrahydrofurane (THF) : adaptée de [344], voir section IV.2.2.11 p. 227.

Figure II-14. Dithionation de **Cat-O** en **Cat-S** avec le réactif de Davy méthyle **93** dans diverses conditions de solvant^(a).

Le milieu réactionnel composé de l'organocatalyseur **Cat-O** et de l'agent de thionation **93** dans le **1,2-diméthoxyéthane (DME)** était une suspension, dont l'aspect ne changea pas après 15 h de réaction, traduisant probablement une solubilité modérée des substrats dans ce solvant. Lors de la répétition de cette expérience, du tétrahydrofurane (THF) fut alors ajouté dans le milieu au cours de la réaction, ce qui aboutit à l'obtention d'un système colloïdal. Les particules restaient en effet en suspension dans le mélange homogène de solvant après arrêt de l'agitation, alors que celles-ci tombaient quasi immédiatement au fond du ballon réactionnel après son arrêt avant que le THF ne fût introduit. À l'issue de la réaction – soit 24 h après l'ajout du THF dans le milieu –, le milieu réactionnel était une solution jaune, alors qu'il restât une suspension lorsque seul le DME fut utilisé. Ces conditions réactionnelles utilisant l'**ajout différé de THF** dans le **milieu réactionnel** (conditions **A**, Figure II-14) permirent d'obtenir un rendement quasi quantitatif en organocatalyseur soufré **Cat-S** souhaité (98 %).

Néanmoins, l'**utilisation de ce mélange de solvant DME / THF dans les mêmes proportions dès le début de la réaction** n'aboutit qu'à une très faible conversion de l'organocatalyseur **Cat-O** initialement introduit en produit soufré (proportion en **Cat-S** inférieure à 5 % dans le brut réactionnel obtenu après 5,7 jours de réaction ; conditions **C**, Figure II-14). Ce résultat pourrait s'expliquer par la sensibilité de la réactivité du réactif de Davy méthyle **93** au solvant de réaction, celui-ci étant le seul dans la publication de référence dont les réactions sont menées dans le DME, et non dans le THF comme pour les autres agents de thionation dérivés du réactif de Lawesson originel^[344]. La différence de solubilité entre le substrat **Cat-O** et le produit monosoufré **Cat-mi-O-mi-S** pourrait également être un élément expliquant la faible conversion observées dans ces conditions réactionnelles.

Il est important de noter que les organocatalyseurs soufrés **Model-S** et **Cat-S** contenaient toujours, à l'issue de leur purification sur colonne à chromatographie, des traces non négligeables d'agent de thionation **93**, de l'ordre de 30 % dans **Cat-S** par exemple, ce qui s'avère problématique pour leur engagement en catalyse. La littérature^[342-346] ne mentionne pas cette problématique, ni ne propose de traitement particulier. Finalement, la purification de ces organocatalyseurs sur chromatographie d'exclusion stérique recirculante (SEC) s'avéra être le seul moyen permettant de purifier totalement les organocatalyseurs obtenus, ce qui fut vérifié par analyse RMN du proton.

II.4. Modulation des organocatalyseurs difonctionnels par l'oxygène singulet : réaction d'endoperoxydation des dérivés de l'anthracène

4.1. État de l'art

Si l'application de la réaction d'endoperoxydation à des dérivés 2,7-disubstitués du 9,10-diphénylanthracène, et plus particulièrement aux organocatalyseurs difonctionnels **Cat-O** et **Cat-S**, est en elle-même une nouveauté, elle s'inscrit dans une lignée de travaux développés depuis les prémices de l'étude de l'oxygène singulet et des réactions de photooxydation qu'il convient d'évoquer ici.

Une forte période d'effervescence du domaine suivit les travaux décisifs de Foote^[158-160] dans les années 1960 concernant l'implication de l'oxygène singulet dans les processus de photooxydation menés par photosensibilisation ou par voie chimique. Notamment, les travaux de Turro^[347], Rigaudy^[347-350] et Aubry^[263,351] furent pionniers quant à leur apport concernant l'endoperoxydation de dérivés de l'anthracène **94** et du 9,10-diphénylanthracène **DPA**, ainsi qu'à l'étude de la photochimie des endoperoxydes obtenus. L'endoperoxydation de ces dérivés permet d'aboutir majoritairement à deux types d'endoperoxyde, selon la régiosélectivité de l'addition de l'oxygène singulet : **9,10**-endoperoxydes ou **1,4**-endoperoxydes (cf. Figure II-15). Différents facteurs peuvent affecter la régiosélectivité de la formation de l'adduit, parmi lesquels se trouvent la densité électronique de l'orbitale moléculaire la plus basse vacante (BV) de l'acène, le gain ou la perte d'aromaticité dans les états de transition impliqués, les énergies de distorsion associées à ces derniers, ou encore d'éventuels effets stériques.^[217]

II

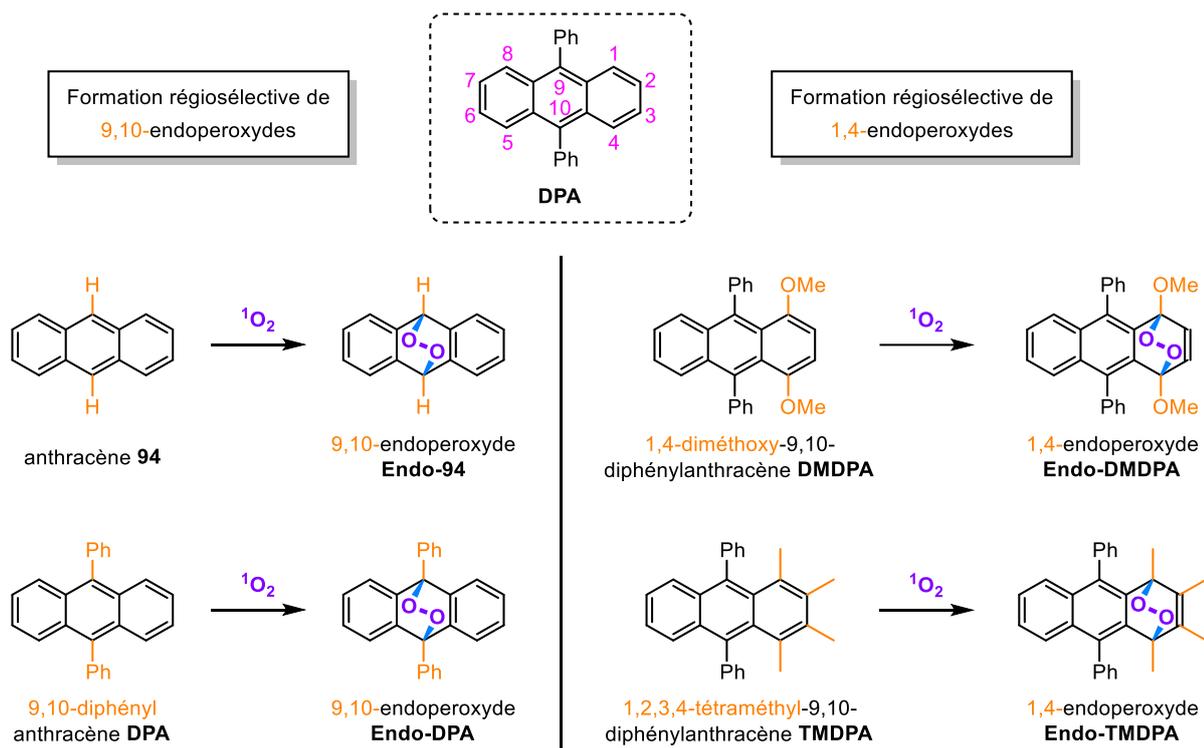
SYNTHÈSE DES ORGANOCATALYSEURS À LIAISON HYDROGÈNE,
AVEC ÉTUDE DE LEUR MODULARITÉ PAR L'OXYGÈNE SINGULET

Figure II-15. Réactions d'endoperoxydation de l'anthracène **94**, du 9,10-diphénylanthracène **DPA** et de deux dérivés de ce dernier (**DMDPA**^[352] et **TMDPA**^[353]) avec de l'oxygène singulet généré par photosensibilisation, mettant en exergue la régiosélectivité de la formation de l'adduit.

L'endoperoxydation de l'anthracène **94** et du 9,10-diphénylanthracène **DPA** mènent ainsi respectivement aux 9,10-endoperoxydes **Endo-94** et **Endo-DPA** de manière quantitative. Ces acènes sont mis en contact avec de l'oxygène singulet obtenu par photosensibilisation^[263,354], c'est-à-dire produit en faisant buller de l'oxygène dans le milieu en présence d'un photosensibilisateur et de la source d'irradiation nécessaire pour exciter ce dernier (voir section I.2.1.2 p. 70). Le bleu de méthylène **MB**^[36,181,268], le rose bengale **RB**^[353], la tétraphénylporphyrine **H₂TPP**^[353,355] et des dérivés métallés de cette dernière^[356,357] comptent parmi les photosensibilisateurs les plus utilisés dans les protocoles de réactions d'endoperoxydation reportés (cf. Figure I-33 p. 72 pour la structure des photosensibilisateurs susmentionnés). Menées dans des conditions analogues, les réactions d'endoperoxydation du 1,4-diméthoxy-9,10-diphénylanthracène **DMDPA**^[352] et du 1,2,3,4-tétraméthyl-9,10-diphénylanthracène **TMDPA**^[353] mènent quant à elles régiosélectivement aux 1,4-endoperoxydes **Endo-DMDPA** et **Endo-TMDPA**, avec des rendements de 80 % – 90 %. Pour le **DMDPA** et le **TMDPA**, la présence de groupements électroniquement enrichis sur les positions latérales de l'anthracène – *a minima* sur les positions 1 et 4 – permettent de rendre plus favorable la formation de 1,4-endoperoxydes. Par la suite, seule la formation de 9,10-endoperoxydes sera considérée, comme ce sera le cas dans le présent projet de thèse.

Les recherches menées sur la réaction d'endoperoxydation furent menées en parallèle d'études sur la photochimie des endoperoxydes, sur leur stabilité ainsi que sur la manière dont ils évoluent lors de leur thermolyse^[358]. Notamment, la photochimie de l'anthracène-9,10-endoperoxyde **Endo-94** a été extensivement étudiée^[349,350,359] : une synthèse non exhaustive des résultats obtenus à ce sujet est présentée Figure II-16 ci-dessous. La réaction de cycloréversion, qui consiste en la rupture – synchronisée ou non – des deux liaisons C–O d'**Endo-94**, permet de recouvrir l'anthracène **94** initialement engagé, ainsi que de l'oxygène O₂ dans son état singulet ou triplet (selon le mécanisme de la réaction). Cette cycloréversion, qui permet le développement de commutateurs moléculaires^[36,266] à base de dérivés de l'anthracène **94**, peut se dérouler selon un mécanisme polaire – de type *retro* Diels-Alder si le mécanisme est synchrone – ou radicalaire. Cependant, lorsque la thermolyse entraîne la rupture homolytique de la liaison O–O d'**Endo-94**, la formation du diradical **95** va provoquer *in fine* la dégradation du substrat par la formation de nombreux produits de manière non contrôlée. Le diradical **95** peut aboutir notamment à la formation de l'anthracène-9,10-dihydrodiol **96**, de la 10-hydroxy-anthrone **97** ou de l'antraquinone **98**, voire du diépoxyde **99** instable, qui va à son tour se réarranger pour former d'autres produits. Il peut aussi réagir avec une autre entité moléculaire, entraînant la dégradation de celle-ci.

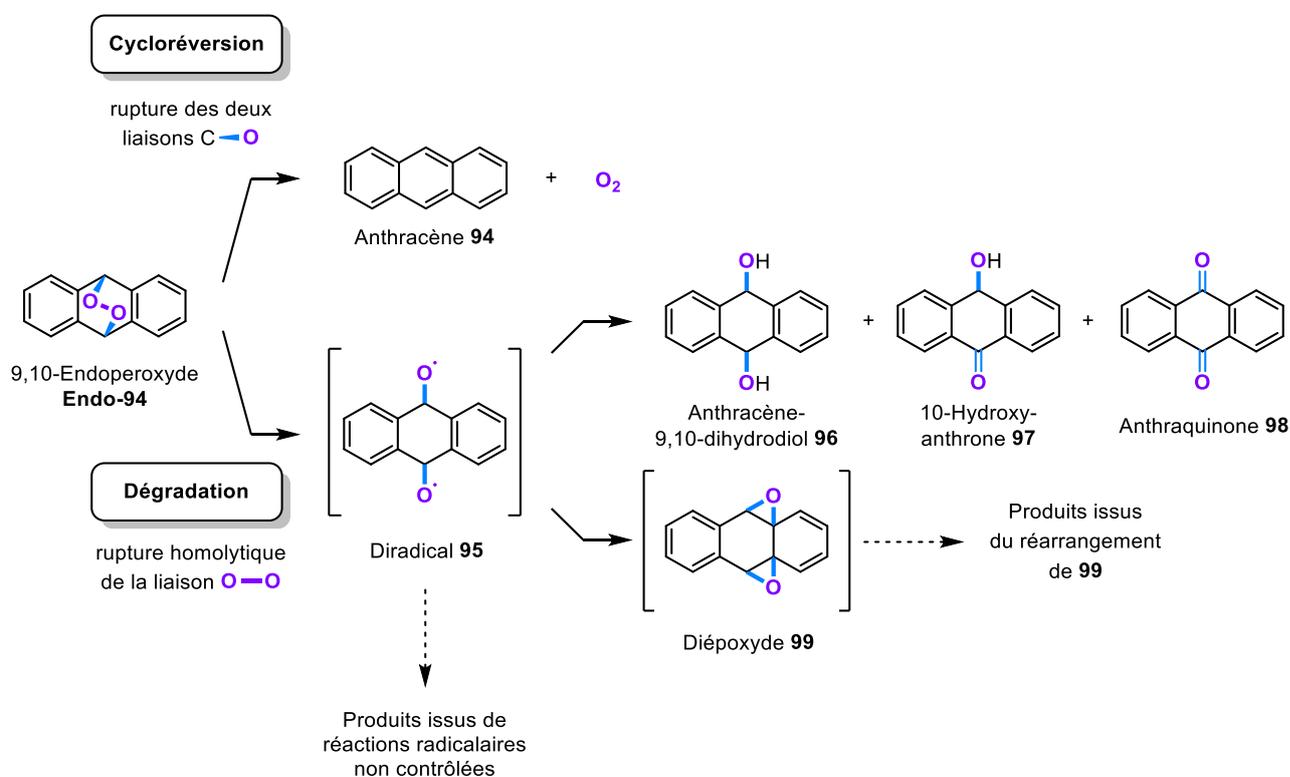
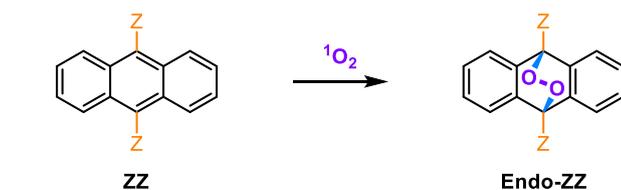


Figure II-16. Photochimie de l'anthracène-9,10-endoperoxyde Endo-94.

La stabilité de l'endoperoxyde formé et la maîtrise des produits résultant de sa thermolyse sont donc des éléments déterminants à prendre en compte lors de la conception de tels systèmes, notamment dans un but applicatif. Le 9,10-diphénylanthracène **DPA** s'avère par exemple plus réactif que l'anthracène **94** pour la formation de 9,10-endoperoxydes.^[351] De plus, le **DPA** permet la formation d'un 9,10-endoperoxyde plus stable que celui formé à partir de l'anthracène **94**. Sa thermolyse ne peut par ailleurs pas conduire aux produits d'oxydation de type **97** et **98** précédemment cités (cf. Figure II-16), expliquant le choix préférentiel de cette unité pour l'élaboration de commutateurs moléculaires. Néanmoins, lors de la thermolyse de l'endoperoxyde de l'unité DPA intégrée à la cage moléculaire commutable conçue par notre équipe – dont la structure est donnée Figure I-40 p. 83 –, une dégradation d'environ 5 % du composé par cycle fut constatée^[267], montrant les limites de la robustesse de cette unité.

Afin de poursuivre la discussion, quelques systèmes représentatifs de dérivés 9,10-disubstitués de l'anthracène **94** dont les 9,10-endoperoxydes sont stables, sont représentés Figure II-17. Ceux-ci ont été synthétisés selon les voies de synthèse classiques menant aux dérivés 9,10-disubstitués de l'anthracène : à partir du 9,10-dibromoanthracène par couplage métallocatalysé, ou bien à partir de l'antraquinone **98** par addition d'un réactif organométallique puis réduction du 9,10-diol formé (voir section II.1.2 p. 91). Ces systèmes peuvent être utilisés tant pour la détection d'oxygène singulet en milieu aqueux, comme le composé **amphiphile 100**^[351], que pour la conception de commutateurs moléculaires, tels que les dérivés 9,10-diphénylanthracènes **ortho-substitués 101**^[36,266]. Ces composés **101**, obtenus sous forme de deux atropoisomères *cis* ou *trans*, permettent de mettre en évidence l'importance des effets stériques dans la formation des 9,10-endoperoxydes (cf. Figure I-38 p. 81, dans laquelle cette problématique fut évoquée). Cette réaction est en effet bien plus rapide et s'effectue avec un rendement plus élevé à partir des atropoisomères *cis*, qu'à partir des atropoisomères *trans*. D'autres systèmes permettent quant à eux le relargage contrôlé d'oxygène singulet : il est soit déclenché par un stimulus chimique, comme avec les **pyridylanthracènes 102**^[264,355], soit engendré par la thermolyse des 9,10-endoperoxydes formés, qui effectuent alors leur cycloréversion sans se dégrader. C'est notamment le cas des endoperoxydes formés à $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ à partir des **alkynylanthracènes 103**^[181,268], la température nécessaire pour effectuer leur cycloréversion étant par ailleurs plus basse que celle utilisée avec leurs analogues 9,10-diphénylanthracène (température ambiante^[181] contre $110\text{ }^{\circ}\text{C}$). **Cela souligne l'influence de la nature des groupements présents sur les dérivés de l'anthracène 94, tant pour la réaction d'endoperoxydation, que pour la stabilité des endoperoxydes, l'efficacité de leur cycloréversion ou encore le potentiel applicatif du système.**



Nature du groupement	Numérotation ZZ attribuée à chaque famille de composés
	100 Groupement phényle <i>para</i> -substitué avec une chaîne hydrosoluble
<p>R¹ = Me; Et; ⁱPr; OMe</p>	101 Groupement phényle <i>ortho</i> -substitué
	102 Groupement pyridyle
<p>R² = H; OMe; ^tBu</p>	103 Groupement alkynyle muni d'un groupement phényle <i>para</i> -substitué

(a) : Dérivé **100** : issu de [351] ; dérivés **101** : issus de [36] ; dérivés **102** : issus de [355] ; dérivés **103** : issus de [181,208].

Figure II-17. Exemples de dérivés 9,10-disubstitués de l'anthracène **94** pouvant réagir avec l'oxygène singulet afin de former des 9,10-endoperoxydes stables^(a).

Un dernier point concerne le mécanisme de formation des endoperoxydes. Une représentation synthétique des principales propositions mécanistiques à ce sujet est donnée Figure II-18 sur la page suivante. Ce diagramme de More O'Ferrall – Jencks^[217,360–362] fait apparaître deux types de mécanismes limites pour la réaction d'endoperoxydation du dérivé anthracène 9,10-disubstitué **104**. Il peut être soit concerté [*concerted* ; mécanismes *ii*) et *iii*)], soit **séquentiel** [*stepwise* ; mécanisme *i*)]. Dans ce second cas, la réaction s'effectue en deux étapes distinctes, en passant par l'un des intermédiaires **106** ou **107** ; ceux-ci sont diradicalaires ou zwitterioniques, selon la nature radicalaire ou polaire du mécanisme. Concernant les mécanismes concertés, ceux-ci peuvent se dérouler de manière **synchrone** [mécanisme *ii*)] ou **asynchrone** [mécanisme *iii*)], selon si les deux liaisons C₉—O et C₁₀—O se forment simultanément ou successivement l'une après l'autre. Si le mécanisme est asynchrone, la désymétrisation des ordres de liaison associés aux deux liaisons susmentionnées explique la courbure du graphe associé au mécanisme *iii*) dans le diagramme.

II

SYNTHÈSE DES ORGANOCATALYSEURS À LIAISON HYDROGÈNE, AVEC ÉTUDE DE LEUR MODULARITÉ PAR L'OXYGÈNE SINGULET

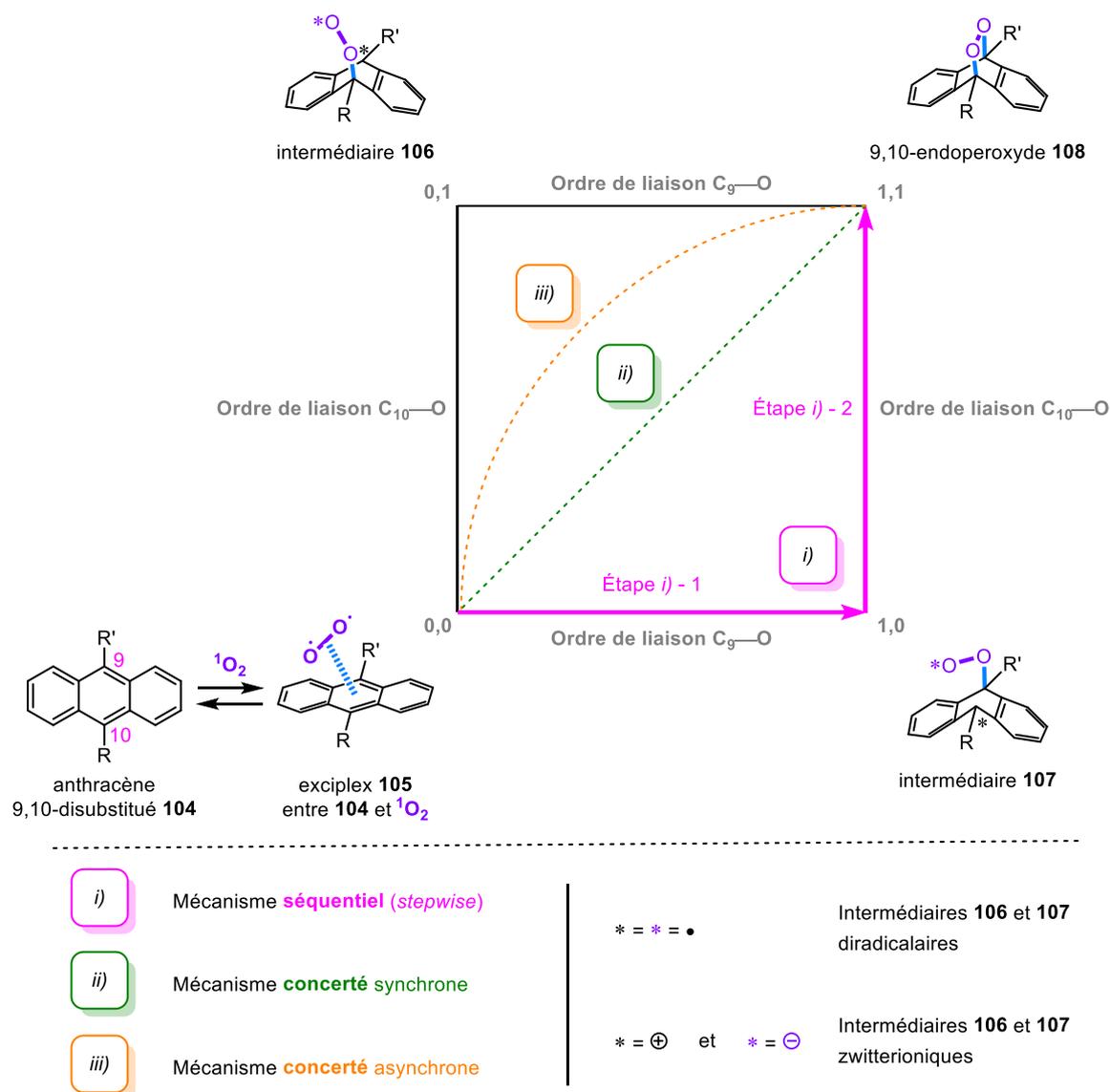


Figure II-18. Diagramme de More O'Ferrall - Jencks ^[217,360-362] représentant le mécanisme de formation du 9,10-endopéroxyde **108** à partir de l'anthracène 9,10-disubstitué **104**.

Malgré les recherches intensives menées jusque lors sur ce mécanisme ^[214,217,231,263,363-365], aucun consensus n'a jusque lors émergé concernant la nature du mécanisme ou des intermédiaires **106** et **107** mis en jeu si le mécanisme est séquentiel. Cela semble suggérer que le type de mécanisme selon lequel la réaction d'endoperoxydation se déroule puisse dépendre de la nature du substrat ainsi que des conditions opératoires (solvant, température), rendant difficile l'unification de conceptions mécanistiques diverses et / ou indiquant la coexistence de ces deux types de mécanisme.

4.2. Application à la réaction d'endoperoxydation de 9,10-diphénylanthracènes 2,7-disubstitués

La réaction d'endoperoxydation a été investiguée sur la plateforme modèle 2,7-diméthoxy-9,10-diphénylanthracène **70** ainsi que sur les deux organocatalyseurs difonctionnels **Cat-O** et **Cat-S**, en présence d'oxygène singulet produit par photosensibilisation avec le bleu de méthylène **MB** (cf. Tableau II-5 page suivante).

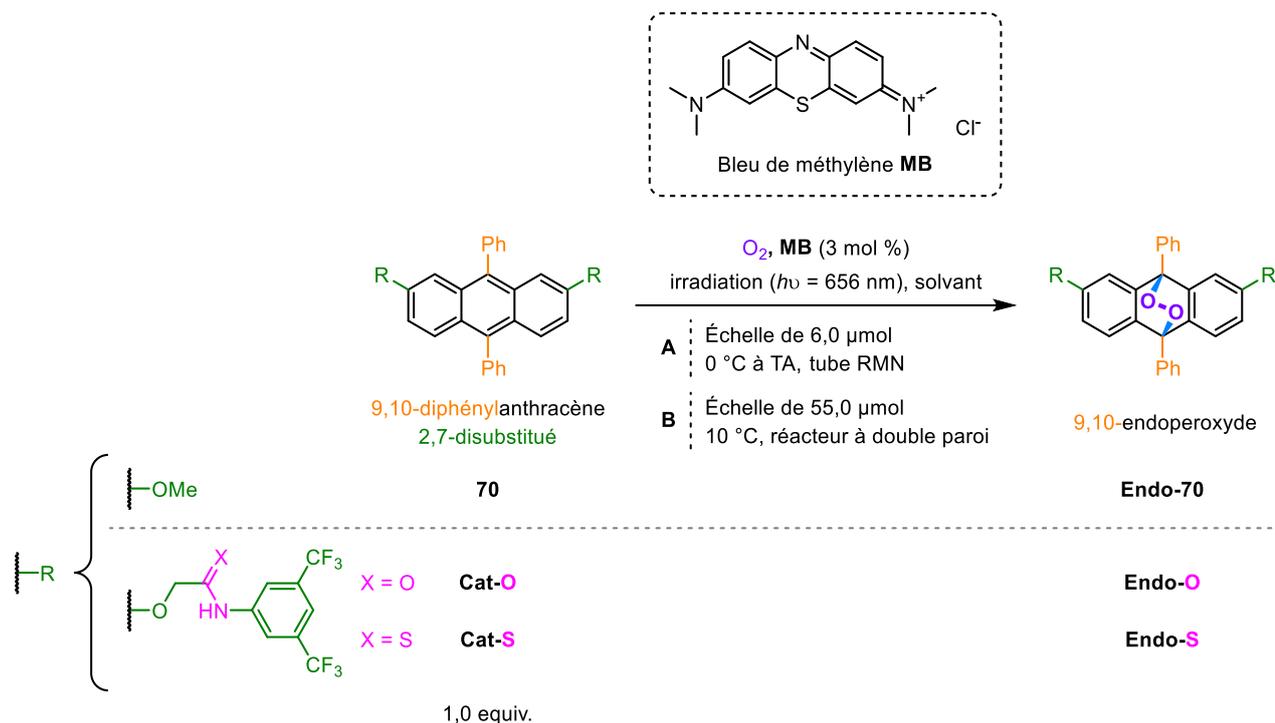
Des conditions classiques issues de la littérature^[266] furent d'abord appliquées : la réaction d'endoperoxydation fut menée dans du dichlorométhane anhydre, sur une échelle de 55 μmol en substrat, dans un réacteur à double paroi dont le liquide réfrigérant fut porté à 10 °C (conditions opératoires **B**). L'apport en oxygène singulet se fit par bullage préalable du milieu réactionnel par de l'oxygène gazeux, puis par l'irradiation du réacteur maintenu sous atmosphère d'oxygène tout au long du processus d'endoperoxydation. Enfin, le bleu de méthylène **MB** – cf. schéma du Tableau II-5 – fut choisi comme photosensibilisateur avec une charge catalytique de 3 mol %, et fut irradié avec des LEDs rouges à 656 nm – longueur d'onde à laquelle ce dernier absorbe^[366], mais pas les dérivés du 9,10-diphénylanthracène^[367]. Cela permit ainsi d'éviter d'exciter ce dernier durant la photosensibilisation de l'oxygène, et donc de provoquer une éventuelle dégradation par ce biais. Appliquées à **Cat-O**, ces conditions expérimentales permirent sa conversion quantitative en 9,10-endoperoxyde **Endo-O** en 15 min, avec un rendement isolé quantitatif après purification sur colonne à chromatographie (éluant CH_2Cl_2 ; voir entrée 5 du Tableau II-5).

Ce résultat fut reproductible. Le 9,10-endoperoxyde **Endo-O** s'avéra par ailleurs stable à l'état solide à température ambiante et put être conservé sous argon pendant plusieurs semaines sans dégradation notable du composé. La régiosélectivité de la réaction d'endoperoxydation en faveur du 9,10-endoperoxyde par rapport au 1,4-endoperoxyde fut sans équivoque, compte tenu de la signature du composé sur son spectre RMN du proton. La pureté du composé obtenu, l'absence d'ambiguïté quant à la nature de l'endoperoxyde obtenu et sa stabilité le rendaient apte à être utilisé en tant que catalyseur.

II

SYNTHÈSE DES ORGANOCATALYSEURS À LIAISON HYDROGÈNE,
AVEC ÉTUDE DE LEUR MODULARITÉ PAR L'OXYGÈNE SINGULET

Tableau II-5. Réactions d'endoperoxydation de dérivés 9,10-diphénylanthracènes 2,7-disubstitués menées avec de l'oxygène singlet produit par photosensibilisation avec le bleu de méthylène MB.



Entrée	9,10-Diphénylanthracène 2,7-disubstitué	Conditions ^(a)	Solvant	Temps d'irradiation ^(b)	Conversion en 9,10-endopéroxyde (%) ^(c)	Rendement isolé en 9,10-endopéroxyde (%) ^(d)		
1a	70	A	THF-d ₈	15 min	89 %	/		
1b				30 min	100 %	/		
2a		A	EtOAc	40 min	Faible ^(e)	/		
2b		A		100 min	Totale	/		
3		A	Et ₂ O	100 min	Faible ^(e)	/		
4	A	CD ₂ Cl ₂	35 min	100 %	/			
5	Cat-O	B	CH ₂ Cl ₂	15 min	Totale	Quantitatif		
6				20 min	Totale	Quantitatif		
7				20 min	Totale	20 – 40 % ^(f)		
8	Cat-S	A	THF-d ₈	15 min	100 %	/		
9				B	THF	55 min	Totale	Quantitatif
10					THF	30 min	Totale	Quantitatif

(a) : Conditions A : 9,10-diphénylanthracène 2,7-disubstitué (70, **Cat-O** ou **Cat-S** ; 6,0 μmol , 1,0 equiv.), bleu de méthylène (**MB** purifié [voir section IV.2.3.1 p. 233] ; 58 μg , 0,18 μmol , 3 mol %), solvant (Et₂O anhydre ou EtOAc, CD₂Cl₂ ou THF-d₈ secs ; 700 μL), refroidissement du milieu réactionnel à 0 °C pendant 5 min, bullage avec O₂ à 0 °C pendant 2 min, puis irradiation à 656 nm durant le temps indiqué à température ambiante (TA). | Conditions B : 9,10-diphénylanthracène 2,7-disubstitué (70, **Cat-O** ou **Cat-S** ; 55 μmol , 1,0 equiv.), bleu de méthylène (**MB** purifié [voir section IV.2.3.1 p. 233] ; 0,54 mg, 1,7 μmol , 3 mol %), solvant (CH₂Cl₂ ou THF anhydre ; 5,0 mL), bullage avec O₂ pendant 10 min, puis irradiation à 656 nm durant le temps indiqué sous atmosphère d'oxygène, 10 °C. [Protocole exp. pour les conditions A et B : section IV.2.3.2 p. 234]

(b) : Durées d'irradiation cumulées pour les expériences présentant plusieurs sous-entrées (n° 1 et 2).

(c) : Conversion du 9,10-diphénylanthracène 2,7-disubstitué initialement introduit en dérivé 9,10-endopéroxyde correspondant ; évaluation quantitative chiffrée lorsqu'elle fut calculée sur la base d'une analyse RMN du proton, ou seulement qualitative lorsqu'évaluée par analyse par chromatographie sur couche mince (CCM).

(d) : Rendement en produit isolé après passage du milieu réactionnel sur pad de silice et évaporation du filtrat obtenu. Les produits issus d'expériences réalisées dans les conditions A n'ayant pas été isolés, une barre / a été mise pour celles-ci.

(e) : Pas de progrès notable de la réaction visible sur l'analyse CCM réalisée à ce moment-là.

(f) : Traitement du produit sur pad de silice peu reproductible dans ces conditions, d'où la fourchette de rendements donnée.

(g) : Réaction menée sur une échelle de 12 μmol en **Cat-S**.

Cela se gâta lorsque ces conditions furent ensuite appliquées pour former le 9,10-endoperoxyde **Endo-S** à partir de **Cat-S** (voir entrée 7 du Tableau II-5). Si le substrat fut quantitativement converti en 20 min, la purification de la réaction s'avéra problématique. Une grande perte de masse fut observée lors du passage du produit sur colonne à chromatographie (éluant CH₂Cl₂), la silice devenant rouge au fur et à mesure de la colonne, ce qui indiquait une dégradation du composé. Seuls 20 % à 40 % d'**Endo-S** pur purent alors être isolés dans ces conditions. De plus, le composé était instable à l'état solide, ne pouvant pas être conservé plus de quelques heures sous argon à température ambiante, et guère plus au congélateur à -18 °C. L'analyse RMN du proton permit de confirmer, encore une fois, que le 9,10-endoperoxyde était sélectivement formé au cours du processus, sans trace du 1,4-endoperoxyde.

Au-delà de la perte d'un composé à forte valeur ajoutée lors de cette ultime étape, l'instabilité du composé et l'absence de reproductibilité de sa purification rendait difficile l'exploitation d'**Endo-S** dans les réactions d'organocatalyse. La purification du composé fut optimisée : la colonne à chromatographie fut remplacée par un pad sur silice, limitant le temps de contact du composé avec l'acidité de la silice, tout en éliminant le photosensibilisateur. Cela améliora le rendement isolé en **Endo-S**, mais ne résolut pas la problématique d'instabilité du composé.

Concernant la cause de cette instabilité, nous émîmes l'hypothèse que l'ouverture du pont peroxy d'**Endo-S** pouvait être catalysée par un acide externe – silice pendant la purification –, voire également par un acide interne – groupement thioamide, présent tout au long de la réaction et de la période de stockage du composé. En effet, l'analyse par chromatographie sur couche mince (CCM) de cette réaction d'endoperoxydation révéla, dès la fin de celle-ci, la présence de produits de dégradation.

Nous envisageâmes alors de contrôler l'action des groupements thioamide d'**Endo-S** à l'aide d'un solvant accepteur de liaison hydrogène, afin de préserver la fonction endoperoxyde de sa formation jusqu'à sa mise en réaction avec les substrats donneurs / accepteurs de liaison hydrogène, lors de la réaction d'ouverture d'époxyde intramoléculaire. Un criblage de solvants fut ainsi mené sur l'endoperoxydation de la plateforme 2,7-diméthoxy-9,10-diphénylanthracène **70** (voir entrées 1 à 4 du Tableau II-5). Des conditions opératoires permettant de mener la réaction d'endoperoxydation sur plus petite quantité dans un tube RMN furent développées, afin de suivre quantitativement la conversion par analyse RMN ¹H (conditions opératoires **A**). Cela permit de mettre en évidence un fort effet de solvant, la réaction se terminant en 35 min dans le dichlorométhane deutéré (entrée 4), alors qu'elle ne se finit qu'en cent minutes dans l'acétate d'éthyle (entrée 2) et semblait ne pas avoir progressé au bout de cette même durée dans l'éther diéthylique (entrée 3). Le résultat le plus intéressant fut atteint dans le tétrahydrofurane deutéré, la réaction étant finie dans ce solvant en une trentaine de minutes (entrée 1) – durée similaire à

celle observée dans le dichlorométhane deutéré avec ces mêmes conditions expérimentales **A** (entrée 4).

Ces résultats obtenus dans le tétrahydrofurane deutéré s'avérèrent d'autant plus prometteurs, qu'aucun produit de dégradation ne fut observé par analyse RMN ^1H à l'issue du processus et que l'endoperoxyde formé fut stable en solution dans le tétrahydrofurane. Ledit tube put être conservé quelques jours au congélateur, semblant confirmer l'hypothèse de stabilisation du composé avec un solvant donneur de liaisons hydrogène

La réaction d'endoperoxydation de **Cat-S** dans le tétrahydrofurane anhydre fut ensuite menée avec les conditions opératoires **B**, afin de produire suffisamment d'endoperoxyde pour les expériences d'organocatalyse. La purification de l'endoperoxyde obtenu mit en évidence le manque de pureté du bleu de méthylène **MB** commercial, utilisé jusque lors sans purification comme dans les travaux reportés dans la littérature. En effet, suite à la réalisation du pad de silice avec du tétrahydrofurane comme éluant, l'endoperoxyde **Endo-S** contenait des impuretés rouges qui ne provenaient pas du produit ; des recherches complémentaires^[368] nous apprirent qu'il s'agissaient de dérivés thiazines colorés issus de la synthèse du **MB**, qui n'éluèrent pas précédemment avec le dichlorométhane. Nous entreprîmes alors une purification du photosensibilisateur – relativement pénible, longue et à base de solvant hautement toxique. Nous ne souhaitons pas à ce stade du projet changer de photosensibilisateur, compte tenu des problèmes rencontrés jusque lors pour cette réaction. Cette purification – décrite section IV.2.3.1 p. 233 – permit d'enlever ces pigments rouge résiduels et *de facto* résoudre ce problème, que personne à notre connaissance n'avait mentionné jusque lors dans la littérature.

L'obtention quantitative d'**Endo-S** pur, sur une échelle de 55 μmol dans les conditions opératoires **B**, fut finalement possible en menant la réaction d'endoperoxydation dans le tétrahydrofurane anhydre avec du bleu de méthylène **MB** purifié par mes soins (entrées 9 et 10). La présence résiduelle de THF provenant de la réaction et de l'éluant du pad permettait de garantir une certaine stabilité de l'endoperoxyde, même lorsque ce dernier fut mis en solution dans le dichlorométhane deutéré. Il était donc apte à être engagé dans les réactions d'organocatalyse.

CHAPITRE III

**ÉTUDE COMPARATIVE DES ORGANOCATALYSEURS
SYNTHÉTISÉS PAR CATALYSE DE L'OUVERTURE
D'ÉPOXYDE INTRAMOLÉCULAIRE**

III.1. Réaction modèle d'ouverture d'époxyde intramoléculaire

1.1. État de l'art

Les six organocatalyseurs d'intérêt en notre possession, leur activité catalytique fut évaluée dans une réaction modèle, afin d'établir l'impact de la modularité induite par l'oxygène singulet sur cette dernière.

Notre souhait était d'activer une liaison C—O avec les organocatalyseurs synthétisés dans ce projet. L'efficacité d'organocatalyseurs à catalyser la polymérisation du lactide – 3,6-diméthyl-1,4-dioxane-2,5-dione – a été déjà largement démontrée, notamment par notre équipe^[369]. Aussi, des méthodes de catalyse duale impliquant des phénols^[370], des azaphosphatranes^[371], des α -halogénoacétanilides^[372], des (thio)amidoindoles ou encore des (thio)amidobenzimidazoles^[373] comme donneurs de liaison hydrogène en présence d'amines tertiaires ont été développées, montrant le fort potentiel de ces systèmes. De plus, une catalyse duale mettant en jeu des ions ammonium quaternaires avec des donneurs de liaison hydrogène ou des catalyseurs ioniques permet l'aminolyse d'époxydes afin de préparer des β -amino-alcools.^[374]

Afin de diversifier le type de réactions catalysées par des organocatalyseurs donneurs de liaison hydrogène comportant des groupements (thio)amide, une **ouverture d'époxyde intramoléculaire** a été choisie pour ce projet (cf. Figure III-1). Cette réaction sous contrôle cinétique permet la formation de deux produits cyclisés par addition nucléophile d'un groupement hydroxyle, sulfhydryle ou amine (respectivement X = O, S ou NMe) sur l'un des atomes carbone portant le groupement oxirane, suivie d'une prototropie. Les hétérocycles formés comportent généralement entre cinq et sept chaîsons. Le groupement nucléophile XH est, dans le présent cas, un groupement hydroxyle (X = O), expliquant la dénomination d'*époxyalcool* donnée pour ce type de substrats.

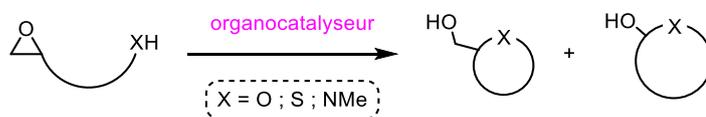


Figure III-1. Représentation schématique de la réaction modèle d'ouverture d'époxyde intramoléculaire considérée.

À notre connaissance, seuls deux systèmes supramoléculaires organocatalytiques ont été développés pour catalyser de telles réactions d'ouverture d'époxyde intramoléculaire. Ces exemples utilisent chacun deux stratégies différentes pour la catalyse (cf. Figure III-2 ci-après) : acide de Brønsted assisté par effet gabarit induit par un résorcinarène fonctionnalisé^[375,376], ou activation supramoléculaire π – anion^[377,378].

III

ÉTUDE COMPARATIVE DES ORGANOCATALYSEURS SYNTHÉTISÉS PAR CATALYSE DE L'OUVERTURE D'ÉPOXYDE INTRAMOLÉCULAIRE

i) Cavitant comportant un acide de Kemp^[375,376] | ii) Plateforme naphthalène diimide (NDI) π -acide^[377,378]

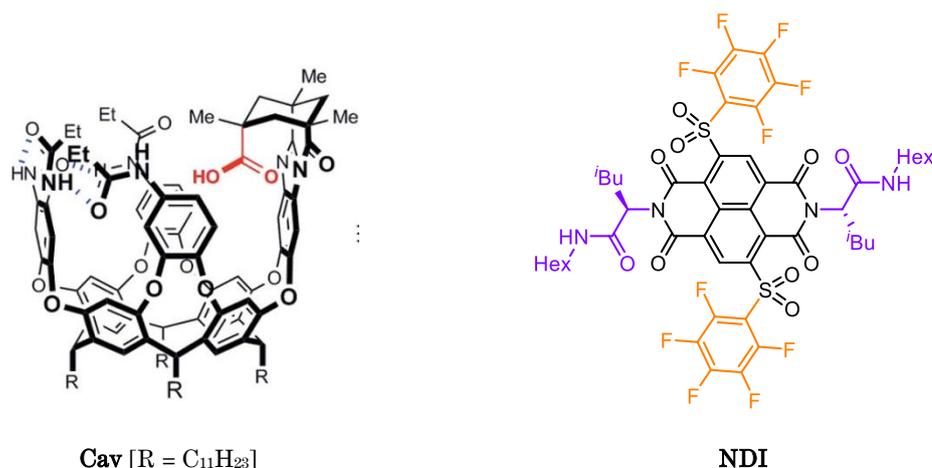


Figure III-2. Systèmes supramoléculaires catalysant des réactions d'ouverture d'époxyde intramoléculaire.

Rebek *et al.* conçoivent en effet un récepteur – noté **Cav** Figure III-2 i) – bâti sur un squelette résorcinarère, qui fut fonctionnalisé avec un dérivé du **triacide de Kemp dont une fonction acide carboxylique pointe à l'intérieur de la cavité**. Une fois encapsulé par le récepteur, l'époxyalcool activé entreprend sa cyclisation intramoléculaire plus rapidement et de manière plus régiosélective qu'avec un acide de Brønsted non placé en milieu confiné. Des interactions supramoléculaires entre le substrat et les parois du cavitant seraient à l'origine de l'accélération cinétique observée.

Les systèmes développés par Stefan Matile et ses collaborateurs s'appuient quant à eux sur une activation supramoléculaire π -anion^[379], qui vise à stabiliser des états de transition anioniques sur une surface π -acide. Des composés aromatiques appauvris, dont l'hexafluorobenzène, des naphthalènes diimide^[380] – comme le composé **NDI** Figure III-2 ii) – ou encore des périlènes diimide (PDI) peuvent être utilisés pour ce faire. Le dérivé **NDI** susmentionné a notamment été utilisé pour catalyser des ouvertures d'époxyde intramoléculaires sans utilisation d'additifs complémentaires et présente un comportement autocatalytique.^[377,378] Concernant la conception de cet organocatalyseur – présenté Figure III-2 ii) –, les **groupements aryle C₆F₅** permettent d'exacerber le caractère π -acide du naphthalène diimide, alors que les **groupements donneurs de liaison hydrogène** augmentent la solubilité de la plateforme en milieu organique.

La stratégie adoptée dans ce projet, basée sur une activation par liaison hydrogène, vient donc compléter les deux solutions proposées par ces systèmes supramoléculaires pour catalyser ce type de réaction d'ouverture d'époxyde, dont la réalisation en cascade permet en outre la synthèse de produits naturels polyéthers polycycliques^[381].

1.2. Préparation des substrats époxydes

1.2.1. Conception initiale du périmètre d'application

Le projet a été initialement conçu pour évaluer l'activité des catalyseurs sur cinq substrats époxydes qui furent choisis afin d'évaluer l'impact des effets électroniques et stériques sur la régiosélectivité et la cinétique de la réaction, ainsi que pour comparer les résultats obtenus avec la littérature. Ce dernier objectif ne s'est pas toujours avéré aisé à atteindre, compte tenu de la spécificité des conditions employées dans la littérature, notamment par Matile *et al.*^[377,378].

La Figure III-3 présente le panel de substrats initialement considéré pour mener la réaction modèle choisie. Il est constitué de cinq cibles, dont la cible **T2** (T pour *target*, cible) qui visait à tester la version intermoléculaire de la réaction. Cet époxyde a été synthétisé avec succès en utilisant une procédure classique d'époxydation avec *m*-CPBA – acide *meta*-chloroperbenzoïque –, mais n'a finalement pas été mis en jeu.

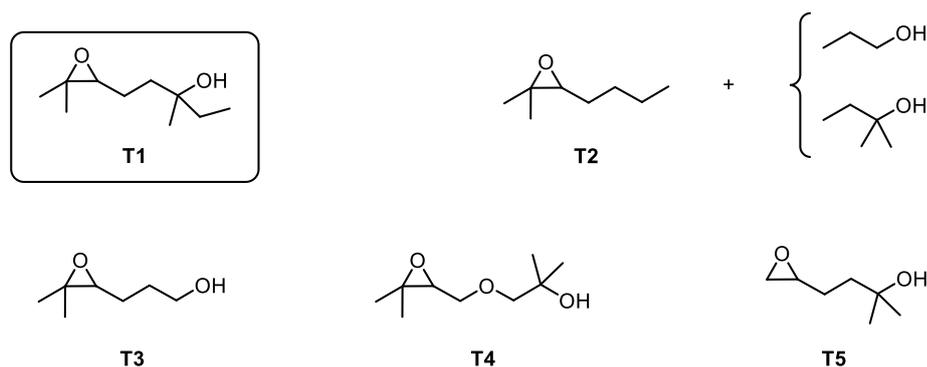


Figure III-3. Panel de substrats considérés pour l'ouverture d'époxyde intramoléculaire choisie comme réaction modèle dans ce projet d'organocatalyse modulable.

Le substrat époxyde **T1** fut choisi comme la cible de référence, puisqu'elle fut la plus simple à synthétiser et put être obtenue sans résidu de synthèse – hors une proportion variable de produit cyclisé, ce qui sera évoqué par la suite à nouveau. Avec **T1**, la cyclisation intramoléculaire pourrait être facilitée par un effet Thorpe Ingold. De plus, elle est quasi similaire à l'une des cibles testées par Rebek *et al.*^[375,376] en présence du cavitand **Cav** portant un groupement acide de Brønsted – cf. Figure III-2 *i*).

La cible **T3** contient quant à elle un groupement hydroxyle plus nucléophile que celui de **T1**, puisqu'il s'agit d'un époxyalcool primaire alors que **T1** était un époxyalcool tertiaire. Une telle conclusion peut être avancée par analogie avec les travaux menés par Mayr *et al.*^[382-387], en particulier en se basant sur l'étude menée quant à la réactivité d'alcools primaires et secondaires sur des ions benzhydrylium^[382]. La comparaison de ces résultats avec ceux obtenus en utilisant **T1**

III ÉTUDE COMPARATIVE DES ORGANOCATALYSEURS SYNTHÉTISÉS PAR CATALYSE DE L'OUVERTURE D'ÉPOXYDE INTRAMOLÉCULAIRE

aurait pu permettre de mesurer l'impact de la nucléophilie du groupement alcool sur la cinétique et la régiosélectivité de la réaction. Cette dernière a été testée par Rebek *et al.*^[375], ainsi que par Matile *et al.*^[377,378] sur leurs systèmes.

La cible **T4** présente un groupement hydroxyle plus distant du groupement oxirane – *via* un atome oxygène supplémentaire intégré dans la chaîne – que celui présent dans les autres substrats **T1**, **T3** et **T5** ; cela permet ainsi d'obtenir des hétérocycles à six ou à sept chaînons au cours de la réaction étudiée. Cette cible **T4** eût pu permettre de voir comment le système se comportât pour la formation d'hétérocycles de plus grande taille, et de comparer la régiosélectivité obtenue avec celle évaluée pour les autres substrats **T1**, **T3** et **T5**. Pour les substrats époxydes **T1**, **T3** et **T5**, la réaction donne accès à des hétérocycles oxygénés à cinq chaînons – de type tétrahydrofurane (THF) –, ou à six chaînons – de type tétrahydropyrane (THP).

Enfin, la cible **T5** présente un groupement hydroxyle dont la nucléophilie devrait être similaire à celle du groupement contenu dans **T1**. Cependant, le groupement oxirane est cette fois monosubstitué au lieu d'être trisubstitué, ce qui devrait avoir un impact sur son encombrement stérique et donc sa réactivité, ainsi que sur la régiosélectivité de la réaction.

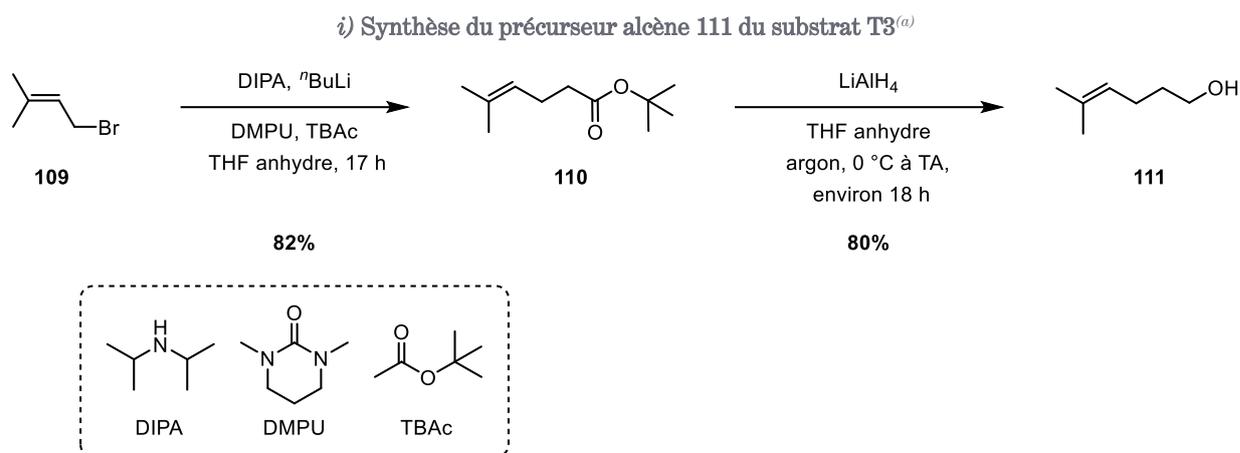
Un panel initial de cinq substrats époxydes – numérotés **T1**, **T2**, **T3**, **T4** et **T5** – a été considéré afin de pouvoir tester les six organocatalyseurs sur une réaction modèle (cf. Figure III-3) selon les critères suivants : nucléophilie du groupement hydroxyle, encombrement stérique du groupement oxirane, régiosélectivité de l'attaque nucléophile. Certains d'entre eux furent également utilisés par les deux systèmes supramoléculaires organocatalytiques reportés dans la littérature^[375-378] (présentés Figure III-2 p. 132).

1.2.2. Stratégies de synthèse des substrats époxydes

1.2.2.1. Obtention des alcènes précurseurs des substrats époxydes souhaités

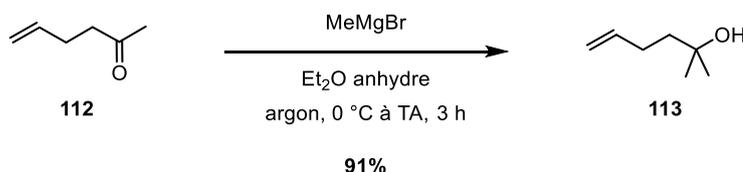
La synthèse des substrats époxydes **T1**, **T3**, **T4** et **T5** présente deux défis importants : la gestion de la haute volatilité des précurseurs alcène et des substrats souhaités, ainsi que l'obtention et la conservation de cibles comportant un groupement nucléophile et un autre électrophile, qui sont susceptibles de réagir en présence d'une trace de catalyseur acide ou basique. Intéressons-nous d'abord à l'obtention des précurseurs alcène des cibles. Pour les substrats époxydes **T1** et **T2**, les précurseurs alcène sont disponibles commercialement et ont été utilisés tels quels pour la réaction d'époxydation – abordée section III.1.2.2.2 p. 136.

Les précurseurs alcène ont été initialement préparés par M. Damien Jardel, qui a notamment développé avec la Prof. Brigitte Bibal une voie de synthèse de la cible **T4**, qui était le seul substrat dont la synthèse n'était pas reportée dans la littérature. Le précurseur alcène de cette dernière n'a néanmoins pas pu être dissocié d'un produit d'isomérisation, qui apparut au cours de sa synthèse – présent à hauteur de 12 mol %. N'ayant pas personnellement effectué cette synthèse, celle-ci n'est pas détaillée ici, d'autant que la réaction d'époxydation de ce précurseur conduisit à un mélange d'au moins quatre molécules non séparées.



(a) : Procédure de la première étape issue de ^[388,389] et de la seconde étape issue de ^[388,390] ; voir section IV.3.1.1.1 p. 241.

ii) Synthèse du précurseur alcène 113 du substrat T5^(b)



(b) : Procédure de cette étape issue de ^[391] ; voir section IV.3.1.1.2 p. 243.

Figure III-4. Schémas de synthèse des précurseurs alcène des cibles **T3** et **T5**.

La synthèse des substrats **T3** et **T5** – déjà reportée dans la littérature – fut à nouveau réalisée par nos soins à deux, voire trois reprises chacune (cf. Figure III-4). La synthèse de ces précurseurs alcène s'avéra robuste, avec une bonne reproductibilité des synthèses reportées. L'alcène **111**, précurseur de la cible **T3**, fut obtenu en deux étapes avec un rendement global de 66 % : l'ester **110**, obtenu par addition nucléophile de l'acétate de *tert*-butyle TBAC déprotoné sur le 1-bromo-3-méthyl-but-2-ène **109**, donne **111** après réduction par LiAlH_4 dans le tétrahydrofurane – cf. Figure III-4 *i*). L'alcène **113**, précurseur de **T5**, est obtenu quant à lui en une étape avec un rendement de 91 %, par addition nucléophile du bromure de méthylmagnésium sur la cétone **112** – cf. Figure III-4 *ii*).

III ÉTUDE COMPARATIVE DES ORGANOCATALYSEURS SYNTHÉTISÉS PAR CATALYSE DE L'OUVERTURE D'ÉPOXYDE INTRAMOLÉCULAIRE

De manière générale, la **volatilité de ces précurseurs alcène et des substrats finaux** rendait difficile l'obtention de produits purs sans trace de solvant. Ainsi, les valeurs de rendement indiquées ont tendance à légèrement sous-estimer la conversion effective des substrats en produits – biais occasionné par la perte de masse en composé, notamment lors des évaporations sous vide –, et à surestimer la quantité de produit obtenue *in fine* – à cause de la présence de solvant résiduel dans le produit isolé. Néanmoins, les données indiquées permettent d'apprécier que les procédures reportées sont efficaces et, dans le cas des présentes cibles **T3** et **T5** – contrairement à la cible **T4** –, qu'elles sont sélectives et permettent d'obtenir très majoritairement les produits désirés.

Cela ne fut par contre pas aussi simple pour l'époxydation de ces précurseurs alcène permettant d'aboutir aux substrats désirés, comme cela sera abordé dans la prochaine section.

1.2.2.2. Synthèse des époxyalcools sensibles en conditions acides à partir de leurs précurseurs alcène

L'époxydation d'oléfines est une réaction qui fut extensivement étudiée, comme le montrent les très nombreux travaux publiés pour ce sujet. Outre le classique acide *meta*-chloroperbenzoïque^[392] – *m*-CPBA – qui fonctionne bien pour des alcènes électroniquement enrichis et non sensibles à des conditions acides, d'autres oxydants ont été exploités, tels que les dioxiranes^[393] – notamment mis en jeu dans des réactions d'époxydation asymétriques telles que les époxydations de Shi^[394] –, ou encore le peroxyde d'hydrogène^[395]. Ce dernier est le plus souvent utilisé avec un catalyseur métallique à base de ruthénium^[396], de tungstène^[397] ou de molybdène^[398], l'espèce catalytiquement active réalisant l'époxydation étant alors un complexe peroxy^[399]. Des complexes de manganèse^[400] ont également été développés afin de réaliser des époxydations asymétriques.

Néanmoins, **les conditions employées par la plupart de ces systèmes sont des conditions acides** qui, si elles étaient appliquées à l'époxydation des alcènes **111**, **113** et **114** – précurseurs respectifs de **T3**, **T5** et **T1** – qui comportent un groupement nucléophile, engendreraient la formation d'un époxyde qui serait ouvert *in situ* par substitution nucléophile activée en milieu acide.

Trois méthodes furent dès lors envisagées pour contourner cette problématique et permettre d'obtenir les époxyalcools souhaités (cf. Figure III-5).

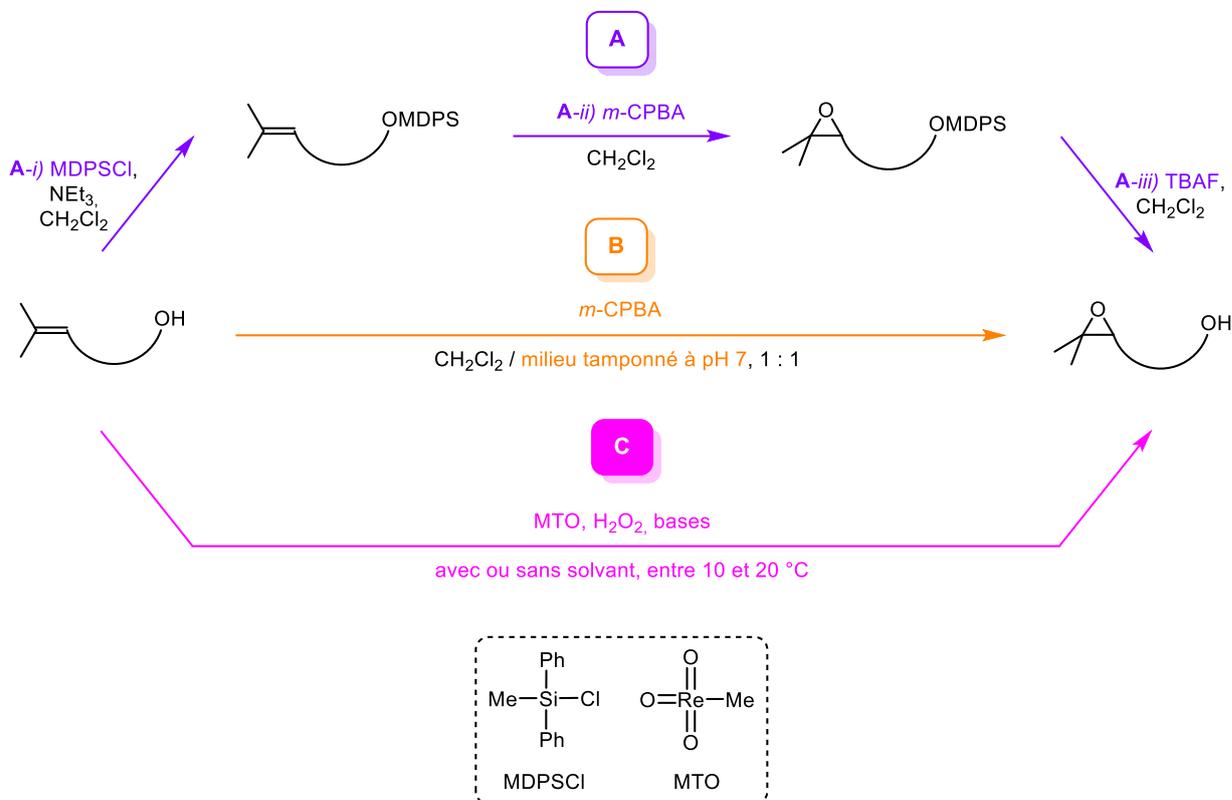


Figure III-5. Stratégies initialement envisagées afin d'obtenir les époxyalcools sensibles en milieu acide à partir de leurs précurseurs alcène.

La première consistait en une **protection du groupement hydroxyle du précurseur alcène, afin de pouvoir effectuer l'époxydation en l'absence de nucléophile** (stratégie A, Figure III-5). Le groupement hydroxyle put alors être protégé sous la forme d'un éther de silyle, en utilisant des réactifs tels que TMSCl – chlorure de triméthylsilyle – ou MDPSCI – chlorure de méthyldiphénylsilyle – en présence d'une amine tertiaire dans le dichlorométhane. L'époxydation fut ensuite effectuée en utilisant $m\text{-CPBA}$ dans des conditions classiques, puis la déprotection de l'éther de silyle obtenu avec une source d'anions fluorure, telle que le fluorure de tétra- n -butylammonium TBAF, permit d'aboutir au substrat d'intérêt.

Cette méthode ne permit néanmoins d'obtenir les substrats **T3** et **T5** qu'avec des rendements inférieurs à 10 % sur l'ensemble de ces trois étapes à partir de leurs précurseurs alcène respectifs. En effet, malgré le choix d'un groupement éther de silyle relativement volumineux tel que MDPS, une perte de masse assez importante fut constatée tout au long du processus, ce qui peut s'expliquer par la volatilité des intermédiaires. De plus, malgré les

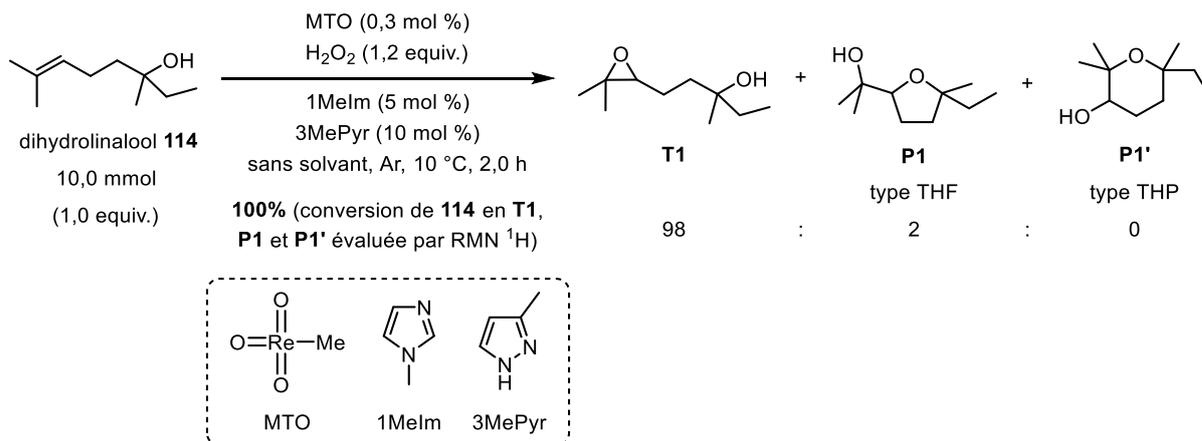
III ÉTUDE COMPARATIVE DES ORGANOCATALYSEURS SYNTHÉTISÉS PAR CATALYSE DE L'OUVERTURE D'ÉPOXYDE INTRAMOLÉCULAIRE

précautions prises lors de la purification des époxyalcools sur colonne à chromatographie (désactivation du gel de silice par de la triéthylamine, limitation du temps de passage du produit sur la silice), une partie du substrat se cyclisa sur la colonne. Cette étape de purification était néanmoins nécessaire, puisqu'il fut difficile d'enlever tous les sels formés lors de la déprotection finale de la cible uniquement avec des lavages aqueux de cette dernière. Cette stratégie put être implémentée pour la formation de **T1**, mais restait difficile à mener.

Nous dûmes donc trouver une autre méthode pour aboutir de manière plus facile et directe au produit souhaité. Ces conclusions nous étonnèrent néanmoins, puisque qu'une cible analogue à **T1**, ainsi que les deux substrats **T3** et **T5**, furent synthétisés *via* cette stratégie à partir des précurseurs alcène correspondants par Rebek *et al.*^[375], sans mentionner de problématique particulière quant à cette synthèse.

La seconde stratégie que nous envisageâmes consista à **utiliser les méthodes classiques d'époxydation (utilisant *m*-CPBA par exemple) en milieu tamponné, dans le but de réguler l'acidité du milieu réactionnel** (stratégie **B**, Figure III-5). De telles conditions furent notamment mises au point par Schreiber *et al.*^[401] pour l'époxydation d'un précurseur de produit naturel portant une double liaison trisubstituée située à proximité de deux groupements hydroxyle, en utilisant un milieu biphasique dichlorométhane / tampon phosphate à pH 7 dans un ratio 1 : 1. L'utilisation de cette stratégie pour la synthèse de **T1** fut infructueuse lors des essais préliminaires menés par Damien Jardel.

Des recherches bibliographiques approfondies me permirent de dénicher des **stratégies d'époxydation conçues spécifiquement pour les époxydes sensibles en milieu acide**. Parmi elles, une stratégie utilisant le **méthyltrioxorhénium** (MTO) comme catalyseur métallique, le **peroxyde d'hydrogène** comme oxydant et un **couple de bases azotées** pour réguler l'acidité du milieu retint mon attention (stratégie **C**, Figure III-5).^[402-404] Son apparente facilité d'utilisation, l'absence de purification par colonne à chromatographie suite au traitement du brut réactionnel et la possibilité de l'effectuer sans solvant nous paraissaient particulièrement attractives. La reproduction des conditions proposées^[403] pour l'époxydation du dihydrolinalool **114** conduisant directement à **T1** permit d'aboutir à une conversion totale de l'alcène **114**, en ne produisant que 2 % de produit cyclisé à cinq chaînons **P1** issu de l'ouverture d'époxyde de **T1** comme sous-produit (cf. Figure III-6).



(a) : Utilisation des conditions expérimentales issues de [408] ; voir section IV.3.1.2.1 p. 244.

Figure III-6. Époxydation du dihydrolinalool **114** catalysée par MTO en présence de peroxyde d'hydrogène,^(a) afin d'obtenir la cible **T1**^[402–404].

Cette méthode d'époxydation utilise le duo classique composé d'un catalyseur organométallique – ici à base de rhénium, le méthyltrioxorhénium (MTO) – et du peroxyde d'hydrogène, afin de former *in situ* un complexe peroxy catalytiquement actif. Le mécanisme réactionnel simplifié de cette méthode d'époxydation (cf. Figure III-7), décrit par Hermann *et al.*^[405,406], repose sur le complexe diperoxo **116**. Isolé et caractérisé suite à sa complexation avec du diglyme^[406] – di(2-méthoxyéthyl)éther –, ce complexe **116** est formé par addition de deux équivalents de peroxyde d'hydrogène à partir de MTO. Une fois mis en jeu pour l'époxydation d'un alcène, il peut être régénéré à partir de sa forme monoperoxo **115** en présence d'un excès de peroxyde d'hydrogène. L'intérêt de présenter ce mécanisme est, outre les renseignements qu'il apporte sur la nature de l'espèce réactive, de pouvoir discuter des propriétés spectrophotométriques particulières de **116**. En effet, ce complexe diperoxo est jaune en solution aqueuse ou organique^[406], permettant d'attester de la présence – ou de l'absence – de l'espèce catalytiquement active en solution par un simple contrôle visuel du milieu réactionnel. Cette coloration jaune vive a ainsi pu être observée au cours des époxydations menées dans ce projet avec ce système catalytique.

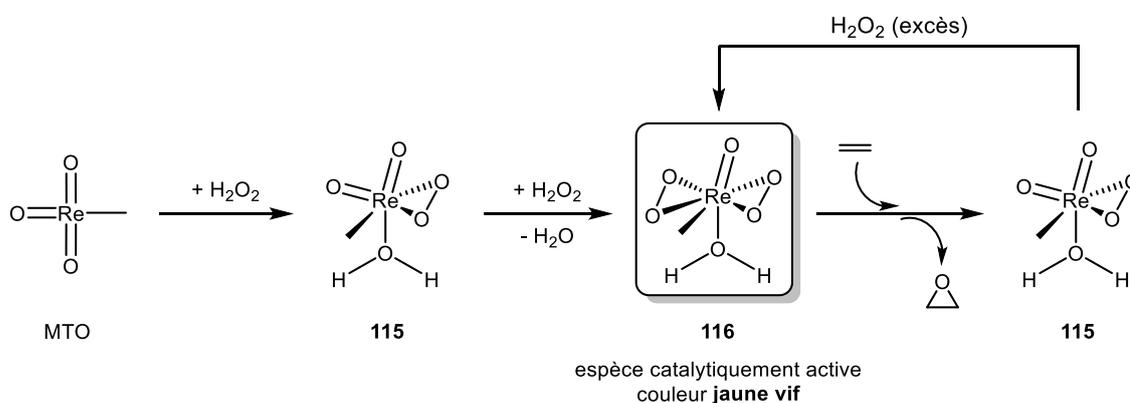


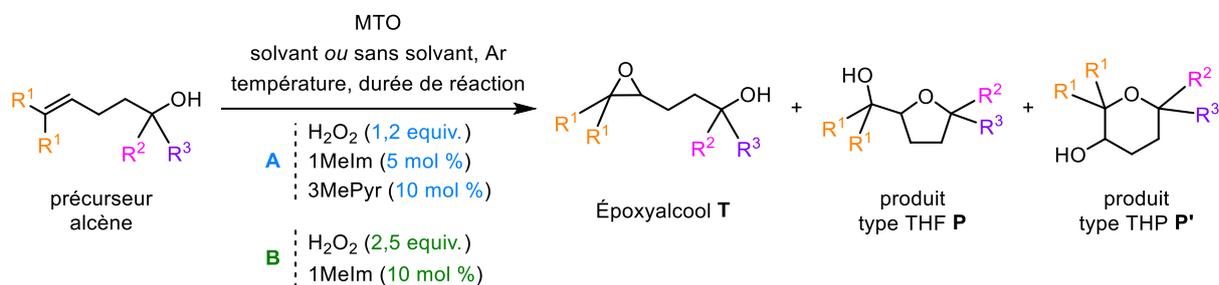
Figure III-7. Mécanisme réactionnel simplifié de l'époxydation d'oléfines catalysée par le méthyltrioxorhénium (MTO) en présence de peroxyde d'hydrogène.^[405,406]

III ÉTUDE COMPARATIVE DES ORGANOCATALYSEURS SYNTHÉTISÉS PAR CATALYSE DE L'OUVERTURE D'ÉPOXYDE INTRAMOLÉCULAIRE

L'apport de Yamazaki *et al.* [402-404] est d'avoir montré qu'en présence des bases 1-méthylimidazole (1MeIm) et 3-méthylpyrazole (3MePyr), l'époxydation catalysée par MTO en présence de peroxyde d'hydrogène pouvait être utilisée pour synthétiser des époxydes sensibles en milieu acide. Pour résumer, la 1-méthylimidazole ($pK_a = 7,3$) protège l'époxyde de son ouverture catalysée en milieu acide, en diminuant l'acidité de Lewis de MTO. La 3-méthylpyrazole ($pK_a = 3,3$), quant à elle, agit comme un catalyseur de transfert de phase, permettant le transport de l'espèce catalytiquement active **116** de la phase aqueuse vers la phase organique^[403]. La température du milieu réactionnel, la charge catalytique en MTO, la charge des deux bases ainsi que la durée de la réaction sont autant de paramètres-clés qui influencent le pourcentage de conversion du précurseur alcène, ainsi que la proportion d'époxyde susceptible d'être ouvert et de former des produits cyclisés.

Une fois cette méthode comprise théoriquement et la reproduction des conditions de la littérature vérifiée, elle a été appliquée à la synthèse des autres cibles (cf. Tableau III-1). Cette adaptation fut néanmoins difficile pour plusieurs raisons. La première consista en l'absence de suivi quantitatif des réactions d'époxydation que nous réalisâmes. En effet, Yamazaki *et al.* suivaient la conversion du précurseur alcène par analyse par chromatographie en phase gazeuse (GC), ce qui leur permettait de savoir exactement quand arrêter la réaction et quand l'époxyde formé commençait à s'ouvrir pour former les produits cyclisés. Faute de temps et compte tenu de l'effort important déjà investi pour la synthèse de ces cibles, un tel suivi n'a pas été mis en place pour notre étude ; seul un suivi qualitatif par CCM a été mené. La seconde difficulté fut la faible reproductibilité de ces essais. De façon *a priori* aléatoire, le jaune vif – signe de la présence de l'espèce active **116** – disparaissait parfois très rapidement, malgré les conditions anhydres sous argon employées – contrairement aux conditions sous air reportées dans la littérature^[403]. Enfin, la présence résiduelle des bases 1MeIm et 3MePyr dans les bruts réactionnels fut aussi problématique, surtout pour la cible **T3**. L'augmentation du nombre de lavages aqueux de la phase organique par rapport au protocole de la littérature permit de réduire cette quantité résiduelle, sans y parvenir totalement cependant.

Tableau III-1. Adaptation de la méthode d'époxydation catalysée par MTO en présence de peroxyde d'hydrogène^[402-404], à la synthèse des substrats souhaités à partir des précurseurs alcène correspondants

 i)^(a)


	Précurseur alcène	Substrat T	Produit type THF P	Produit type THP P'
Entrée 1 R ¹ = R ² = Me ; R ³ = Et	114	T1	P1	P1'
Entrée 2 R ¹ = Me ; R ² = R ³ = H	111	T3	P3	P3'
Entrée 3 R ¹ = H ; R ² = R ³ = Me	113	T5	P5	P5'

ii)

Entrée	Cible T à partir du précurseur alcène	Condi-tions	MTO (mol %)	Solvant	Tempéra-ture (°C)	Durée de réaction (h)	Conversion (%) ^(b)	Ratio T / P / P' ^(b)
1 ^(c)	T1 à partir de 114	A	0,3	— ^(d)	10	2,0	100	98 : 2 : 0
2a	T3 à partir de 111	A	0,3	CH ₂ Cl ₂	10	2,0	100	* ^(e)
2b		A	1,1	CH ₂ Cl ₂	10	2,2	100	* ^(e)
3a	T5 à partir de 113	A	0,6	Et ₂ O	5	2,5	0	/
3b		A	1,8	— ^(d)	5	18,0	70	81 : 19 : 0
3c		B ^(f)	1,5	CH ₂ Cl ₂	15	3,0	24	92 : 8 : 0
3d		B	1,5	CH ₂ Cl ₂	15	6,5	73	93 : 7 : 0
3e		B	1,5	CH ₂ Cl ₂	15	6,5	59	83 : 17 : 0
3f		B	1,5	CH ₂ Cl ₂	15	14,5	71	59 : 41 : 0
3g		B ^(g)	3,5	CH ₂ Cl ₂	15	14,5	89	72 : 28 : 0
3h		B	1,5	CH ₂ Cl ₂	15	16,3	46	76 : 24 : 0

(a) : Précurseur alcène (114, 111 ou 113 ; de 2,2 à 10,9 mmol, 1,0 equiv. ; échelle exacte précisée dans la partie expérimentale), méthyl(trioxo)rhénium(VII) MTO (de 0,3 à 3,5 mol %), H₂O₂ (35 % p / p ; 1,2 equiv. [cond. A] ou 2,5 equiv. [cond. B]), 1-méthylimidazole 1MeIm (5 mol % [cond. A] ou 10 mol % [cond. B]), 3-méthylpyrazole 3MePyr (10 mol % [cond. A] ou non introduite [cond. B]), solvant (concentration d'environ 1,7 M en précurseur alcène ; CH₂Cl₂ ou Et₂O) ou conditions sans solvant, sous argon, température du liquide réfrigérant passant dans la double-paroi du réacteur (de 5 °C à 15 °C), durée de réaction (de 2,0 à 18,0 h). [Protocole exp. : section IV.3.1.2 p. 244.]

(b) : Conversion du précurseur alcène en époxyalcool T et en produits cyclisés P et P', ainsi que ratio T / P / P' déterminés par analyse RMN ¹H du brut réactionnel.

(c) : Données de référence présentées dans la Figure III-6 p. 139.

(d) : Expérience réalisée sans solvant organique.

(e) : Impossibilité de déterminer le ratio T3 / P3 / P3' par analyse RMN ¹H.

(f) : 3MePy (5 mol %).

(g) : H₂O₂ (2,9 equiv.).

III ÉTUDE COMPARATIVE DES ORGANOCATALYSEURS SYNTHÉTISÉS PAR CATALYSE DE L'OUVERTURE D'ÉPOXYDE INTRAMOLÉCULAIRE

L'époxydation du précurseur alcène **111** pour obtenir le substrat **T3**, dont l'environnement chimique direct du groupement oxirane est similaire à celui du substrat **T1**, ne permit pas d'obtenir la cible souhaitée avec certitude (entrée 2, Tableau III-1). En reprenant les conditions établies pour l'époxydation du dihydrolinalool **114** (conditions **A** ; entrée 1, Tableau III-1) à l'époxydation de **111**, la conversion du précurseur alcène **111** fut totale (entrée 2a, Tableau III-1). Néanmoins, il fut difficile de déduire la composition du mélange obtenu en se basant sur le spectre RMN ¹H du brut réactionnel, la cible **T3** souhaitée ayant sûrement été obtenue en mélange.

Parmi les travaux de Yamazaki *et al.*^[402-404] publiés sur cette méthode d'époxydation, seuls deux exemples d'oléfines terminales ont été inclus dans le périmètre d'utilisation de la méthodologie, et aucune d'entre elles ne portait de groupement hydroxyle pouvant effectuer l'ouverture d'époxyde intramoléculaire. Cela semblait indiquer que cette méthode ne serait pas aisée à adapter pour l'époxydation de l'oléfine terminale **113**, ce que nous tentâmes tout de même afin d'espérer obtenir la cible **T5**. La reproduction des conditions utilisées pour l'époxydation de **114** (conditions **A** dans Et₂O) ne permirent pas de convertir le substrat **113** (voir entrée 3a du Tableau III-1). La réalisation de la réaction sans solvant, tout en augmentant la charge catalytique de MTO et en conservant les mêmes quantités de bases et de peroxyde d'hydrogène, permit d'avoir une conversion de l'alcène **113** de 70 %, avec environ 20 % de produit cyclisé **P5** à cinq chaînons (voir entrée 3b, Tableau III-1). Afin de tenter d'augmenter encore la conversion de l'oléfine engagée, une autre stratégie fut adoptée (conditions **B**) : la quantité de peroxyde d'hydrogène a été portée à 2,5 equiv. au lieu de 1,2 equiv. précédemment, et seule la 1-méthylimidazole a été introduite dans le but de limiter la cyclisation de l'époxyalcool formé (entrées 3c-h, Tableau III-1). Les meilleures conditions sans 3-méthylpyrazole furent obtenues en réalisant la réaction à 15 °C, avec 1,5 mol % de catalyseur MTO pendant 6,5 h, ce qui permit de convertir 73 % d'alcène **113** avec seulement 7 % de produit cyclisé **P5** parmi les produits de réaction (entrée 3d, Tableau III-1). Malgré certains essais encourageants, aucune des conditions réactionnelles testées ne permirent d'obtenir la cible **T5** souhaitée pure avec cette méthode.

En conclusion, trois principales méthodes pour l'obtention des époxydes sensibles en milieu acide à partir des précurseurs alcène ont été envisagées et mises en application (cf. Figure III-5 p. 137). Parmi elles, une méthode d'époxydation catalysée au méthyltrioxorhénium en présence de peroxyde d'hydrogène^[402-404] a été choisie, puisque ne nécessitant, en autres, qu'une étape de synthèse à partir des précurseurs alcène et aucune purification sur colonne à chromatographie. Bien que les conditions proposées dans la littérature purent être reproduites avec succès pour la synthèse de **T1** (cf. Figure III-6 p. 139), leur adaptation pour la synthèse de **T3** et de **T5** s'avéra beaucoup plus compliquée (cf. Tableau III-1 p. 141). Ainsi, ces deux époxyalcools ne purent pas être obtenus purs.

III.2. Étude comparative du comportement catalytique des organocatalyseurs par suivi cinétique de la réaction modèle

2.1. De la réalisation des expériences de catalyse à l'analyse et la validation des données présentées

2.1.1. Conditions réactionnelles de l'étude

La démarche expliquée ci-dessous a été appliquée à l'étude de l'ensemble des cibles testées – **T1**, **T3**, **T4** et **T5** – et fut élaborée dans un premier temps en mettant en jeu la cible principale **T1**, dont il est question ici.

L'**échelle** de la réaction et les conditions opératoires ont été choisies en prenant en compte plusieurs contraintes :

- Contraintes liées à l'utilisation de l'organocatalyseur : utilisation d'une quantité raisonnée de catalyseur par expérience, solubilité de ce dernier dans le milieu ;
- Contraintes analytiques liées à la spectroscopie RMN du proton, qui fut utilisée pour réaliser les suivis cinétiques de réaction : nécessité de pouvoir analyser avec précision les intégrations des signaux (rapport signal / bruit > 6).

La réaction fut donc menée en tube RMN, sur 58 μmol de **T1** – ce qui représente 10 mg d'époxyalcool.

Le **solvant deutéré** sélectionné pour effectuer la majorité de l'étude expérimentale fut le dichlorométhane deutéré, choix qui s'explique là encore par la prise en compte de plusieurs aspects. D'une part, les organocatalyseurs présentaient pour la plupart une bonne solubilité dans ce solvant – hormis **Cat-O**, qui fut le seul catalyseur avec lequel nous rencontrâmes des problèmes de solubilité lors de la montée en charge catalytique. D'autre part, il s'agit d'un solvant polaire non protique, qui ne contient également pas de fonction acceptrice ou donneuse de liaison hydrogène : il n'est donc *a priori* pas susceptible d'interférer avec les réseaux de liaisons hydrogène créés entre le substrat et l'organocatalyseur. Le chloroforme deutéré aurait pu être une alternative envisageable, aux propriétés similaires et, de surcroît, moins onéreuse que le dichlorométhane deutéré. Il s'avéra que l'organocatalyseur **Endo-S** était moins stable dans ce solvant que dans le dichlorométhane deutéré. Les endoperoxydes sont en effet sensibles à l'acidité et, bien que le chloroforme deutéré utilisé fut au préalable neutralisé par passage sur du carbonate de sodium, son instabilité dans ce solvant entraînait sa dégradation chimique, observée par spectroscopie RMN du proton et par un notable changement de couleur de la solution d'organocatalyseur, qui passait d'un jaune pâle à un rouge de plus en plus prononcé.

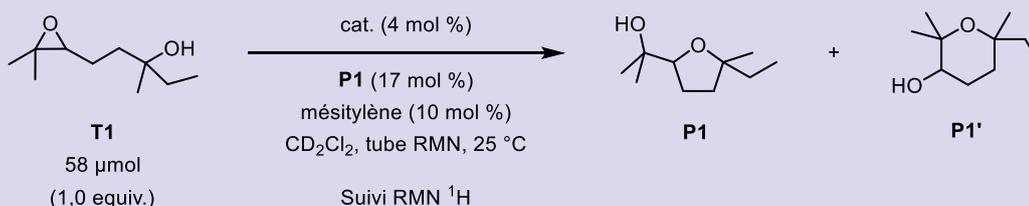
III

ÉTUDE COMPARATIVE DES ORGANOCATALYSEURS SYNTHÉTISÉS PAR CATALYSE DE L'OUVERTURE D'ÉPOXYDE INTRAMOLÉCULAIRE

Par ailleurs, afin d'éviter la présence d'eau dans milieu réactionnel, les solvants deutérés utilisés furent préalablement séchés sur tamis moléculaire (4 Å), puis passés sur un filtre à seringue en PTFE (polytétrafluoroéthylène), afin d'enlever tous les résidus solides de tamis qui eurent encore pu se trouver en solution. Il fut initialement envisagé de mener la réaction d'ouverture d'époxyde intramoléculaire en présence de tamis moléculaire, mais la réalisation des premières expériences en présence de ce dernier montra qu'il n'était pas innocent dans le déroulement de la réaction et nivelait l'efficacité des catalyseurs. Avec cette procédure de séchage et de filtration du solvant, les expériences témoins lancées sans organocatalyseur ne montrèrent plus de réaction non catalysée (*background reaction*), validant la méthodologie retenue.

Enfin, compte tenu de la volatilité des cibles et de la sensibilité de certains des catalyseurs, les réactions furent menées à **25 °C** dans une salle thermostatée.

Les conditions réactionnelles exploitées dans cette étude et permettant la comparaison des différents organocatalyseurs avec une charge catalytique de 4 mol % dans le dichlorométhane deutéré sont résumées ci-dessous :



Il s'agit d'une reproduction des conditions de l'étude comparative des organocatalyseurs présentée Figure III-8 p. 153 et qui sera la première étude montrée dans ce chapitre.

2.1.2. Choix de la charge en produit cyclisé **P1** à cinq chaînons initialement introduite dans le milieu réactionnel

Le schéma réactionnel concluant la section précédente sur les conditions réactionnelles de l'étude montre que deux autres entités moléculaires sont initialement présentes dans le milieu, en plus de l'époxyalcool **T1** et de l'organocatalyseur étudié : le mésitylène – dont le rôle sera explicité dans la section suivante –, ainsi que **P1**. Ce dernier est le produit cyclisé à cinq chaînons – de type THF – issu de l'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1**.

Comme évoqué dans la section III.1.2.2.2 p. 136 concernant l'époxydation des précurseurs alcène pour obtenir les époxyalcools sensibles en milieu acide, la méthode d'époxydation retenue – catalyse au méthyltrioxorhénium MTO en présence de peroxyde d'hydrogène – permet d'obtenir quasi quantitativement le substrat **T1** à partir du dihydrolinalool **114** (cf. Figure III-6 p. 139). Néanmoins, si la conversion du précurseur alcène **114** était complète à l'issue de la réaction, une

faible quantité de produit cyclisé **P1** était formée à partir de l'époxyalcool **T1** désiré au cours du processus. Dans le cas le plus favorable, seuls 2 % de la quantité d'époxyalcool **T1** formée se transformaient au cours de la réaction d'époxydation en produit **P1**. Compte de la faible reproductibilité de cette réaction, ce taux en produit **P1** dans un lot de substrat **T1** synthétisé avec cette méthode pouvait atteindre jusqu'à 12 %, voire 15 %. Aucune purification du brut réactionnel obtenu n'étant réalisée suite à l'époxydation, ce produit **P1** n'était pas séparé de l'époxyalcool **T1** et était donc *de facto* introduit dans le milieu réactionnel avec le substrat, sa quantité étant alors sujette au lot de substrat utilisé.

Dans l'optique de s'affranchir de cette variabilité et de pouvoir comparer des expériences dont l'époxyalcool pouvait provenir de différents lots, nous décidâmes d'une charge fixe de **P1** qui serait initialement présente dans chaque expérience d'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1**. La valeur de 17 mol % fut alors retenue et est celle présente sur la majorité des expériences d'organocatalyse réalisées – hormis celles dans lesquelles elle fut délibérément modifiée.

En pratique, la proportion de **P1** présente dans le lot d'époxyalcool **T1** utilisé était évaluée par spectroscopie RMN du proton la veille de la réalisation de l'expérience, permettant de déduire la quantité de produit **P1** pur – préparé au préalable à partir d'un lot de **T1** (voir section IV.3.1.3 p. 249) – à ajouter afin d'avoir la charge fixe en **P1** souhaitée initialement dans l'expérience menée.

Seul le cas de l'époxyalcool **T1** fut évoqué dans cette section et cette démarche d'ajout délibéré de produit cyclisé dans les expériences d'organocatalyse menées ne fut réalisée qu'avec ce substrat. En effet, les autres substrats **T3**, **T4** et **T5** n'ayant été obtenus qu'en mélange avec des proportions déjà importantes de produits cyclisés, les lots de substrats furent utilisés tels quels. Les résultats obtenus avec ces substrats étant par conséquent difficiles à analyser et à rationaliser, ils ne sont par conséquent pas présentés dans ce manuscrit de thèse.

2.1.3. Utilisation du mésitylène comme étalon interne pour les analyses par spectroscopie RMN du proton

La dernière entité moléculaire initialement présente dans le milieu réactionnel et dont le rôle n'a jusque lors pas été explicité est le mésitylène – le 1,3,5-triméthylbenzène –, qui fut utilisé ici comme **étalon interne pour les analyses RMN du proton**.

De nombreuses entités moléculaires peuvent faire office d'étalons interne^[407,408] afin d'effectuer de la spectroscopie RMN dite « quantitative »^[409-411], c'est-à-dire permettant de déterminer la quantité et / ou la proportion d'un constituant d'un mélange. Celui-ci doit néanmoins respecter de nombreuses contraintes : il doit être inerte dans les conditions réactionnelles, ne pas être à l'origine de signaux ayant les mêmes déplacements chimiques sur les spectres que ceux des réactifs et des produits, et ne pas être volatil – afin que sa quantité reste effectivement constante

III ÉTUDE COMPARATIVE DES ORGANOCATALYSEURS SYNTHÉTISÉS PAR CATALYSE DE L'OUVERTURE D'ÉPOXYDE INTRAMOLÉCULAIRE

au long du processus. Il est doit également être facile à peser ou à prélever et à introduire, dans le but de limiter au maximum d'éventuels décalages entre la quantité mesurée et la quantité effectivement introduite.

Dans le présent cas, le mésitylène est soluble dans le dichlorométhane et le chloroforme deutérés, et son spectre RMN du proton présente deux singulets – intégrant pour trois et neuf protons, le singulet des protons aromatiques étant relativement blindé et distinct des signaux des organocatalyseurs. C'est un liquide – qui peut donc être prélevé avec une microseringue –, dont la température d'ébullition est de 164,7 °C^[412]. La charge en mésitylène introduite dans les expériences d'organocatalyse a été fixée à 10 mol %, afin d'assurer une précision suffisante lors de l'intégration des signaux RMN. La réalisation d'expériences de contrôle a permis de montrer qu'il ne catalysait pas seul la réaction et aucune dégradation ne fut constatée lors des suivis cinétiques effectués. Quant à d'éventuelles interactions entre le mésitylène et les organocatalyseurs, des interactions $\pi - \pi$ pourraient par exemple se former entre les groupements 3,5-(CF₃)₂C₆H₃ des organocatalyseurs (électroniquement appauvris) et le mésitylène (quant à lui électroniquement enrichi). Aucune interaction de ce type n'a été mise en évidence par spectroscopie RMN du proton au cours des suivis cinétiques menés.

Le mésitylène – 1,3,5-triméthylbenzène – a également été introduit dans le milieu dès le début de la réaction comme étalon interne pour les analyses par spectroscopie RMN du proton. Sa haute température d'ébullition, sa capacité à rester inerte dans les conditions réactionnelles et à ne pas catalyser seul la réaction étudiée en firent un candidat de choix pour ce rôle.

2.1.4. Réalisation pratique des expériences d'organocatalyse par séries d'expériences

L'objectif premier a été de comparer les catalyseurs entre eux pour appréhender l'effet de la modulation sur l'activité catalytique du système. Ainsi, les expériences présentées dans ce chapitre ont été conçues et réalisées sous forme de séries d'expériences impliquant chacune – tant que faire se put – les six organocatalyseurs synthétisés pour ce projet : **Model-X**, **Cat-X** et **Endo-X** (X = O ou S). Une telle approche permettait de pouvoir effectuer de manière systématique une comparaison des catalyseurs entre eux, en plus des comparaisons pouvant être faites concernant un unique catalyseur entre séries.

Est appelée **série d'expériences** (*dataset*) tout ensemble de réactions d'ouverture d'époxyde réalisées à partir d'une même solution stock – contenant le substrat époxyalcool **T1**, le produit **P1** et l'étalon interne mésitylène dans le solvant deutéré sélectionné –, ou à partir de solutions stock de compositions les plus similaires possibles (lorsqu'un lancement simultané de toutes les expériences n'était pas possible).

À cette solution stock fut ensuite ajoutée une solution d'organocatalyseur dans ce même solvant, afin de réaliser la réaction d'ouverture d'époxyde à proprement parler – sauf dans le cas de la réaction non catalysée (*background reaction*), vérifiée avec une expérience témoin (*control experiment*) menée sans organocatalyseur. L'intérêt de cette stratégie était de **limiter le plus possible la présence de paramètres variables autres que celui étudié au sein d'une série**.

Le principal frein à cette méthodologie fut l'instabilité chimique d'**Endo-S** à l'état solide. Ce dernier fut donc préparé fraîchement et conservé en solution au congélateur ($-18\text{ }^{\circ}\text{C}$) sous argon, jusqu'à 18 h dans CD_2Cl_2 et jusqu'à trois jours dans THF- d_8 (voir section II.4.2 p. 125 et section IV.2.3.2 p. 234). Pour des raisons pratiques, les séries le concernant furent ainsi toujours lancées à part de celles impliquant les autres organocatalyseurs **Model-O**, **Model-S**, **Cat-O**, **Cat-S** et **Endo-O**. De plus, la quantité d'**Endo-S** ne pouvant donc pas être mesurée aussi précisément que celle des autres organocatalyseurs – pesés à l'état solide sur une microbalance –, elle s'avéra en pratique souvent légèrement différente de celle des autres composés, expliquant certaines divergences qui seront reportées dans les résultats présentés prochainement. Pour pallier en partie à cette problématique, des séries d'expériences mettant uniquement en jeu **Endo-S** furent réalisées dans l'optique de faciliter leur comparaison mutuelle : l'utilisation d'une solution d'**Endo-S** commune permettait en effet de fiabiliser la quantité d'organocatalyseur introduite. La charge en **Endo-S** précisément introduite dans chaque expérience fut systématiquement vérifiée par analyse RMN ^1H , en utilisant les signaux du mésitylène.

Les détails expérimentaux concernant le lancement des expériences d'organocatalyse par série, ainsi que le protocole expérimental des réactions d'ouverture d'époxyde intramoléculaire, sont donnés à partir de la p. 251 de la partie expérimentale (sections IV.3.2.1.1, IV.3.2.1.2 et IV.3.2.1.4).

La réaction d'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1** est utilisée ici afin de mettre en exergue les différences comportementales des systèmes lors de la catalyse. Par conséquent, les expériences furent lancées par séries (*datasets*), afin de limiter au maximum le nombre de paramètres divergents entre expériences.

Cette méthodologie n'a pas pu être appliquée avec **Endo-S**, dont les conditions de conservation particulières ne permettaient pas son utilisation simultanément avec les cinq autres organocatalyseurs du projet (**Model-O**, **Model-S**, **Cat-O**, **Cat-S** et **Endo-O**).

2.1.5. *Analyse des expériences réalisées et traitement des données cinétiques*

Le suivi de l'avancement des réactions a été réalisé par RMN ^1H , jusqu'à la conversion totale de l'époxyalcool engagé ou à une durée de réaction maximale de douze jours. Le proton sonde choisi pour **T1** était le proton situé au pied du groupement oxirane, qui donne un triplet à 2,68 ppm, tandis que celui choisi pour **P1** donnait un multiplet sortant entre 3,62 et 3,81 ppm dans le dichlorométhane deutéré. Les protons sonde choisis pour le mésitylène furent les protons aromatiques, formant un singulet à 6,82 ppm intégrant pour trois protons dans le dichlorométhane deutéré.

Le détail du traitement des expériences est donné section IV.3.2.1.6 p. 257. La particularité de la démarche effectuée ici vient du fait que la formule utilisée pour déterminer la conversion de **T1** en produits cyclisés **P1** et **P1'** dut être adaptée, afin de **tenir compte des quantités initiales des produits P1 et P1' présents au début de la réaction.**

Un ajustement des conversions obtenues directement à partir des ratios d'intégrales normalisées $\frac{I_{\text{T1}}}{I_{\text{P1}}}$, $\frac{I_{\text{P1}'}}{I_{\text{P1}}}$ et $\frac{I_{\text{T1}}}{I_{\text{P1}'}}$, qui furent notées $X_{\text{T1} \rightarrow \text{P1}}$ et $X_{\text{T1} \rightarrow \text{P1}'}$ pour désigner respectivement la conversion de **T1** en **P1** ou en **P1'** dans la partie expérimentale, s'avéra donc nécessaire. La réalité chimique du concept de conversion d'un substrat en produit impose en effet que sa valeur initiale soit nulle, ce qui n'était pas le cas en utilisant seulement les ratios d'intégrales normalisées susmentionnés.

Cette rectification s'appuya ainsi sur les ratios $a = \frac{n_{\text{P1},0}}{n_{\text{T1},0}}$ et $b = \frac{n_{\text{P1}',0}}{n_{\text{T1},0}}$, qui sont les charges initiales en produits **P1** et **P1'** – en prenant la cible **T1** comme référence. Ceux-ci purent être mesurés avec l'expérience de contrôle non catalysée (*background reaction*). Leur détermination ne fut effectuée qu'une seule fois par série d'expériences, puisqu'ils ne dépendent que de la composition initiale de la solution stock.

La prise en compte des ratios a et b dans le calcul des conversions aboutit aux conversions ajustées de **T1** en produit **P1** ou en produit **P1'** (respectivement notées $X_{\text{T1} \rightarrow \text{P1}}^{adj}$ et $X_{\text{T1} \rightarrow \text{P1}'}^{adj}$ dans la partie expérimentale), dont la somme fournit la conversion de **P1** en produits **P1** et **P1'** $X_{\text{T1} \rightarrow \text{P1}+\text{P1}'}^{adj}$.

C'est cette donnée qui est utilisée dans l'ensemble des graphes et tableaux de résultats présentés dans la suite de ce chapitre, puisqu'elle permet de rendre de la progression de la réaction d'ouverture d'époxyde.

Le détail du raisonnement résumé ci-dessus, ainsi que les formules mathématiques des conversions ajustées $X_{\text{T1} \rightarrow \text{P1}}^{adj}$ et $X_{\text{T1} \rightarrow \text{P1}'}^{adj}$, sont décrits dans la section IV.3.2.1.5 p. 254.

Compte tenu de la présence d'une quantité non négligeable en produits **P1** et **P1'** dans le milieu réactionnel dès le début de la réaction, la mesure de la conversion de **T1** en produits **P1** et **P1'** dut être rectifiée à l'aide des ratios initiaux de ces espèces dans le milieu réactionnel – ratios notés *a* et *b* en se référant respectivement à **P1** et **P1'**. Cela permit de se conformer à la réalité chimique du concept de conversion d'un substrat en produit(s).

C'est la conversion ajustée de **T1** en **P1** et **P1'** – notée $X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1} + \mathbf{P1'}}^{adj}$ dans la partie expérimentale – ainsi obtenue que nous utilisâmes pour le traitement des données cinétiques et exploitâmes dans la discussion des résultats proposée ci-après.

2.1.6. Contexte de mise en œuvre et de validation des expériences de catalyse

Une autre manière plus conventionnelle de procéder, plutôt que de s'appuyer sur ces ratios *a* et *b* pour ajuster la conversion du substrat en produit(s), eût été d'utiliser le mésitylène comme un « véritable » étalon interne, à partir duquel l'ensemble des quantités des entités moléculaires présentes dans le mélange auraient pu être déterminées.

Une telle approche a initialement été envisagée, mais elle n'a pas été adoptée. En effet, la quantité de mésitylène introduite dans chaque solution stock pour la réalisation des séries d'expériences était très faible : exactement de 3,2 µL – arrondi à 4,0 µL pour le prélèvement – pour un volume final de 1,0 mL de solution stock (permettant de réaliser trois expériences d'organocatalyse), ou de 8,0 µL pour 2,5 mL de cette même solution (permettant de réaliser huit expériences). Malgré les précautions prises, les charges en mésitylène effectives, c'est-à-dire mesurées par spectroscopie RMN du proton, oscillaient entre 8 mol % et 10 mol % par rapport à l'époxyalcool **T1**.

La quantité de substrat **T1** pur à introduire était, quant à elle, de 40,0 mg ou de $10,0 \times 10^1$ mg pour des solutions stock de volumes finaux respectifs de 1,0 mL ou de 2,5 mL. Cette dernière étant pesée à la microbalance et les quantités effectivement mesurées étant plus importantes que celles indiquées ci-dessus (compte de la présence de **P1** et de dichlorométhane résiduels), la précision du prélèvement était plus importante pour **T1** que pour le mésitylène. C'est cela qui a motivé le choix d'utiliser la formule de la conversion ajustée de **T1** en **P1** et **P1'** $X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1} + \mathbf{P1'}}^{adj}$ en s'appuyant sur les ratios *a* et *b*, plutôt que de déterminer les quantités des différentes entités moléculaires du mélange à partir du mésitylène – comme cela eût été fait avec un « véritable » étalon interne.

III

ÉTUDE COMPARATIVE DES ORGANOCATALYSEURS SYNTHÉTISÉS PAR CATALYSE DE L'OUVERTURE D'ÉPOXYDE INTRAMOLÉCULAIRE

Compte tenu de sa haute température d'ébullition, la quantité de mésitylène était par contre la plus prompte à rester constante durant toute la progression de la réaction, qui pouvait aller jusqu'à une dizaine de jours. Cela a motivé son utilisation pour mesurer d'éventuelles variations de la quantité totale en composés d'intérêt dans le milieu réactionnel, à savoir d'époxyalcool **T1** et de produits cyclisés **P1** et **P1'**. En effet, le raisonnement conduit jusque lors n'est valable que si la quantité totale en ces composés reste constante au cours du temps ; cette dernière pourrait varier si une partie de ces entités moléculaires venait à s'évaporer, ou si l'une d'elles était engagée dans une réaction secondaire, ce qui fausserait la conversion mesurée. **Le mésitylène servait donc à attester le maintien de la quantité totale de substrat T1 et de produits P1 et P1', condition *sine qua non* de la validité de la formule $X_{T1 \rightarrow P1+P1'}^{adj}$ utilisée pour caractériser la progression de la réaction.**

La réaction non catalysée (*background reaction*), inexistante dans les conditions réactionnelles à 25 °C, était également systématiquement vérifiée en menant une expérience témoin (*control experiment*) sans organocatalyseur pour chaque série d'expériences. Cela permettait aussi de s'assurer qu'aucun additif introduit fortuitement ne vint catalyser la réaction.

La validité de la formule de conversion ajustée de **T1** en **P1** et **P1'** $X_{T1 \rightarrow P1+P1'}^{adj}$ fut assurée pour chaque expérience en contrôlant la conservation de la quantité totale en molécules **T1**, **P1** et **P1'** tout au long de la progression de la réaction. Cela fut réalisé en utilisant le mésitylène comme signal de référence sur les spectres RMN.

La validité de chaque série d'expériences était quant à elle certifiée par la réaction non catalysée (*background reaction*), menée avec une expérience témoin (*control experiment*) sans organocatalyseur.

Ces vérifications ne permettent cependant pas d'assurer la représentativité du comportement catalytique observé lors d'une réaction donnée. Une telle représentativité ne peut être assurée que par la reproduction multiple des expériences réalisées. Cette problématique sera explicitement abordée dans les discussions ci-dessous.

Certaines contraintes ont limité le nombre d'expériences :

- La durée relativement longue de certaines des réactions – jusqu'à une dizaine de jours pour certaines –, rendant difficile le maintien de conditions identiques malgré le soin apporté ;
- La composition des cibles synthétisées, dont la dernière étape de réalisation – la fameuse époxydation – était difficilement reproductible, conduisant à des lots (*batch*) de compositions différentes, rendant l'appellation « expérience réalisée

dans des conditions similaires » plus adéquate que la sacro-sainte terminologie « reproduction d'expérience » dans notre cas ;

- Des contraintes techniques dues à l'important besoin en ressources RMN nécessaire pour analyser les séries d'expériences lancées.

La représentativité des comportements catalytiques présentés ci-dessous fut assurée par la reproduction d'une partie des expériences organocatalysées, ce qui sera discuté. Les choix effectués quant aux données présentées seront explicités, basés sur des critères rationnels que l'on énoncera.

Des problématiques provenant de la durée des suivis, de la composition des lots de cibles ou encore de contraintes techniques rencontrées pour analyser les expériences s'ajoutèrent à la complexité du système décrit et rendent l'ensemble perfectible sous certains aspects, malgré les efforts déployés.

2.2. Suivi cinétique de la réaction organocatalysée d'ouverture d'époxyde de l'époxyalcool T1 par analyse RMN ¹H

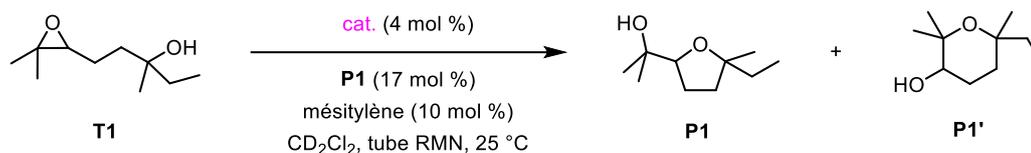
2.2.1. Comportement général des organocatalyseurs

La première étape de notre exploration consiste à comparer les comportements catalytiques des six organocatalytiseurs avec une même charge (cf. Figure III-8 page suivante).

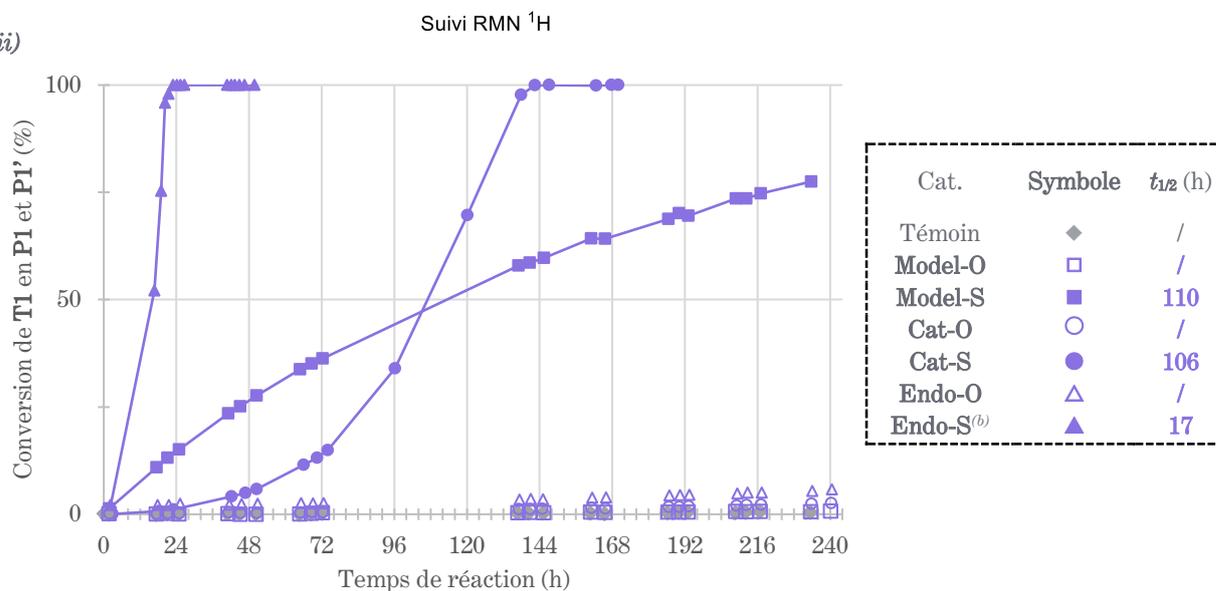
Un jeu de données représentatif a été sélectionné parmi trois jeux de données complets réalisés dans des conditions similaires, avec au moins deux expériences supplémentaires en plus de ces jeux réalisées pour chacun des organocatalyseurs **Cat-S** et **Endo-S**. Dans chacun des jeux – et cela fut systématiquement le cas pour toutes les expériences répétées dans le cadre de ces suivis cinétiques –, l'allure générale des courbes restait identique, même en présence de solvants résiduels tels que l'acétone ou l'acétate d'éthyle (présents à moins de 2 mol %). Les différences entre les séries s'observaient au niveau du temps de demi-réaction $t_{1/2}$ et du temps de réaction nécessaire pour atteindre une conversion complète de **T1** en **P1** et **P1'**, ou, lorsque celle-ci n'était pas complète, de la valeur de cette conversion à l'arrêt de la réaction. **La série montrée Figure III-8 présente les comportements catalytiques médians des systèmes observés, avec des expériences dans lesquelles aucune trace de solvant résiduel donneur ou accepteur de liaison hydrogène n'a été observée par spectroscopie RMN du proton.**

Le graphe présenté Figure III-8 *ii*) montre que certains des organocatalyseurs sont inactifs. Il s'agit de l'ensemble des organocatalyseurs dont les fragments catalytiques sont des fonctions amides : **Model-O**, **Cat-O** et **Endo-O**, qui sont repérés par des marques dont seuls les contours sont colorés – marques respectives \square , \circ et \triangle , Figure III-8 *ii*). Au bout d'environ 240 h de réaction, la conversion ajustée de **T1** en produits **P1** et **P1'** $X_{T1 \rightarrow P1+P1'}^{adj}$, atteint 6 % pour la réaction catalysée par **Endo-O**, et reste en dessous de 5 mol% pour celles catalysées par **Model-O** et par **Cat-O**.

Par contre, les organocatalyseurs thioamide **Model-S**, **Cat-S** et **Endo-S** ont une activité catalytique, comme cela pouvait être attendu avec des considérations théoriques. En effet, le soufre est moins électronégatif que l'oxygène – électronégativités respectives de 2,58 eV^{1/2} et de 3,44 eV^{1/2} sur l'échelle de Pauling^[413–415] – et est plus polarisable que ce dernier, rendant plus favorable la délocalisation électronique du double non-liant de l'azote vers le groupement thiocarbonyle que vers le groupement carbonyle.^[416] Ainsi, la densité électronique présente sur l'atome azote est plus diminuée dans un groupement thioamide que dans un groupement amide, exacerbant l'acidité du proton qui lui est lié et donc le caractère donneur de liaison hydrogène (ou accepteur d'électrons) de cette fonction thioamide *via* la paire d'atomes N—H. De plus, l'atome de soufre étant un mauvais accepteur de liaison hydrogène, les thioamides ne s'auto-associent pas, contrairement aux amides.

i)^(a)


ii)



(a) : **T1** (58 μmol , 1,0 equiv.), cat. (variation de la nature de l'organocatalyseur engagé ; 2,3 μmol , 4 mol %), **P1** (9,9 μmol , 17 mol %), mésitylène (5,8 μmol , 10 mol % ; étalon interne pour les analyses RMN ¹H), CD_2Cl_2 ($6,0 \times 10^2 \mu\text{L}$), tube RMN, agitation sur un shaker orbitalaire, 25 °C. [Protocole exp. : section IV.3.2.1.2 p. 251. ; cf. Figure IV-29 p. 262]

(b) : **Endo-S** (2,9 μmol , 5 mol %), **P1** (8,1 μmol , 14 mol %), pour l'expérience présentée ici.

Figure III-8. Étude de l'influence de la nature de l'organocatalyseur utilisé sur l'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1** organocatalysée avec une charge de 4 mol %.

Expérimentalement, les trois systèmes **Model-S**, **Cat-S** et **Endo-S** conduisent majoritairement au produit **P1**, avec un ratio **P1** / **P1'** oscillant entre 100 : 0 et 95 : 5 sur l'ensemble des jeux de données présentés dans ce chapitre III. Ce paramètre ne sera donc plus abordé dans la suite de la discussion des résultats expérimentaux, puisque quasi-constant pour toutes les réactions dont la conversion ajustée de **T1** en **P1** et **P1'** n'est pas nulle. Les valeurs exactes de ces ratios **P1** / **P1'** restent néanmoins disponibles dans la partie expérimentale (chapitre IV).

Cette régiosélectivité – obtention majoritaire de **P1** par rapport à **P1'** – est analogue à celle constatée par Rebek *et al.*^[375], qui catalysèrent l'ouverture d'époxyde intramoléculaire d'un substrat similaire à **T1** avec son cavitand **Cav** – présenté Figure III-2 i) p. 132 –, ou par Coxon *et al.*^[417], Jamison *et al.*^[418] ainsi que Matile *et al.*^[378] sur l'ouverture du l'analogue monométhylé de **T3** – substrat présenté Figure III-3 p. 133.

III

ÉTUDE COMPARATIVE DES ORGANOCATALYSEURS SYNTHÉTISÉS PAR CATALYSE DE L'OUVERTURE D'ÉPOXYDE INTRAMOLÉCULAIRE

Une telle conclusion était-elle prédictible, par exemple en se basant sur les règles de Baldwin^[419,420] ? Il s'avère que les cyclisations mettant en jeu des groupements oxiranes sont mal décrites par les règles de Baldwin, dont la nomenclature trouve déjà ses limites pour les nommer et les classer. Pour citer Baldwin^[419], « les règles pour les ouvertures de cycles à trois chaînons permettant la formation de structures cycliques semblent se situer entre celles régissant les systèmes trigonaux et celles régissant les systèmes tétraédriques, avec en général une préférence pour les modes *exo*. » (“*The rules for opening three-membered rings to form cyclic structures seem to lie between those for tetrahedral and trigonal systems, generally preferring exo-modes.*”^[419])

Comme indiqué sur la Figure III-9, leur notation diffère en effet selon si le groupement oxirane est considéré de manière analogue à un groupement alcène – avec deux carbones trigonaux notés *trig* –, ou non – avec deux carbones tétraédriques notés *tet*.^[381,421] Ainsi, la formation du produit **P1** de type tétrahydrofurane (THF) procède par une cyclisation dite *5-exo-tet* ou *5-exo-trig*, selon un état de transition *spiro*, alors que la formation du produit **P1'** de type tétrahydropyrane (THP) procède par une cyclisation dite *6-exo-tet* ou *6-endo-trig*, selon un état de transition *fusionné*.^[381,421]

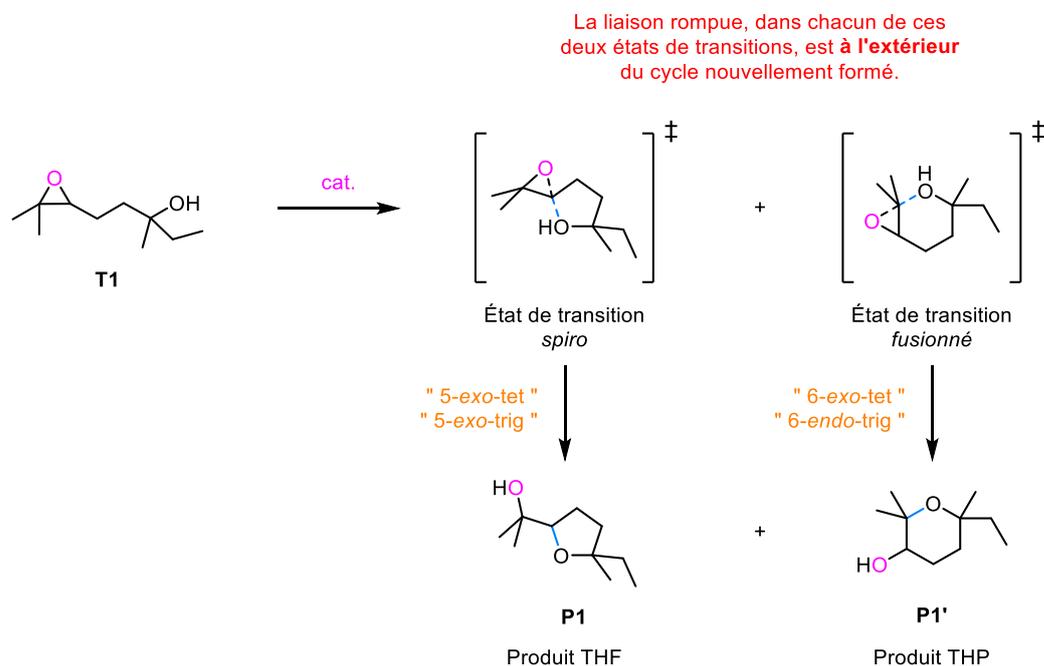


Figure III-9. Régiosélectivité de l'ouverture d'époxyde intramoléculaire du 6,7-époxy-octan-3-ol T1^[381,421].

Finalement, la formation du produit **P1'** n'entre pas en violation avec les règles de Baldwin^[419]. Elle semble cependant moins favorable que celle du produit **P1**, compte tenu des résultats expérimentaux énumérés ci-dessus, ainsi qu'une étude de modélisation moléculaire réalisée par Houk *et al.*^[422].

Néanmoins, la formation sélective de **P1'** par rapport à **P1** peut être favorisée, par exemple, en catalysant la réaction par un anticorps spécifique^[422,423] : ce dernier peut, par interaction avec le substrat, modifier l'écart énergétique entre les deux états de transition *spiro* et *fusionné*, ce qui altère *in fine* la régiosélectivité de la réaction. La nature des substituants du groupement oxirane a également un fort impact sur la régiosélectivité^[417,418,424] : l'utilisation de groupements éthène^[424] ou triméthylesilyle^[418], capables de stabiliser une charge positive adjacente, sont particulièrement utiles pour ce faire. Les résultats obtenus par Rebek *et al.*^[375] et par Matile *et al.*^[378], avec leurs systèmes catalytiques, démontrent par ailleurs cette sensibilité en jouant uniquement avec des substituants méthyle portés par le groupement oxirane : les deux équipes reportent l'obtention d'un mélange de régioisomères lors de l'ouverture d'époxyde de **T3**, alors que seul le produit à cinq chaînons est obtenu dans des conditions similaires avec l'analogue monométhylé de ce substrat.

Passons à présent à l'analyse cinétique des courbes présentées Figure III-8 page 153 : **deux types de comportements catalytiques pour cette réaction modèle** peuvent alors être repérés.

D'un côté, **Model-S** – marque ■, Figure III-8 *ii*) – présente un comportement cinétique dont l'allure évoque celle d'une réaction du premier ordre, dont la vitesse de réaction est proportionnelle à la concentration de l'un des réactifs (en l'occurrence ici de l'époxyalcool **T1**). Une telle observation corrobore le mécanisme réactionnel attendu pour cette réaction intramoléculaire, qui se déroule en deux actes élémentaires (cf. Figure III-10). La cyclisation intramoléculaire de type 5-*exo*-tet – étape *i*) – se réalise selon un mécanisme limite de type substitution nucléophile d'ordre 2 (abrégé SN₂), permis par l'activation électrophile de l'oxygène du groupement oxirane par liaison hydrogène avec **Model-S**. Cela conduit à un intermédiaire réactionnel composé d'un zwitterion précurseur de **P1** – noté **z-P1**, pour **zwitterion-P1** – complexé à l'organocatalyseur, en considérant qu'il n'y a pas d'échange de proton avec **Model-S**. Cette cyclisation est alors suivie d'une prototropie – étape *ii*) –, c'est-à-dire d'un échange de proton intramoléculaire permettant l'obtention du produit cyclisé **P1** majoritaire et la régénération de l'organocatalyseur **Model-S**. L'étape cinétiquement déterminante (ECD)^[7] est alors postulée comme étant le premier acte élémentaire – qui est unimoléculaire dans le présent cas –, d'où la loi cinétique du premier ordre observée.

III

ÉTUDE COMPARATIVE DES ORGANOCATALYSEURS SYNTHÉTISÉS PAR CATALYSE DE L'OUVERTURE D'ÉPOXYDE INTRAMOLÉCULAIRE

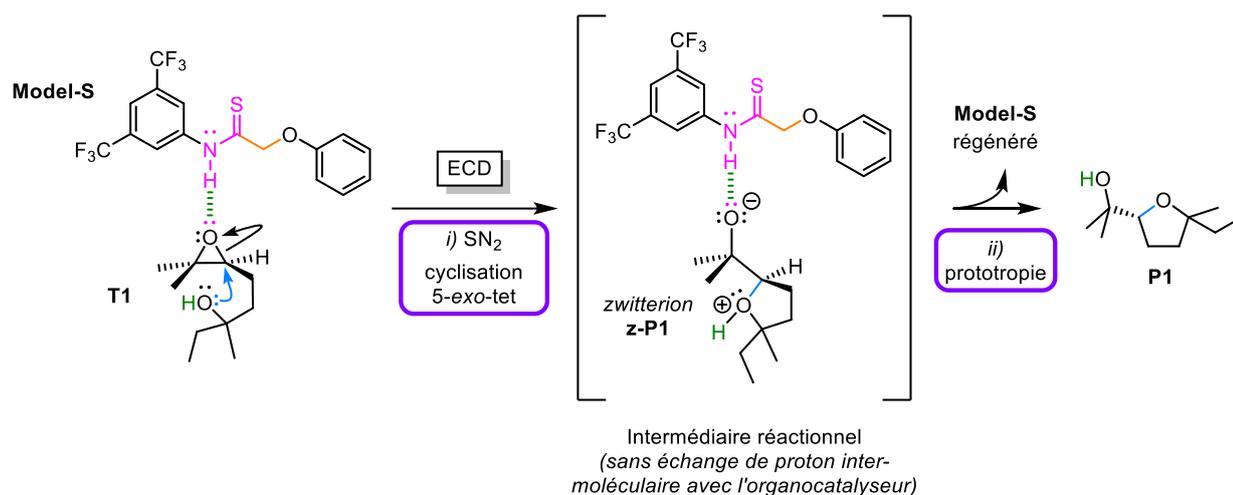


Figure III-10. Mécanisme réactionnel simplifié de l'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1** organocatalysée par **Model-S**, conçu sans considérer de transfert de proton intermoléculaire entre l'organocatalyseur et le zwitterion précurseur de **P1** (noté **z-P1**).

Une telle analyse cinétique fut donc réalisée : la démarche suivie est expliquée dans la partie expérimentale, au sein de la section IV.3.2.1.7 à partir de la page 258. Il en résulte que la réaction est effectivement du premier ordre lorsque catalysée par **Model-S** : le coefficient de détermination R^2 entre les données prédites et expérimentales est de 0,9995, montrant la pertinence de ce modèle pour rendre compte de la cinétique obtenue (cf. Figure IV-36 p. 269). Le coefficient de vitesse k obtenu à partir de l'équation de la loi de vitesse modélisée est de $6,28 \times 10^{-3} \text{ h}^{-1}$ et la demi-vie prédite de **T1** est égale à celle obtenue expérimentale, valant toutes deux 110 h. Indiquons à ce stade que les temps de demi-réaction de **T1** obtenus lorsque la réaction était catalysée par **Model-S** présentaient une certaine variabilité pour des expériences menées dans des conditions similaires. Cela suggère une sensibilité relativement importante de son activité catalytique vis-à-vis des conditions opératoires, ce sur quoi nous reviendrons.

D'un autre côté, un comportement catalytique différent fut observé avec **Cat-S** et **Endo-S** – marques respectives ● et ▲, Figure III-8 *ii*). L'allure des courbes cinétiques obtenues est similaire à celui de réactions autocatalytiques, dans lesquelles un composé chimique est capable de catalyser sa propre formation – pour donner une définition générale de l'autocatalyse^[425].

La signature cinétique de ce type de réactions est l'**autoamplification**, qui désigne l'accélération isotherme de la vitesse d'une réaction chimique par les produits de cette réaction^[426] : elle se manifeste dans certaines configurations par un profil sigmoïdal de l'évolution temporelle de la conversion du substrat en produits. Ces courbes sigmoïdales – dont la dénomination provient de leur forme rappelant un sigma majuscule (Σ) ou un celle d'un S – présentent un profil pouvant être fractionné en trois parties^[426] :

- Une première phase dite « de latence » ou « d'induction » (*lag phase*) ;
- Une seconde phase dite « exponentielle » (*exponential phase*) ;
- Enfin, une troisième phase dite « de saturation » (*saturation phase*), dans laquelle l'évolution temporelle de la conversion ralentit et redevient lente – de manière analogue à la phase de latence – suite à l'accélération fulgurante observée durant la phase exponentielle, s'approchant soit de la consommation complète du substrat, soit d'un palier de conversion maximale.

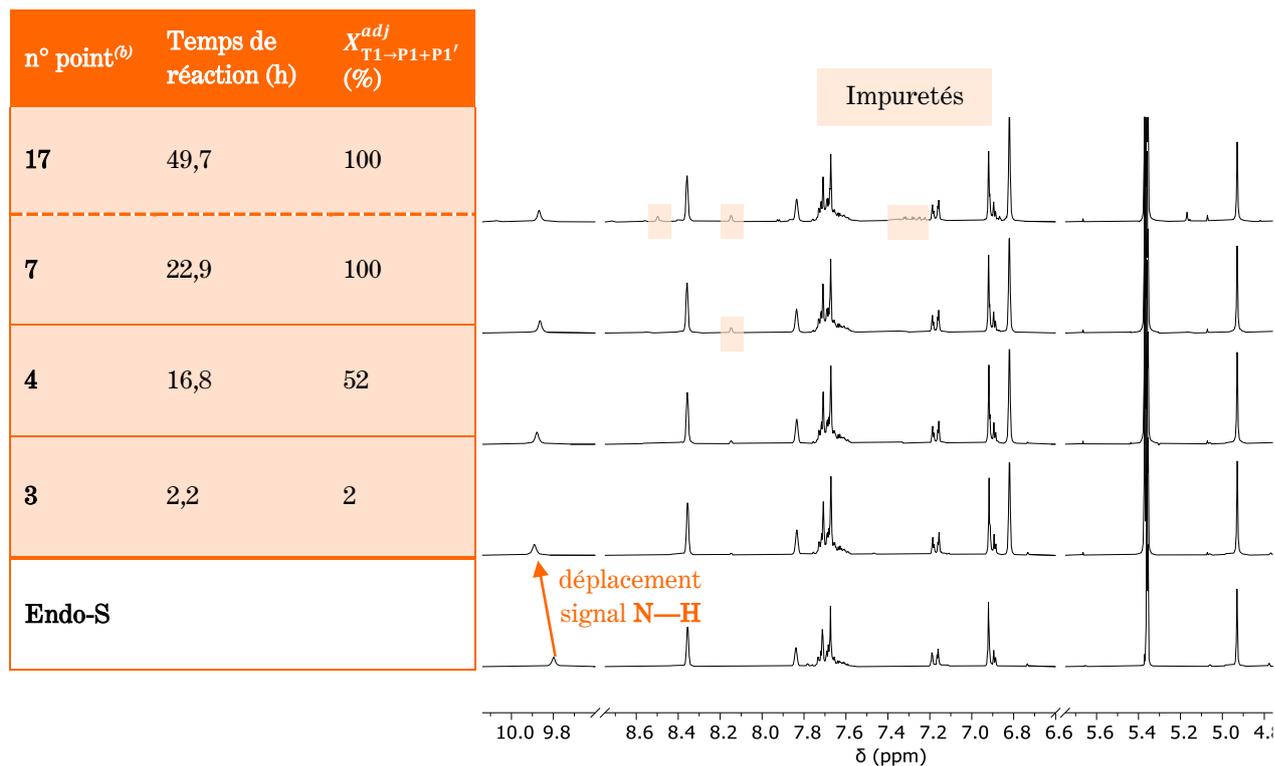
Une discussion plus approfondie sur le phénomène d'autocatalyse en lui-même, ainsi que sur la caractérisation de ce dernier dans le cas présent, sera apportée section III.2.2.4 p. 166. Il semble déjà intéressant de mentionner que la première hypothèse de travail formulée à la fin du chapitre I pour introduire le principe de fonctionnement des organocatalyseurs difonctionnels et l'impact de la modulation sur leur activité catalytique devient caduque avec ces observations (cf. Figure I-43 p. 86). En effet, cette hypothèse stipulait que la différence d'activité catalytique entre les organocatalyseurs à base anthracène (**Cat-X**) et endoperoxyde (**Endo-X**) était due au passage d'une simple activation du substrat par liaison hydrogène à une double activation. Cette hypothèse était alors appuyée par le changement de géométrie résultant de l'endoperoxydation, la forme concave des catalyseurs **Endo-X** permettant un rapprochement des groupements donneurs de liaison hydrogène, et donc une possible coopérativité entre ceux-ci. Cette hypothèse reviendrait néanmoins à ne faire intervenir, dans l'équation de réaction, qu'une seule molécule de substrat pour former un équivalent de produit cyclisé : la cinétique de réaction devrait donc être analogue à celle obtenue pour **Model-S**, à savoir une cinétique du premier ordre. Cela n'étant expérimentalement pas le cas, une autre hypothèse mécanistique devra être formulée. Cette dernière sera discutée plus loin (voir section III.2.2.5 p. 174), à la lumière de l'ensemble des études expérimentales.

Si le profil des courbes cinétiques des réactions catalysées par **Cat-S** et **Endo-S** est similaire – bien que la phase de latence soit peu visible pour **Endo-S** –, une différence importante d'activité catalytique est clairement visible entre eux : le temps de demi-réaction $t_{1/2}$ est divisé par six en passant de **Cat-S** à **Endo-S**, évalué respectivement à 106 h et à 17 h. Cette différence se traduit également sur la valeur du temps de réaction permettant d'atteindre la conversion complète de **T1** en produits **P1** et **P1'**, aussi divisé par six en passant de **Cat-S** (142,4 h) à **Endo-S** (22,9 h).

En ce qui concerne la répétabilité des expériences, celle-ci fut la meilleure avec **Endo-S**, puisque trois des expériences menées (sur un total de cinq) ont abouti à des données cinétiques similaires ($\pm 2,5$ h près), ce qui en fait le catalyseur le plus robuste. Pour **Cat-S**, des fluctuations parfois importantes sur les valeurs du temps de demi-réaction $t_{1/2}$ ou du temps de réaction relevé à la conversion complète du substrat ont été observées, comme pour **Model-S** précédemment.

Ces premiers résultats expérimentaux permettent de progresser vers la validation de la preuve de concept avancée, à savoir que l'oxygène singulet peut être utilisé comme stimulus chimique en catalyse modulable. La différence d'activité catalytique nette entre **Cat-S** et **Endo-S**, mis en jeu dans des conditions similaires et avec une charge catalytique quasi-identique, dépasse la variabilité expérimentale de ces essais et a pu être validée par plusieurs séries d'expériences : cette dernière est donc bien représentative d'une modification comportementale due à la modulation, et non une manifestation d'artefacts ou de biais.

Par ailleurs, la véracité de cette conclusion est corroborée par la stabilité d'**Endo-S** dans les conditions réactionnelles, qui a pu être évaluée par spectroscopie RMN du proton tout au long de la réaction (cf. Figure III-11). Ces extraits de spectres RMN montrent comment seuls les protons N—H sont affectés durant la durée effective de réaction (jusqu'à 22,9 h), durant laquelle **Endo-S** interagit avec le substrat **T1** pour permettre l'ouverture d'époxyde. La variation de déplacement chimique pour ceux-ci, entre les spectres du suivi et celui d'**Endo-S** seul, peut alors s'expliquer par l'existence de liaisons hydrogène impliquant ces protons dans le milieu réactionnel (flèche dans la Figure III-11). Ce n'est qu'une fois la réaction achevée que la dégradation du catalyseur devient visible (parties colorées), comme cela peut être observé sur le spectre n° 17 pris à 49,7 h – soit environ 27 h après la consommation complète de **T1**. Cette décomposition reste néanmoins limitée – la signature du composé souhaité reste bien visible –, mais s'accompagne d'un changement de couleur du milieu réactionnel, passant du jaune clair à un rouge de plus en plus foncé.



(a) [Conditionnelles réactionnelles] : **T1** (58 μmol , 1,0 equiv.), **Endo-S** (2,9 μmol , 5 mol %), **P1** (8,1 μmol , 14 mol %), mésitylène (5,8 μmol , 10 mol % ; étalon interne pour les analyses RMN ^1H), CD_2Cl_2 ($6,0 \times 10^2 \mu\text{L}$), tube RMN, agitation sur un shaker orbitalaire, 25 °C. Il s'agit de l'expérience dont l'évolution temporelle du suivi cinétique est donnée Figure III-8 p. 153 (marques \blacktriangle). [Protocole exp. : section IV.3.2.1.2 p. 251.]

(b) : Numéro du spectre RMN ^1H (CD_2Cl_2 , 300 MHz) extrait du suivi cinétique de la réaction organocatalysée, dont la gamme de déplacements chimiques δ (en ppm) permet d'observer l'ensemble des signaux relatifs à l'organocatalyseur **Endo-S**. Des coupes ont été réalisées sur les gammes de déplacement chimique δ 5,75 ppm – 6,60 ppm et 8,75 ppm – 9,60 ppm, dans lesquelles aucun signal n'apparaissait.

Figure III-11. Morceaux choisis des spectres RMN du proton issus du suivi cinétique de la réaction d'ouverture d'époxyde intramoléculeire de T1 organocatalysée par Endo-S (5 mol %) dans CD_2Cl_2 ^(a), afin d'observer l'évolution des signaux de l'organocatalyseur au cours de la réaction.

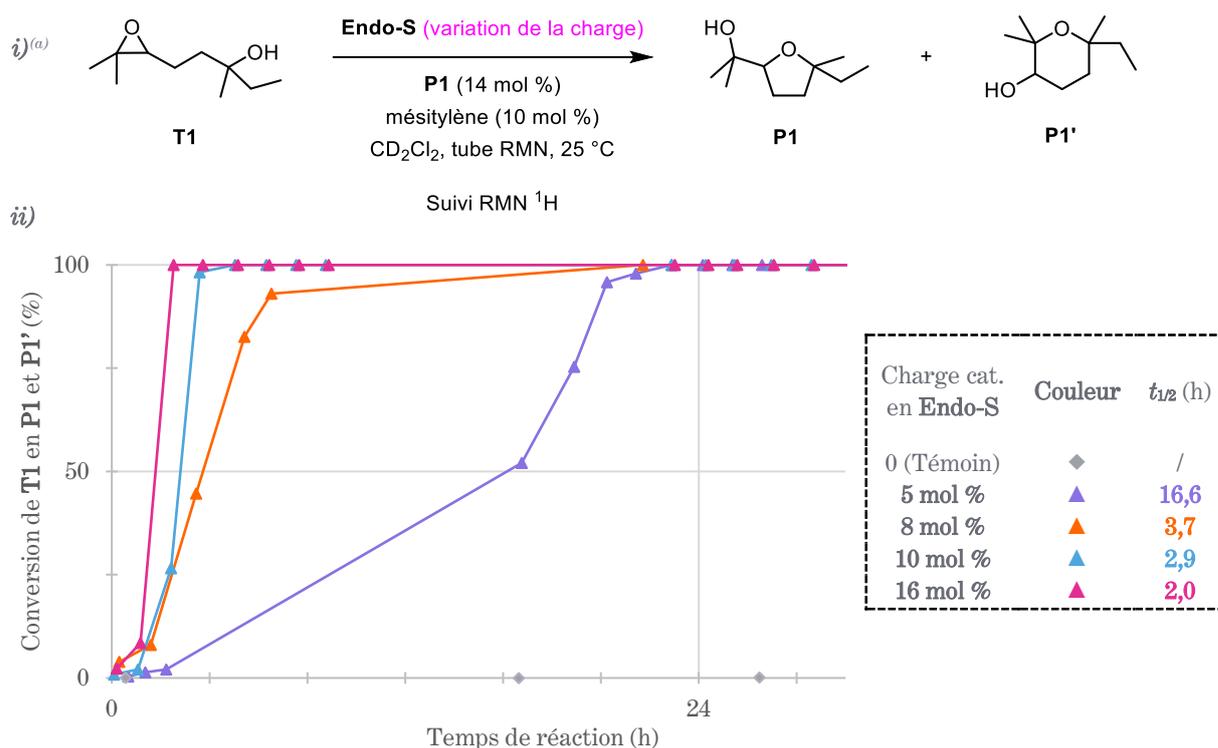
L'évaluation du comportement général des six organocatalyseurs avec une charge molaire de 4 mol % dans le dichlorométhane deutéré a d'abord permis de mettre en évidence l'absence de réactivité des systèmes portant les groupements amide (**Model-O**, **Cat-O** et **Endo-O**).

Pour ceux portant les groupements thioamide, la régiosélectivité de la réaction resta identique sur l'ensemble des séries d'expériences effectuées : le produit **P1** à cinq chaînons fut le produit majoritaire, avec un ratio **P1** / **P1'** oscillant entre 100 : 0 et 95 : 5.

Deux types de comportements catalytiques purent alors être distingués lors de l'analyse cinétique. Pour **Model-S**, la cinétique obtenue correspond à celle d'une réaction du premier ordre – comme attendu avec l'analyse mécanistique classique de la réaction –, alors que pour **Cat-S** et **Endo-S**, un profil sigmoïdal caractéristique d'un régime autocatalytique est constaté. Cela montre l'intérêt de l'architecture supramoléculaire développée, ainsi que son potentiel applicatif en catalyse. Les résultats expérimentaux appuient la preuve de concept avancée sur la possibilité d'exploiter l'oxygène singulet comme stimulus pour la catalyse modulable, **Endo-S** étant catalytiquement plus actif que **Cat-S**. **Endo-S** s'avère finalement être le catalyseur le plus robuste et le plus performant dans ces conditions expérimentales.

2.2.2. Effet de la charge catalytique

L'étude fut poursuivie en faisant varier la charge catalytique pour observer l'impact sur les comportements cinétiques observés. Nous nous focalisâmes sur l'organocatalyseur **Endo-S** : quatre charges catalytiques furent testées, allant de 5 mol % à 16 mol %, avec une charge initiale en produit **P1** fixée dans chacune des expériences à 14 mol %. Les suivis cinétiques de ces réactions d'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1** sont rassemblés Figure III-12 ci-dessous.



(a) : **T1** (58 μmol , 1,0 equiv.), **Endo-S** (variation de la charge catalytique ; de 2,9 à 9,3 μmol , de 5 à 16 mol %), **P1** (8,1 μmol , 14 mol %), mésitylène (5,8 μmol , 10 mol % ; étalon interne pour les analyses RMN ^1H), CD_2Cl_2 ($6,0 \times 10^2 \mu\text{L}$), tube RMN, agitation sur un shaker orbitaire, 25 °C. [Protocole exp. : section IV.3.2.1.2 p. 251. ; cf. Figure IV-31 p. 264]

Figure III-12. Étude de l'influence de la charge catalytique sur l'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1** catalysée par **Endo-S** (5, 8, 10 et 16 mol %).

L'ensemble des quatre courbes présentent un profil sigmoïdal, avec une phase d'induction (*lag phase*) d'autant plus réduite que la charge catalytique croît. L'augmentation de la charge catalytique de 5 mol % à 8 mol % permet d'observer la variation la plus impressionnante du temps de demi-réaction $t_{1/2}$: il passe en effet de 16,6 h à moins de 3,7 h et est donc divisé d'un facteur quatre (marques respectives ▲ et ▲, Figure III-12). Ce temps de demi-réaction $t_{1/2}$ est abaissé à 2 h avec une charge catalytique de 16 mol % (cf. marques ▲, Figure III-12). Dans ces essais, l'organocatalyseur **Endo-S** reste stable dans les conditions réactionnelles tant qu'il catalyse effectivement l'ouverture d'époxyde de **T1**. Une fois la conversion du substrat complète, la

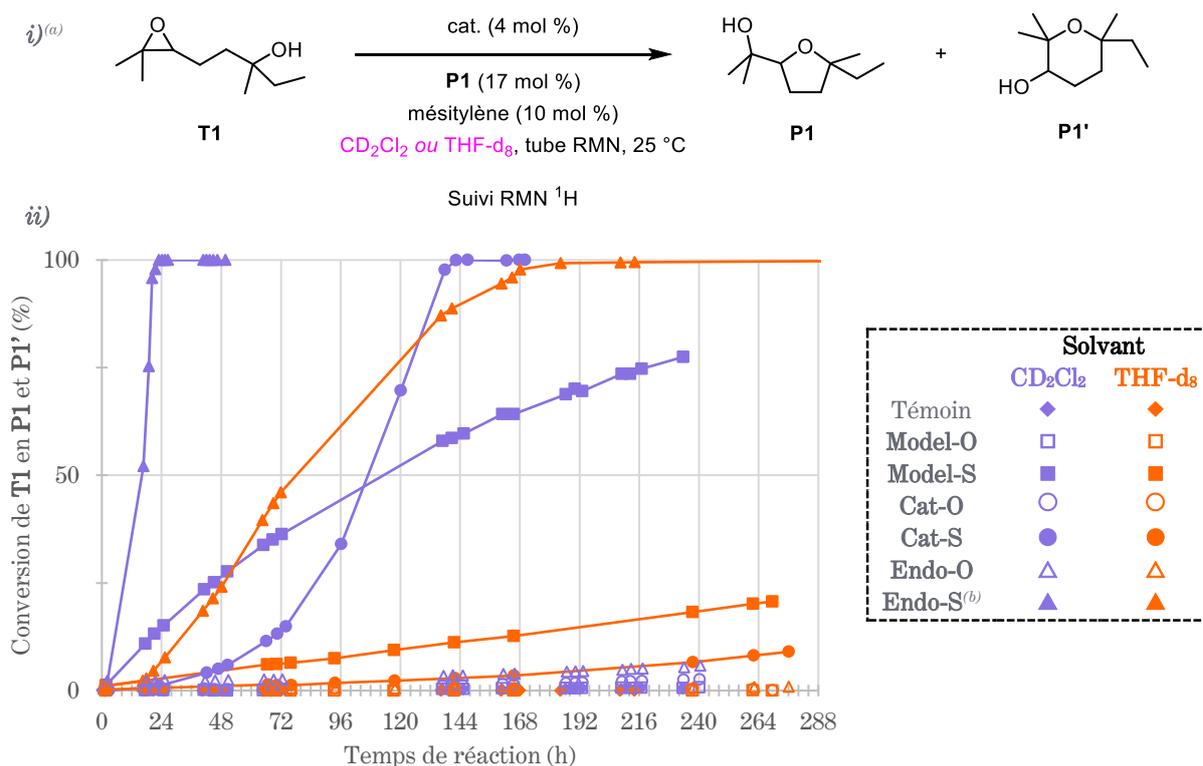
III ÉTUDE COMPARATIVE DES ORGANOCATALYSEURS SYNTHÉTISÉS PAR CATALYSE DE L'OUVERTURE D'ÉPOXYDE INTRAMOLÉCULAIRE

dégradation du catalyseur est visible et mène, avec une charge de 16 mol %, à la disparition du composé en 7,7 h – la conversion complète du substrat arrivant dans ce dernier cas en 2,5 h.

L'augmentation de la charge en organocatalyseur **Endo-S** dans la réaction modèle choisie s'est traduite par une diminution du temps de demi-réaction $t_{1/2}$, sans que l'allure générale des suivis cinétique ne s'en trouve modifiée. Malgré la sensibilité du composé constatée lors de sa synthèse, **Endo-S** est stable dans les conditions réactionnelles et ne se décompose pas durant la conversion effective de **T1** en **P1** et **P1'**.

2.2.3. Influence du solvant sur la catalyse à liaison hydrogène

Avant de discuter du processus autocatalytique observé avec les organocatalyseurs **Cat-S** et **Endo-S**, une étude en solvant a été menée en réalisant la réaction modèle d'ouverture d'époxyde intramolécule de **T1** dans le tétrahydrofurane deutéré, dans l'optique de comparer les comportements obtenus avec ceux observés précédemment dans le dichlorométhane deutéré. Cette série d'expériences n'a été effectuée que deux fois. L'utilisation du tétrahydrofurane deutéré comme solvant devrait rendre les cinétiques des réactions organocatalysées beaucoup plus lentes (dans des conditions autrement similaires). En effet, compte tenu son caractère donneur de liaison hydrogène et de son omniprésence dans le milieu, le réseau de liaisons hydrogène intermoléculaires qu'il peut former avec les molécules d'organocatalyseurs présentes dans le milieu devraient rendre ces dernières beaucoup moins disponibles pour interagir avec les substrats.



(a) : **T1** (58 μmol, 1,0 equiv.), cat. (2,3 μmol, 4 mol %), **P1** (9,9 μmol, 17 mol %), mésitylène (5,8 μmol, 10 mol % ; étalon interne pour les analyses RMN ¹H), CD₂Cl₂ ou THF-d₈ (6,0 × 10² μL), tube RMN, agitation sur un shaker orbitaire, 25 °C. {Protocole exp. : section IV.3.2.1.2 p. 251 ; courbes violettes (série CD₂Cl₂), cf. Figure IV-29 p. 262 ; courbes orange (série THF-d₈), cf. Figure IV-32 p. 265}

(b) : **Endo-S** (2,9 μmol, 5 mol %), **P1** (8,1 μmol, 14 mol %), pour les deux expériences reportées pour cet organocatalyseur.

Figure III-13. Étude de l'influence du solvant de réaction (CD₂Cl₂ ou THF-d₈) sur l'ouverture d'époxyde intramolécule de T1 catalysée par les six organocatalyseurs conçus dans ce projet avec une charge de 4 mol %.

III ÉTUDE COMPARATIVE DES ORGANOCATALYSEURS SYNTHÉTISÉS PAR CATALYSE DE L'OUVERTURE D'ÉPOXYDE INTRAMOLÉCULAIRE

La Figure III-13 permet de comparer cet effet sur la cinétique de la réaction, les deux séries d'expériences présentées sur le graphe ne différant que par le solvant de réaction utilisé (série dans CD_2Cl_2 en violet, série dans THF- d_8 en orange). L'allure des cinétiques des réactions organocatalysées dans THF- d_8 par les catalyseurs portant les groupements amide – **Model-O**, **Cat-O** et **Endo-O** – montrent que la conversion ajustée de **T1** en produits cyclisés **P1** et **P1'** n'évolue pas au cours des douze jours de suivi, comme observé dans le solvant CD_2Cl_2 (marques respectives \square , \circ et \triangle , Figure III-13). Cette observation traduit leur incapacité à catalyser la réaction modèle choisie dans les conditions réactionnelles testées.

Les conclusions sont objectivement plus intéressantes concernant les systèmes portant des groupements thioamide : **Model-S**, **Cat-S** et **Endo-S**.

La réactivité de **Model-S** et de **Cat-S** semble inhibée dans THF- d_8 par rapport à celle observée dans CD_2Cl_2 : la conversion ajustée de **T1** en produits cyclisés **P1** et **P1'** $X_{\text{T1} \rightarrow \text{P1} + \text{P1}'}^{adj}$ atteinte après environ 262 h de réaction est respectivement de 20 % et de 8 % pour **Model-S** et pour **Cat-S**, alors qu'une telle conversion fut atteinte en respectivement moins de 20 h et moins de 66 h de réaction dans CD_2Cl_2 . Pour les expériences organocatalysées par **Cat-S**, le profil sigmoïdal de la cinétique associée à la réaction menée dans CD_2Cl_2 a laissé place à un profil rectiligne à faible conversion (sans rupture de pente visible) pour celle associée à la cyclisation réalisée dans THF- d_8 (marques respectives \bullet et \bullet , Figure III-13). Un profil rectiligne est également observé pour la cyclisation catalysée par **Model-S** dans THF- d_8 , au lieu du profil signature de la loi cinétique du premier ordre dans CD_2Cl_2 (marques respectives \blacksquare et \blacksquare , Figure III-13). Remarquons enfin qu'en l'absence de phase exponentielle pour **Cat-S**, ce dernier reste dans THF- d_8 catalytiquement moins actif que **Model-S** sur l'ensemble du temps de réaction étudié.

La robustesse d'**Endo-S** et sa capacité à catalyser efficacement cette réaction d'ouverture d'époxyde intramoléculaire sont à nouveau observées, bien que ses performances dans THF- d_8 soient amoindries par rapport à celles montrées dans CD_2Cl_2 (marques respectives \blacktriangle et \blacktriangle , Figure III-13). Il s'agit du seul des six organocatalyseurs étudiés qui a permis une conversion totale de **T1** en produits cyclisés **P1** et **P1'** dans les douze jours de suivi de la réaction : elle fut atteinte en 184,4 h dans THF- d_8 , alors qu'elle fut atteinte en seulement 22,9 h dans CD_2Cl_2 – soit en environ huit fois moins de temps dans ce dernier. Le temps de demi-réaction $t_{1/2}$ est quant à lui multiplié par un facteur 4,6 avec le changement de solvant, passant de 16,6 h dans CD_2Cl_2 à 76,8 h dans THF- d_8 . La courbe semble néanmoins conserver un profil sigmoïdal dans THF- d_8 comme dans CD_2Cl_2 , avec une courte période de latence – entre 0 h et 20 h environ – avant une phase exponentielle – de 20 h jusqu'à 160 h environ – présentant une pente moins raide que celle observée dans CD_2Cl_2 . Ces éléments de description qualitatifs semblent indiquer qu'*a priori* le régime de cinétique reste identique dans les deux solvants et qu'un processus autocatalysé est également à l'œuvre dans THF- d_8 avec **Endo-S**. Cela souligne de manière encore plus flagrante la

différence d'activité catalytique apportée par la modulation du cœur anthracène sur le fonctionnement de l'organocatalyseur et l'intérêt de l'oxygène singulet comme stimulus d'intérêt pour la catalyse modulable.

En conclusion, la réalisation de la réaction modèle d'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1** dans un solvant donneur de liaison hydrogène – le tétrahydrofurane deutéré – permet de montrer comment ce dernier perturbe l'activité catalytique des systèmes conçus dans ce projet. Si les organocatalyseurs portant les groupements amide – **Model-O**, **Cat-O** et **Endo-O** – restent inactifs dans THF- d_8 comme dans CD_2Cl_2 , **Cat-S** et **Model-S** sont inhibés dans THF- d_8 contrairement à l'intéressante activité catalytique démontrée dans CD_2Cl_2 . Chimiquement stable, **Endo-S** reste le catalyseur le plus efficace dans THF- d_8 comme dans CD_2Cl_2 , puisqu'il fut le seul organocatalyseur qui parvint à convertir totalement le substrat sur une durée de douze jours dans le solvant donneur de liaison hydrogène.

Finalement, cette série d'expériences nous amène à prendre conscience de l'importance du réseau de liaisons hydrogène intermoléculaires qui s'établit entre les organocatalyseurs et le substrat, ainsi que de l'intérêt de la modulation apportée par l'oxygène singulet sur ce système à base diphénylanthracène. Des comportements drastiquement différents furent en effet obtenus ici entre **Cat-S** et **Endo-S** dans ces conditions réactionnelles employant THF- d_8 , malgré le caractère lent de la catalyse observée.

III ÉTUDE COMPARATIVE DES ORGANOCATALYSEURS SYNTHÉTISÉS PAR CATALYSE DE L'OUVERTURE D'ÉPOXYDE INTRAMOLÉCULAIRE

2.2.4. Mise en évidence de l'autoinduction du produit cyclisé **P1** sur la réaction organocatalysée

Il est temps de se pencher sur le comportement catalytique particulier de **Cat-S** (marques ●, Figure III-8 p. 153) et d'**Endo-S** (marques ▲, Figure III-8 p. 153 ; Figure III-12 p. 161 ; marques ▲, Figure III-13 p. 163) observé lors de l'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1**. En effet, le profil sigmoïdal des courbes de cinétique obtenues a été interprété comme étant la signature d'un processus autocatalytique (voir p. 157).

Afin de pouvoir correctement décrire ce processus et d'en proposer une interprétation mécanistique, qui sera étayée par des calculs de modélisation moléculaire, une étude spécifique a été menée.

2.2.4.1. Apport bibliographique concernant les différents processus traduisant l'influence positive de la formation du produit sur la cinétique de réaction : autocatalyse, autoamplification et autoinduction

Lente *et al.* distinguent cinq différents types de cas dans lesquels la vitesse de réaction peut momentanément augmenter au cours du temps, *de facto* lorsque la concentration du produit de réaction ou de l'un des produits de réaction augmente.^[427] Une telle situation se traduit parfois, sur l'évolution temporelle de la cinétique de réaction, par la présence d'une phase d'induction suivie d'une phase exponentielle, comme observé dans ce projet avec **Cat-S** et **Endo-S**. Parmi ces types de cas se trouvent les réactions oscillantes (*clock reaction*), dans lesquelles un nouveau produit apparaît un certain temps après le mélange des réactifs, ou encore les explosions thermiques, pour lesquelles la chaleur dégagée par une réaction exothermique permet l'augmentation de la température en conditions adiabatiques et donc du coefficient de vitesse pendant une certaine période. Ces deux possibilités ne correspondent pas au cas de la réaction organocatalysée ici décrite, de même que celles d'un mécanisme mettant en jeu des réactions consécutives, ou des réactions en chaînes ramifiées (*branching chain reaction*). Cette introduction permet ainsi de comprendre ce qui nous a guidé vers l'hypothèse d'un **processus autocatalytique** pour expliquer le profil de courbe cinétique observé, qui est en effet le cinquième cas de figure possible.

La terminologie même de processus autocatalytique recouvre une large variété de configurations. La description générale de l'autocatalyse comme processus chimique dans lequel un produit catalyse sa propre formation peut être résumée par l'Équation III-1, proposée par Plasson *et al.*^[425].

$$\frac{dc_i}{dt} = k(C) \times c_i^n + f(C) ; k > 0 ; n > 0 ; |k| \gg |f|$$

Équation III-1

Dans cette Équation III-1, \mathbf{C} désigne le vecteur de l'ensemble des concentrations c_k des espèces présentes dans le milieu réactionnel. Une autocatalyse pour le composé j existe lorsque les conditions de l'Équation III-1 sont remplies pour ce dernier : $k(\mathbf{C}) \times c_j^n$ décrit alors le processus catalytique en lui-même, alors que $f(\mathbf{C})$ est la somme des contributions des autres espèces. L'autocatalyse pour le composé j est dite effective lorsque le terme $k(\mathbf{C}) \times c_j^n$ est prépondérant pendant un certain temps devant $f(\mathbf{C})$.

Le cas le plus simple d'autocatalyse est l'autocatalyse dite « par gabarit » (*templated autocatalysis*) illustrée par Équation III-1, présentant l'autocatalyse d'un produit \mathbf{C} formé à partir de deux réactifs \mathbf{A} et de \mathbf{B} .



Équation III-2

Les systèmes réalisant ce type d'autocatalyse sont dits **autoréplicatifs** (*self-replicating*) – cf. Figure III-14 ci-dessous. La formation autocatalysée de \mathbf{C} (passant par les étapes *ii*), *iii*) et *iv*) de la Figure III-14) est alors plus rapide que sa formation non-autocatalysée (passant par l'étape *i*) de la Figure III-14).

Cette formation autocatalysée débute par la formation d'un complexe ternaire $[\mathbf{A} \cdot \mathbf{B} \cdot \mathbf{C}]$ – représentée par l'étape *ii*) –, qui permet alors à la réaction rappelée Équation III-2 de se produire, aboutissant au complexe binaire $[\mathbf{C} \cdot \mathbf{C}]$ à l'issue de l'étape *iii*). La dissociation de ce complexe conduit à deux produits \mathbf{C} libres – étape *iv*) –, pouvant à nouveau former des complexes ternaires, etc.

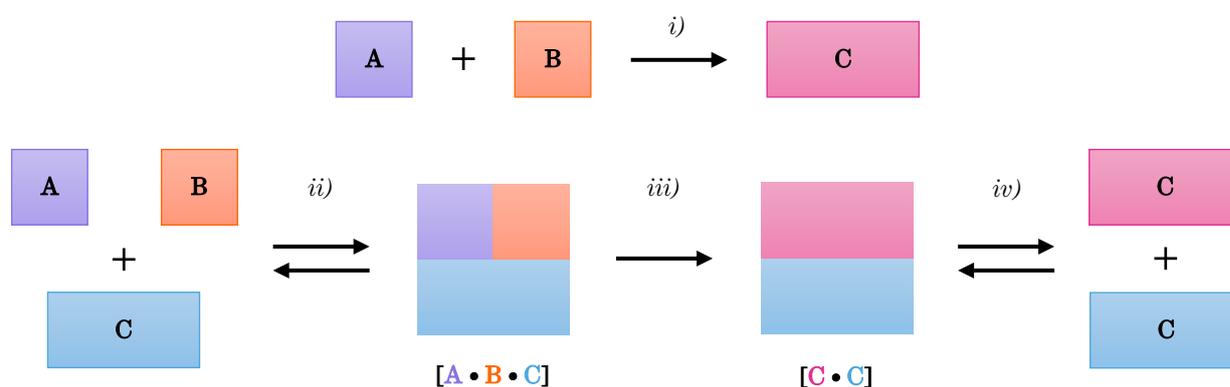


Figure III-14. Représentation schématique d'un système autoréplicatif (*self-replicating system*), pour lequel le produit \mathbf{C} issu de la réaction de deux entités moléculaires \mathbf{A} et \mathbf{B} catalyse sa propre synthèse par la formation d'un complexe ternaire $[\mathbf{A} \cdot \mathbf{B} \cdot \mathbf{C}]$.

III ÉTUDE COMPARATIVE DES ORGANOCATALYSEURS SYNTHÉTISÉS PAR CATALYSE DE L'OUVERTURE D'ÉPOXYDE INTRAMOLÉCULAIRE

Des systèmes artificiels ont été conçus sur ce modèle par Kiedrowski *et al.*^[428] ou encore par Rebek *et al.*^[429], pour citer tout d'abord les travaux pionniers. Le système proposé par ce dernier permet la formation d'un complexe ternaire de type [A • B • C] par association de fragments imide avec des récepteurs d'adénine, par double formation de liaisons hydrogène – cf. appariements de Watson-Crick ou de Hoogsten présentés Figure I-6 p. 24. Cet assemblage supramoléculaire facilite ainsi la réaction de couplage entre A (aminoadénosine 2) et B (ester analogue à 3), aboutissant à la formation de C (cf. Figure I-4 *iii*) p. 23, qui présente une réaction de couplage analogue à celle décrite ici et qui donne la structure des composés 2 et 3 susmentionnés). D'autres exemples suivent^[430], appliquant notamment ce phénomène en chimie dynamique combinatoire (*dynamic combinatorial chemistry*)^[431], afin de montrer comment l'autoréplication peut favoriser la formation de certains produits au sein d'un mélange, ou encore en organocatalyse^[432], en utilisant le composé autorépliatif comme organocatalyseur d'autres réactions. De tels processus autocatalytiques dits « par gabarit » sont donc issus du domaine de la chimie cyclique^[433] et peuvent également s'effectuer « en réseaux »^[425,434]. Une telle approche fut utilisée dans le cadre de réplifications réciproques de récepteurs^[435], ou encore en catalyse – avec des applications en chimie click^[436] par exemple.

Néanmoins, **de tels processus autocatalytiques ne font pas intervenir d'autre catalyseur que le produit lui-même.** Or, comme cela a été montré avec différentes séries d'expériences dans ce projet, la conversion ajustée de T1 en P1 et P1' $X_{T1 \rightarrow P1+P1'}^{adj}$ des réactions non catalysées menées avec les expériences témoin n'évoluait pas, même en présence de produit P1 (14 mol % à 36 mol % ; cf. Figure IV-35 p. 268 pour la série réalisée avec une charge en P1 de 36 mol %). Ainsi, **le processus autocatalytique observé dans ce projet de thèse ne se rapproche pas de cette autocatalyse dite « par gabarit » (*templated autocatalysis*) ou « en réseau ».**

Le regain d'intérêt porté au domaine de l'autocatalyse provient également de son hypothétique implication dans l'origine de la vie et dans la formation des premières molécules organiques, notamment pour expliquer l'homochiralité^[437-439] des sucres – toujours de série D – et des acides aminés – toujours de série L. En effet, « [l'] autoinduction énantiosélective » – selon l'expression consacrée introduite par Wynberg en 1989^[440] –, autrement appelée autoamplification asymétrique^[441,442], désigne l'effet engendré par un produit de réaction chiral sur l'énantiosélectivité de la réaction qui le génère – ou qui provoque *in fine* sa génération, dans le cas de réactions interconnectées au sein d'un réseau. Le premier système artificiel d'intérêt exploitant ce concept est la réaction de Soai^[443], dans laquelle des 1-(3-pyridyl)alcanols énantio-purs issus de l'alkylation de pyridine-3-carbaldéhydes par le diisopropylzinc catalysent leur propre formation, la valeur de l'excès énantiomérique en faveur de l'énantiomère introduit initialement ne faisant que croître au cours du temps. Ce concept a été repris avec d'autres systèmes organométalliques^[444-446] et fut également utilisé dans le domaine de l'organocatalyse^[447-450]. Ces

systèmes se différencient de ceux présentés au début de cette section, dans le sens où ils mettent le plus souvent en jeu un second catalyseur avec lequel s'associe le produit formé – que ce soit par la formation d'un assemblage supramoléculaire ou de manière covalente. Cette description les rapproche, de ce point de vue, du système constitué de **T1**, **P1** des organocatalyseurs **Cat-S** ou **Endo-S**, bien que l'effet du produit dans notre présent cas ne concerne pas l'énantiosélectivité du produit formé, mais plus plutôt la cinétique de sa formation.

De manière générale, **de tels processus autocatalysés nécessitant un autre catalyseur que le produit**, afin de permettre la conversion du substrat et de rendre visible le rôle du produit dans le déroulement de la réaction, **sont dits autoinduits**. Cette autoinduction peut être asymétrique – comme nous venons de l'évoquer –, mais peut également n'impacter que la cinétique de la réaction. C'est le cas par exemple d'une élimination de Kemp – réaction du benzisoxazole avec une base pour donner du 2-cyanophénolate – catalysée dans une cage de coordination cationique, pour laquelle le substrat piégé dans la cage réagit avec le phénolate formé au cours du temps.^[451] Ainsi, l'augmentation de la quantité de base facilite la réaction, qui se produit alors de plus en plus vite, avant que ce soit la concentration en substrat qui ne vienne limiter la vitesse de l'élimination.

Notre système se situerait donc dans le cas de tels systèmes dits autoinduits, pour lesquels c'est la synergie entre l'action du catalyseur et du produit qui explique la cinétique obtenue ; tous sont nécessaires ensemble – mais pas forcément lors du même acte élémentaire –, afin que la signature cinétique de l'autoamplification puisse être observée. C'est également le cas du système proposé par Matile *et al.*^[377,378] évoqué précédemment, qui permet de catalyser des ouvertures d'époxyde intramoléculaires avec un système supramoléculaire jouant sur des interactions de type π – anion – exemple du catalyseur **NDI** présenté Figure III-2 *ii*) p. 132.

Le domaine de l'autocatalyse regroupe de manière générale l'ensemble des processus dans lesquels le produit catalyse sa propre formation. Il peut être l'unique espèce catalytiquement active – comme dans le cas des systèmes autoréplicatifs (*self-replicative systems*) –, ou peut travailler de concert avec une autre espèce catalytique, de manière synergique – au sein de la même étape élémentaire ou non. Dans ce second cas, le phénomène d'autoinduction peut affecter l'énantiosélectivité de la réaction et / ou sa cinétique. C'est un tel processus autoinduit qui est *a priori* à l'œuvre pour l'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1** organocatalysée par **Cat-S** ou **Endo-S**, réalisée en présence du produit cyclisé **P1** à cinq chaînons dans le dichlorométhane deutéré.

III ÉTUDE COMPARATIVE DES ORGANOCATALYSEURS SYNTHÉTISÉS PAR CATALYSE DE L'OUVERTURE D'ÉPOXYDE INTRAMOLÉCULAIRE

2.2.4.2. Variation de la quantité de **P1** introduite

L'observation de ce comportement autocatalytique nous a conduit à réfléchir aux expériences qui pourraient être mises en place pour, d'une part, vérifier que le produit cyclisé à cinq chaînons **P1** est bien le produit impliqué dans ce processus, et d'autre part, que seules les réactions organocatalysées par **Cat-S** et par **Endo-S** étaient les seules concernées par ce phénomène.

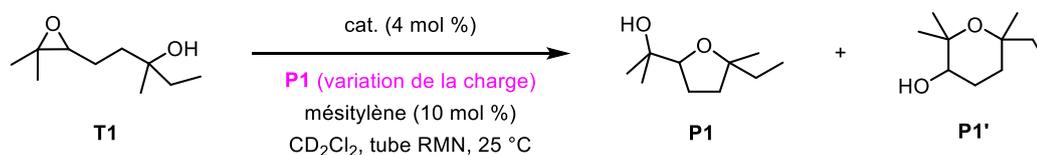
Une telle conclusion avait déjà été obtenue par Matile *et al.*^[378] à propos de l'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T3** catalysée par **NDI** (cf. Figure III-2 p. 132), qui s'avérait autoinduite par **P3**. L'étude qu'il conçut pour démontrer ce phénomène d'autocatalyse se basa, dans un premier temps, sur l'analyse de l'évolution de la cinétique de réaction en fonction de la charge initiale en **P3**, puis, dans un second temps, sur la détermination des coefficients de vitesse permettant de modéliser la cinétique de la réaction autocatalysée (cf. sections 3.2 et 3.3 pp. S12 – S14, et figures S9 et S10 pp. S22 – S23 dans le *Supporting Information* de^[378]).

Ainsi, des séries de réactions d'ouverture d'époxyde de **T1** mettant en jeu l'ensemble des six organocatalyseurs – avec une charge de 4 mol % –, avec une charge initiale en produit **P1** allant de 17 mol % à 36 mol %, furent réalisées (cf. Tableau III-2 p. 171).

Pour rappel, l'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1** ne se déroule pas sans organocatalyseur, et ce même lorsque la charge initiale en produit **P1** est de 36 mol % (entrées 1, Tableau III-2). Ensuite, pour les catalyseurs portant des groupements amide – **Model-O**, **Cat-O** et **Endo-O** –, l'augmentation de charge en **P1** (27 mol % et 36 mol %) ne permit pas d'observer une accélération de la cinétique de réaction, avec des conversions : < 1 % pour **Model-O** (entrées 1, Tableau III-2), environ 7 % à 10 % pour **Cat-O** et **Endo-O** après 260 h de réaction (entrées 4 et 6, Tableau III-2). L'écart entre les cinétiques des réactions organocatalysées par **Cat-O** et **Endo-O** étant faible, le rôle de la modulation induite par l'oxygène singulet sur l'activité catalytique ne put pas être mise en évidence dans ce cas.

Pour les catalyseurs portant les groupements thioamide – **Model-S**, **Cat-S** et **Endo-S** –, les données synthétisées dans le Tableau III-2 sont accompagnées des représentations graphiques de l'évolution temporelle des suivis cinétiques, données Figure III-15 p. 173. Pour **Model-S**, la temps de demi-réaction $t_{1/2}$ augmente avec la charge initiale en **P1** : environ 110 h avec une charge initiale en **P1** de 17 mol % et de 27 mol %, contre 131 h pour une charge de 36 mol % – cf. entrées 3 du Tableau III-2 et Figure III-15 *ii-A*). Cette tendance peut être mise en perspective avec l'inhibition de **Model-S** observée précédemment dans le tétrahydrofurane (marques ■, Figure III-13 p. 163) : la présence d'accepteurs de liaison hydrogène autres que le substrat époxyde **T1** rendrait l'organocatalyseur moins disponible pour interagir avec les substrats, ralentissant la cinétique.

Tableau III-2. Étude de l'influence de la charge initiale en P1 (17, 27 et 36 mol %) sur l'ouverture d'époxyde intramoléculaire de T1 organocatalysée.

 i)^(a)


ii)

Entrée	Cat.	Charge initiale en P1	$t_{1/2}$ (h)	Conversion ajustée de T1 en P1 et P1' $X_{T1 \rightarrow P1+P1'}^{adj}$ (% , avec durée de réaction juxtaposée entre parenthèses)
1	Témoin	a	/	0 % (233,5 h)
		b	/	2 % (259,6 h)
		c	/	1 % (260,0 h)
2	Model-O	a	/	1 % (240,2 h)
		b	/	2 % (259,7 h)
		c	/	4 % (260,1 h)
3	Model-S ^(b)	a	110	76 % (233,7 h)
		b	110	83 % (259,8 h)
		c	131	82 % (260,2 h)
4	Cat-O	a	/	3 % (240,3 h)
		b	/	6 % (260,0 h)
		c	/	7 % (260,3 h)
5	Cat-S ^(c)	a	106	100 % (142,4 h)
		b	90	67 % (95,8 h) 100 % (161,2 h)
		c	90	71 % (96,1 h) 100 % (161,5 h)
6	Endo-O	a	/	6 % (240,6 h)
		b	/	9 % (260,2 h)
		c	/	10 % (260,6 h)
7	Endo-S ^(d)	a	3,7	93 % (6,5 h) 100 % (21,7 h)
		b	3,2	100 % (6,8 h)
		c	2,3	100 % (4,8 h)

(a) : T1 (58 μmol , 1,0 equiv.), cat. (2,3 μmol , 4 mol %), P1 (variation de la charge initiale ; trois charges testées pour chacun des organocatalyseurs : 17 mol %, 27 mol % et 36 mol %), mésitylène (5,8 μmol , 10 mol % ; étalon interne pour les analyses RMN ^1H), CD_2Cl_2 (6,0 $\times 10^2$ μL), tube RMN, agitation sur un shaker orbitalaire, 25 $^\circ\text{C}$. [Protocole exp. : section IV.3.2.1.2 p. 251 ; sous-entrées a 17 mol %, cf. Figure IV-33 p. 266 ; sous-entrées b 27 mol %, cf. Figure IV-34 p. 267 ; sous-entrées c 36 mol %, cf. Figure IV-35 p. 268]

(b) : Expériences dont le suivi cinétique est présenté sous forme de graphe Figure III-15 ii-A) p. 173.

(c) : Expériences dont le suivi cinétique est présenté sous forme de graphe Figure III-15 ii-B) p. 173.

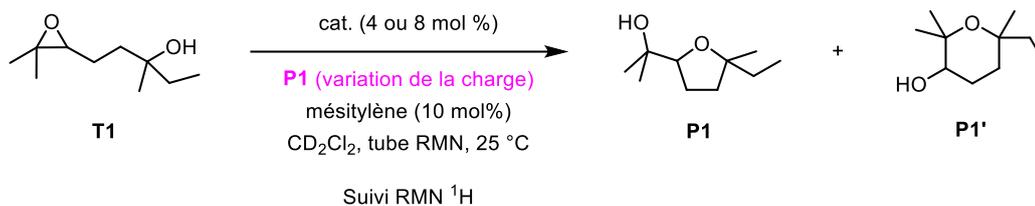
(d) : Endo-S (4,6 μmol , 8 mol %) pour les trois expériences de montée en charge de P1 présentées dans l'entrée 7 ; expériences dont le suivi cinétique est présenté sous forme de graphe Figure III-15 ii-C) p. 173.

Pour **Cat-S** et **Endo-S** (8 mol %) enfin, une tendance similaire semble être observée quant à l'impact de la charge initiale de **P1** sur la réaction : lorsque cette dernière augmente, le temps de demi-réaction $t_{1/2}$ ainsi que le temps de réaction lorsque le substrat **T1** est totalement converti diminuent (respectivement entrées 5 et 7 du Tableau III-2, ainsi que Figure III-15 *ii-B*) et Figure III-15 *ii-C*). Cette évolution peut être affirmée pour **Endo-S**, qui présentait la meilleure reproductibilité pour les expériences menées avec une charge en organocatalyseur de 5 mol % et en **P1** de 17 mol %. Une telle conclusion est en adéquation avec celle trouvée par Matile^[378] à ce sujet et est cohérente l'hypothèse de processus autocatalytique avancée.

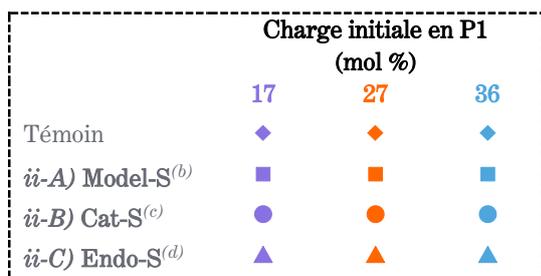
Il semble ainsi raisonnable de conclure qu'une autocatalyse effective de **P1** est à l'œuvre pour les réactions d'ouverture d'époxyde de **T1** organocatalysées par **Cat-S** et par **Endo-S**, et que pour les autres organocatalyseurs, celle-ci est potentielle mais n'a pas pu être mise en évidence avec les études menées.

Ainsi, l'autocatalyse de **P1** semble effective lorsque l'ouverture d'époxyde est catalysée par **Cat-S** et **Endo-S** – confirmant l'hypothèse émise avec l'observation du profil sigmoïdal des courbes cinétiques qui leur étaient associées. Cette autocatalyse reste seulement potentielle pour les autres organocatalyseurs et la réaction non catalysée menée avec les expériences témoin sans organocatalyseur, confirmant son caractère autoinduit. Cette conclusion reste également cohérente avec l'hypothèse d'une loi cinétique du premier ordre pour **Model-S**.

i)^(a)



Légende des graphes de la partie ii)

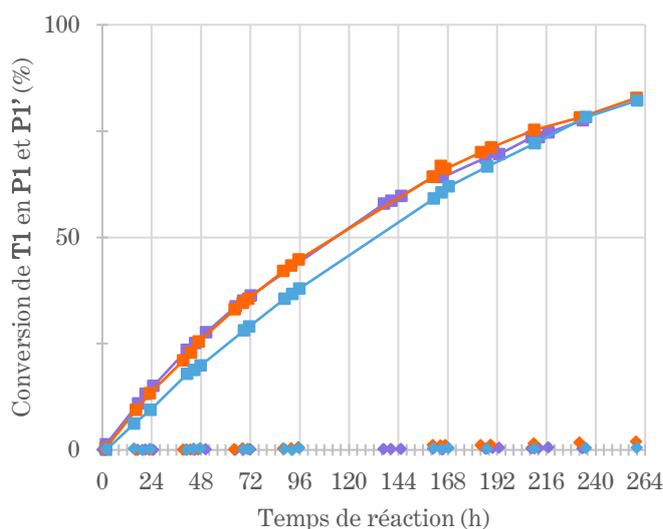


(b) : Expériences dont les résultats sont synthétisés entrées 3 du Tableau III-2 page 171.

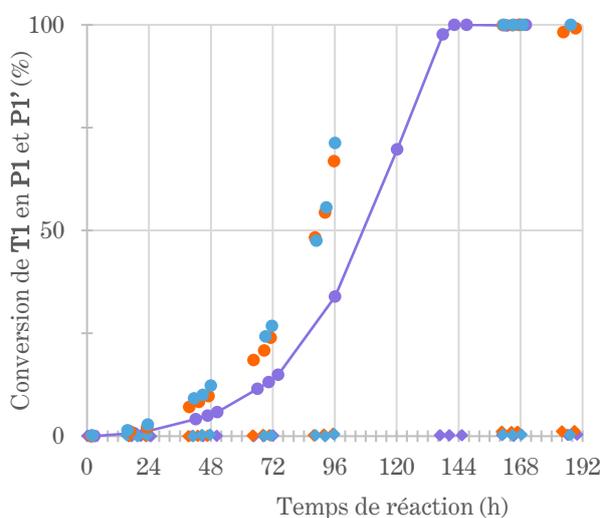
(c) : Expériences dont les résultats sont synthétisés entrées 5 du Tableau III-2 page 171.

(d) : Expériences dont les résultats sont synthétisés entrées 7 du Tableau III-2 page 171.

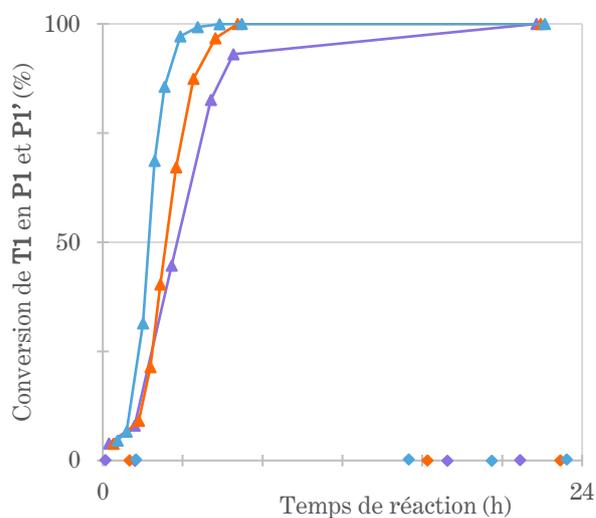
ii-A) Model-S (4 mol %)^(b)



ii-B) Cat-S (4 mol %)^(c,e)



ii-C) Endo-S (8 mol %)^(d)



(a) : **T1** (58 μmol, 1,0 equiv.), cat. (2,3 ou 4,6 μmol par série d'expériences regroupées par type de catalyseur, 4 ou 8 mol %), **P1** (variation de la charge, entre 17 mol % et 36 mol %), mésitylène (5,8 μmol, 10 mol % ; étalon interne pour les analyses RMN ¹H), CD₂Cl₂ (6,0 × 10² μL), tube RMN, agitation sur un shaker orbitaire, 25 °C. [Protocole exp. : section IV.3.2.1.2 p. 251.]

(e) : Les segments de droite ne sont pas représentés pour les expériences réalisées avec une charge initiale en **P1** de 27 mol % (marques ●) et de 36 mol % (marques ●) organocatalysées par **Cat-S**, compte tenu de l'absence de relevés effectués vers 110 h qui tronque l'allure des courbes obtenues.

Figure III-15. Étude de l'influence de la charge initiale en produit cyclisé à cinq chaînons **P1** (17, 27 et 36 mol %) sur l'ouverture d'époxyde intramolécule de **T1** catalysée (A) Model-S (4 mol %)^(b), (B) Cat-S (4 mol %)^(c) et (C) Endo-S (8 mol %)^(d).

2.2.5. Rationalisation du mécanisme réactionnel par la réalisation d'une étude computationnelle en modélisation moléculaire

L'ensemble des séries d'expériences présentées jusque lors a permis de mieux comprendre le comportement catalytique des organocatalyseurs synthétisés et de mettre en valeur l'apport de la modularité induite par l'oxygène singulet sur les cinétiques de réaction. Si une interprétation mécanistique a été proposée pour les réactions organocatalysées par **Model-S** – sur la base du traitement cinétique effectué, cf. Figure III-10 p. 156 –, aucune n'a jusque lors été émise afin d'expliquer le comportement observé avec **Cat-S** et avec **Endo-S**, ainsi que la différence d'activité catalytique entre ces derniers.

La rationalisation du mécanisme réactionnel s'appuie dans ce projet sur une étude de **modélisation moléculaire** menée en collaboration avec Prof. Anne Milet et Dr. Baptiste Leforestier (post-doctorant), qui travaillent au sein de l'équipe SITH (Spectrométrie, Interactions, Chimie Théorique) de l'Unité Mixte de Recherche DCM située à Grenoble (Département de Chimie Moléculaire ; UMR CNRS / Université Grenoble Alpes 5250). Dr. Baptiste Leforestier m'a initié pendant une semaine aux techniques de chimie computationnelle à Grenoble, afin que je puisse ensuite travailler en autonomie depuis Bordeaux.

Le but de cette étude est de **pouvoir proposer une interprétation mécanistique satisfaisante expliquant l'absence de réactivité constatée en présence des trois catalyseurs portant des groupements amide – Model-O, Cat-O et Endo-O –, la dichotomie comportementale entre Model-S et le duo Cat-S / Endo-S, ainsi que la différence d'activité catalytique entre ces deux derniers**. Les propositions de mécanismes réactionnels sont en cours d'étude et de validation par la modélisation des intermédiaires réactionnels et des états de transition, issue de calculs réalisés avec la théorie de la fonctionnelle de la densité (*Density Functional Theory*, DFT). Cette méthodologie permettra à terme d'obtenir les conformations de plus basse énergie de ces assemblages et de pouvoir comparer leurs différences d'énergie libre de Gibbs. Des calculs de dynamique moléculaire vont également compléter cette analyse « statique », notamment pour donner à voir une plus large variété de conformations de ces assemblages supramoléculaires maintenus par liaison(s) hydrogène entre les organocatalyseurs et le substrat.

Cette étude computationnelle n'est pour lors pas encore achevée et ne peut donc être présentée ici dans sa totalité. Elle accompagnera la publication des résultats expérimentaux de ce projet de thèse à une date ultérieure.

2.2.5.1. Ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1** organocatalysée par **Model-X** (X = O ; S)

La première étape de ce travail fut d'investiguer la proposition mécanistique visant à expliquer l'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1** organocatalysée par **Model-S**. Celle-ci fut déjà représentée Figure III-10 p. 156 et est cohérente avec les analyses cinétiques menées sur les données expérimentales recueillies, qui confirment qu'une loi de vitesse du premier ordre prédit correctement la cinétique obtenue. La méthodologie suivie pour établir ce mécanisme fut ensuite appliquée à **Model-O**, en partant du principe que son mode d'action est similaire à celui de **Model-S**.

J'ai été personnellement chargé de modéliser cette réaction catalysée par **Model-S** et **Model-O**, et ce pour les deux types de cyclisation possibles : 5-*exo*-tet conduisant au produit de type THF **P1**, et 6-*endo*-tet conduisant au produit de type THP **P1'** (cf. Figure III-9 p. 154 pour les détails concernant la régiosélectivité de cette réaction). L'évaluation de référence (*benchmark*) des bases ainsi que des fonctionnelles DFT pouvant être utilisées pour l'optimisation des géométries et des calculs d'énergie a également été réalisée par mes soins sur ce mécanisme, qui était celui dont les calculs étaient les moins gourmands en ressources et les plus rapides. D'autres calculs d'énergie avec la méthode des clusters couplés (*coupled cluster*), avec prise en compte des excitations du premier et du second ordre (CCSD), furent aussi menés, afin d'évaluer la différence d'énergie entre le résultat obtenu avec cette méthode – qui présente l'un des niveaux de précision les plus importants que l'on puisse raisonnablement atteindre – et celui fourni par la DFT.

Un point qui n'a jusque lors pas été abordé – et qui transparaît sur les modélisations préliminaires effectuées – réside dans la **nature exacte de l'activation du substrat par l'organocatalyseur**, une fois que l'époxyalcool activé a entrepris sa cyclisation intramoléculaire : soit l'organocatalyseur interagit avec le zwitterion **z-P1** nouvellement formé uniquement par interaction dipôle-anion (cf. Figure III-10 p. 156) ; soit un transfert de proton intermoléculaire entre l'organocatalyseur **Model-S** et **z-P1** se produit après la cyclisation, avant qu'une interaction dipôle-anion ne s'établisse entre l'organocatalyseur déprotoné et le cation **c-P1** (cf. Figure III-16 page suivante). Dans ce second cas de figure, les étapes élémentaires *i*) et *ii*) représentées sur la Figure III-16 – respectivement la cyclisation intramoléculaire et ce transfert de proton intermoléculaire – sont possiblement concomitantes. La régénération du catalyseur **Model-S** s'effectue finalement par un dernier transfert de proton intermoléculaire – étape élémentaire *iii*) sur la Figure III-16 –, du cation oxonium **c-P1** vers l'anion **Model-S** déprotoné.

Bien qu'une telle remarque puisse sembler anecdotique, compte tenu de la trivialité souvent admise par les organiciens de tels transferts de protons, il semble que la facilité avec laquelle cet échange final entre **c-P1** et l'organocatalyseur déprotoné puisse se dérouler soit l'un des facteurs-clés entrant en ligne de compte pour expliquer la différence d'activité catalytique constatée entre **Cat-S** et **Endo-S**. Ce point sera réabordé en temps voulu dans la section suivante.

III

ÉTUDE COMPARATIVE DES ORGANOCATALYSEURS SYNTHÉTISÉS PAR CATALYSE DE L'OUVERTURE D'ÉPOXYDE INTRAMOLÉCULAIRE

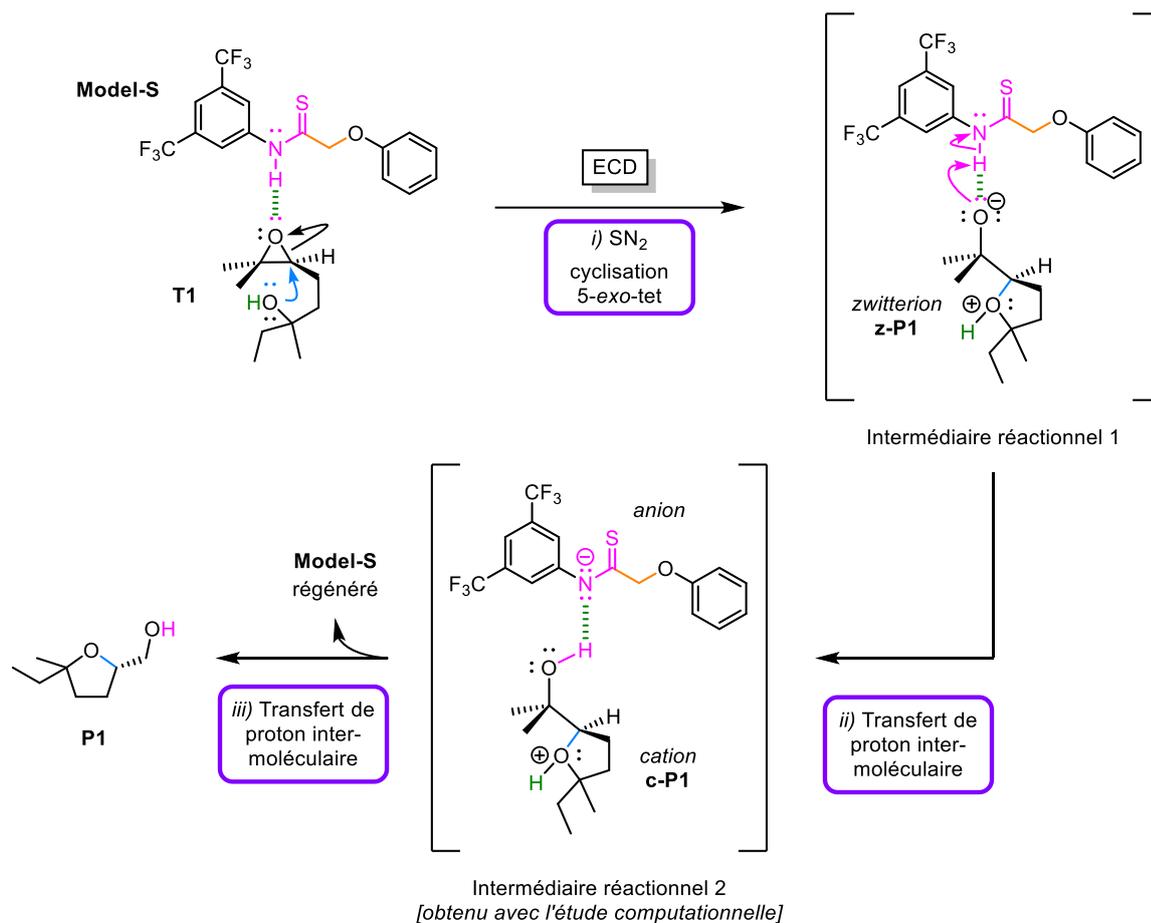


Figure III-16. Mécanisme réactionnel simplifié de l'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1** organocatalysée par **Model-S**, proposé avec un transfert de proton intermoléculaire entre l'organocatalyseur et le zwitterion **z-P1** afin de correspondre aux résultats obtenus avec la modélisation.

La rationalisation mécanistique de l'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1** organocatalysée par **Model-X** (**X** = O ; S) s'est effectuée en se basant sur la proposition effectuée Figure III-10 p. 156 : l'organocatalyseur effectue une activation simple par liaison hydrogène de **T1**, en activant son groupement oxirane par son atome oxygène. Cela exacerbe l'électrophilie des atomes carbone portant le groupement oxirane et favorise l'attaque nucléophile intramoléculaire du groupement hydroxyle. Un tel mécanisme peut être théoriquement envisagé avec ou sans transfert de proton entre le zwitterion formé à l'issue de cette cyclisation intramoléculaire et l'organocatalyseur, la modélisation semblant privilégiant une telle étape de transfert de proton. En effet, une paire d'ions composée du cation **c-P1** et de **Model-S** déprotoné est obtenue directement comme intermédiaire réactionnel après l'étape de cyclisation (voir intermédiaire réactionnel 2 sur la Figure III-16), ce qui sous-entend que la barrière d'activation entre le complexe [**z-P1** • **Model-S**] et la paire d'ions sus-citée est faible et que cette dernière plus stable que le complexe [**z-P1** • **Model-S**].

2.2.5.2. Ouverture d'époxyde intramolécule de **T1** organocatalysée par **Cat-X** et **Endo-X** (X = O ; S)

Enfin, dans un second temps, une réflexion fut engagée afin de proposer une rationalisation mécanistique plausible pour les réactions d'ouverture d'époxyde intramolécule de **T1** organocatalysées par **Cat-X** et **Endo-X** (X = O ; S). L'hypothèse de travail initiale, concernant le passage d'une simple activation à une double activation du substrat suite à la modulation du système par l'oxygène singulet (cf. Figure I-43 p. 86), devint rapidement caduque compte tenu de l'allure des courbes cinétiques obtenues (voir explications données p. 157 à ce sujet). **L'hypothèse d'un phénomène autocatalytique impliquant une autoinduction du produit P1 en présence des organocatalyseurs difonctionnels fut alors envisagée.**

Comme cela a été discuté au cours de l'apport bibliographique sur l'autocatalyse (voir section III.2.2.4.1 p. 166), l'une des explications les plus classiques pour expliquer un phénomène autoinduit est de concevoir l'obtention du produit à travers la formation d'un assemblage supramoléculaire faisant intervenir les réactifs, le produit impliqué dans l'autocatalyse et le catalyseur.

Dans notre cas, il s'agirait donc de concevoir un **complexe ternaire faisant intervenir un époxyalcool T1, un produit P1 et l'un des quatre organocatalyseurs difonctionnels** (cf. Figure III-17 avec **Cat-S**). Cette proposition serait similaire en considérant **Endo-S** dans la nature de l'arrangement topologique des trois composantes, mais différencierait quant à sa géométrie.

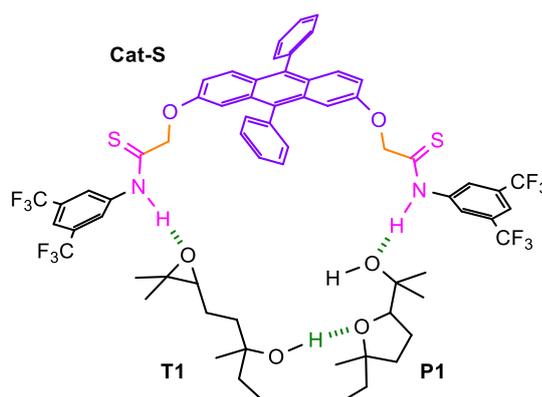


Figure III-17. Hypothèse mécanistique d'un complexe ternaire faisant intervenir T1, P1 et un organocatalyseur soufré difonctionnel (ici Cat-S), afin d'expliquer le processus autocatalytique expérimentalement observé.

Ce complexe ternaire [**T1 • P1 • organocat.**] exploite les deux fragments **NH** pour activer, d'une part, l'électrophilie du groupement oxirane de **T1** par une liaison hydrogène avec l'atome oxygène de ce groupement et, d'autre part, pour se lier à un produit **P1** *via* une liaison hydrogène

impliquant l'atome oxygène du groupement hydroxyle de ce produit. Ce même produit **P1** effectue quant à lui une activation nucléophile du groupement hydroxyle de **T1**, par une liaison hydrogène établie entre l'atome oxygène de sa plateforme tétrahydrofurane et l'atome hydrogène du groupement hydroxyle de **T1**. Cet atome hydrogène récupère alors une partie de la densité électronique mise en jeu par **P1** dans cette liaison hydrogène, ce qui exacerbe la réactivité du groupement hydroxyle de **T1** dans la réaction de cyclisation.

La rationalisation de la différence d'activité catalytique entre **Cat-S** et **Endo-S** viendrait finalement de la différence de préorganisation de **T1** et de **P1** au sein du complexe ternaire considéré, qui serait plus favorable lorsque les deux groupements donneurs de liaison hydrogène de l'organocatalyseur sont les plus proches.

Le mécanisme réactionnel s'effectue ensuite comme indiqué pour **Model-S**, mais cette fois en débutant à partir du complexe ternaire présenté Figure III-17, avec une préférence pour un mécanisme en trois étapes élémentaires tel que présenté Figure III-16 p. 176 ; la modélisation semble en effet à nouveau indiquer qu'un transfert de proton intermoléculaire mettant en jeu le zwitterion **z-P1** obtenu suite à la cyclisation intramoléculaire se produise. Cette dernière – se déroulant à nouveau par un mécanisme de type S_N2 – serait en effet suivie d'un échange de proton aboutissant à un complexe ternaire constitué du produit **P1** effectuant l'autocatalyse, ainsi que d'une paire d'ions composée du cation **c-P1** et de **Cat-S** monodéprotoné ; le groupement thioamide déprotoné se lie alors avec **c-P1** par interaction dipôle-anion. Le complexe ternaire ainsi obtenu – représenté Figure III-18 ci-dessous – est alors l'analogue de l'intermédiaire réactionnel 2 du mécanisme réactionnel présenté Figure III-16. Cet assemblage termoléculaire entreprend finalement un transfert de proton intermoléculaire, afin de régénérer l'organocatalyseur **Cat-S** et de libérer au moins un produit **P1**.

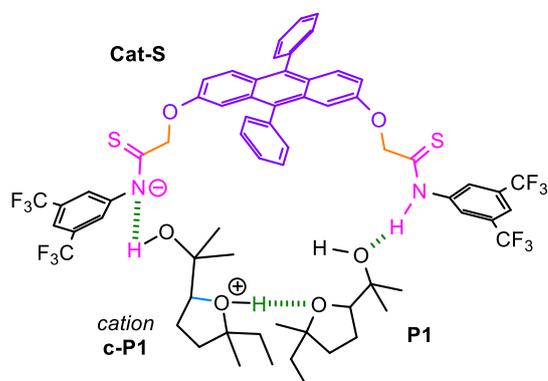


Figure III-18. Structure de l'intermédiaire réactionnel 2 intervenant dans le mécanisme réactionnel en trois étapes élémentaires proposé pour l'ouverture d'époxyde de **T1** catalysée par **Cat-S** et autocatalysée par **P1**.

Une question légitime quant à cette hypothèse serait de se demander en quoi la formation d'un tel complexe ternaire [**T1** • **P1** • **organocat.**] s'avère plus favorable que celle d'un complexe ternaire [**T1** • **T1** • **organocat.**] – qui permettrait de réaliser de deux réactions d'ouverture en parallèle –, ou encore que celle d'un complexe binaire [**T1** • **organocat.**] – qui permettrait quand à lui d'activer un unique groupement oxirane par double liaison hydrogène, comme initialement supputé. Il semblerait que la préorganisation de **T1** et de **P1** au sein d'un complexe ternaire [**T1** • **P1** • **organocat.**] facilite l'étape finale de transfert de proton, permettant la régénération de **Cat-S** ou d'**Endo-S**, ainsi que la formation d'un nouveau produit **P1**. Une telle hypothèse mécanistique est illustrée Figure III-19 ci-dessous, à partir de l'intermédiaire réactionnel 2 (représenté précédemment Figure III-18).

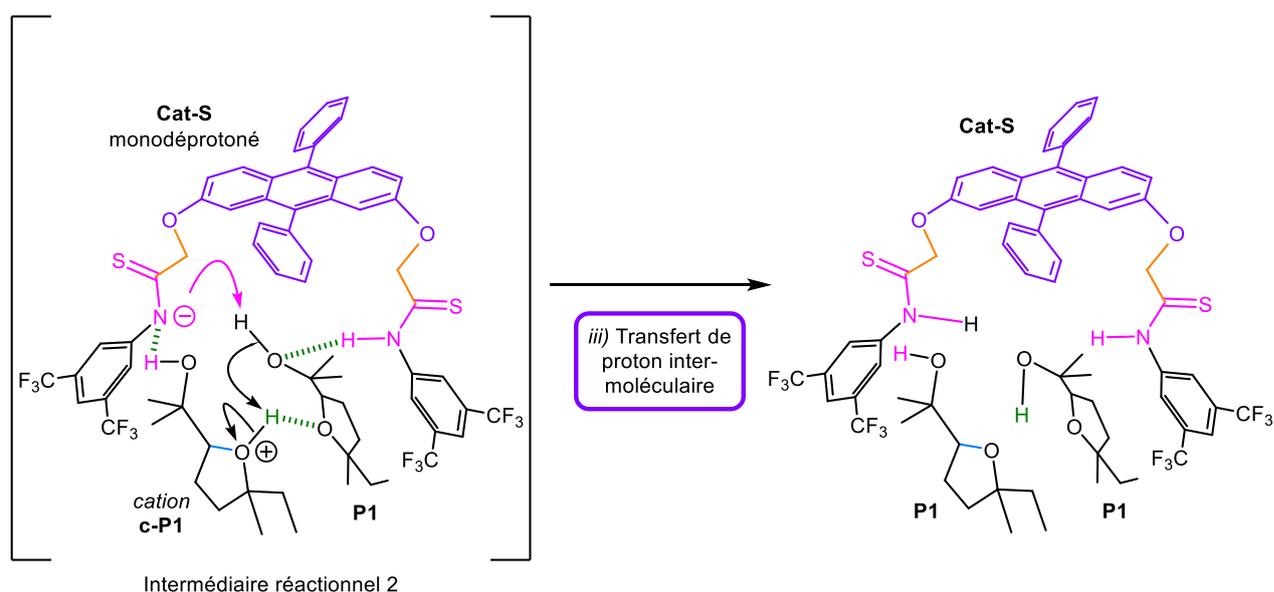


Figure III-19. Hypothèse mécanistique concernant la troisième étape élémentaire du mécanisme réactionnel d'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1** organocatalysée par **Cat-S** et autocatalysée par **P1**.

La prototropie finale nécessite en effet un partenaire, afin d'aider au transfert du proton de l'ion oxonium de **c-P1** vers l'organocatalyseur ; il se trouve que, dans cette superstructure, un tel partenaire soit déjà présent. Si la première intuition eût été de penser que le **proton** relargué de l'intermédiaire réactionnel 2 au cours du processus était directement transféré à l'organocatalyseur difonctionnel monodéprotoné, ce n'est pas que ce que semble indiquer jusque lors l'étude de modélisation moléculaire. **Cette troisième étape semble être constituée de deux transferts de protons concomitants**, permettant finalement la régénération du catalyseur difonctionnel et l'obtention de deux produits **P1** ; le groupement hydroxyle du produit **P1** impliqué dans le complexe ternaire aide alors à mener ces deux transferts (mécanisme de type *proton shuttle*), cédant et acceptant un proton au sein d'un même acte élémentaire. Plusieurs calculs sont

III ÉTUDE COMPARATIVE DES ORGANOCATALYSEURS SYNTHÉTISÉS PAR CATALYSE DE L'OUVERTURE D'ÉPOXYDE INTRAMOLÉCULAIRE

prévus afin d'étayer cette théorie, dont les résultats préliminaires ont été obtenus pour **Cat-S**. Ceux-ci devraient notamment permettre de savoir si la différence de préorganisation de **T1** et de **P1** au sein des complexes ternaires formés avec **Cat-S** et **Endo-S** impacte cette dernière étape, ce qui pourrait expliquer en partie la différence d'activité catalytique constatée entre ces deux organocatalyseurs.

Enfin, une autre hypothèse en cours de traitement pour expliquer la différence d'activité entre **Cat-S** et **Endo-S** serait de **faire intervenir le groupement peroxy de l'endoperoxyde dans le mécanisme réactionnel, comme accepteur de liaison hydrogène** (cf. Figure III-20). Pour ce type de mécanisme, la modélisation ne semble pas fixée jusque lors sur le moment à partir duquel **P1** intervient : soit dès l'étape de cyclisation (première étape élémentaire) ; soit uniquement lors du transfert final de proton, permettant la régénération d'**Endo-S** et l'obtention de deux produits **P1** (troisième étape élémentaire du mécanisme réactionnel).

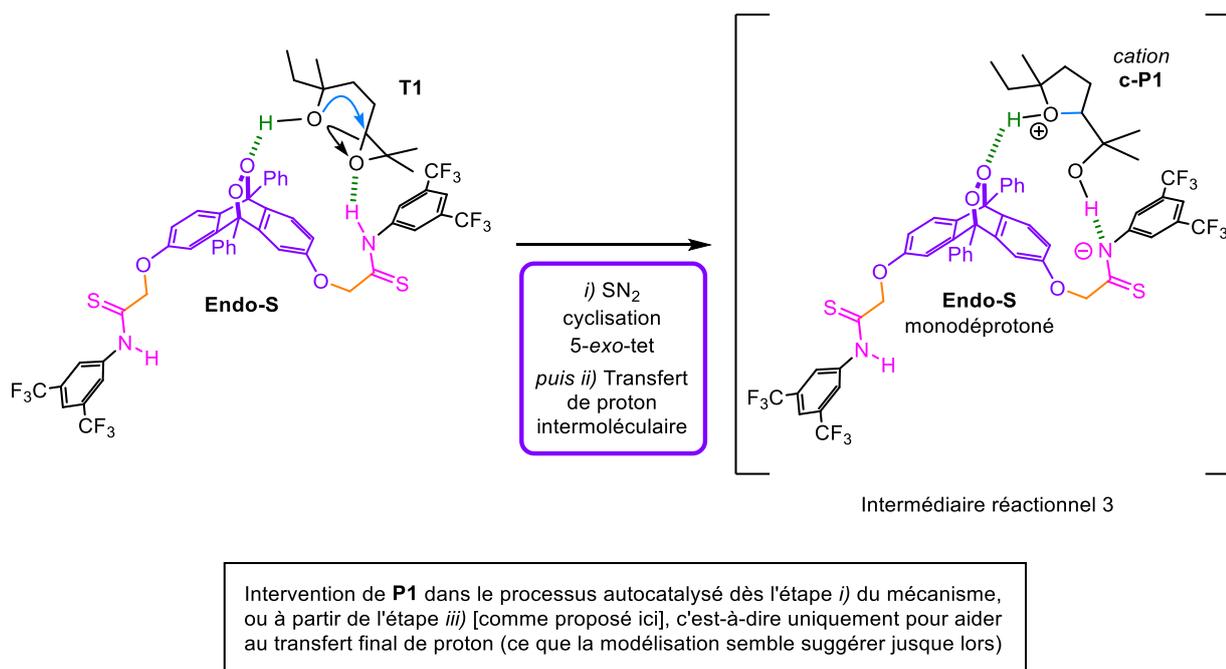


Figure III-20. Hypothèse mécanistique de l'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1** organocatalysée par **Endo-S** et autocatalysée par **P1**, mettant en jeu le pont peroxy d'**Endo-S** comme accepteur de liaison hydrogène.

La poursuite de l'étude computationnelle permettra peut-être d'avoir des renseignements complémentaires. Une fois ces mécanismes déterminés pour les organocatalyseurs soufrés difonctionnels (**Cat-S** et **Endo-S**), une démarche similaire sera appliquée pour leurs analogues oxygénés (**Cat-O** et **Endo-O**).

En première approche, le mécanisme d'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1** organocatalysée par les catalyseurs difonctionnels sulfurés (**Cat-S** et **Endo-S**) et autocatalysée par **P1** reposait sur un complexe ternaire composé de **T1**, **P1** et de l'organocatalyseur difonctionnel, maintenu par liaisons hydrogène. Le mécanisme réactionnel procède de manière analogue à celui envisagé pour **Model-S**, en trois étapes élémentaires (cf. Figure III-16 p. 176), aboutissant à un intermédiaire réactionnel qui est aussi un complexe termoléculaire (cf. Figure III-18 p. 178). La préorganisation du cation oxonium **c-P1**, de **P1** et de l'organocatalyseur difonctionnel monodéprotoné au sein de ce dernier permettrait la régénération du catalyseur, ainsi que la formation d'un nouveau produit **P1** par deux transferts de protons concomitants au sein d'un même acte élémentaire (cf. Figure III-19 p. 179). La différence d'activité entre **Cat-S** et **Endo-S** s'expliquerait soit par la différence de préorganisation des substrats **T1** et **P1** au sein du complexe ternaire mettant en jeu les deux groupements thioamide, soit par l'existence d'un mécanisme alternatif mettant en jeu le pont peroxy d'**Endo-S** comme accepteur de liaison hydrogène (cf. Figure III-20 p. 180).

Bien que cette étude ne soit pas finalisée et que ces hypothèses ne soient pas définitivement confirmées, il me semblait intéressant d'en discuter afin d'explicitier concrètement l'apport de la modularité de ce système sur son activité catalytique.

2.3. Démonstration de l'impact de la modulation *in situ* de l'organocatalyseur bis(thioamide)

Suite aux résultats encourageants obtenus avec les organocatalyseurs **Cat-S** et **Endo-S**, nous voulûmes effectuer la modulation *in situ* du système difonctionnel portant les groupements thioamide pendant que le catalyseur **Cat-S** à base diphénylanthracène catalysait la réaction modèle d'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1**. Nous espérions ainsi voir une accélération significative de la cinétique suite à la modulation, dont le bon déroulement pouvait être contrôlé par RMN ^1H en même que le suivi de la cinétique de réaction.

Pour pouvoir réaliser cela, il fallut **introduire un photosensibilisateur qui resta inerte dans les conditions réactionnelles tout au long du processus**. Nous discutâmes précédemment des difficultés que nous eûmes à effectuer initialement l'endoperoxydation de **Cat-S** avant d'effectuer le changement de solvant, en passant du dichlorométhane au tétrahydrofurane (voir section II.4.2 p. 125). Avant cette modification des conditions opératoires, nous envisageâmes de réaliser la réaction d'endoperoxydation en tube RMN et de rajouter, directement après la formation d'**Endo-S**, la solution stock contenant l'époxyalcool **T1**, le produit **P1** et le mésitylène, dans l'optique de lancer la réaction modèle sans avoir à isoler le catalyseur **Endo-S** sensible. À ce moment du projet, nous utilisons encore le bleu de méthylène **MB** commercial sans purification supplémentaire (comme dans la littérature). L'expérience témoin sans organocatalyseur (contenant la solution stock et le bleu de méthylène **MB**) se passa comme attendu lorsqu'elle fut menée sans irradiation : l'évolution temporelle de la conversion ajustée $X_{\text{T1} \rightarrow \text{P1} + \text{P1}'}^{adj}$ de **T1** en **P1** et **P1'** resta, dans ce cas, nulle.

Cependant, lorsque la solution stock fut ajoutée à une solution de bleu de méthylène **MB** qui fut préalablement irradiée pendant 15 minutes – afin d'imiter les conditions nécessaires pour former l'endoperoxyde –, une nette évolution temporelle de la conversion ajustée $X_{\text{T1} \rightarrow \text{P1} + \text{P1}'}^{adj}$ fut relevée, ce qu'une répétition d'expérience confirma. **Le photosensibilisateur – ou l'une des impuretés que le lot utilisé contînt – devait se dégrader dans les conditions d'irradiation : les entités moléculaires formées possédaient alors une activité catalytique non négligeable, malgré la très faible quantité de photosensibilisateur introduite (0,15 μmol – soit 48 μg environ – de **MB**, pour 58 μmol – soit 10 mg environ – d'époxyalcool **T1**). L'utilisation de bleu de méthylène **MB** purifié – à la place du photosensibilisateur commercial – de permet pas de contourner cette problématique.**

Nous nous décidâmes alors à **changer de photosensibilisateur** pour réaliser l'endoperoxydation en tube RMN. Nous jetâmes notre dévolu sur la **tétraphénylporphyrine H₂TPP** – dont la structure fut donnée Figure I-33 p. 72 –, ce qui s'avéra être un choix judicieux. Elle fut déjà utilisée dans des réactions d'endoperoxydation par Linker *et al.*^[181], et des recherches complémentaires^[452-455] nous apprirent qu'une irradiation avec une source lumineuse verte aux alentours de 525 nm était possible : la porphyrine absorbe en effet faiblement dans cette gamme par ses bandes Q.

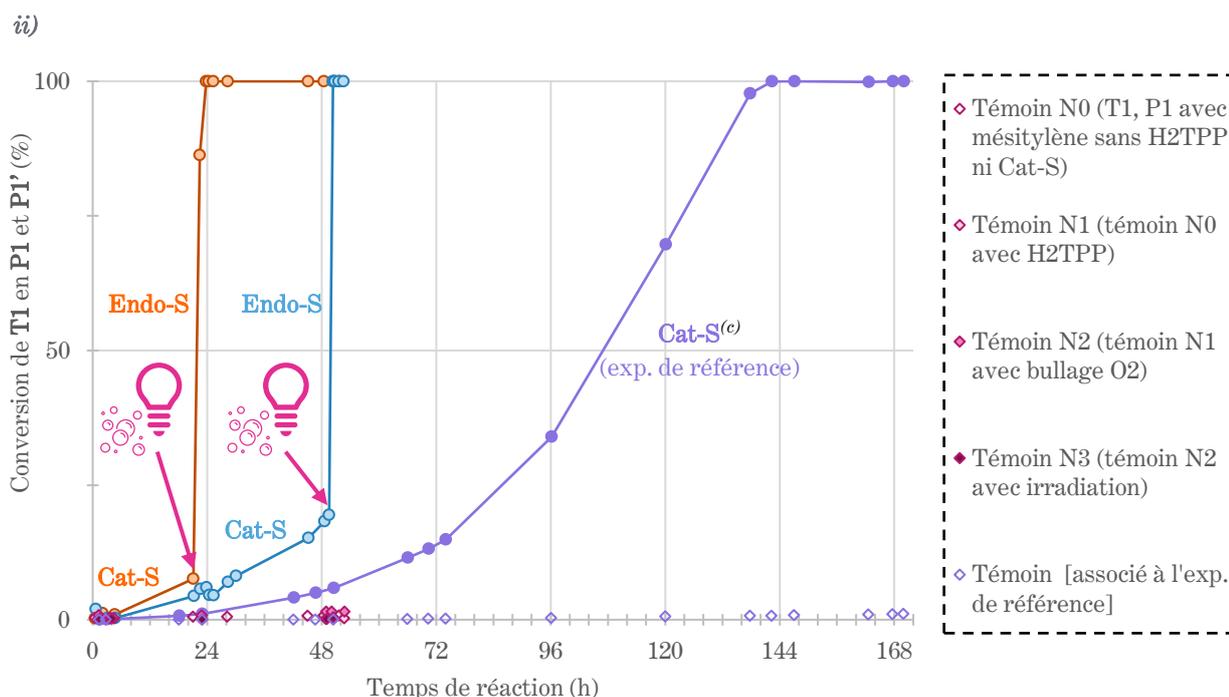
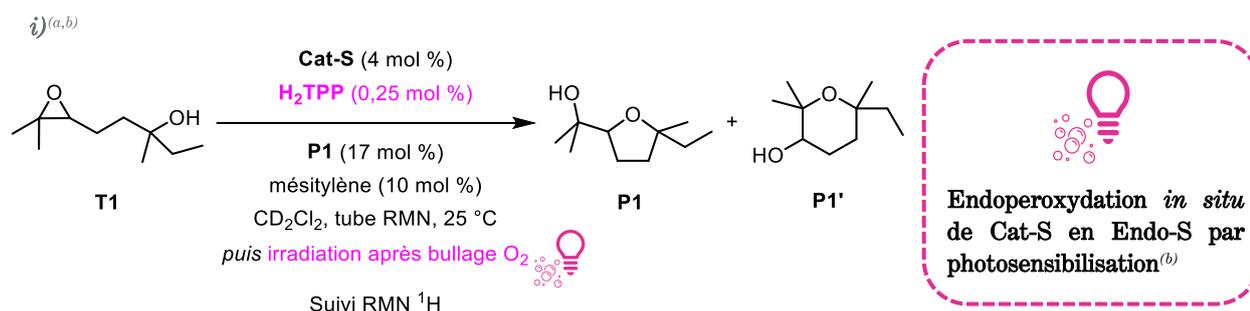
Un essai préliminaire d'endoperoxydation du DPA fonctionna et nous encouragea à utiliser le photosensibilisateur pour notre expérience. Nous introduisîmes alors dans le milieu réactionnel l'époxyalcool T1, le produit P1 pour obtenir une charge initiale proche de 17 mol %, l'organocatalyseur Cat-S – avec une charge catalytique de 4 mol % –, et enfin le photosensibilisateur H₂TPP – à hauteur de 0,25 mol %, soit environ 5 mol % par rapport à la quantité de catalyseur introduite – (cf. Figure III-21 page suivante). La modulation *in situ* de **Cat-S** en **Endo-S** s'effectua en faisant buller de l'oxygène dans le tube RMN pendant 30 secondes à 0 °C, avant d'irradier l'expérience pendant 15 min à 525 nm à température ambiante. La durée d'irradiation nécessaire fut estimée au préalable avec une réaction d'endoperoxydation de **Cat-S** en **Endo-S** réalisée dans des conditions opératoires similaires.

Quatre expériences témoin – notées N0, N1, N2 et N3 Figure III-21 – furent menées en parallèle, pour mesurer la réaction non catalysée (*background reaction*) respectivement sans **H₂TPP**, avec **H₂TPP**, avec **H₂TPP** et bullage de O₂, et enfin avec **H₂TPP**, bullage de O₂ et irradiation à 525 nm pendant 15 min. Aucune évolution temporelle de la conversion ajustée de **T1** en **P1** et **P1'** $X_{T1 \rightarrow P1+P1'}^{adj}$, ne fut relevée pour ces quatre expériences, attestant de la neutralité du photosensibilisateur **H₂TPP** et des conditions opératoires sur la réaction modèle.

En parallèle de ces expériences témoin, deux réactions d'intérêt furent lancées, en **réalisant la modulation *in situ* de Cat-S en Endo-S à deux moments différents** : après **21,3 h** de réaction pour l'expérience orange, et après **49,6 h** pour l'expérience bleue (cf. Figure III-21). Dans les deux cas, la modulation *in situ* de **Cat-S** en **Endo-S** fut quantitative et vérifiée sur les spectres RMN du proton succédant directement à l'irradiation. Une très forte accélération de la réaction suivit immédiatement la modulation, s'observant par la rupture nette de pente entre les deux parties de la courbe cinétique des expériences. Ainsi, alors que la conversion $X_{T1 \rightarrow P1+P1'}^{adj}$ était de seulement 8 % à 21,1 h pour l'expérience orange, le temps de demi-réaction $t_{1/2}$ fut atteint à 21,8 h, soit seulement 30 min environ après la modulation de **Cat-S** par l'oxygène singulet. De même, pour l'expérience bleue, la conversion $X_{T1 \rightarrow P1+P1'}^{adj}$ était de 20 % avant la commutation et passa à 100 % directement après celle-ci, à 50,3 h.

III

ÉTUDE COMPARATIVE DES ORGANOCATALYSEURS SYNTHÉTISÉS PAR CATALYSE DE L'OUVERTURE D'ÉPOXYDE INTRAMOLÉCULAIRE



Temps de réaction (h)	Endoperoxydation <i>in situ</i> ^(b)		Temps de demi-réaction $t_{1/2}$ par rapport à T1	Conversion complète de T1 en P1 et P1'
Série orange	21,3		22	23,8
Série bleue	49,6		50	50,3
Série violette (exp. de référence) ^(c)	Pas de modulation de Cat-S		106	142,4

(a) [Conditionnelles réactionnelles initiales] : **T1** (58 μmol , 1,0 equiv.), **Cat-S** (2,3 μmol , 4 mol %), **H₂TPP** (5,10,15,20-tétraphénylporphyrine ; $1,5 \times 10^{-1}$ μmol , 0,25 mol %), **P1** (9,9 μmol , 17 mol %), mésitylène (5,8 μmol , 10 mol %) ; étalon interne pour les analyses RMN ¹H), CD₂Cl₂ ($6,0 \times 10^2$ μL), tube RMN, agitation sur un shaker orbitalaire, 25 °C. [Protocole exp. : section IV.3.2.1.3 p. 252.]

(b) [Endoperoxydation *in situ* de **Cat-S** en **Endo-S** par photosensibilisation] : Bullage de O₂ dans le milieu réactionnel placé à 0 °C pendant 30 s, puis irradiation du milieu ($h\nu = 525$ nm) pendant 15 min ; début de l'endoperoxydation *in situ* indiqué dans la colonne dédiée du tableau.

(c) [Expérience de référence sans modulation *in situ*] : Expérience similaire aux deux autres dont le suivi est présenté en violet sur le graphe, mais qui fut réalisée en l'absence de **H₂TPP** et sans l'étape de modulation *in situ* (courbe issue du jeu présenté Figure III-8 p. 153).

Figure III-21. Étude de l'impact de la modulation *in situ* de **Cat-S** par l'oxygène singulet pour former **Endo-S**, sur l'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1** organocatalysée avec une charge de 4 mol %.

Pour mieux se rendre compte de l'impact de la modulation sur la cinétique, à ces deux expériences fut superposée sur la Figure III-21 une expérience de référence (issue de la Figure III-8 p. 153), qui donne la cinétique de la réaction d'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1** catalysée par **Cat-S** sans que l'organocatalyseur ne soit modulé. Pour celle-ci (tracée en violet), la conversion totale de **T1** n'advient qu'au bout de 142,4 h de réaction, bien après les expériences orange et bleue dans lesquelles l'organocatalyseur **Cat-S** fut modulé *in situ* en **Endo-S**.

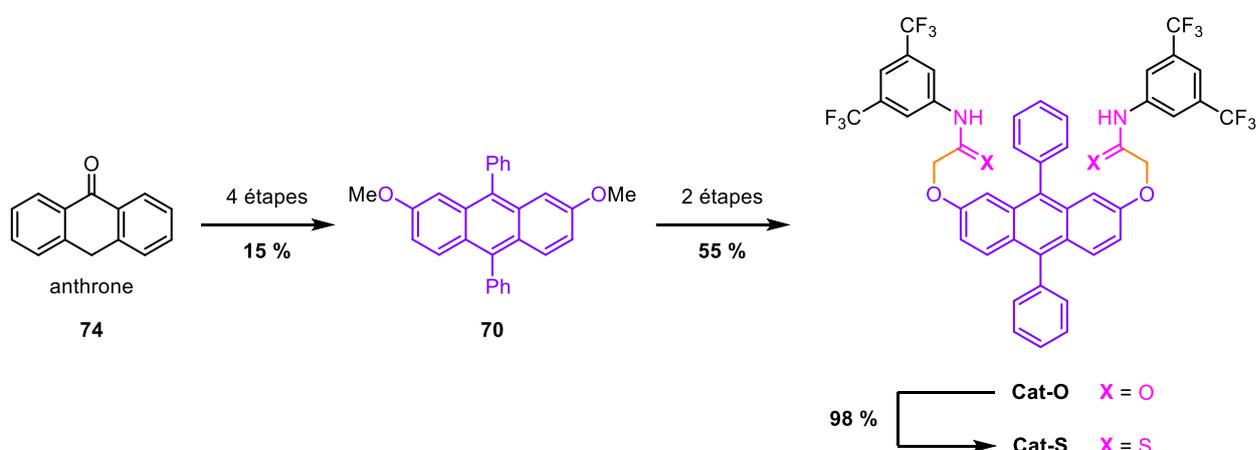
Afin d'étayer la véracité des données expérimentales avancées, il faut préciser que, bien que les courbes cinétiques des expériences orange et bleue soient au-dessus de celle de l'expérience de référence avant que la modulation de l'organocatalyseur ne soit effectuée, l'écart est ici de l'ordre de la variabilité comportementale observée pour **Cat-S**. Comme expliqué section III.2.2.1 p. 152, les jeux de données choisis représentent des comportements médians et dans le cas de **Cat-S**, sur les cinq expériences qui eussent pu être intégrées à la Figure III-8, l'une d'entre elle présentait une cinétique plus rapide que celle que nous retînmes, avec un départ similaire à celui des expériences orange et bleue.

La modulation *in situ* de **Cat-S** en **Endo-S** a pu être menée en présence de tétraphénylporphyrine **H₂TPP** et d'oxygène à deux moments différents pendant que l'organocatalyseur à base diphénylanthracène catalysait l'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1**. Le suivi cinétique réalisé permit de mesurer une accélération de la cinétique concomitante à la modulation de **Cat-S** en **Endo-S**, qui fut quantitative au cours des deux essais. Compte tenu des expériences témoin menées, cette accélération peut considérée comme corrélée à cette transformation, mettant en exergue l'impact de la modulation sur l'activité catalytique du système.

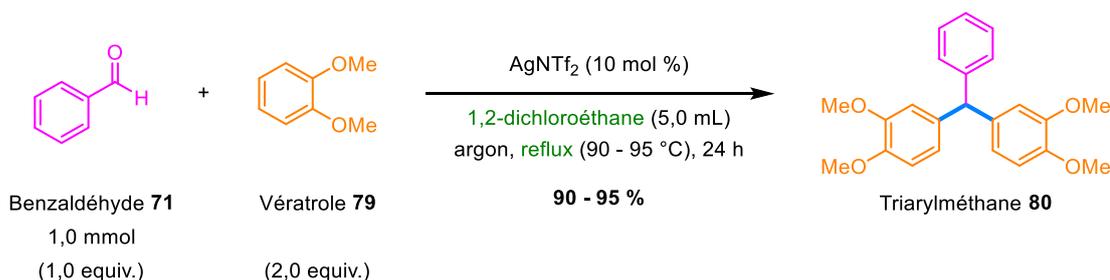
CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

Ce projet de thèse avait pour ambition de proposer le premier catalyseur modulable par l'oxygène singulet, basé sur une plateforme 9,10-diphénylanthracène 2,7-disubstituée par des groupements donneurs de liaison hydrogène amide ou thioamide.

La plateforme commutable 2,7-diméthoxy-9,10-diphénylanthracène **70** a été obtenue en quatre étapes à partir de l'anthrone **74** commercialement disponible, avec un rendement total de 15 %. La fonctionnalisation de cette plateforme en **Cat-O** s'est faite en deux étapes avec un rendement de 55 %, puis **Cat-S** fut obtenu à partir de **Cat-O** en une étape avec 98 % de rendement.

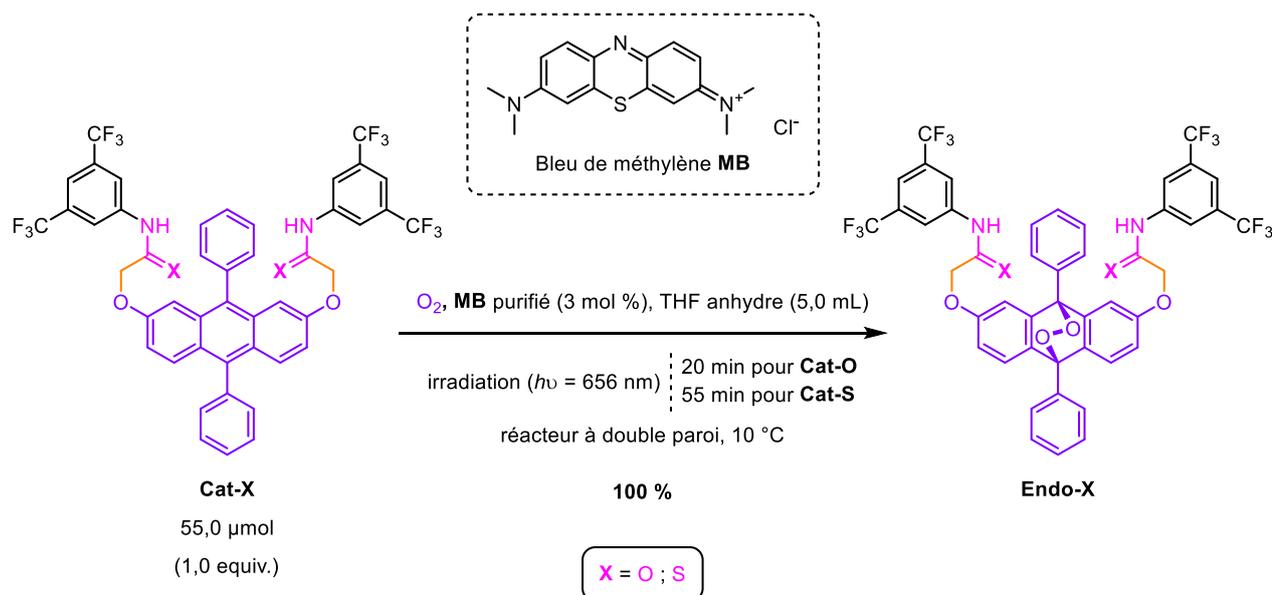


La synthèse de la plateforme **70** a également été entreprise à partir d'une autre voie de synthèse passant par un dérivé triarylméthane. Cette dernière n'a pas cependant pas abouti compte tenu des difficultés rencontrées lors de la transformation des triarylméthanes obtenus en 9,10-diphénylanthracènes désirés. Cette phase de développement synthétique permit néanmoins de proposer une nouvelle méthodologie de synthèse de triarylméthanes complémentaires aux méthodes déjà existantes. Celle-ci utilise des catalyseurs acides de Lewis tels que le triflate de scandium $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ ou le bistrifimide d'argent AgNTf_2 , avec une charge catalytique de 10 mol % : elle donne un accès quasi quantitatif au triarylméthane **80** à partir du benzaldéhyde **71** et du vétratole **79**. La méthodologie reposant sur le bistrifimide d'argent est actuellement en cours d'étude au laboratoire pour en élargir le périmètre d'application.



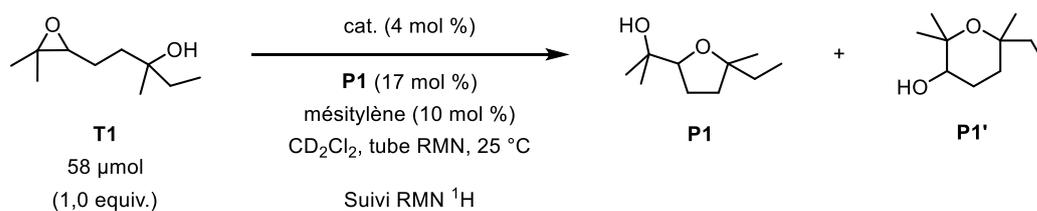
CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES

La réaction d'endoperoxydation des catalyseurs à base 9,10-diphénylanthracène **Cat-O** et **Cat-S** fut ensuite optimisée, pour donner régiosélectivement et quantitativement les 9,10-endoperoxydes **Endo-O** et **Endo-S**. Cette réaction put être menée avec de l'oxygène singulet produit par photosensibilisation, avec du bleu de méthylène **MB** irradié à 656 nm, dans le tétrahydrofurane anhydre.



Ces quatre organocatalyseurs difonctionnels et les deux catalyseurs monofonctionnels **Model-O** et **Model-S** ont été évalués dans la réaction modèle d'ouverture d'époxyde intramoléculaire. Cette étude comparative avait pour but de mettre en évidence des différences d'activité catalytique entre les six organocatalyseurs et, notamment, l'impact de la modulation structurale induite par l'oxygène singulet sur l'efficacité catalytique. Sur les quatre époxyalcools **T1**, **T3**, **T4** et **T5** qui furent envisagés, seul **T1** put être obtenu pur à partir du dihydrolinalool **114** commercialement disponible avec un rendement de 98 %. Une méthode d'époxydation pour substrats sensibles en milieu acide fut utilisée pour ce faire.^[402-404]

Ces réactions d'ouverture d'époxyde intramoléculaire, suivies par analyse RMN du proton, furent menées à 25 °C dans le dichlorométhane deutéré. Chaque condition opératoire fut menée, tant que faire se put, sur les six organocatalyseurs susmentionnés.



L'impact de la charge catalytique, du solvant ainsi que de la quantité initiale en produit **P1** à cinq chaînons furent investigués. Les catalyseurs portant les groupements donneurs de liaison hydrogène amide (**Cat-O**, **Endo-O** et **Model-O**) s'avérèrent catalytiquement inactifs, ou très peu actifs, sur l'ensemble des conditions opératoires testées, contrairement à leurs homologues portant les groupements thioamide. Dans le dichlorométhane deutéré, l'évolution temporelle de la conversion ajustée de **T1** en produits **P1** et **P1'** de la réaction catalysée par **Model-S** put être modélisée par une cinétique du premier ordre, alors que celles des réactions catalysées par **Cat-S** et **Endo-S** ne purent pas l'être. L'allure sigmoïdale des profils obtenus pour ces derniers, ainsi que la faible dépendance de leur cinétique vis-à-vis de la charge initiale en **P1**, suggèrent que ces derniers manifestent un comportement autocatalytique, **Endo-S** étant plus efficace que **Cat-S** sur l'ensemble des conditions testées. De manière plus précise, le processus nécessitant conjointement l'organocatalyseur et le produit de réaction **P1**, le processus est dit autoinduit.

Dans l'optique de rationaliser les observations expérimentales obtenues et d'établir un mécanisme réactionnel rendant compte de la pluralité des comportements observés, une étude computationnelle en modélisation moléculaire basée sur des calculs DFT a été menée. Bien que n'étant pas encore complètement étayées, de premières voies mécanistiques prédominent. Pour **Model-S**, l'hypothèse classique d'une simple activation par liaison hydrogène de l'atome oxygène du groupement oxirane de l'époxyalcool **T1** reste privilégiée. Pour **Cat-S** et **Endo-S**, un complexe ternaire impliquant **T1**, **P1** et le catalyseur difonctionnel considéré semble être l'hypothèse la plus plausible. La différence d'activité catalytique entre **Cat-S** et **Endo-S** pourrait être due soit à une différente préorganisation des composés au sein du complexe ternaire, soit à l'intervention du pont peroxy d'**Endo-S** dans le processus catalytique comme accepteur de liaison hydrogène.

La modulation *in situ* de **Cat-S** en **Endo-S** a pu être réalisée durant une réaction d'ouverture d'époxyde intramoléculaire de **T1**, entraînant une accélération fulgurante de la cinétique, ce qui permit de démontrer l'impact de la modulation par l'oxygène singulet sur l'efficacité catalytique du système.

Enfin, bien que le but initial fut de réaliser un catalyseur commutable par l'oxygène singulet, la cycloréversion d'**Endo-S** en **Cat-S** ne put être menée, compte tenu de la grande sensibilité du 9,10-endoperoxyde. Le fait qu'elle put être menée à partir d'**Endo-O** est encourageant et laisse espérer qu'une future génération de catalyseurs commutables par l'oxygène singulet puisse voir le jour. Des travaux visant à trouver le juste compromis entre réactivité des unités catalytiques et sensibilité du catalyseur devraient permettre de résoudre cette problématique.

CHAPTER IV

EXPERIMENTAL SECTION

IV.1. General information	193
IV.2. Procedures and results related to chapter II	195
2.1. First synthetic route from benzaldehyde and an aromatic derivative through a triarylmethane derivative	195
2.1.1. Brønsted acid catalyzed triarylmethane synthesis	195
2.1.2. Lewis acid catalyzed triarylmethane synthesis	198
2.1.3. Attempts to develop triarylmethane synthesis in fluorinated solvents	199
2.1.4. Attempts to develop Brønsted acid catalyzed 9,10-diphenylanthracene synthesis ..	200
2.1.5. Attempts to develop Lewis acid catalyzed 9,10-diphenylanthracene synthesis	203
2.2. Second synthetic route from anthrone	205
2.2.1. 2,7-Dinitro-9,10-anthracenedione 86	205
2.2.2. 2,7-Dimethoxy-9,10-anthracenedione 87	206
2.2.3. 9,10-Dihydro-2,7-dimethoxy-9,10-diphenyl-9,10-anthracenediol 88	207
2.2.4. 2,7-Dimethoxy-9,10-diphenylanthracene 70	208
2.2.5. 9,10-Diphenyl-2,7-anthracenediol 76	211
2.2.6. <i>N</i> -[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-chloroacetamide 77	212
2.2.7. <i>N</i> -[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-bromoacetamide 78	213
2.2.8. <i>N</i> -[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-phenylacetamide Model-O	214
2.2.8.1. <i>With use of N</i> -[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-chloroacetamide 77	214
2.2.8.2. <i>With use of N</i> -[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-bromoacetamide 78	215
2.2.9. Cat-O	218
2.2.9.1. <i>With use of N</i> -[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-chloroacetamide 77	218
2.2.9.2. <i>With use of N</i> -[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-bromoacetamide 78	219
2.2.10. <i>N</i> -[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-phenylthioacetamide Model-S	224
2.2.11. Cat-S	227
2.3. Application to the endoperoxidation reaction of 2,7-disubstituted 9,10-diphenylanthracenes	233
2.3.1. Purification of the methylene blue MB used as a photosensitizer in the endoperoxidation reaction	233
2.3.2. General procedure for the photosensitized endoperoxidation reaction of 2,7-disubstituted 9,10-diphenylanthracenes	234

IV.3. Procedures and results related to chapter III.....	241		
3.1. Synthesis of the substrates (epoxyalcohols and ring products).....	241		
3.1.1. Obtention of the alkene precursors.....	241		
3.1.1.1. Alkene precursor 111 of epoxyalcohol T3 (synthesized in two steps).....	241		
3.1.1.2. Alkene precursor 113 of epoxyalcohol T5 (synthesized in one step).....	243		
3.1.2. Epoxidation of the alkene precursors to obtain the desired epoxyalcohol substrates	244		
3.1.2.1. General procedure: MTO-catalyzed solvent-free epoxidation of dihydrolinalool 114	with hydrogen peroxide	244	
3.1.2.2. Attempts to obtain other epoxyalcohol substrates	247		
3.1.3. Brønsted acid catalyzed synthesis of the five-membered ring product P1	249		
3.2. Organocatalyzed intramolecular ring-opening reactions of epoxyalcohol T1 ...	251		
3.2.1. Design, experimental protocol and data analysis of the experiences	251		
3.2.1.1. Experimental method.....	251		
3.2.1.2. General procedure for the organocatalyzed ring-opening reaction of epoxyalcohol T1	with a catalyst loading of 4 mol % in CD_2Cl_2	251	
3.2.1.3. General procedure for the Cat-S catalyzed ring-opening reaction of epoxyalcohol T1	with a catalyst loading of 4 mol % in CD_2Cl_2 with in situ modulation of Cat-S by	singlet oxygen	252
3.2.1.4. Details concerning the preparation of the stock solution of T1 , P1 and mesitylene in	CD_2Cl_2	254	
3.2.1.5. Assessment of the conversion of T1 into P1 and P1'	254		
3.2.1.6. Analysis procedure of the NMR spectra gathered during the ring-opening reactions	of epoxyalcohol T1 to obtain kinetics data	257	
3.2.1.7. Kinetic analysis of the reactions catalyzed by Model-S	258		
3.2.2. Results of the organocatalyzed ring-opening reactions	261		
3.2.2.1. Introductory remarks.....	261		
3.2.2.2. Synthesis of the datasets presented in the discussion	262		
3.2.2.3. Kinetic analysis performed on the ring-opening reactions involving Model-S	269		

IV.1. General information

All commercially available chemicals were reagent grad and used without further purification unless otherwise specified. Dried solvent were put on activated molecular sieves (4 Å, 8 to 12 mesh, purchased from Acros Organics [product code: 197275000]) prior to their use in reactions. Activation of molecular sieves was achieved by heating then under vacuum at 300 °C for at least 4 h. Thin layer chromatography (TLC) was performed on Merck silica gel 60 F₂₅₄ aluminium plates with visualization by UV light (254 nm) or potassium permanganate solution. Silica-gel column chromatography was performed on MachereyNagel silica gel 60 (40 – 63 µm).

1D and 2D nuclear magnetic resonance (NMR) spectra were recorded at 25 °C on Bruker Avance I-300 (300 MHz for ¹H, 75 MHz for ¹³C, 282.2 MHz for ¹⁹F), Avance II-400 (400 MHz for ¹H, 100 MHz for ¹³C) and Avance III-600 (600 MHz for ¹H, 150 MHz for ¹³C) spectrometers. Chemical shifts (δ) are given in ppm relative to TMS (Me₄Si, δ = 0 ppm) for ¹H and ¹³C spectra and are referenced to the residual solvent peak. Multiplicities are abbreviated as: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, p = quintet (or pentet), dd = doublet of doublets, dt = doublet of triplets, td = triplet of doublets, m = multiplet and br = broad signal. Coupling constants (*J*) are reported in Hz.

High-resolution mass spectrometry (HRMS) analyses were performed on Q-ToF (QStar, Applied Biosystems Sciex; for ESI-HRMS) and on GCv-ToF (AccuTOF, JEOL; for EI-HRMS) mass spectrometers.

Crystallographic data were collected on a Bruker Apex Duo single-crystal diffractometer.

IR spectra were obtained on a Perkin-Elmer Spectrum 100 FT-IR spectrometer with KBr pellets or KBr faces.

UV-Visible and fluorescence emission spectra were recorded on a Cary 5000 UV-Vis-NIR spectrophotometer (Varian) and a FluoroMax-4 spectrofluorometer (Horiba), respectively, using 1 cm pathlength quartz cells.

Melting points were measured on a Stuart Scientific 7SMP3 apparatus.

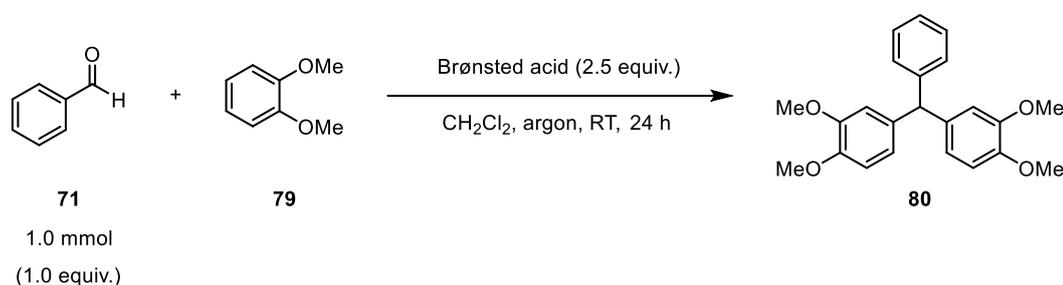
Nota bene: Additional general information will be found p. 224, 227, 234 and 251 for the indicated experiments.

IV.2. Procedures and results related to chapter II

2.1. First synthetic route from benzaldehyde and an aromatic derivative through a triarylmethane derivative

2.1.1. Brønsted acid catalyzed triarylmethane synthesis

General procedure related to experiments presented in the Tableau II-1 p. 97 and in the Tableau II-4 p. 104, entries 1-3 [**Conditions A**]

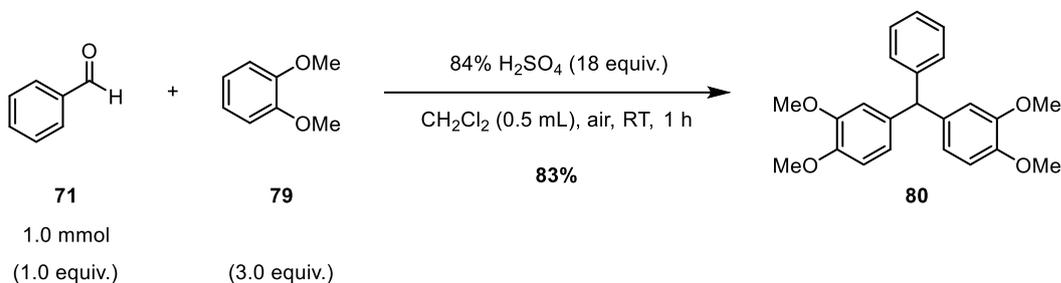


Adapted from: ^[296] (scale reduced from 10 mmol to 1.0 mmol, work-up designed for this optimization study).

In an oven-dried flask placed under argon atmosphere, benzaldehyde **71** (0.10 mL, 1.0 mmol, 1.0 equiv.), veratrole **79** (introduced amount deduced from the **71** / **79** ratio) and the Brønsted acid catalyst (2.5 mmol, 2.5 equiv.) were added to anhydrous CH₂Cl₂ (introduced volume [1.7 mL to 17 mL] to deduced from the catalyst concentration, ranging from 0.15 M to 1.5 M). The reaction mixture was then stirred at room temperature under argon for 24 h. NaHCO₃ was added until end of the off-gassing to quench the reaction. The mixture was then filtered and concentrated *under vacuum* to obtain the crude product as a dark brown oil. The crude product was purified by silica-gel column chromatography (× 40 w silica, eluent cyclohexane/EtOAc: 10:4) to obtain TRAM **80** as a brown solid (or/and the side-product DPA **81**). Purification was performed only when the estimated conversion or yield by ¹H NMR analysis of the crude product exceeded 10%.

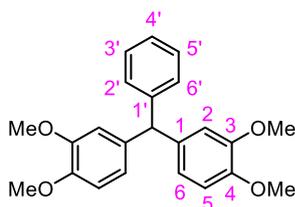
When the Brønsted acid catalyst was fully miscible with CH₂Cl₂ (like HNTf₂) or led to a suspension because of its partial solubility (like saccharine), no off-gassing was noticed, indicating that the introduced NaHCO₃ was not reacting. H₂O (15 mL) was then poured in the flask and NaHCO₃ was added until the pH of the aqueous phase was neutral. The organic and the aqueous layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 15 mL). The combined organic layers were then dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *under vacuum* to obtain the crude product as a dark oil. Purification of the crude product was performed as mentioned above.

Use of Dehaen *et al.* conditions^[296], following the reported experimental protocol^[296] with the optimized work-up proposed in our general procedure (entry 4, Tableau II-1)



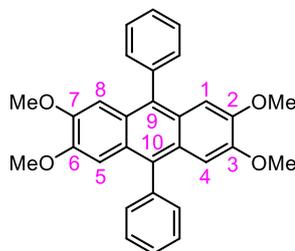
Adapted from: ^[296] (scale reduced from 10 mmol to 1.0 mmol, work-up designed for this optimization study).

In a 50-mL oven-dried flask, an organic solution of benzaldehyde **71** (0.10 mL, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) and veratrole **79** (0.38 mL, 3.0 mmol, 3.0 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ (0.50 mL) was added dropwise to sulfuric acid (84% w/w; 1.0 mL, 18.0 mmol, 18.0 equiv.), while the reaction mixture was cooled in an ice bath. The mixture was then stirred at room temperature for 1 h. The reaction was quenched with H₂O (20 mL) and the organic phase was diluted with CH₂Cl₂ (10 mL). NaHCO₃ was added until the pH of the aqueous phase was neutral. The biphasic mixture was filtered and brine (60 mL) was added to it. The organic and the aqueous layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (4 × 20 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *under vacuum* to obtain the crude product as a dark brown oil. The crude product was purified by silica-gel column chromatography (× 40 silica, eluent cyclohexane/EtOAc: 10:4) to obtain TRAM **80** as a brown solid (302 mg, 0.83 mmol, **83%**).

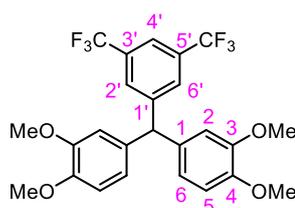


1,1'-(Phenylmethylene)bis(3,4-dimethoxybenzene) 80: PhCHVe₂, with Ve: veratryl group [3,4-dimethoxyphenyl group]; CAS [86267-27-8]; C₂₃H₂₄O₄; 364.43 g.mol⁻¹; R_f = 0.34 (hexane/ ethyl acetate: 10:4); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.28–7.37 (m, 2H, H₃, H₅), 7.21–7.28 (m, 1H, H₄), 7.13–7.20 (m, 2H, H₂, H₆), 6.82 (d, 2H, ³J_{H-H} = 8.2 Hz, H₅ [× 2]), 6.72 (d, 2H, ⁴J_{H-H} = 2.1 Hz, H₂ [× 2]), 6.65 (dd, 2H, ³J_{H-H} = 8.2 Hz and ⁴J_{H-H} = 2.1 Hz, H₆ [× 2]), 5.49 (s, 1H, PhCHVe₂), 3.89 (s, 6H, C₄-OCH₃ [× 2]), 3.80 (s, 6H, C₃-OCH₃ [× 2]); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 148.8 (C₃), 147.5 (C₄), 144.3 (C_{1'}), 136.7 (C₁), 129.3 (C₂, C₆), 128.3 (C₃, C₅), 126.3 (C₄), 121.4 (C₆), 112.8 (C₂), 110.9 (C₅), 55.9 (PhCHVe₂),

55.8 (C₄-OCH₃), 55.8 (C₃-OCH₃).; HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₃H₂₄O₄Na([M+Na]⁺): 387.1567, found: 387.1555.; Spectroscopic data of the product in agreement with the literature reference: ^[456](compound **3a**, p. 939 of the article; mp, IR, ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) and ¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃), MS, elemental anal., p. 935 of the article).



2,3,6,7-Tetramethoxy-9,10-diphenylanthracene 81: C₃₀H₂₆O₄; 450.53 g.mol⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7.43–7.67 (m, 10H, C₉-C₆H₅, C₁₀-C₆H₅), 6.82 (s, 4H, H₁, H₄, H₅, H₈), 3.73 (s, 12H, C₂-OCH₃, C₃-OCH₃, C₆-OCH₃, C₇-OCH₃).; Spectroscopic data of the product in agreement with the literature reference: ^[457](compound **1f**, p. 625 of the article; ¹H NMR 390 MHz, CDCl₃) and ¹³C NMR (80 MHz, CDCl₃), p. 626 of the article).

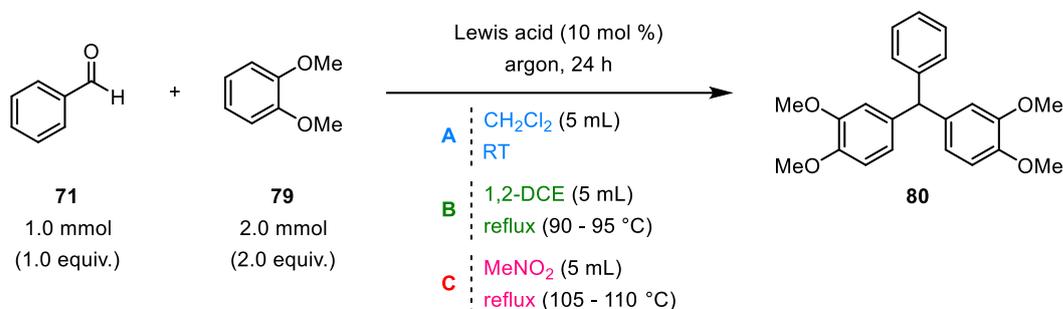


1,1'-(3,5-Bis(trifluoromethyl)phenylmethylene)bis(3,4-dimethoxybenzene) 84:

3,5-(CF₃)₂C₆H₃CHVe₂, with Ve: veratryl group [3,4-dimethoxyphenyl group]; C₂₅H₂₂O₄F₆; 500.43 g.mol⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (s, 1H, H_{4'}), 7.55 (s, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 6.80 (d, 2H, ³J_{H-H} = 8.4 Hz, H₅ [× 2]), 6.60 (d, 2H, ⁴J_{H-H} = 1.8 Hz, H₂ [× 2]), 6.52 (dd, 2H, ³J_{H-H} = 8.4 Hz and ⁴J_{H-H} = 1.8 Hz, H₆ [× 2]), 5.52 (s, 1H, 3,5-(CF₃)₂C₆H₃CHVe₂), 3.86 (s, 6H, C₄-OCH₃ [× 2]), 3.76 (s, 6H, C₃-OCH₃ [× 2]).; ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 149.2, 148.1, 147.1, 134.7, 131.3, 129.4, 121.4, 120.6, 112.4, 111.2, 55.9.; HRMS (EI): *m/z* calcd for C₂₅H₂₂O₄F₆ ([M]⁺): 500.1422, found: 500.1427.

2.1.2. Lewis acid catalyzed triarylmethane synthesis

General procedure related to experiments presented in the Tableau II-3 p. 102



Adapted from: ^[308].

In an oven-dried 25-mL flask placed under argon atmosphere, benzaldehyde **71** (0.10 mL, 1.0 mmol, 1.0 equiv.), veratrole **79** (0.25 mL, 2.0 mmol, 2.0 equiv.) and the Lewis acid catalyst (0.10 mmol, 10 mol %) were added to the solvent (5.0 mL; anhydrous CH₂Cl₂ [conditions **A**], distilled 1,2-dichloroethane [1,2-DCE, conditions **B**] or dried MeNO₂ [conditions **C**]). The mixture was then stirred at the indicated temperature (room temperature [RT, conditions **A**], reflux of 1,2-DCE [90 – 95 °C, conditions **B**] or reflux of MeNO₂ [105 – 110 °C, conditions **C**]) for 24 h. The reaction was quenched with H₂O (10 mL) and the organic phase was diluted with CH₂Cl₂ (5 mL). NaHCO₃ was added until neutral pH of the aqueous phase was reached. The organic and the aqueous layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 15 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *under vacuum* to obtain the crude product as a dark brown oil. The crude product was purified by silica-gel column chromatography (× 40 w silica, eluent cyclohexane/EtOAc: 10:4) to obtain TRAM **80** as a brown solid (or the side-product DPA **81**). Purification was performed only when the estimated conversion or yield by ¹H NMR analysis of the crude product exceeded 10%.

When Sc(OTf)₃ was recovered from the aqueous layer to be recycled and reused in a further synthesis, no treatment with NaHCO₃ was performed.

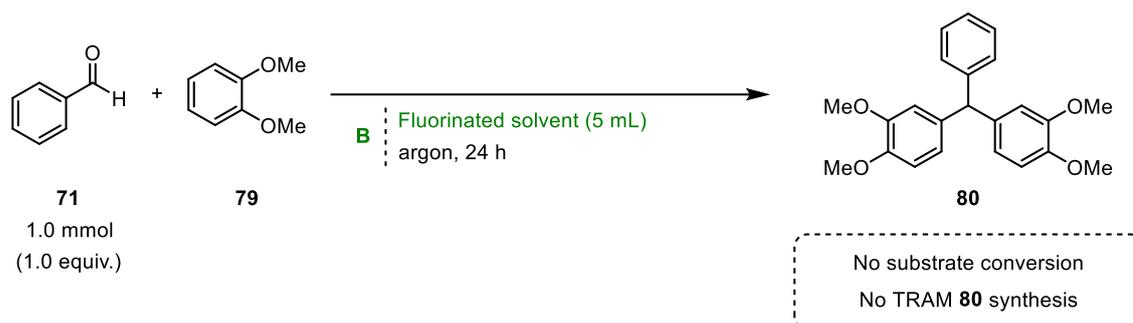
Precision on the use of the ¹H NMR internal standard 1,4-dinitrobenzene (entries 6 and 18, Tableau II-3)

In order to evaluate more precisely the yield of TRAM **80** using the ¹H NMR analysis of the crude product, 1,4-dinitrobenzene was used as an internal standard for ¹H NMR analysis (peak at 8.44 ppm in CDCl₃, s, 4 H)^[407]. Its amount was set to approximately 15 mol % (0.15 mmol), in order to be in the same magnitude as the ArCHAr'₂ signal of the expected TRAM if the yield was

around 50%. For the indicated experiments, it was added at the beginning of the reaction with the reagents.

2.1.3. Attempts to develop triarylmethane synthesis in fluorinated solvents

General procedure related to experiments presented in the Tableau II-4 p. 104, entries 4-6 [**Conditions B**]

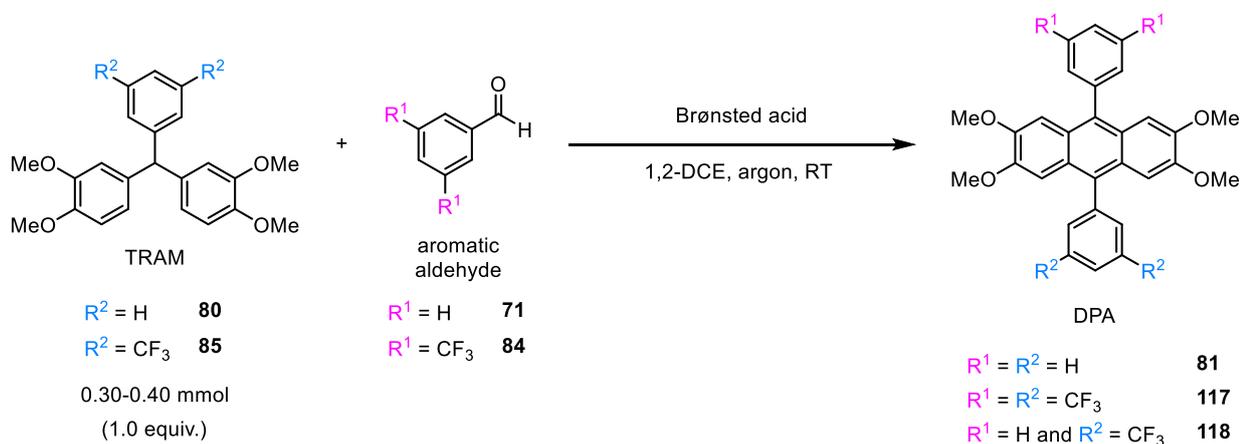


Adapted from: ^[308].

In an oven-dried flask placed under argon atmosphere, benzaldehyde **71** (0.10 mL, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) and veratrole **79** (introduced amount deduced from the **71** / **79** ratio) were added to the fluorinated solvent (5.0 mL). The mixture was then stirred under argon at the indicated temperature (room temperature or reflux of the fluorinated solvent) for 24 h. The mixture was then concentrated *under vacuum* to obtain the crude product. Purification (silica-gel column chromatography, × 40 w silica, eluent cyclohexane/EtOAc: 10:4) was not performed for the reported experiments as the estimated yield by ¹H NMR analysis of the crude product did not exceed 10%.

2.1.4. Attempts to develop Brønsted acid catalyzed 9,10-diphenylanthracene synthesis

General procedure related to experiments presented in table shown below (after the general protocol)



Adapted from: ^[296].

In an oven-dried flask placed under argon atmosphere, TRAM (**80** or **85**; 0.30 mmol for **80** or 0.40 mmol for **85**, 1.0 equiv.), aromatic aldehyde (**71** or **84**; introduced amount deduced from the TRAM/aldehyde ratio, ranging from 1:2 to 2.7:1) and the Brønsted acid catalyst (introduced amount deduced from the catalyst loading) were added to distilled 1,2-dichloroethane (1,2-DCE; introduced volume deduced from the catalyst concentration). The reaction mixture was then stirred at room temperature under argon for the indicated duration. NaHCO_3 was added until end of the off-gassing to quench the reaction. The mixture was then filtered and concentrated *under vacuum* to obtain the crude product. The crude product was purified by silica-gel column chromatography ($\times 40$ w silica, eluent cyclohexane/EtOAc: 10:4) to obtain DPA (or the side-product 9,10-dihydro-DPA). Purification was performed only when the estimated conversion or yield by ^1H NMR analysis of the crude product exceeded 10%.

When the Brønsted acid catalyst was fully miscible with CH_2Cl_2 (like HNTf_2), no off-gassing was noticed, indicating that the introduced NaHCO_3 was not reacting. H_2O (15 mL) was then poured in the flask and NaHCO_3 was added until the pH of the aqueous phase was neutral. The organic and the aqueous layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3×15 mL). The combined organic layers were then dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *under vacuum* to obtain the crude product. Purification of the crude product was performed as mentioned above.

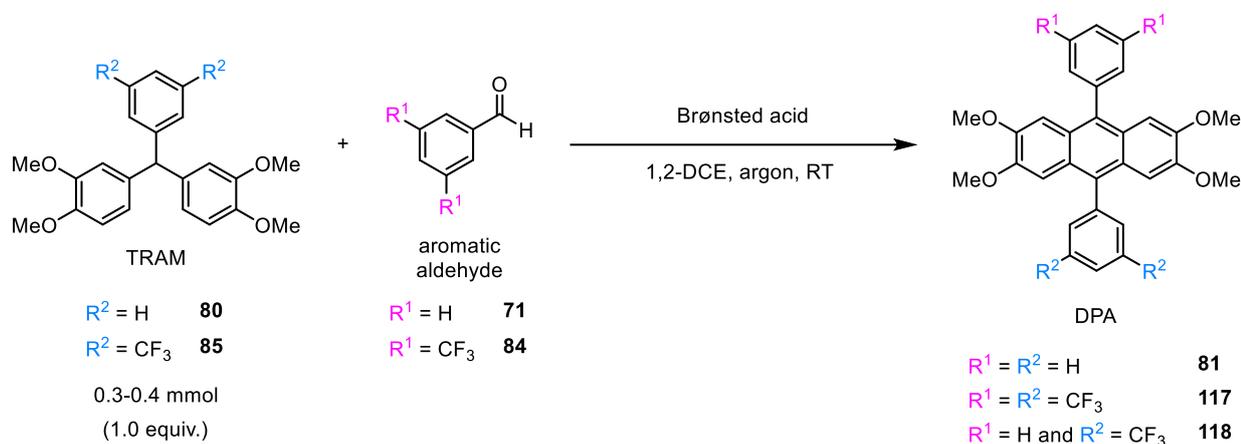
When indicated, the reaction mixture was stirred under O_2 atmosphere for 1 h at the end of the reaction time, before performing the work-up of the reaction.

Use of Dehaen *et al.* conditions^[296], following the reported experimental protocol^[296] with the optimized work-up proposed in our general procedure (entry 3, table shown below)

Adapted from: ^[296] (scale reduced from 10 mmol to 0.30 mmol, argon atmosphere instead of air atmosphere, reaction time of 24 h instead of 1 h, work-up designed for this optimization study).

In a 50-mL oven-dried flask placed under argon atmosphere, an organic solution of TRAM **80** (108 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.) and benzaldehyde **71** (0.61 μ L, 0.60 mmol, 2.0 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ (0.15 mL) was added dropwise to sulfuric acid (84% w/w; 0.30 mL, 5.4 mmol, 18.0 equiv.), while the reaction mixture was cooled in an ice bath. The mixture was then stirred at room temperature under argon for 24 h. The reaction was quenched with H₂O (10 mL) and the organic phase was diluted with CH₂Cl₂ (10 mL). NaHCO₃ was added until the pH of the aqueous phase was neutral. The organic and the aqueous layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 \times 15 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *under vacuum* to obtain the crude product. Purification (silica-gel column chromatography, \times 40 w silica, eluent cyclohexane/EtOAc: 10:4) was not performed for the reported experiments as the estimated yield by ¹H NMR analysis of the crude product did not exceed 10%.

Table of the tested experimental conditions



N°	TRAM	Aldehyde	ratio TRAM/aldehyde	Cat.	Cat. Load.	Cat. conc. (M)	Reaction time (h)	Expected DPA	Isolated yield of DPA (%) ^(a)
1	80	71	1:2	H ₂ SO ₄ 95% ^(b)	2.5 equiv.	0.15	24	81	0
2	80	71	2.7:1 ^(c)	H ₂ SO ₄ 95% ^(b)	2.5 equiv.	0.15	24	81	0
3 ^(d)	80	71	1:2	H ₂ SO ₄ 84%	18 equiv.	Solvent	24	81	0
4	80	71	1:1.5	TFA ^(e)	2.5 equiv.	0.15	24	81	0
5	85	84	1:1.5	H ₂ SO ₄ 84%	2.5 equiv.	0.40	1	117	0 ^(f)
6	85	84	1:1.5	H ₂ SO ₄ 84%	3.5 equiv.	0.56	2	117	0 ^(f)
7	85	84	1:1.5	H ₂ SO ₄ 84%	7.0 equiv.	1.1	2	117	0 ^(f)
8	85	84	1:1.5	H ₂ SO ₄ 84%	13.0 equiv.	2.1	2	117	0
9	85	84	1:1	H ₂ SO ₄ 84% ^(g)	2.5 equiv.	0.15	3	117	0 ^(h)
10	85	84	1:1	H ₂ SO ₄ 84% ^(e)	2.5 equiv.	0.15	24	117	Traces
11	85	84	1:1	HNTf ₂	2.5 equiv.	0.15	3	117	2
12	85	84	1:1	HNTf ₂ ⁽ⁱ⁾	5.0 equiv.	0.30	1	117	0 ^(h)
13	85	84	1:1	HNTf ₂ ^(g)	5.0 equiv.	0.30	5	117	0 ^(h)
14	85	84	1:1	HNTf ₂ ^(e,i)	5.0 equiv.	0.30	12	117	4

(a) : Yield of isolated pure product after purification of the crude product on column chromatography; Traces: yield under 5 %.

(b) : Solvent: anhydrous CH₂Cl₂.

(c) : 0.30 mmol scale based on the benzaldehyde **71** for this reaction.

(d) : Use of Dehaen conditions^[296]: TRAM **80** (108 mg, 0.30 mmol, 1.0 equiv.), benzaldehyde **71** (0.61 μ L, 0.60 mmol, 2.0 equiv.), 84% H₂SO₄ (0.30 mL, 5.4 mmol, 18 equiv.), anhydrous CH₂Cl₂ (0.15 mL), argon atmosphere, RT, 24 h.

(e) : Temperature: reflux of 1,2-DCE (90 – 95 °C).

(f) : TLC monitoring (petroleum ether/EtOAc: 85:15): no progress of the reaction, so some Brønsted catalyst was added to the reaction mixture.

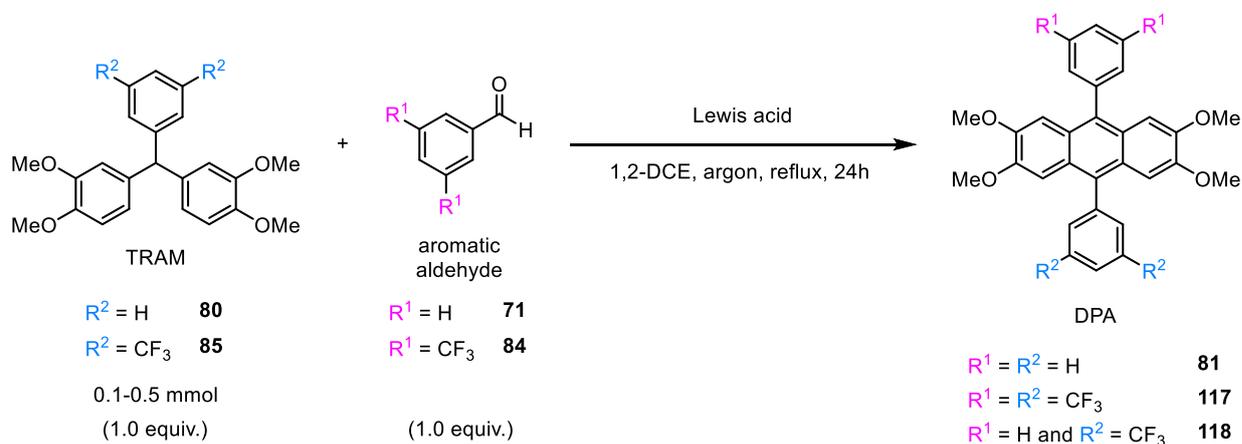
(g) : Temperature: 40 °C.

(h) : TLC monitoring (petroleum ether/EtOAc: 85:15): no progress of the reaction, so the reaction was heated up.

(i) : Stirring of the reaction mixture under O₂ atmosphere (1 h) at the end of the reaction time.

2.1.5. Attempts to develop Lewis acid catalyzed 9,10-diphenylanthracene synthesis

General procedure related to experiments presented in the shown below (after the general protocol)

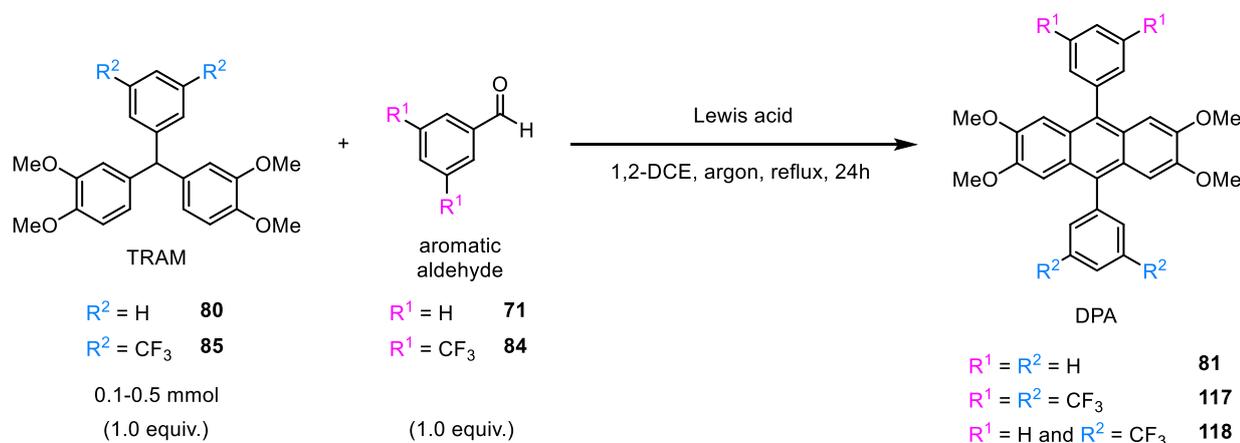


Adapted from: ^[296].

In an oven-dried flask placed under argon atmosphere, TRAM (**80** or **85**; 0.10 – 0.50 mmol, 1.0 equiv.; scale reported in the table), aromatic aldehyde (**71** or **84**; introduced amount deduced from the TRAM/aldehyde ratio) and the Lewis acid catalyst (introduced amount deduced from the catalyst loading) were added to distilled 1,2-dichloroethane (1,2-DCE; introduced volume deduced from the catalyst concentration). The reaction mixture was then stirred at reflux of the 1,2-DCE (90 – 95 °C) under argon for 24 h. The reaction was quenched with H₂O (10 mL) and the organic phase was diluted with CH₂Cl₂ (5 mL). NaHCO₃ was added until neutral pH of the aqueous phase was reached. The organic and the aqueous layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 15 mL). The combined organic layers were dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *under vacuum* to obtain the crude product. The crude product was purified by silica-gel column chromatography (× 40 w silica, eluent cyclohexane/EtOAc: 10:4) to obtain DPA (or the side-product 9,10-dihydro-DPA). Purification was performed only when the estimated conversion or yield by ¹H NMR analysis of the crude product exceeded 10%.

When Sc(OTf)₃ was recovered from the aqueous layer to be recycled and reused in a further synthesis, no treatment with NaHCO₃ was performed.

 List of the tested Lewis acid catalysts



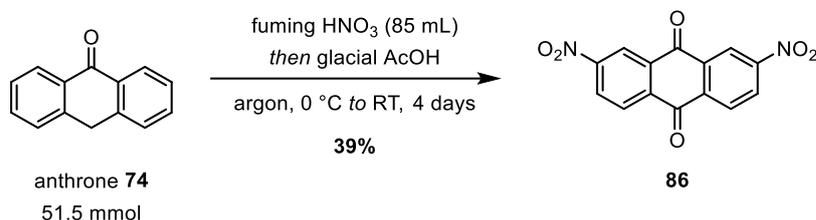
The $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ -catalyzed (1.5 equiv.) reaction of **80** and benzaldehyde **71** gave no conversion of the starting materials.

The $\text{TMS}(\text{OTf})$ -catalyzed (10 mol % and 80 mol %) reaction of **85** and **84** gave some conversion of the starting materials into a complex mixtures of products, which might contain some traces of DPA **117**.

80 and **84** were used as starting materials in the following reactions. Herein are mentioned the tested catalysts and their corresponding cat. loadings: $\text{TMS}(\text{OTf})$ (80 mol %), $\text{TMS}(\text{OTf})$ (1.5 equiv.), $\text{TMS}(\text{OTf})$ (3.5 equiv.), AgNTf_2 (1.5 equiv.), AgNTf_2 (3.5 equiv.), $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (1.5 equiv.), $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (3.5 equiv.). These reactions gave some conversion of the starting materials, especially for the ones catalyzed by AgNTf_2 which lead to almost full conversion of the starting materials (>80%). Among the identified products – which were difficult to purify –, some aryl exchange products (TRAM **85**, DPA **81**) were identified and were not expected at first glance. However, such aryl exchange products have already been observed by Dehaen *et al.*^[296] during the H_2SO_4 -catalyzed synthesis of DPA from aliphatic aldehydes and aromatic derivatives.

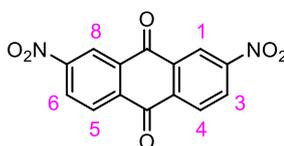
2.2. Second synthetic route from anthrone

2.2.1. 2,7-Dinitro-9,10-anthracenedione **86**

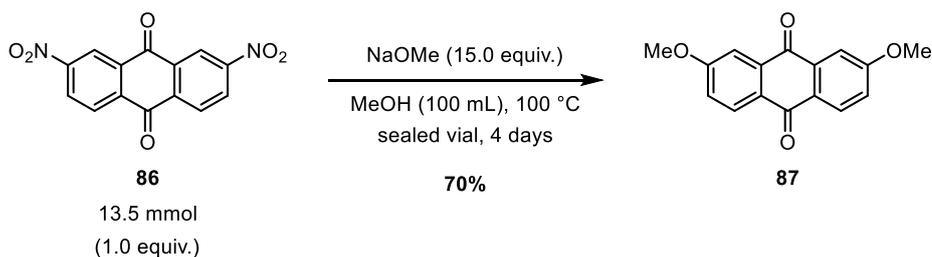


Adapted from: ^[333](compound **19**, p. 4880 of the article), ^[334](compound **8** in the Supporting Information, p. 5 of the Supporting Information).

Fuming nitric acid (98% w/w; 85 mL) was poured in a double-neck 500-mL flask placed under argon atmosphere and cooled down to 0 °C with an ice bath. Anthrone **74** (10.0 g, 51.5 mmol) was then added portionwise (*ca.* 700 mg every 10 min) within 2.2 h under vigorous stirring. The reaction mixture was warmed up to room temperature and glacial acetic acid (230 mL) was carefully added while the mixture was cooled with an ice bath. The reaction was then stirred at room temperature under argon flux for 4 days. A yellow precipitate was isolated by filtration, washed with glacial acetic acid (3 × 25 mL) and *n*-hexane (3 × 25 mL) and further dried. The residue was suspended in glacial acetic acid (230 mL) and refluxed at 120 °C until evolution of nitrous fumes has ceased (about 1.7 h). The mixture's color became lighter, from orange to light-yellow. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered and the solid was washed again with glacial acetic acid (3 × 25 mL) and *n*-heptane (3 × 25 mL) before being dried. Solid/liquid extraction was performed on the crude product by dissolving it in CH₂Cl₂ (400 mL for 1.0 g of crude product) and then by adding silica (× 10 w): the suspension was then stirred for 2 h at room temperature, filtered and concentrated *under vacuum*. The obtained solid was purified by recrystallization from glacial acetic acid (350 mL for 5.59 g [for one of the batches]) to obtain 2,7-dinitro-9,10-anthracenedione **86** as a pale-yellow powder (6.02 g, 20.2 mmol, **39%**).

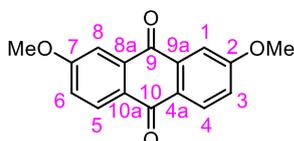


2,7-Dinitro-9,10-anthracenedione 86: C₁₄H₆N₂O₆; 298.21 g.mol⁻¹; R_f = 0.32 (CH₂Cl₂/petroleum ether = 7:3); mp 290–291 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 9.19 (d, ⁴J_{H-H} = 2.3 Hz, 2H, **H₁**, **H₈**), 8.68 (dd, ³J_{H-H} = 8.6 Hz and ⁴J_{H-H} = 2.3 Hz, 2H, **H₃**, **H₆**), 8.58 (d, ³J_{H-H} = 8.6 Hz, 2H, **H₄**, **H₅**); HRMS (EI): *m/z* calcd for C₁₄H₆N₂O₆ ([M]⁺): 298.0226, found: 298.0223; FT-IR: ν̄ 3093, 1677, 1606, 1541, 1525, 1329, 1303 cm⁻¹; Spectroscopic data of the product in agreement with the literature reference: ^[333](compound **19**, p. 4880 of the article; mp, ¹H NMR (250 MHz, DMSO-d₆)).

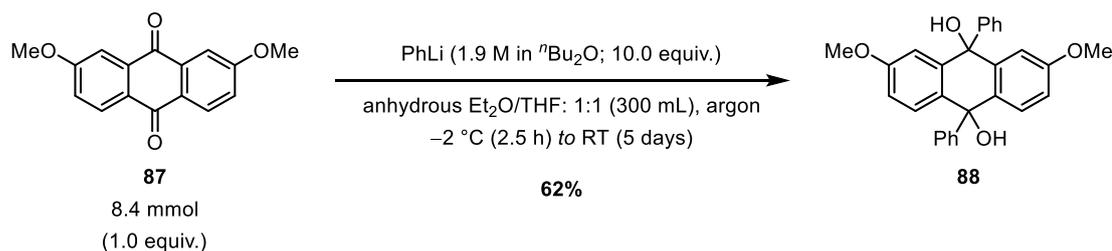
2.2.2. 2,7-Dimethoxy-9,10-anthracenedione **87**

Prepared as previously reported: ^[334](compound **9** in the Supporting Information, 1.7. Preparation of 2,7-dimethoxyanthraquinone p. 6 of the Supporting Information).

A 250-mL round bottom pressure flask was charged with 2,7-dinitro-9,10-anthracenedione **86** (4.0 g, 13.5 mmol), sodium methoxide NaOMe (11.0 g, 0.20 mol, 15.0 equiv.) and methanol (100 mL) before being sealed and heated to 100 °C. The reaction mixture was vigorously stirred for 4 days, going from yellow a first sight to green when sodium methoxide was added, and eventually to a darker color as the reaction proceeded. Reaction was monitored with TLC (eluent CH₂Cl₂). A yellow precipitate was further isolated by filtration of the dark red mixture and washed with methanol (15 mL) and hexane (15 mL). The crude product was purified by silica-gel column chromatography (× 30 w silica, eluent CH₂Cl₂) to obtain 2,7-dimethoxy-9,10-anthracenedione **87** as a yellow powder (2.55 g, 9.5 mmol, 70%).

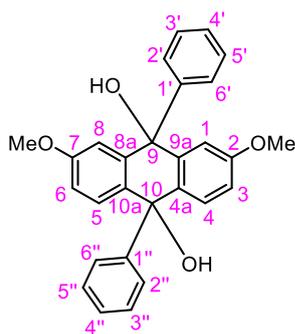


2,7-Dimethoxy-9,10-anthracenedione 87: C₁₆H₁₂O₄; 268.27 g.mol⁻¹; R_f = 0.54 (CH₂Cl₂); mp 221 °C; ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂) δ 8.21 (d, ³J_{H-H} = 8.6 Hz, 2H, **H₄**, **H₅**), 7.70 (d, ⁴J_{H-H} = 2.7 Hz, 2H, **H₁**, **H₈**), 7.27 (dd, ³J_{H-H} = 8.6 Hz and ⁴J_{H-H} = 2.7 Hz, 2H, **H₃**, **H₆**), 3.98 (s, 6H, C₂-OCH₃, C₇-OCH₃); ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 183.5 (**C₉**), 181.4 (**C₁₀**), 164.5 (**C₂**, **C₇**), 136.0 (**C_{8a}**, **C_{9a}**), 129.8 (**C₄**, **C₅**), 127.6 (**C_{4a}**, **C_{10a}**), 121.1 (**C₃**, **C₆**), 110.5 (**C₁**, **C₈**), 56.4 (C₂-OCH₃, C₇-OCH₃); HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₁₆H₁₃O₄ ([M+H]⁺): 269.0808, found: 269.0809; FT-IR: ν̄ 3077, 2973, 2843, 1672, 1595, 1491, 1442, 1342, 1283 cm⁻¹.

2.2.3. 9,10-Dihydro-2,7-dimethoxy-9,10-diphenyl-9,10-anthracenediol **88**

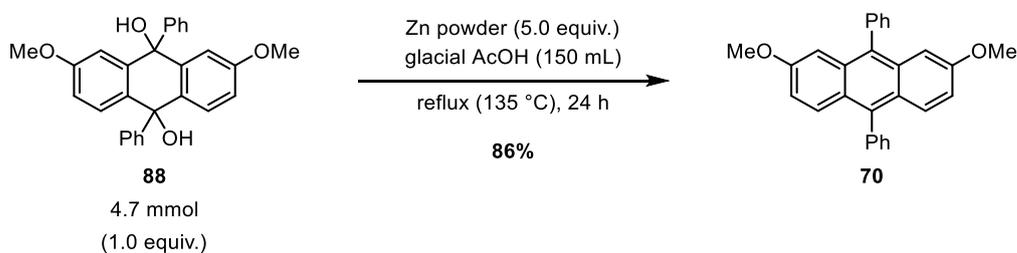
Other procedures using organolithium reagents (respectively PhLi and ${}^n\text{BuLi}$) on acenes bearing ketone moieties: ^[335](compound 6,15-Dihydrodiphenylhexacene-6,15-diol **3a**, p. 2506 of the article and p. S2 of the Supporting Information; protocol p. S2 of the Supporting Information), ^[336](protocols p. 16284 of the article).

In single neck oven-dried 500-mL flask placed under argon atmosphere were placed 2,7-dimethoxy-9,10-anthracenedione **87** (2.25 g, 8.4 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous diethylether (150 mL). The yellow-orange suspension was cooled down to $-2\text{ }^\circ\text{C}$ with use of an ice/NaCl bath. A solution of phenyllithium (1.9 M in ${}^n\text{Bu}_2\text{O}$; 44.2 mL, 84 mmol, 10.0 equiv.) was then added dropwise to the magnetically stirred reaction mixture (about 1.8 h). The yellow-orange suspension was stirred for 2.5 h at $-2\text{ }^\circ\text{C}$, and was then allowed to warm to room temperature. It was then stirred for three days under argon at room temperature and eventually became a brown suspension. The coloration at that stage was similar to the one of the introduced phenyllithium solution. Anhydrous tetrahydrofuran (150 mL) was then added to the reaction mixture which darkened. The reaction was stirred at room temperature under argon atmosphere for two additional days and was finally quenched with 2 M HCl solution (50 mL) while it was cooled with an ice bath. The biphasic mixture was diluted with H_2O (200 mL) and the aqueous and the organic layers were separated. The aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 ($4 \times 150\text{ mL}$). The combined organic layers were washed with water ($2 \times 300\text{ mL}$), dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *under vacuum* to obtain the crude product (about 3.50 g). The brown residue was purified by silica-gel column chromatography (elution gradient with petroleum ether/ethyl acetate mixture: 95:5 to 7:3) to obtain 9,10-dihydro-2,7-dimethoxy-9,10-diphenyl-9,10-anthracenediol **88** as a white solid (2.20 g, 5.2 mmol, **62%**).



9,10-Dihydro-2,7-dimethoxy-9,10-diphenyl-9,10-anthracenediol 88: $C_{28}H_{24}O_4$; 424.50 g.mol⁻¹; $R_f = 0.26$ (petroleum ether/ethyl acetate: 7:3); mp 187 °C; ¹H NMR (300 MHz, CD₂Cl₂): δ 7.49 (d, 2H, ³ $J_{H-H} = 8.7$ Hz, **H₄, H₅**), 7.08–7.11 (m, 12H, **H₁, H₈, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆, H₂, H₃, H₄, H₅, H₆**), 6.88 (dd, 2H, ³ $J_{H-H} = 8.7$ Hz and ⁴ $J_{H-H} = 2.7$ Hz, **H₃, H₆**), 3.76 (s, 6H, C₂-OCH₃, C₇-OCH₃), 3.04 (s, 1H, C₉-OH), 2.87 (s, 1H, C₁₀-OH); ¹³C NMR (75 MHz, CD₂Cl₂): δ 159.6 (**C₂, C₇**), 146.8 (**C₁**), 146.0 (**C₁**), 142.6 (**C_{8a}, C_{9a}**), 133.9 (**C_{4a}, C_{10a}**), 129.4 (**C₄, C₅**), 128.0 (**{C₂, C₆** or **{C₂, C₆**}), 128.0 (**{C₂, C₆** or **{C₂, C₆**}), 127.4 (**C₃, C₅, C₃, C₅**), 127.3 (**C₄ or C₄**), 127.0 (**C₄ or C₄**), 114.7 (**C₃, C₆**), 112.2 (**C₁, C₈**), 75.0 (**C₉**), 74.5 (**C₁₀**), 55.7 (C₂-OCH₃, C₇-OCH₃); HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $C_{28}H_{24}O_4Na$ ([M+Na]⁺): 447.1566, found: 447.1569; FT-IR: $\bar{\nu}$ 3411, 3058, 2938, 2836, 1606, 1490, 1445, 1247, 1120, 1029, 699 cm⁻¹.

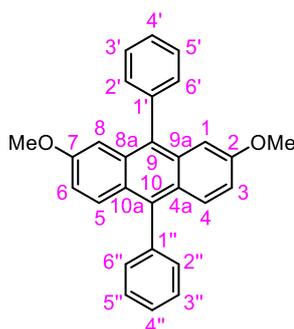
2.2.4. 2,7-Dimethoxy-9,10-diphenylanthracene 70



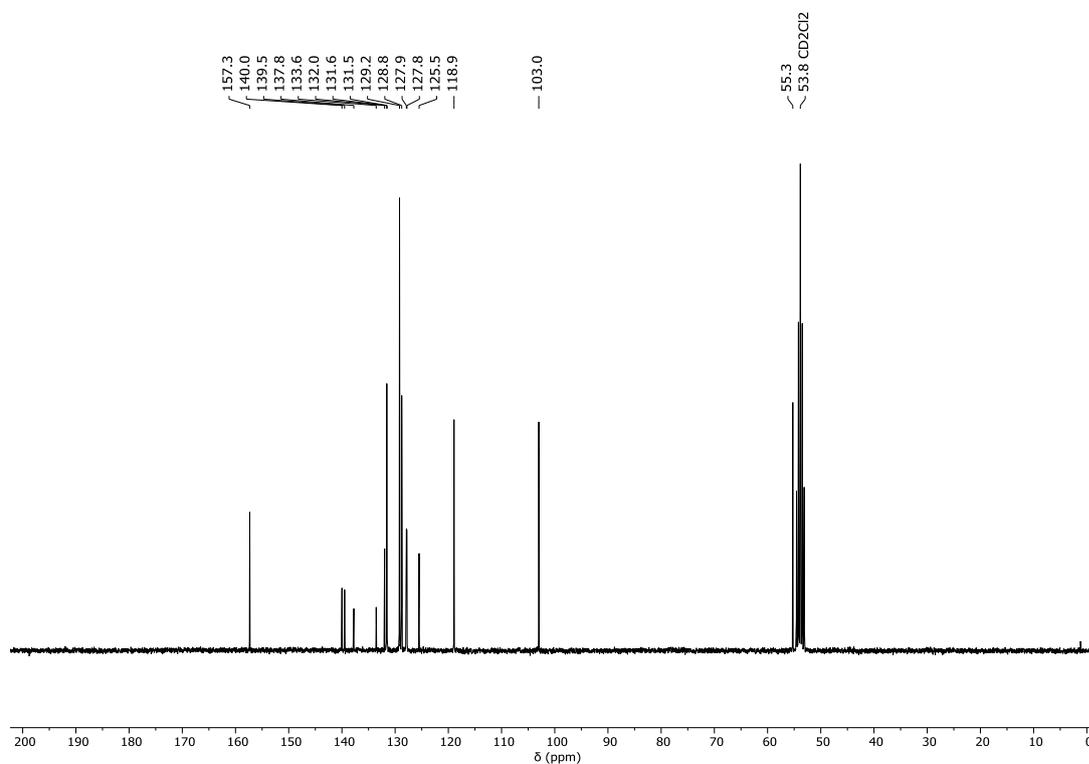
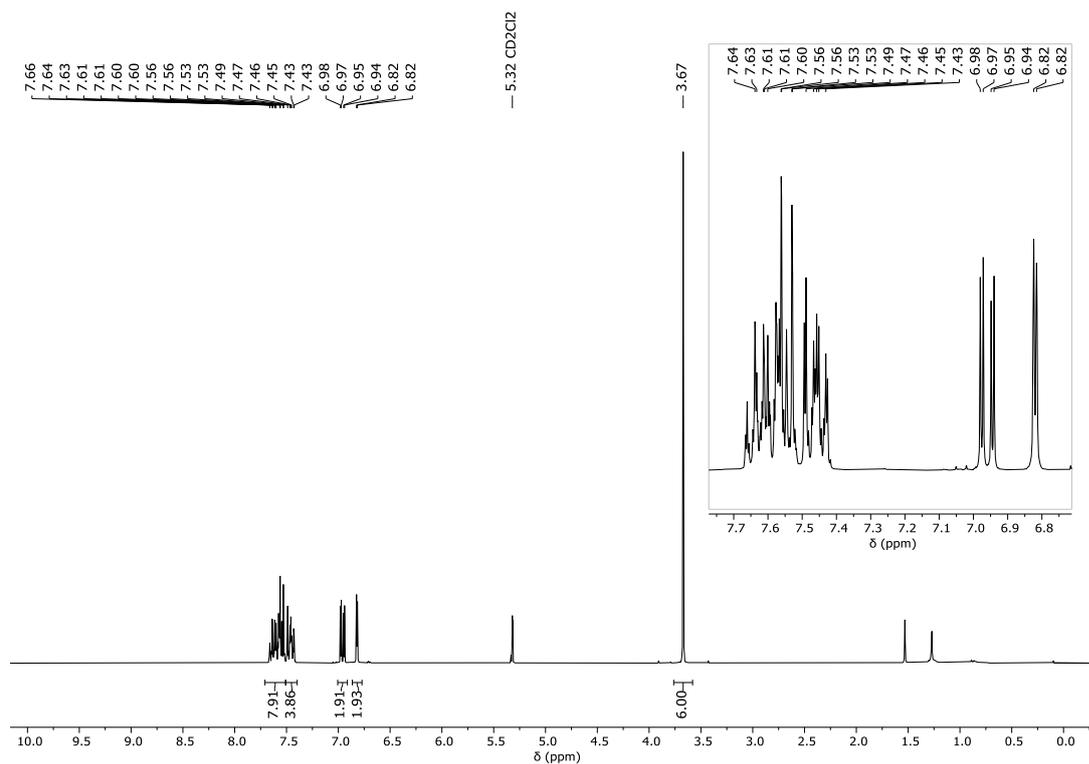
Other procedures using Zn powder as reducing agent in acidic media: ^[458](compound (9*R*,10*S*)-2,6-dibromo-9,10-bis(2-methoxyphenyl)anthracene **7**, p. 2519 of the article and p. S4 of the Supporting Information; protocol p. S4 of the Supporting Information), ^[459](General procedure for synthesis of 9,10-diarylphenanthrene (**2**), pp. S5–S6 of the Supporting Information)

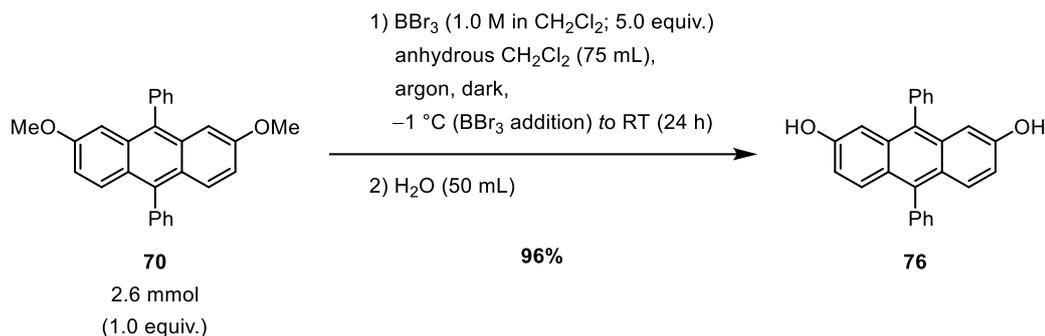
In single neck oven-dried 500-mL flask zinc powder (1.55 g, 23.7 mmol, 5.0 equiv.) was added to a purple solution of 9,10-dihydro-2,7-dimethoxy-9,10-diphenyl-9,10-anthracenediol **88** (2.0 g, 4.7 mmol, 1.0 equiv.) in glacial acetic acid (150 mL). The dark suspension was then refluxed (135 °C) for 24 h and became yellow / pale green. The still pale green reaction mixture was cooled down to room temperature and eventually turned orange. It was diluted with H₂O (300 mL) and was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 150 mL). The combined organic layer was washed with H₂O until the pH of the obtained aqueous layer became neutral (3 × 100 mL for this reported procedure), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *under vacuum* to obtain the crude product.

The crude product was purified by silica-gel column chromatography ($\times 50$ w silica, eluent CH_2Cl_2 /petroleum ether: 1:1) to obtain 2,7-dimethoxy-9,10-diphenylanthracene **70** as a yellow solid (1.56 g, 4.0 mmol, **86%**). In order to remove traces of organic impurities which were still visible on the ^1H NMR spectrum of the pure product, the latter was purified again using a puriFlash® chromatography equipment (batches of *ca.* 200 mg of **70** per purification, eluent CH_2Cl_2 /petroleum ether: 1:3) to obtain the product **70** (929 mg at the end of this step, 60% for the puriFlash® process). It was then purified by gel permeation chromatography using chloroform as a solvent before being used to prepare **76** and finally **Cat-O**.



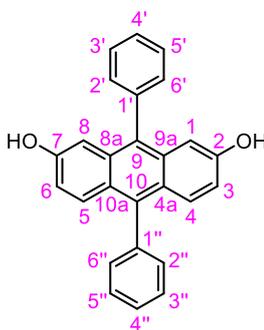
2,7-Dimethoxy-9,10-diphenylanthracene 70: $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{O}_2$; 390.48 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; $R_f = 0.55$ (CH_2Cl_2 /petroleum ether: 1:1), 0.23 (CH_2Cl_2 /petroleum ether: 1:3); mp > 300 °C; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 7.50–7.68 (m, 8H, H_4 , H_5 , H_3' , H_4' , H_5' , H_3'' , H_4'' , H_5''), 7.41–7.50 (m, 4H, H_2' , H_6' , H_2'' , H_6''), 6.96 (dd, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 9.5$ Hz and $^4J_{\text{H-H}} = 2.6$ Hz, H_3 , H_6), 6.81 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.6$ Hz, H_1 , H_8), 3.67 (s, 6H, $\text{C}_2\text{-OCH}_3$, $\text{C}_7\text{-OCH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ 157.3 (C_2 , C_7), 140.0 (C_1' or C_1''), 139.5 (C_1' or C_1''), 137.8 (C_{10}), 133.6 (C_9), 132.0 (C_{8a} , C_{9a}), 131.6 ($\{\text{C}_2', \text{C}_6'\}$ or $\{\text{C}_2'', \text{C}_6''\}$), 131.5 ($\{\text{C}_2', \text{C}_6'\}$ or $\{\text{C}_2'', \text{C}_6''\}$), 129.2 (C_3' , C_5' , C_3'' , C_5''), 128.8 (C_4 , C_5), 127.9 (C_4' or C_4''), 127.8 (C_4' or C_4''), 125.5 (C_{4a} , C_{10a}), 118.9 (C_3 , C_6), 103.0 (C_1 , C_8), 55.3 ($\text{C}_2\text{-OCH}_3$, $\text{C}_7\text{-OCH}_3$); HRMS (ESI $^+$): m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{23}\text{O}_2$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 391.1692, found: 391.1687; FT-IR: $\bar{\nu}$ 3052, 2948, 2825, 1614, 1494, 1457, 1432, 1231, 1031, 702 cm^{-1} .



2.2.5. 9,10-Diphenyl-2,7-anthracenediol **76**

Other procedure using BBr_3 as a demethylation reagent in CH_2Cl_2 : ^[338](compound 3,7-di-*tert*-butyl-9,10-dimethyl-2,6-anthracenediol **5**, p. 498 of the article; procedure p. 499 of the article).

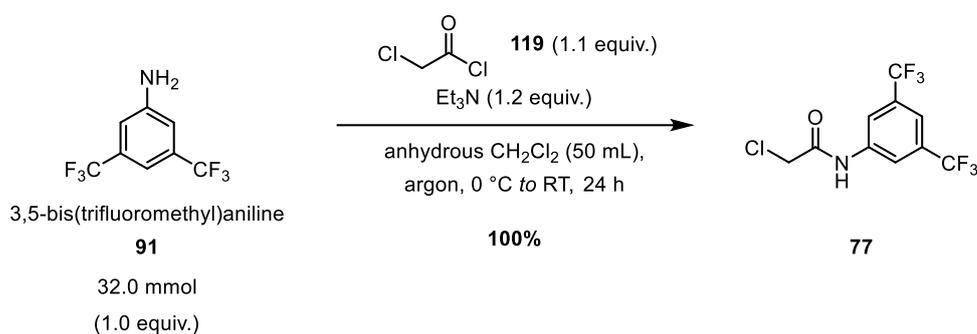
In single neck oven-dried 250-mL flask under argon atmosphere and kept in the dark was introduced 2,7-dimethoxy-9,10-diphenylanthracene **70** (1.00 g, 2.6 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous CH_2Cl_2 (75.0 mL). The solution was then cooled down to $-1\text{ }^\circ\text{C}$ with use of an ice/ NaCl bath. Boron tribromide BBr_3 (1.0 M in CH_2Cl_2 ; 12.9 mL, 12.9 mmol, 5.0 equiv.) was added dropwise to the magnetically stirred reaction mixture, its color went from red when the first drops of BBr_3 were added to a dark red. The reaction mixture was then allowed to warm up to room temperature and was stirred in the dark under argon atmosphere for 24 h. H_2O (50 mL) was finally added to the reaction mixture which turned from dark red to green. The aqueous and the organic layers were separated and the aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3×50 mL). The combined organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *under vacuum* to obtain the crude product (about 1.0 g). The crude product was purified by silica-gel column chromatography (in the dark; $\times 40$ w silica, eluent petroleum ether/ethyl acetate: 3:1) to obtain 9,10-diphenyl-2,7-anthracenediol **76** as a orange powder (1.56 g, 2.5 mmol, 96%).



9,10-Diphenyl-2,7-anthracenediol 76: $\text{C}_{26}\text{H}_{18}\text{O}_2$; 362.43 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; $R_f = 0.40$ (petroleum ether/ethyl acetate: 3:1); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CD_2Cl_2): δ 7.51–7.66 (m, 8H, H_4 , H_5 , $\text{H}_{3'}$, H_4 , H_5 , $\text{H}_{3''}$, H_4'' , H_5''), 7.39–7.48 (m, 4H, $\text{H}_{2'}$, $\text{H}_{6'}$, $\text{H}_{2''}$, $\text{H}_{6''}$), 6.93 (dd, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 9.4$ Hz and $^4J_{\text{H-H}} = 2.6$ Hz, H_3 , H_6), 6.81 (d, $^4J_{\text{H-H}} = 2.6$ Hz, H_1 , H_8), 5.11 (s, 2H, $\text{C}_2\text{-OH}$, $\text{C}_7\text{-OH}$); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, acetone- d_6): δ 8.56 (s, 2H,

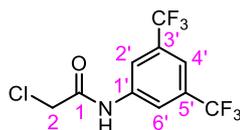
C₂-OH, C₇-OH), 7.49–7.64 (m, 6H, H_{3'}, H_{4'}, H_{5'}, H_{3''}, H_{4''}, H_{5''}), 7.47 (d, 2H, ³J_{H-H} = 9.4 Hz, H₄, H₅), 7.34–7.44 (m, 4H, H_{2'}, H_{6'}, H_{2''}, H_{6''}), 7.00 (dd, 2H, ³J_{H-H} = 9.4 Hz and ⁴J_{H-H} = 2.5 Hz, H₃, H₆), 6.80 (d, 2H, ⁴J_{H-H} = 2.5 Hz, H₁, H₈).; ¹³C NMR (75 MHz, acetone-d₆): δ 155.4 (C₂, C₇), 141.0 (C_{1'} or C_{1''}), 140.2 (C_{1'} or C_{1''}), 138.1 (C₁₀), 132.9 (C_{8a}, C_{9a}), 132.2 (C₉), 132.1 ({C_{2'}, C_{6'}} or {C_{2''}, C_{6''}}), 131.8 ({C_{2'}, C_{6'}} or {C_{2''}, C_{6''}}), 129.7 (C₄, C₅), 129.5 ({C_{3'}, C_{5'}} or {C_{3''}, C_{5''}}), 129.3 ({C_{3'}, C_{5'}} or {C_{3''}, C_{5''}}), 128.3 (C_{4'} or C_{4''}), 128.0 (C_{4'} or C_{4''}), 125.2 (C_{4a}, C_{10a}), 119.3 (C₃, C₆), 106.3 (C₁, C₈).; HRMS (ESI⁺): *m/z* calcd for C₂₆H₁₉O₂ ([M+H]⁺): 363.1379, found: 363.1390.; FT-IR: $\bar{\nu}$ 3394, 3048, 1617, 1449, 1378, 1193, 746, 703 cm⁻¹.

2.2.6. *N*-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-chloroacetamide **77**



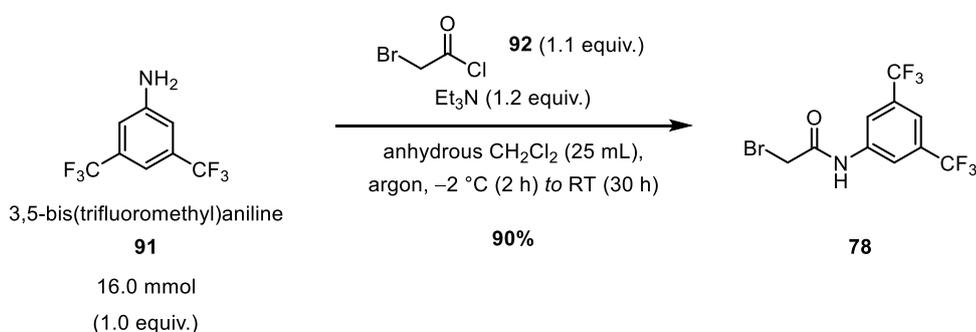
Adapted from: ^[339](Synthesis of α -Bromoacetamide **11** (General Procedure), p. 2601 of the article).

In a single neck oven-dried 100-mL flask under argon atmosphere was prepared a solution of 3,5-bis(trifluoromethyl)aniline **91** (5.0 mL, 32.0 mmol, 1.0 equiv.) and triethylamine (5.4 mL, 38.4 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ (50 mL). The colourless reaction mixture was cooled down to 0 °C with an ice-water bath and 2-chloroacetyl chloride **119** (2.8 mL, 35.2 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise to the magnetically stirred solution. The dark brown reaction mixture was then allowed to warm to room temperature and was stirred for 24 h at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was washed with 1 M HCl solution (15 mL), then with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (15 mL) and finally with H₂O (2 × 15 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *under vacuum* to obtain the *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-chloroacetamide **77** as a brown solid which was used without further purification (9.81 g, 32.0 mmol, **quantitative**).



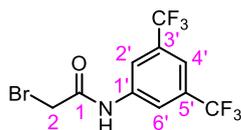
***N*-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-chloroacetamide 77:** C₁₀H₆ONClF₆; 305.60 g.mol⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.52 (br s, 1H, NH), 8.08 (s, 2H, H₂, H₆), 7.68 (s, 1H, H₄), 4.24 (s, 2H, H₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 164.6 (C₁), 138.4 (C_{1'}), 132.8 (q, ²J_{C-F} = 33.5 Hz, C_{3'}, C_{5'}), 123.1 (q, ¹J_{C-F} = 271 Hz, C₃-CF₃, C₅-CF₃), 120.0 (C₂, C₆), 118.8 (C₄), 42.9 (C₂); ¹⁹F NMR (282.2 MHz, CDCl₃): δ -63.1 (s, C₃-CF₃, C₅-CF₃); HRMS (ESI⁻): *m/z* calcd for C₁₀H₅ONClF₆ ([M-H]⁻): 303.9969, found: 303.9961.; Spectroscopic data of the product in agreement with the literature reference: ^[460](compound **21**, pp. 5385–5386 of the article; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)).

2.2.7. *N*-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-bromoacetamide 78



Adapted from: ^[339](Synthesis of α-Bromoacetamide **11** (General Procedure), p. 2601 of the article).

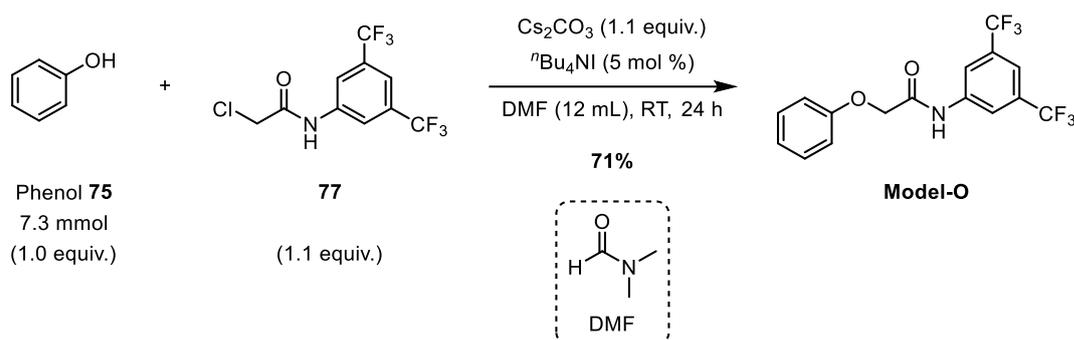
In a single neck oven-dried 50-mL flask under argon atmosphere was prepared a solution of 3,5-bis(trifluoromethyl)aniline **91** (2.5 mL, 16.0 mmol, 1.0 equiv.) and triethylamine (2.7 mL, 19.2 mmol, 1.2 equiv.) in anhydrous CH₂Cl₂ (25 mL). The colourless reaction mixture was cooled down to -2 °C with an ice/NaCl bath and 2-bromoacetyl chloride **92** (1.5 mL, 17.6 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise to the magnetically stirred solution. The dark brown reaction mixture was magnetically stirred for 2 h at -2 °C under argon atmosphere. It was then allowed to warm to room temperature and was stirred for 24 h at room temperature under argon atmosphere. The reaction mixture was washed with 0.5 M HCl solution (10 mL), then with a saturated aqueous NaHCO₃ solution (10 mL) and finally with H₂O (10 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *under vacuum* to obtain the crude product (5.1 g). The crude product was purified by silica-gel column chromatography (× 50 w silica, eluent CH₂Cl₂/petroleum ether: 3:1) to obtain *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-bromoacetamide **78** as a white/slightly brown solid (5.0 g, 14.4 mmol, **90%**).



N*-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-bromoacetamide **78*: C₁₀H₆ONBrF₆; 350.06 g.mol⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.47 and 8.33 (br s [× 2], 1H, NH), 8.11 and 8.09 (s [× 2], 2H, H_{2'}, H_{6'}), 7.70 (s, 1H, H_{4'}), 4.25 and 4.06 (s [× 2], 2H, H₂); ¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆): δ 11.03 and 10.93 (br s [× 2], 1H, NH), 8.25 and 8.24 (s [× 2], 2H, H_{2'}, H_{6'}), 7.80 (s, 1H, H_{4'}), 4.34 and 4.10 (s [× 2], 2H, H₂); HRMS (ESI⁻): *m/z* calcd for C₁₀H₅ONBrF₆ ([M-H]): 347.9464, found: 347.9454.; Spectroscopic data of the product in agreement with the literature reference: ^[461](compound **14**, p. 8086 of the article and p. S10 of the Supporting Information; mp, ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆), ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆)).

2.2.8. *N*-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-phenylacetamide **Model-O**

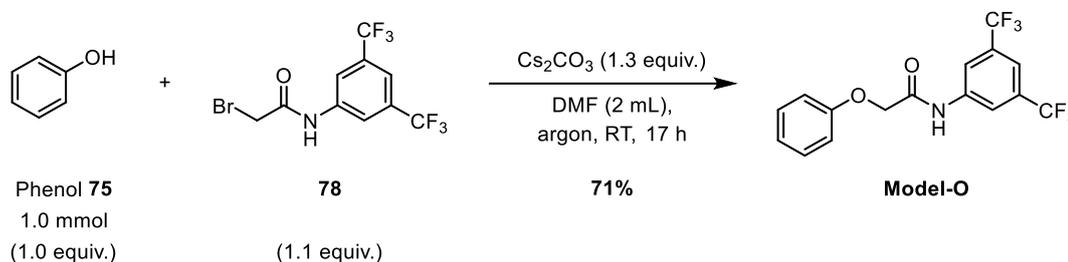
2.2.8.1. With use of *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-chloroacetamide **77**



In a single neck oven-dried 250-mL flask was prepared a solution of phenol **75** (687 mg, 7.3 mmol, 1.0 equiv.) in dry DMF (12.0 mL) at room temperature. *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-chloroacetamide **77** (2.46 g, 8.0 mmol, 1.1 equiv.), Cs₂CO₃ (2.62 g, 8.0 mmol, 1.1 equiv.) and tetra-*n*-butylammonium iodide ^{*n*}Bu₄NI (133 mg, 0.36 mmol, 5 mol %) were successively introduced to the magnetically stirred reaction mixture. The suspension was then stirred at room temperature for 24 h. CH₂Cl₂ (30 mL) and H₂O (30 mL) were added to the reaction mixture and the aqueous and the organic layers were separated. The organic phase was washed with 0.5 M HCl solution (15 mL) and then with H₂O until the pH of the resulting aqueous layer became neutral. The combined aqueous layers were extracted with CH₂Cl₂ (2 × 50 mL) and the combined organic layers were again washed with H₂O (100 mL), before being dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *under vacuum* to obtain the crude product (4.02 g, the ¹H NMR spectrum indicating that the crude product still contained DMF and impurities). The crude product was purified by silica-gel column chromatography (× 70 w silica, eluent CH₂Cl₂/petroleum ether: 4:1) to obtain

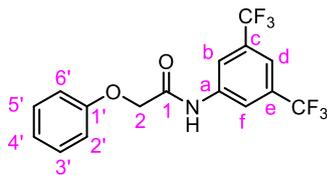
N-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-phenylacetamide **Model-O** as a white fine powder (1.88 g, 5.2 mmol, **71%**).

2.2.8.2. With use of *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-bromoacetamide **78**



In a single neck oven-dried 50-mL flask placed under argon atmosphere was prepared a solution of phenol **75** (97 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) in dry DMF (2.0 mL) at room temperature. *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-bromoacetamide **78** (390 mg, 1.1 mmol, 1.1 equiv.) and Cs_2CO_3 (425 mg, 1.3 mmol, 1.3 equiv.) were successively introduced to the magnetically stirred reaction mixture. The orange suspension was then stirred at room temperature. Reaction was monitored by TLC (eluent CH_2Cl_2 /petroleum ether: 4:1). After stirring for 17 h, 0.1 M HCl solution (10 mL) was added to the reaction mixture to quench Cs_2CO_3 , followed by CH_2Cl_2 (10 mL). The colorless aqueous layer and the yellow organic layer were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL) and the combined organic layers were washed with H_2O (2×10 mL), before being dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *under vacuum* to obtain the crude product as an orange solid (the ^1H NMR spectrum indicating that the crude product still contained DMF and impurities). The crude product was purified by silica-gel column chromatography ($\times 70$ w silica, eluent CH_2Cl_2 /petroleum ether: 3:1) to obtain *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-phenylacetamide **Model-O** as a white fine powder (256 mg, 0.71 mmol, **71%**).

Pure product was purified by gel permeation chromatography using chloroform as a solvent.



***N*-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-phenylacetamide Model-O:** $C_{16}H_{11}O_2NF_6$; 363.26 g.mol⁻¹; mp 109 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 8.55 (br s, 1H, NH), 8.13 (br s, 2H, H_b, H_f), 7.66 (br s, 1H, H_d), 7.33–7.43 (complex dd, 2H, ³J_{H-H} = 8.8 Hz and ³J_{H-H} = 7.4 Hz, H_{3'}, H_{5'}), 7.06–7.14 (complex t, 1H, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, H_{4'}), 6.98–7.05 (complex d, 2H, ³J_{H-H} = 8.8 Hz, H₂, H_{6'}), 4.64 (s, 2H, H₂ [× 2]); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 167.0 (C₁), 156.8 (C_{1'}), 138.4 (C_a), 132.7 (q, ²J_{C-F} = 33.4 Hz, C_e, C_e), 130.2 (C_{3'}, C_{5'}), 123.1 (q, ¹J_{C-F} = 271 Hz, C_c-CF₃, C_e-CF₃), 123.0 (C_{4'}), 120.0 (C_b, C_f), 118.3 (C_d), 115.0 (C_{2'}, C_{6'}), 67.6 (C₂); ¹⁹F NMR (282.2 MHz, CDCl₃): δ -63.0 (s, C_c-CF₃, C_e-CF₃); HRMS (ESI⁻): *m/z* calcd for C₁₆H₁₀O₂NF₆ ([M-H]⁻): 362.0621, found: 362.0611.

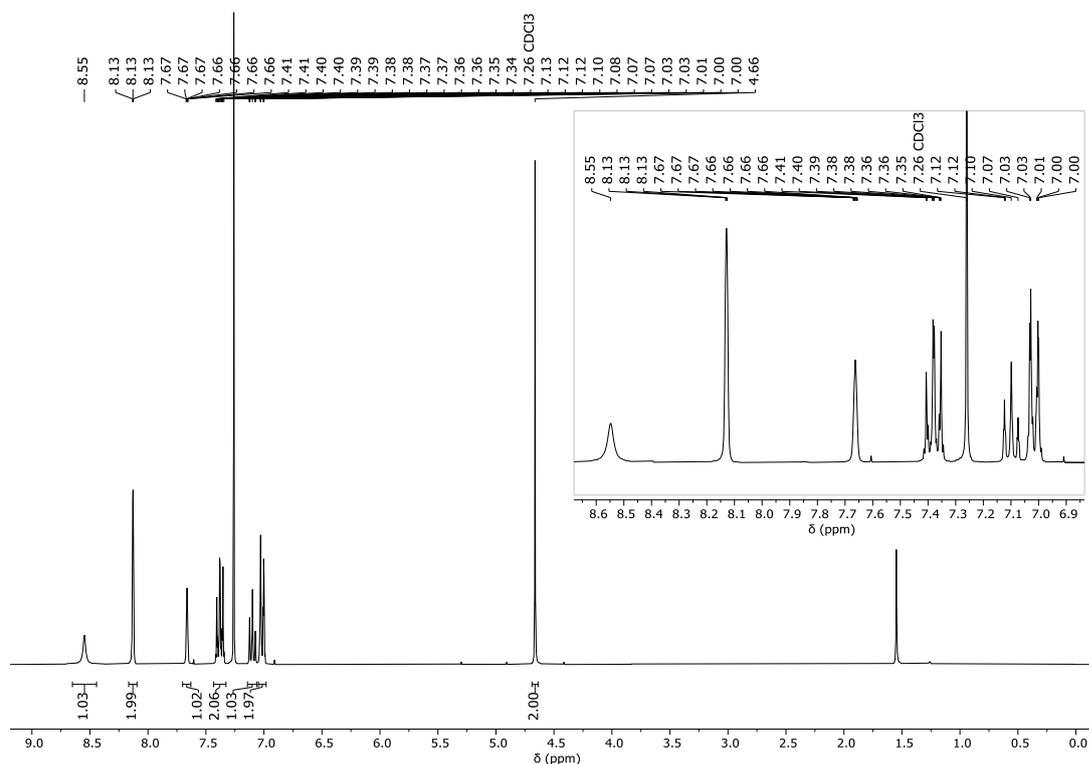
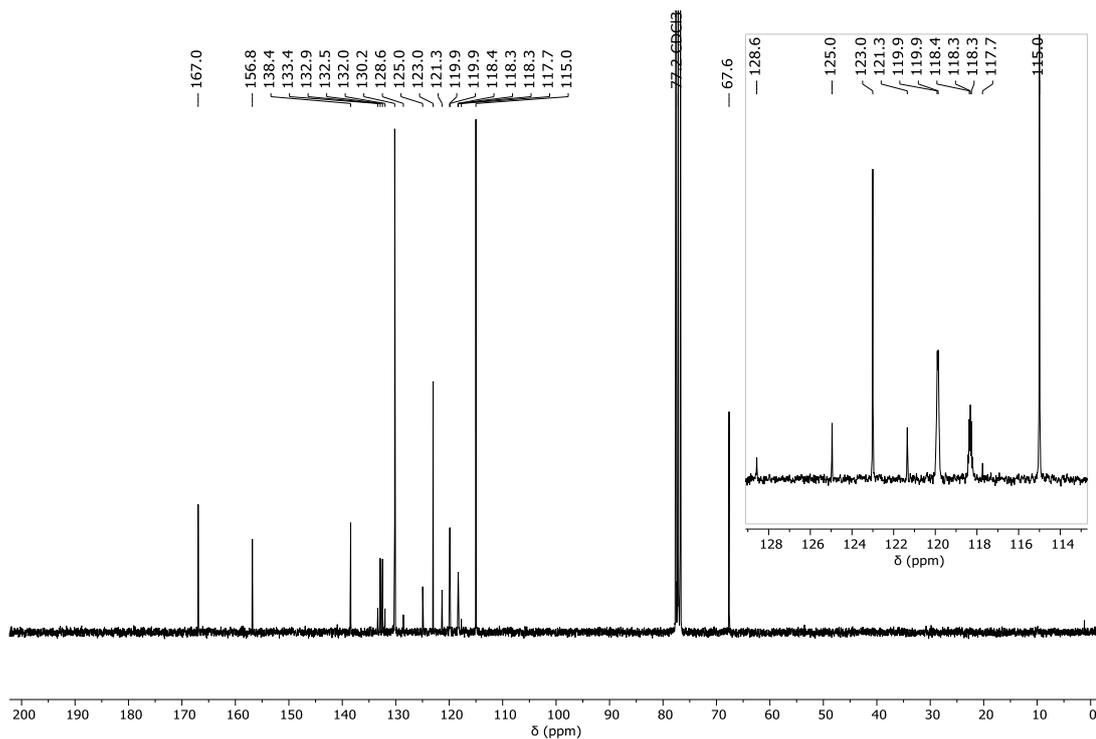
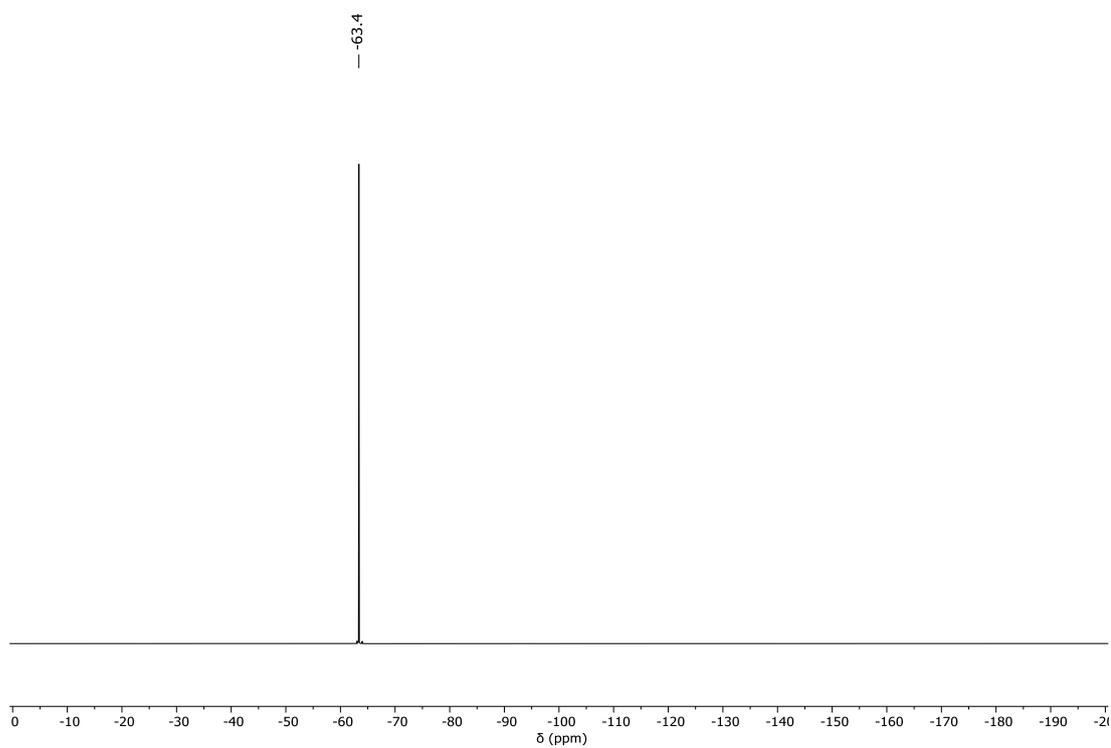
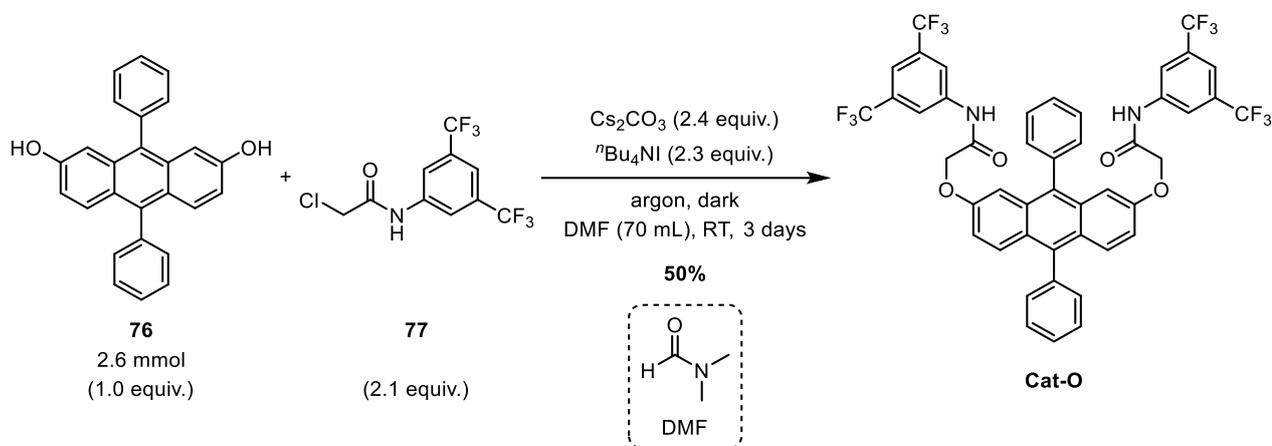
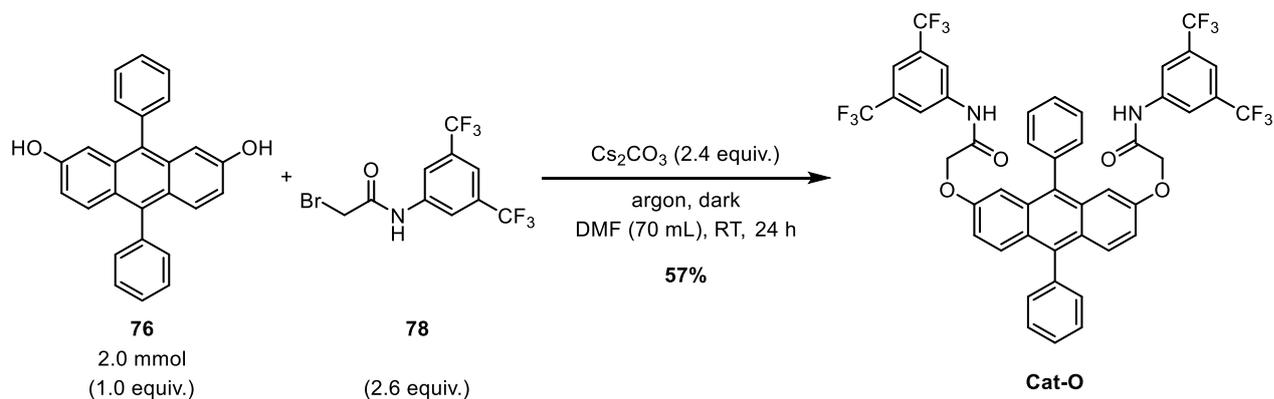


Figure IV-3. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) of Model-O.

Figure IV-4. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) of Model-O.Figure IV-5. ^{19}F NMR (282.2 MHz, CDCl_3) of Model-O.

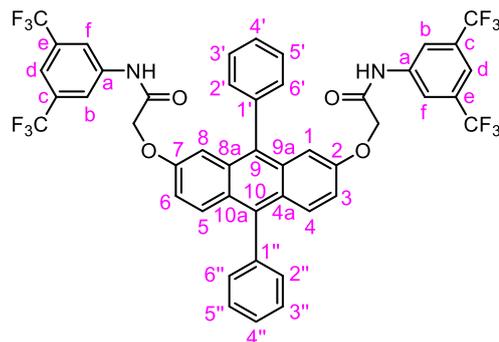
2.2.9. *Cat-O*2.2.9.1. With use of *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-chloroacetamide **77**

In a single neck oven-dried 250-mL flask placed under argon atmosphere and kept in the dark, dry *N,N*-dimethylformamide DMF (70 mL) was degassed with argon. Cs_2CO_3 (1.98 g, 6.1 mmol, 2.4 equiv.), tetra-*n*-butylammonium iodide $n\text{Bu}_4\text{NI}$ (2.23 g, 6.0 mmol, 2.3 equiv.), *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-chloroacetamide **77** (1.69 g, 5.5 mmol, 2.1 equiv.) and 9,10-diphenyl-2,7-anthracenediol **76** (934 mg, 2.6 mmol, 1.0 equiv.) were successively added to the magnetically stirred reaction mixture. The dark suspension was then stirred for three days at room temperature under argon atmosphere in the dark. The dark/slightly orange suspension was diluted with CH_2Cl_2 (100 mL) and filtered using a Büchner filter with a sintered glass disc to remove the insoluble remaining salts. The filtrate was washed with H_2O (100 mL) and the obtained aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (3×120 mL). The combined organic layer was washed with H_2O (200 mL), dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *under vacuum* to obtain the crude product (4.44 g) as viscous dark oil (the ^1H NMR spectrum indicating the presence of DMF). The crude product was purified by silica-gel column chromatography (in the dark; $\times 40$ w silica, elution gradient CH_2Cl_2 /petroleum ether: 4:1 \rightarrow pure CH_2Cl_2 \rightarrow CH_2Cl_2 /MeOH: 95:5) to obtain **Cat-O** as a yellow powder (1.16 g, 1.3 mmol, 50%).

2.2.9.2. With use of *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-bromoacetamide **78**

In a single neck oven-dried 250-mL flask placed under argon atmosphere and kept in the dark, dry *N,N*-dimethylformamide DMF (70 mL) was degassed with argon. Cs_2CO_3 (1.55 g, 4.8 mmol, 2.4 equiv.), *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-bromoacetamide **78** (1.80 g, 5.2 mmol, 2.6 equiv.) and 9,10-diphenyl-2,7-anthracenediol **76** (874 mg, 2.0 mmol, 1.0 equiv.) were successively added to the magnetically stirred reaction mixture. The dark suspension was then stirred at room temperature under argon atmosphere in the dark. Reaction was monitored by TLC (CH_2Cl_2 /petroleum ether: 4:1). After stirring for 24 h, the reaction was quenched with H_2O (700 mL) and brine (300 mL) in order to make the remaining Cs_2CO_3 soluble and to avoid emulsion between the aqueous and the organic layers. Once the low heat release caused by the exothermic acid-base reaction ceased, the white aqueous layer and the yellow organic phase were separated. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 (4 \times 200 mL) and the combined organic layers were washed with a H_2O /brine mixture (1:1 ratio; 4 \times 400 mL), before being dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *under vacuum* to obtain the crude product (2.76 g) as a viscous dark oil (the ^1H NMR spectrum indicating the presence of DMF). The crude product was purified by silica-gel column chromatography (in the dark; \times 40 w silica, elution gradient CH_2Cl_2 /petroleum ether: 4:1 \rightarrow CH_2Cl_2 /petroleum ether: 9:1 \rightarrow pure CH_2Cl_2) to obtain **Cat-O** as a yellow powder (1.01 g, 1.1 mmol, **57%**).

Nota bene: Purification proceeded with the following approximate volumes of solvent :
 ① CH_2Cl_2 /petroleum ether: 4:1 [V = 1.1 L] \rightarrow ② CH_2Cl_2 /petroleum ether: 9:1 [V = 450 mL] \rightarrow ③ pure CH_2Cl_2 [V = 500 mL]. It was monitored by TLC (① CH_2Cl_2 /petroleum ether: 4:1). Were successively recovered during the described purification process: **78** (251 mg, 0.71 mmol, 0.4 equiv.; $R_f = 0.52$; recovered with eluent ①), **Cat-O** (1.01 g, 1.1 mmol, **57%**; $R_f = 0.49$; recovered with eluent ① and ②), **Mono-O** (394 mg, 0.62 mmol, **31%**; $R_f = 0.20$; recovered with eluent ③), **76** (56 mg, 0.16 mmol, **6%**; $R_f = 0.11$; recovered with eluent ③). Structure and characterization of **Mono-O** (mono-functionalized **76**) are shown below.



Cat-O: $C_{46}H_{28}O_4N_2F_{12}$; $900.72 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; $R_f = 0.49$ (CH_2Cl_2 /petroleum ether: 4:1), 0.87 (CH_2Cl_2); mp $235 \text{ }^\circ\text{C}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.49 (br s, 2H, NH [$\times 2$]), 8.09 (br s, 4H, H_b [$\times 2$], H_f [$\times 2$]), 7.70 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 9.5 \text{ Hz}$, H_4 , H_5), 7.56–7.68 (m, 8H, H_d [$\times 2$], $\text{H}_{3'}$, $\text{H}_{4'}$, H_5 , $\text{H}_{3''}$, $\text{H}_{4''}$, $\text{H}_{5''}$), 7.44–7.51 (m, 2H, $\text{H}_{2''}$, $\text{H}_{6''}$), 7.36–7.44 (m, 2H, H_2 , H_6), 7.12 (dd, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 9.5 \text{ Hz}$ and $^4J_{\text{H-H}} = 2.6 \text{ Hz}$, H_3 , H_6), 6.93 (d, 2H, $^4J_{\text{H-H}} = 2.6 \text{ Hz}$, H_1 , H_8), 4.54 (s, 4H, $\text{C}_2\text{-OCH}_2$, $\text{C}_7\text{-OCH}_2$); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 166.6 ($\text{C}_2\text{-OCH}_2\text{CO}$, $\text{C}_7\text{-OCH}_2\text{CO}$), 154.2 (C_2 , C_7), 138.6 ($\text{C}_{1'}$, $\text{C}_{1''}$), 138.4 (C_a [$\times 2$]), 138.1 (C_{10}), 134.8 (C_9), 132.7 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.4 \text{ Hz}$, C_c [$\times 2$], C_e [$\times 2$]), 131.5 (C_{8a} , C_{9a}), 131.3 ($\text{C}_{2''}$, $\text{C}_{6''}$), 130.9 ($\text{C}_{2'}$, $\text{C}_{6'}$), 130.1 (C_4 , C_5), 129.4 ($\{\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{5'}\}$ or $\{\text{C}_{3''}$, $\text{C}_{5''}\}$), 128.8 ($\{\text{C}_{3'}$, $\text{C}_{5'}\}$ or $\{\text{C}_{3''}$, $\text{C}_{5''}\}$), 128.6 (C_4), 128.1 ($\text{C}_{4'}$), 126.3 (C_{4a} , C_{10a}), 123.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271 \text{ Hz}$, $\text{C}_c\text{-CF}_3$ [$\times 2$], $\text{C}_e\text{-CF}_3$ [$\times 2$]), 120.0 (C_b [$\times 2$], C_f [$\times 2$]), 118.4 (C_d [$\times 2$]), 118.2 (C_3 , C_6), 105.6 (C_1 , C_8), 67.3 ($\text{C}_2\text{-OCH}_2$, $\text{C}_7\text{-OCH}_2$); $^{19}\text{F NMR}$ (282.2 MHz, CDCl_3): δ -63.0 (s, $\text{C}_c\text{-CF}_3$ [$\times 2$], $\text{C}_e\text{-CF}_3$ [$\times 2$]); HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{46}H_{28}O_4N_2F_{12}Na$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 923.1750; found: 923.1743; FT-IR: $\bar{\nu}$ 3338, 3076, 2925, 2853, 1694, 1617, 1546, 1381, 1279, 1181, 1133, 701 cm^{-1} ; $\Phi_F = 0.82$ (CH_2Cl_2).

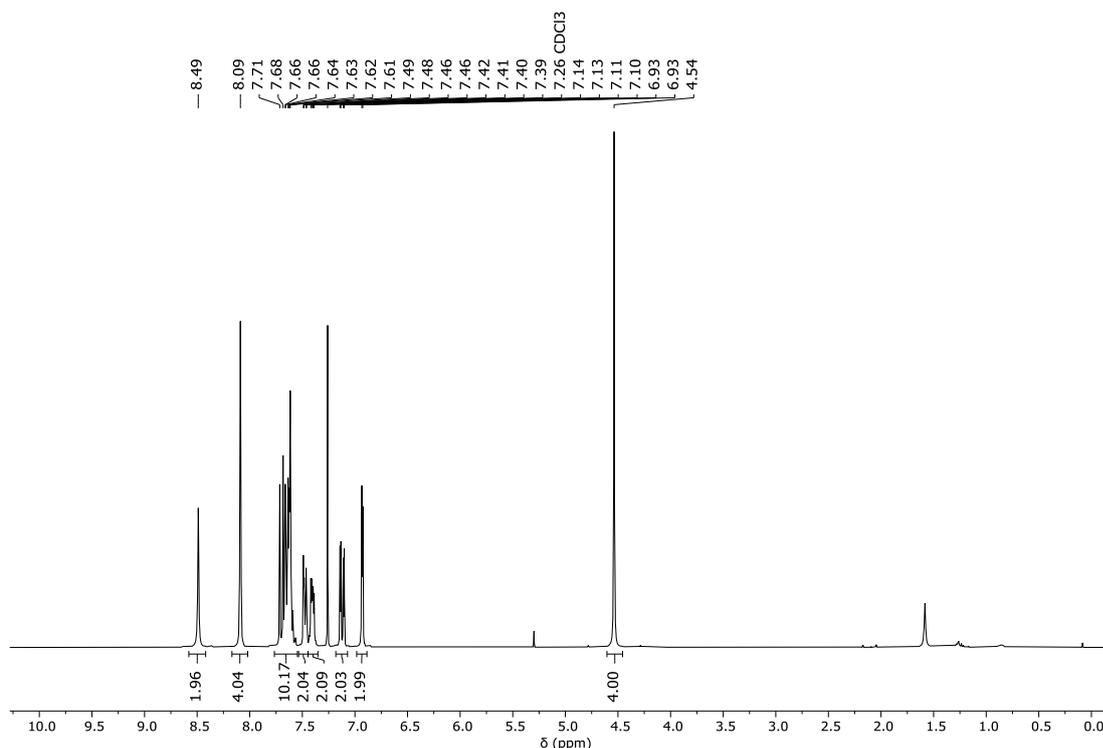
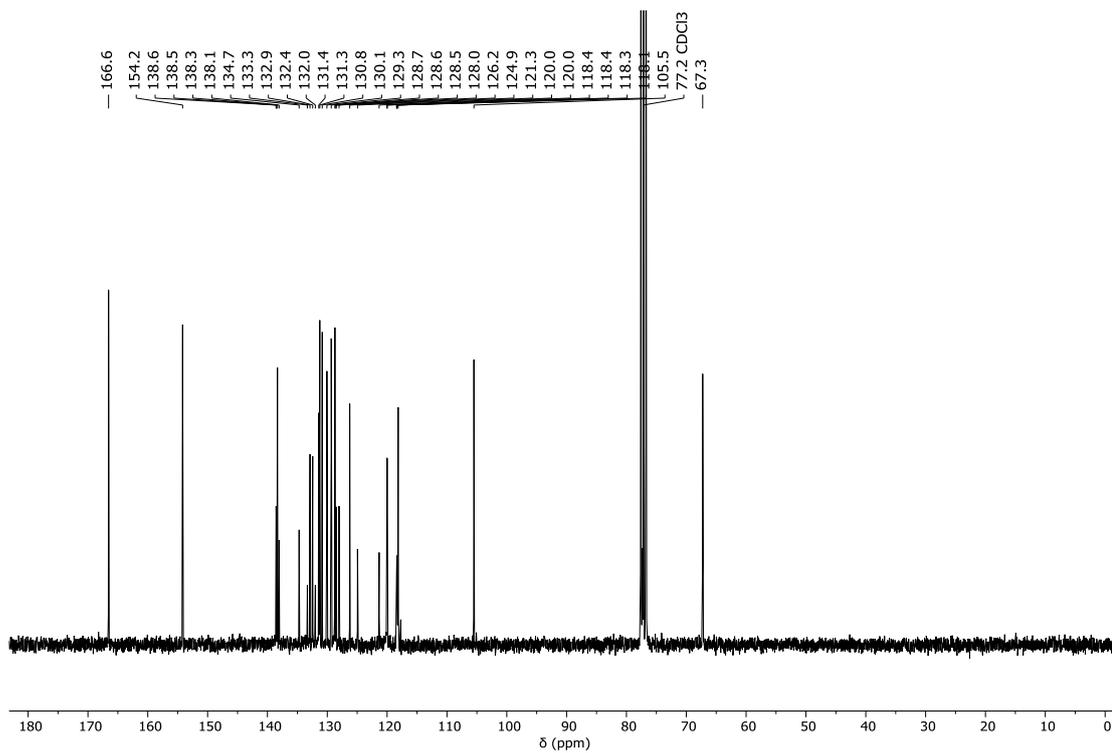
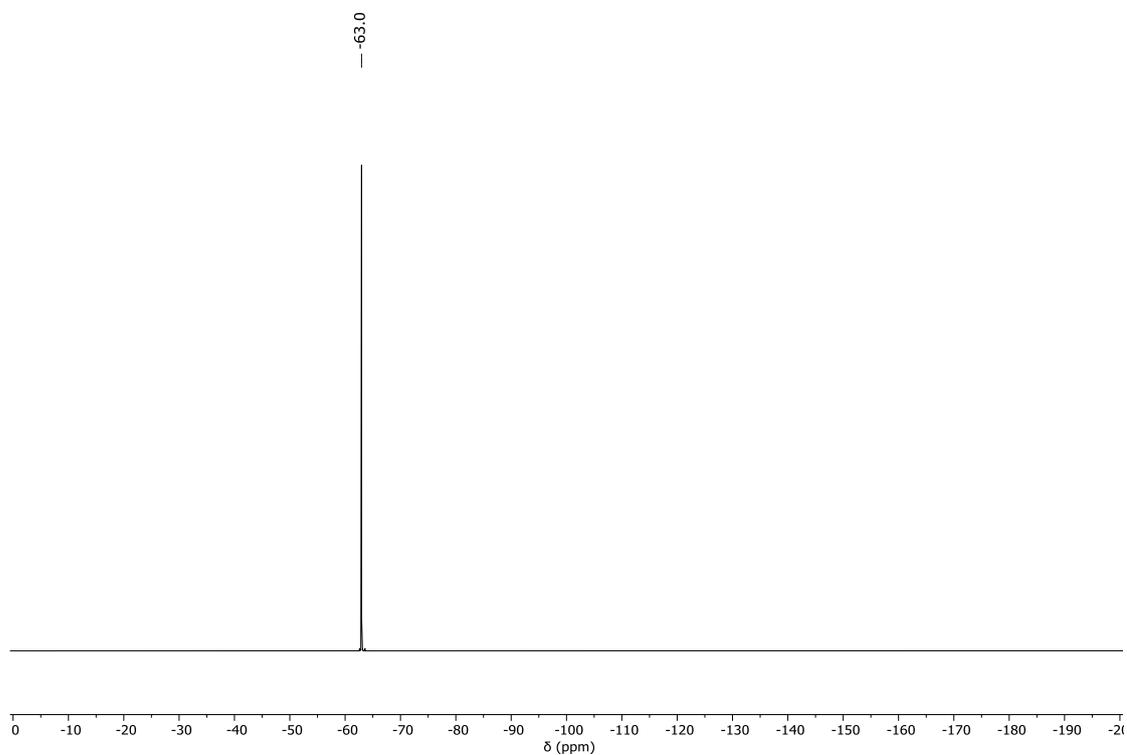
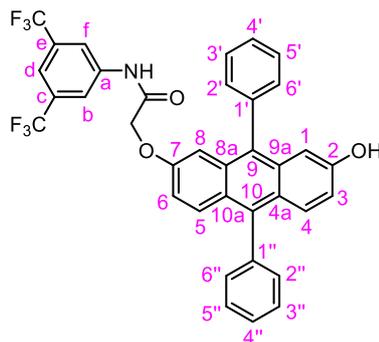


Figure IV-6. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) of Cat-O.

Figure IV-7. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) of Cat-O.Figure IV-8. ^{19}F NMR (282.2 MHz, CDCl_3) of Cat-O.



Mono-O: $C_{36}H_{23}O_3NF_6$; 631.57 g.mol⁻¹; $R_f = 0.20$ (CH_2Cl_2 /petroleum ether: 4:1); ¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆): δ 9.91 (br s, 1H, NH), 8.67 (s, 1H, C₂-OH), 8.38 (br s, 2H, H_b, H_f), 7.77 (br s, 1H, H_d), 7.47–7.68 (m, 8H, H₄, H₅, H_{3'}, H_{4'}, H_{5'}, H_{3''}, H_{4''}, H_{5''}), 7.43 (complex dd, 2H, ³J_{H-H} = 7.8 Hz and ⁴J_{H-H} = 1.6 Hz, H_{2''}, H_{6''}), 7.38 (complex dd, 2H, ³J_{H-H} = 7.8 Hz and ⁴J_{H-H} = 1.6 Hz, H_{2'}, H_{6'}), 7.12 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 9.5 Hz and ⁴J_{H-H} = 2.6 Hz, H₆), 7.04 (dd, 1H, ³J_{H-H} = 9.4 Hz and ⁴J_{H-H} = 2.5 Hz, H₃), 6.88 (d, 1H, ⁴J_{H-H} = 2.6 Hz, H₈), 6.82 (d, 1H, ⁴J_{H-H} = 2.5 Hz, H₁), 4.61 (s, 2H, C₇-OCH₂); ¹³C NMR (75 MHz, acetone-d₆): δ 168.1 (C₇-OCH₂CO), 155.7 (C₂ or C₇), 155.7 (C₂ or C₇), 141.2 (C_a), 140.4 (C_{1'}), 139.9 (C_{1''}), 138.3 (C₁₀), 133.4 (C_{9a}), 133.1 (C_{8a}), 132.5 (q, ²J_{C-F} = 33.2 Hz, C_c, C_e), 131.9 (C₉), 131.9 ({C_{2'}, C_{6'}} or {C_{2''}, C_{6''}}), 131.8 ({C_{2'}, C_{6'}} or {C_{2''}, C_{6''}}), 129.9 (C₄ or C₅), 129.7 (C₄ or C₅), 129.6 ({C_{3'}, C_{5'}} or {C_{3''}, C_{5''}}), 129.4 ({C_{3'}, C_{5'}} or {C_{3''}, C_{5''}}), 128.5 (C_{4'}), 128.3 (C_{4''}), 125.9 (C_{10a}), 125.8 (C_{4a}), 124.4 (q, ¹J_{C-F} = 272 Hz, C_c-CF₃, C_e-CF₃), 120.7 (C_b, C_f), 119.9 (C₃), 118.9 (C₆), 117.7 (C_d), 106.6 (C₁), 105.3 (C₈), 68.1 (C₇-OCH₂); HRMS (ESI⁻): *m/z* calcd for C₃₆H₂₂O₃NF₆ ([M-H]⁻): 630.1509; found: 630.1488.

Nota bene: Extremal peaks of the quartets expected for the carbon atoms coupling with fluorine (C_c, C_e, C_c-CF₃, C_e-CF₃) could not be observed on the recorded the ¹³C NMR spectrum of **Mono-O**. Nevertheless, the observed doublets were reported in the description as quartets based on the signals observed for the analogous carbon atoms on the ¹³C NMR spectra of **Cat-O** and of **Cat-S**.

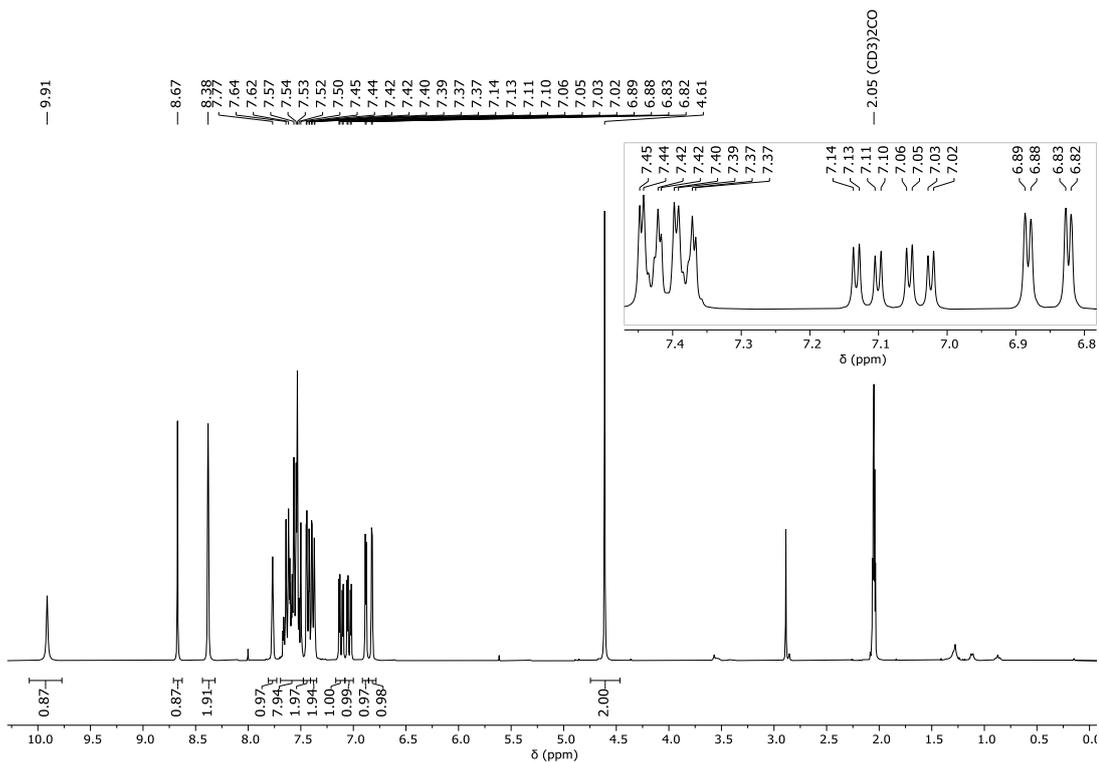


Figure IV-9. ¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆) of Mono-O.

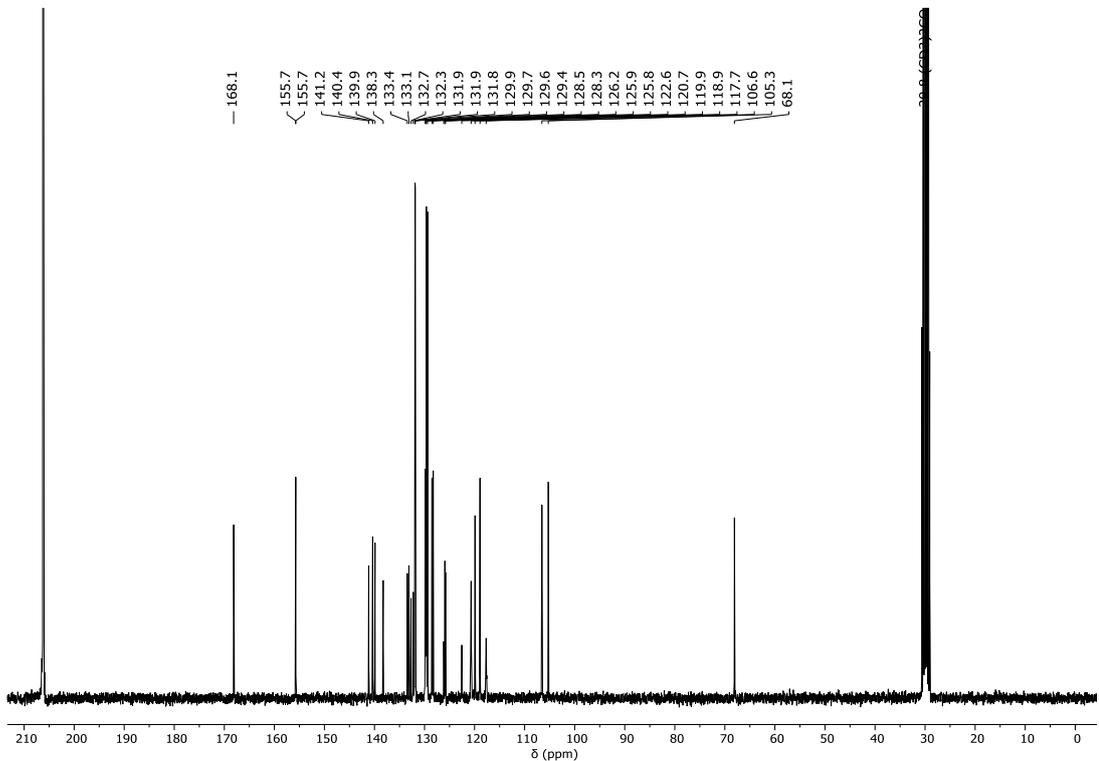


Figure IV-10. ¹³C NMR (75 MHz, acetone-d₆) of Mono-O.

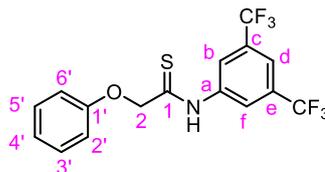
2.2.10. *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-phenylthioacetamide **Model-S**

General remarks for the thionation experiments: Davy methyl reagent (2,4-bis(methylsulfanyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetane 2,4-disulfide **93**, CAS [82737-61-9] ; 90% w/w, purchased from Sigma Aldrich) was washed several times with cyclohexane^[343] and dried *under vacuum* prior to its use. DME (1,2-dimethoxyethane, CAS 110-71-4) was refluxed with CaH₂ under argon atmosphere, filtered and stored under argon atmosphere prior to its use.



Adapted from: ^[344](thionation of ClCH₂CONH-2,6-(CF₃)₂-C₆H₃ leading to thioamide ClCH₂CSNH-2,6-(CF₃)₂-C₆H₃ labelled **9**, p. 2050 of the article; conditions with the thionation reagent **1**, which is the Davy methyl reagent labelled **93** in this manuscript).

In a single neck 25-mL flask, a solution of *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-phenylacetamide **Model-O** (363 mg, 1.0 mmol, 1.0 equiv.) and 2,4-bis(methylsulfanyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetane 2,4-disulfide **93** (Davy Methyl Reagent, 90% w/w; 190 mg, 0.60 mmol, 0.6 equiv.) in dry 1,2-dimethoxyethane DME (5 mL) was stirred at room temperature. The reaction was monitored by TLC (CH₂Cl₂/petroleum ether: 4:1). After stirring for 30 min, the reaction mixture was concentrated *under vacuum* to near dryness to obtain the crude product as a viscous green oil. The residue was then purified by silica-gel column chromatography (eluent CH₂Cl₂/petroleum ether: 4:1) to obtain *N*-[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-phenylthioacetamide **Model-S** as a yellow-beige solid (334 mg, 0.88 mmol, **88%**). Pure product was purified by gel permeation chromatography using chloroform as a solvent to remove the remaining Davy Methyl Reagent.



***N*-[3,5-Bis(trifluoromethyl)phenyl]-2-phenylthioacetamide Model-S:** $C_{16}H_{11}ONF_6S$; 379.32 g.mol⁻¹; mp 86 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.91 (br s, 1H, NH), 8.40 (br s, 2H, H_b, H_f), 7.79 (br s, 1H, H_d), 7.33–7.42 (complex dd, 2H, ³J_{H-H} = 8.8 Hz and ³J_{H-H} = 7.4 Hz, H₃, H₅), 7.07–7.14 (complex t, 1H, ³J_{H-H} = 7.4 Hz, H₄), 6.99–7.06 (complex d, 2H, ³J_{H-H} = 8.8 Hz, H₂, H₆), 5.00 (s, 2H, H₂ [× 2]); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): 197.1 (C₁), 156.7 (C_{1'}), 139.0 (C_a), 132.6 (q, ²J_{C-F} = 33.6 Hz, C_c, C_e), 130.3 (C_{3'}, C_{5'}), 123.3 (C_b, C_f), 123.2 (C_{4'}), 123.0 (q, ¹J_{C-F} = 271 Hz, C_c-CF₃, C_e-CF₃), 120.6 (C_d), 115.3 (C₂, C_{6'}), 75.1 (C₂); ¹⁹F NMR (282.2 MHz, CDCl₃): δ -63.0 (s, C_c-CF₃, C_e-CF₃); HRMS (ESI⁻): *m/z* calcd for C₁₆H₁₀ONF₆S ([M-H]⁻): 378.0393, found: 378.0382.

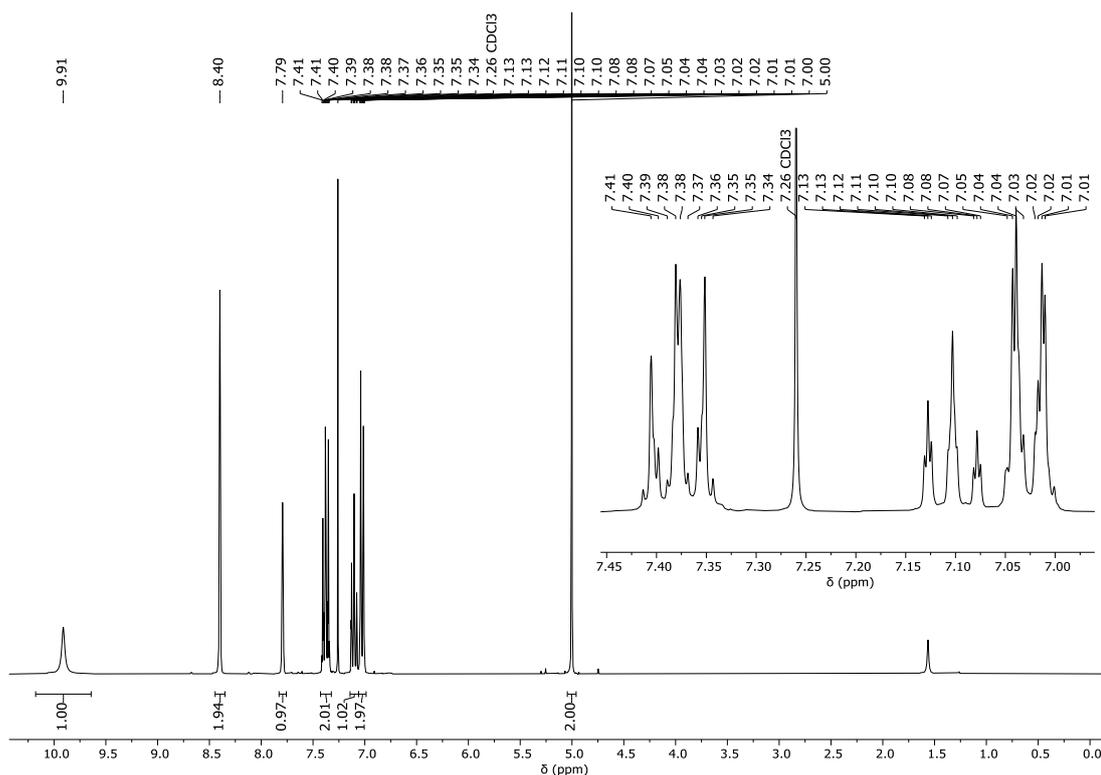
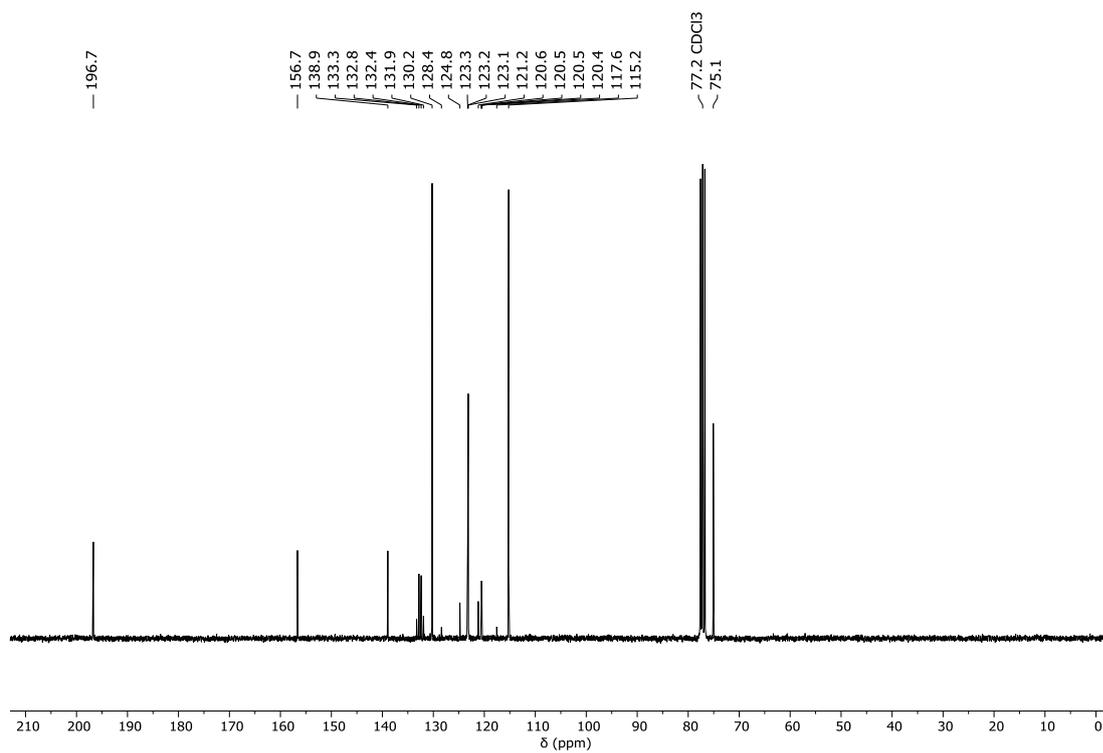
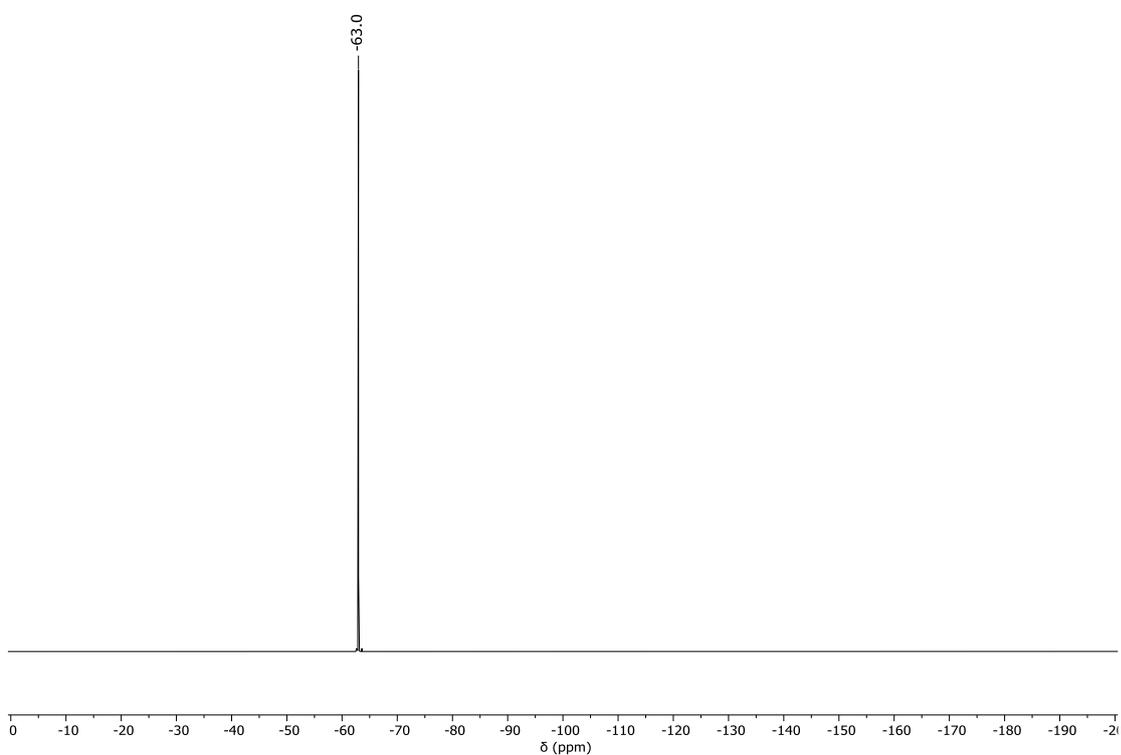


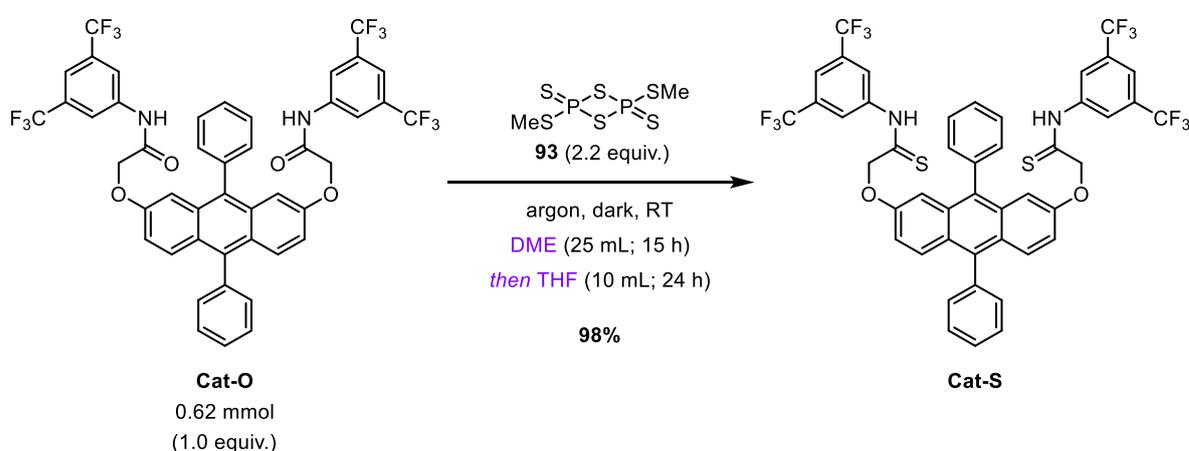
Figure IV-11. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) of Model-S.

Figure IV-12. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) of Model-S.Figure IV-13. ¹⁹F NMR (282.2 MHz, CDCl₃) of Model-S.

2.2.11. *Cat-S*

General remarks for the thionation experiments: Davy methyl reagent (2,4-bis(methylsulfanyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetane 2,4-disulfide **93**, CAS [82737-61-9] ; 90% w/w, purchased from Sigma Aldrich) was washed several times with cyclohexane^[343] and dried *under vacuum* prior to its use. DME (1,2-dimethoxyethane, CAS 110-71-4) was refluxed with CaH₂ under argon atmosphere, filtered and stored under argon atmosphere prior to its use.

Optimized conditions for the synthesis of **Cat-S** (conditions **A** on Figure II-14 p. 117).



Adapted from: ^[344](thionation of ClCH₂CONH-2,6-(CF₃)₂-C₆H₃ leading to thioamide ClCH₂CSNH-2,6-(CF₃)₂-C₆H₃ labelled **9**, p. 2050 of the article; conditions with the thionation reagent **1**, which is the Davy methyl reagent labelled **93** in this manuscript).

In a single neck oven-dried 50-mL flask placed under argon atmosphere and kept in the dark, a solution of **Cat-O** (560 mg, 0.62 mmol, 1.0 equiv.) and 2,4-bis(methylsulfanyl)-1,3,2,4-dithiadiphosphetane 2,4-disulfide **93** (Davy Methyl Reagent, 90% w/w; 436 mg, 1.4 mmol, 2.2 equiv.) in dry 1,2-dimethoxyethane (DME; 25 mL) was prepared. The resulting yellow suspension was stirred at room temperature (RT) under argon atmosphere in the dark for 15 h. Anhydrous THF (10 mL) was then added to the reaction mixture to lead to a yellow colloidal system in which the particles remained in suspension when the stirring was stopped, contrary to what could be observed with the previous suspension. The reaction was monitored by TLC (CH₂Cl₂/petroleum ether: 3:2). The colloidal system was then stirred at room temperature under argon atmosphere in the dark for 24 additional hours. The now yellow homogeneous solution was concentrated *under vacuum* to near dryness to obtain a yellow and evil-smelling oil. It was then diluted with CH₂Cl₂ (20 mL) and the obtained mixture was washed with H₂O/brine mixture (1:1 ratio; 3 × 400 mL). The combined aqueous layers were extracted with CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) and the organic layer was then dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated *under vacuum*

to obtain the crude product (864 mg; the ^1H NMR spectrum indicated the presence of DME and of Davy Methyl Reagent **93**). The crude product was then purified by silica-gel column chromatography ($\times 45$ w silica, eluent CH_2Cl_2 /petroleum ether: 3:2) to obtain **Cat-S** as a yellow solid (556 mg, 0.61 mmol, **98%**).

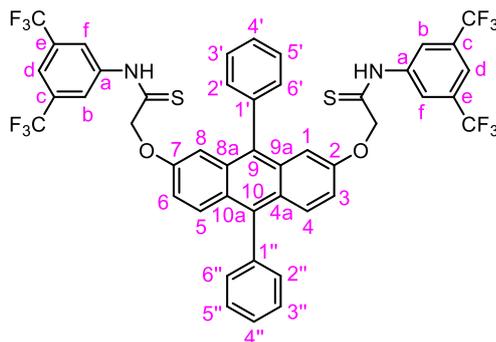
Nota bene: Use of these optimized conditions using the crude product obtained after the failed thionation lead with conditions **C** (**Cat-O/Cat-S** mixture, **Cat-S** mass proportion below 5%; *ca.* 0,14 mmol in total, 1.0 equiv.; see below) lead to the dithionated organocatalyst **Cat-S** (45 mg, 50 μmol , **36%**) and to the monothionated one **Cat-mi-O-mi-S** (80 mg, 87 μmol , **62%**).

Precisions on the conditions **B** and **C** described in Figure II-14 p. 117.

Experiment led under the conditions **B** was performed as indicated above on a 0.59 mmol scale of **Cat-O** in dry 1,2-dimethoxyethane (DME; 10 mL) without any use of THF. Treatment and purification of the crude product lead to pure **Cat-S** (0,46 μmol , **78%**).

Experiment led under the conditions **C** was performed as indicated above on a 0.14 mmol scale of **Cat-O** in a mixture of dry 1,2-dimethoxyethane and anhydrous tetrahydrofuran (DME/THF ratio: 7:3; 10 mL) mixed together from the beginning of the reaction. Treatment of the crude product lead to a mixture of **Cat-O** and **Cat-S** (*ca.* 0,14 mmol in total; **Cat-S** mass proportion below 5%). The above mentioned **Cat-O/Cat-S** mixture was then engaged in a second thionation experiment set up using conditions **A** (cf. *Nota bene* written above).

Pure product was purified by gel permeation chromatography using chloroform as a solvent to remove the remaining Davy Methyl Reagent.



Cat-S: $C_{46}H_{28}O_2N_2F_{12}S_2$; 932.84 g.mol⁻¹; mp 208 °C; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 9.73 (br s, 2H, NH [\times 2]), 8.28 (br s, 4H, H_b [\times 2], H_f [\times 2]), 7.78 (br s, 2H, H_d [\times 2]), 7.69 (d, 2H, ³J_{H-H} = 9.5 Hz, H₄, H₅), 7.56–7.66 (m, 6H, H_{3'}, H_{4'}, H_{5'}, H_{3''}, H_{4''}, H_{5''}), 7.43–7.49 (m, 2H, H_{2'}, H_{6''}), 7.33–7.39 (m, 2H, H₂, H_{6'}), 7.11 (dd, 2H, ³J_{H-H} = 9.5 Hz and ⁴J_{H-H} = 2.6 Hz, H₃, H₆), 6.99 (d, 2H, ⁴J_{H-H} = 2.6 Hz, H₁, H₈), 4.89 (s, 4H, C₂-OCH₂, C₇-OCH₂); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 196.6 (C₂-OCH₂CS, C₇-OCH₂CS), 154.2 (C₂, C₇), 138.9 (C_a [\times 2]), 138.6 (C_{1'} or C_{1''}), 138.4 (C_{1'} or C_{1''}), 138.1 (C₁₀), 135.0 (C₉), 132.6 (q, ²J_{C-F} = 33.8 Hz, C_c [\times 2], C_e [\times 2]), 131.5 (C_{8a}, C_{9a}), 131.3 (C_{2''}, C_{6''}), 130.7 (C_{2'}, C_{6'}), 130.2 (C₄, C₅), 129.5 ((C_{3'}, C_{5'}) or {C_{3''}, C_{5''}}), 128.8 ((C_{3'}, C_{5'}) or {C_{3''}, C_{5''}}), 128.6 (C_{4'}), 128.1 (C_{4''}), 126.4 (C_{4a}, C_{10a}), 123.6 (C_b [\times 2], C_f [\times 2]), 123.0 (q, ¹J_{C-F} = 271 Hz, C_c-CF₃ [\times 2], C_e-CF₃ [\times 2]), 120.6 (C_d [\times 2]), 118.2 (C₃, C₆), 106.4 (C₁, C₈), 75.1 (C₂-OCH₂, C₇-OCH₂); ¹⁹F NMR (282.2 MHz, CDCl₃): δ -63.0 (s, C_c-CF₃ [\times 2], C_e-CF₃ [\times 2]); HRMS (ESI+): *m/z* calcd for C₄₆H₂₈O₂N₂F₁₂S₂Na ([M+Na]⁺): 955.1293; found: 955.1271.; FT-IR: $\bar{\nu}$ 3335, 3074, 2926, 2854, 1616, 1545, 1377, 1278, 1185, 1135, 701 cm⁻¹.

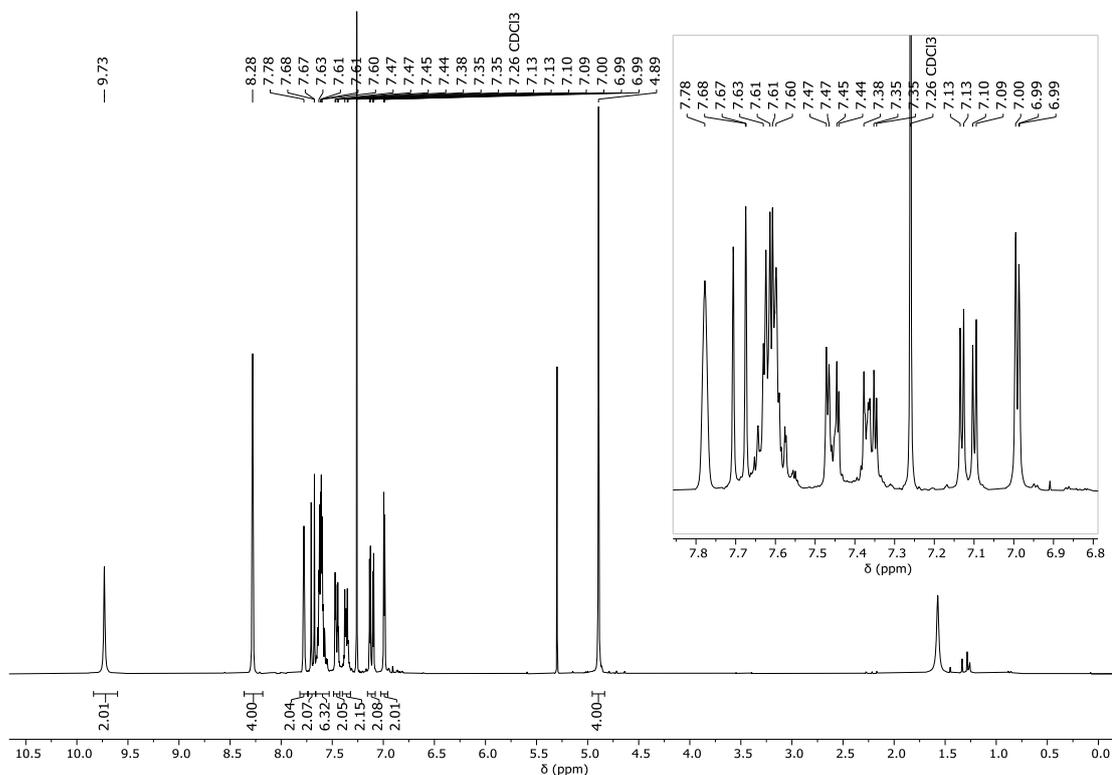
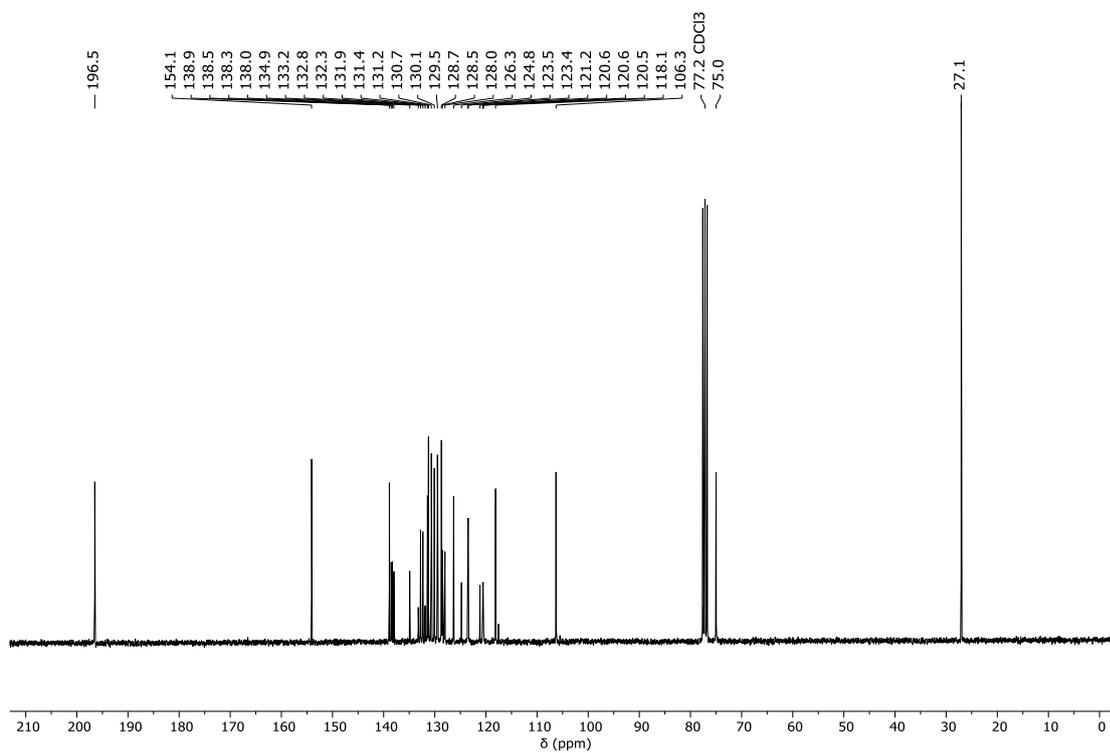
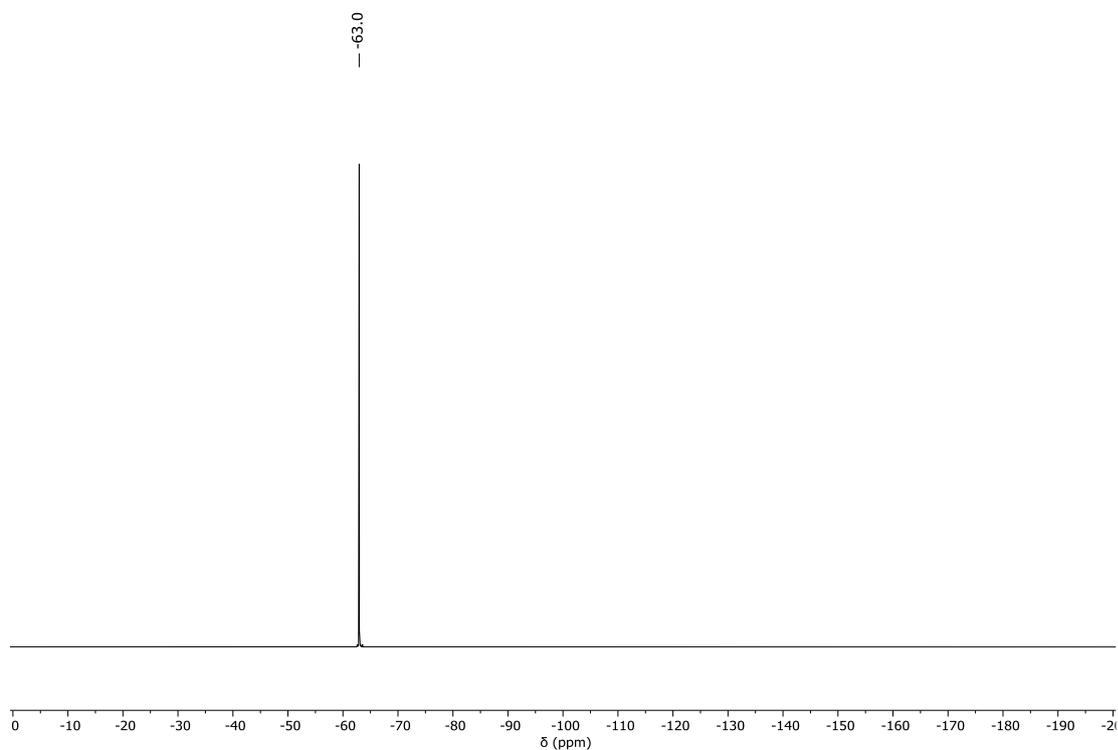
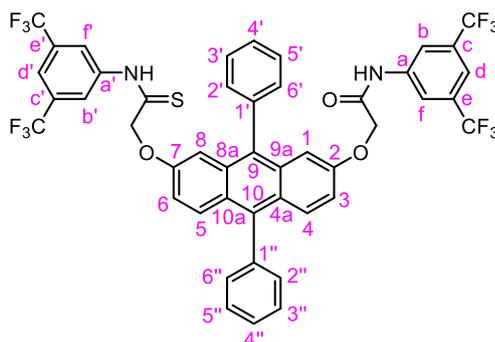


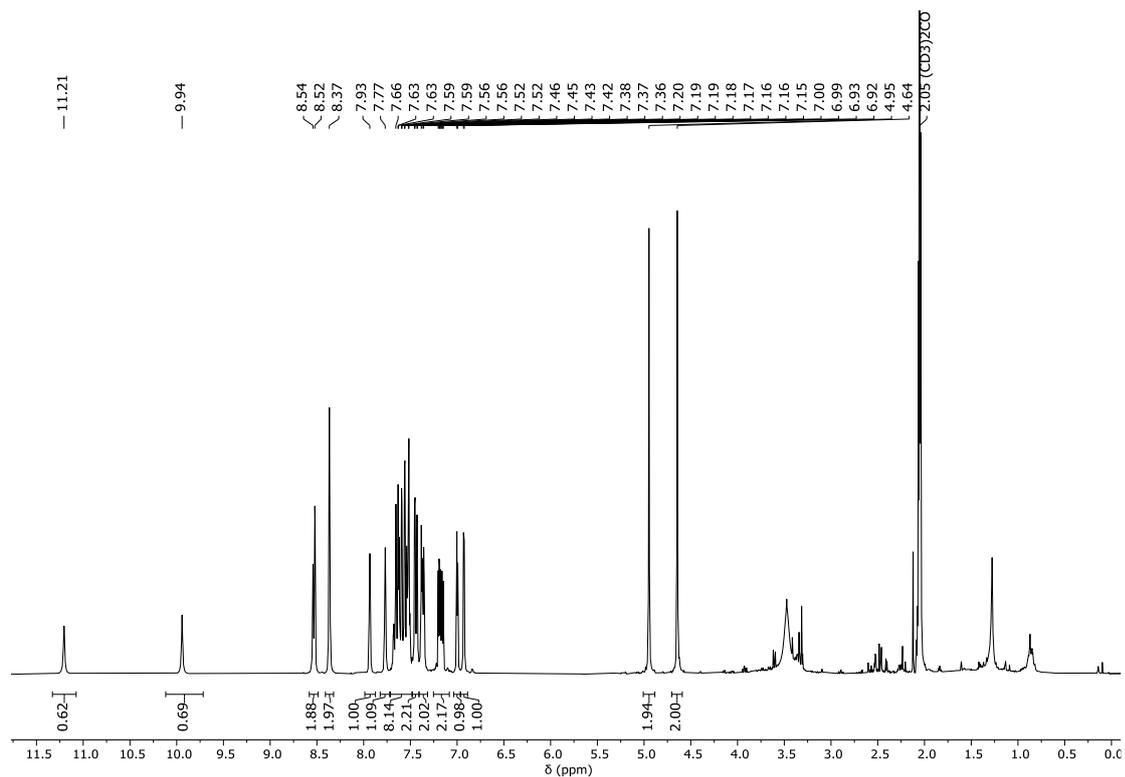
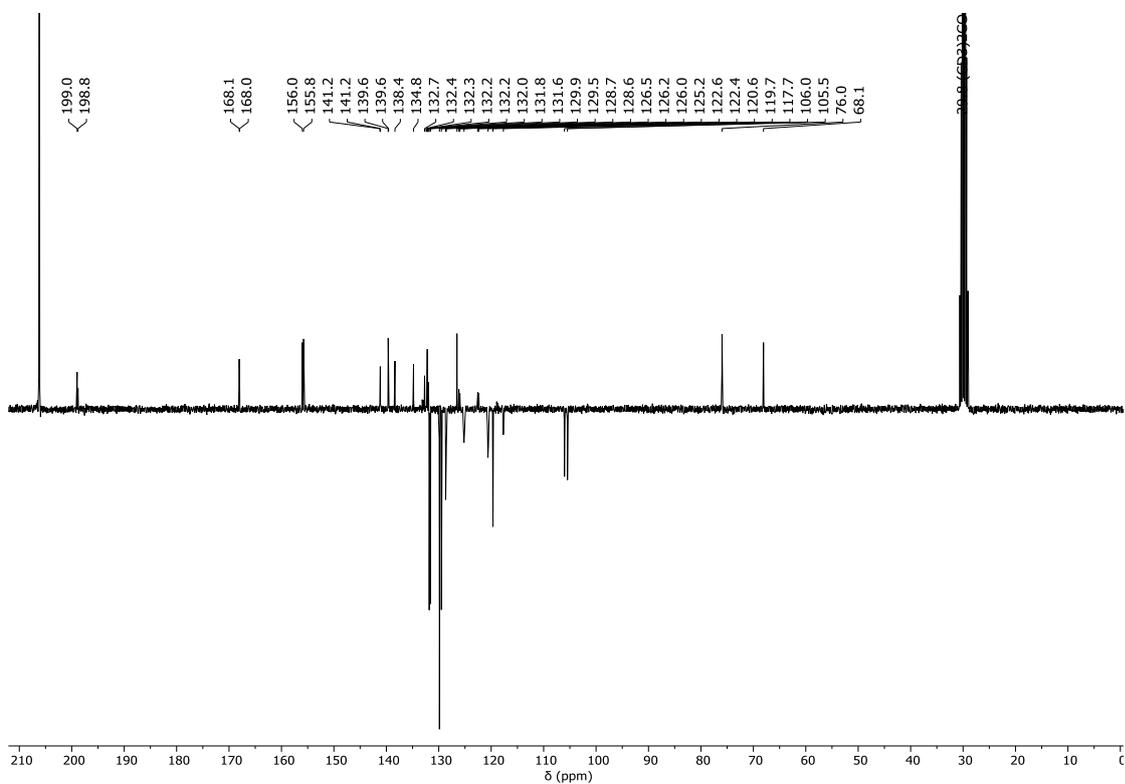
Figure IV-14. ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) of Cat-S.

Figure IV-15. ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) of Cat-S.Figure IV-16. ^{19}F NMR (282.2 MHz, CDCl_3) of Cat-S.



Cat-mi-O-mi-S: $C_{46}H_{28}O_3N_2F_{12}S$; $916.78 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, acetone- d_6): δ 11.21 (br s, 1H, CSNH), 9.94 (br s, 1H, CONH), 8.54 and 8.52 (br s [$\times 2$], 2H, $H_{b'}$, H_f), 8.37 (br s, 2H, H_b , H_f), 7.93 (br s, 1H, H_d), 7.77 (br s, 1H, H_d), 7.49–7.71 (m, 8H, H_4 , H_5 , $H_{3'}$, H_4 , H_5 , $H_{3''}$, $H_{4'}$, H_5''), 7.41–7.48 (m, 2H, $H_{2'}$, $H_{6''}$), 7.27–7.31 (m, 2H, $H_{2'}$, $H_{6''}$), 7.18 and 7.17 (dd [$\times 2$], 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 9.5 \text{ Hz}$ and $^4J_{\text{H-H}} = 2.6 \text{ Hz}$, H_3 , H_6), 7.00 (d, 1H, $^4J_{\text{H-H}} = 2.6 \text{ Hz}$, H_8), 6.93 (d, 1H, $^4J_{\text{H-H}} = 2.6 \text{ Hz}$, H_1), 4.95 (s, 2H, $C_7\text{-OCH}_2$), 4.64 (s, 2H, $C_2\text{-OCH}_2$).; $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, acetone- d_6): δ 199.0 and 198.8 ($C_7\text{-OCH}_2\text{CS}$), 168.1 and 168.0 ($C_2\text{-OCH}_2\text{CO}$), 156.0 (C_2), 155.8 (C_7), 141.2 (C_a or $C_{a'}$), 141.2 (C_a or $C_{a'}$), 139.6 ($C_{1'}$ or $C_{1''}$), 139.6 ($C_{1'}$ or $C_{1''}$), 138.4 (C_{10}), 134.8 (C_9), 132.5 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.2 \text{ Hz}$, C_e , C_e'), 132.2 (C_{8a} or C_{9a}), 132.2 (C_{8a} or C_{9a}), 132.2 (q, $^2J_{\text{C-F}} = 33.4 \text{ Hz}$, C_e , C_e'), 131.8 ($C_{2''}$, $C_{6''}$), 131.6 ($C_{2''}$, $C_{6''}$), 129.9 (C_3 , C_5 , $C_{3'}$, $C_{5'}$), 129.5 (C_4 , C_5), 128.7 ($C_{4'}$), 128.6 (C_4), 126.5 (C_{4a} , C_{10a}), 125.2 ($C_{b'}$, C_f), 124.4 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271 \text{ Hz}$, $\{C_e\text{-CF}_3$, $C_e\text{-CF}_3\}$ or $\{C_e\text{-CF}_3$, $C_e\text{-CF}_3\}$), 124.2 (q, $^1J_{\text{C-F}} = 271 \text{ Hz}$, $\{C_e\text{-CF}_3$, $C_e\text{-CF}_3\}$ or $\{C_e\text{-CF}_3$, $C_e\text{-CF}_3\}$), 120.6 (C_b , C_f , C_d), 119.7 (C_3 , C_6), 117.7 (C_d), 106.0 (C_8), 105.5 (C_1), 76.0 ($C_7\text{-OCH}_2$), 68.1 ($C_2\text{-OCH}_2$).; HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{46}H_{28}O_3N_2F_{12}SNa$ ($[M+Na]^+$): 939.1521; found: 939.1517.

Nota bene: Extremal peaks of the quartets expected for the carbon atoms coupling with fluorine (C_e , C_e , C_e' , C_e' , $C_e\text{-CF}_3$, $C_e\text{-CF}_3$, $C_e\text{-CF}_3$, $C_e\text{-CF}_3$) could not be observed on the recorded the $^{13}\text{C NMR}$ spectrum of **Cat-mi-O-mi-S**. Nevertheless, the observed doublets were reported in the description as quartets based on the signals observed for the analogous carbon atoms on the $^{13}\text{C NMR}$ spectra of **Cat-O** and of **Cat-S**.

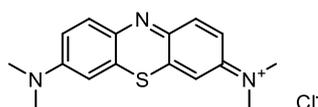
Figure IV-17. ¹H NMR (300 MHz, acetone-d₆) of Cat-mi-O-mi-S.Figure IV-18. ¹³C NMR (75 MHz, acetone-d₆) of Cat-mi-O-mi-S.

2.3. Application to the endoperoxidation reaction of 2,7-disubstituted 9,10-diphenylanthracenes

2.3.1. Purification of the methylene blue MB used as a photosensitizer in the endoperoxidation reaction

Adapted from: ^[368]. NaHCO₃ / Na₂CO₃ pH 9.5 buffer prepared according to: ^[462].

Commercial methylene blue (2 g) was added at 0.5% w/v to a pH 9.5 buffer (400 mL). NaHCO₃ (2.94 g, 35 mmol,) and Na₂CO₃ (1.59 g, 15 mmol) were dissolved in distilled water (500 mL) to prepare 500 mL of this pH 9.5 buffer. The obtained suspension was vigorously stirred for 2 min and was then filtered using a separating funnel equipped with filter paper to remove insoluble impurities. The aqueous phase was washed with CCl₄, which led to a red CCl₄ extract containing part of the thiazine dyes present in the commercial sample, with the exception of methylene blue which remained in the aqueous layer. This washing was repeated until the obtained organic layer became colorless (9 × 400 mL). 37% w/w hydrochloric acid solution was slowly added to the aqueous layer at 0 °C, in a 2:98 v/v ratio (8.2 mL). The suspension was then allowed to warm up to room temperature and distilled water (400 mL) was added in an attempt to dissolve the small blue-green crystals of the suspension. It was then placed in the fridge at 8 °C overnight and was filtered to separate the methylene blue crystals from the metal salts contaminants remaining in the aqueous layer. The crystals were then washed with 0.25 M hydrochloric acid solution (3 × 20 mL) to obtain a blue-black powder which was dried under vacuum (1.20 g, 60% w/w).

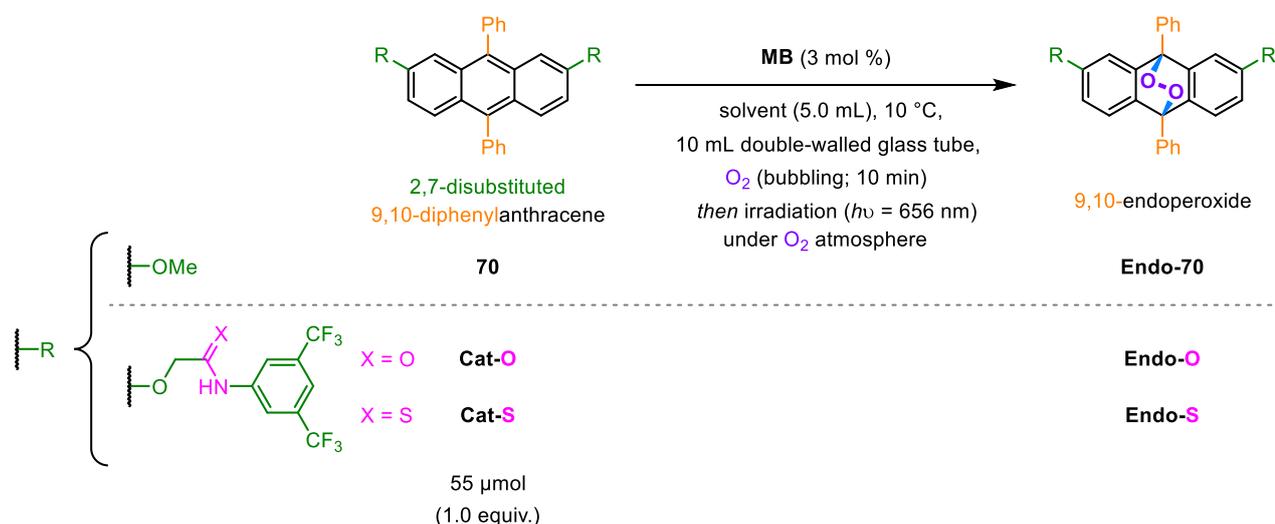


3,7-Bis(dimethylamino)phenothiazine-5-ium chloride, Methylene Blue MB: CAS [61-73-3]; C₁₆H₁₈N₃ClS; 319.85 g.mol⁻¹.

2.3.2. General procedure for the photosensitized endoperoxidation reaction of 2,7-disubstituted 9,10-diphenylanthracenes

General remarks for the photosensitized endoperoxidation reactions: Methylene blue (3,7-Bis(dimethylamino)phenothiazine-5-ium chloride **MB**, CAS [61-73-3]) was purified as indicated section IV.2.3.1 p. 233 and was kept in the dark in a vacuum oven at 30 °C prior to its use.

Procedure led on a 55 μmol scale in a double-walled glass tube

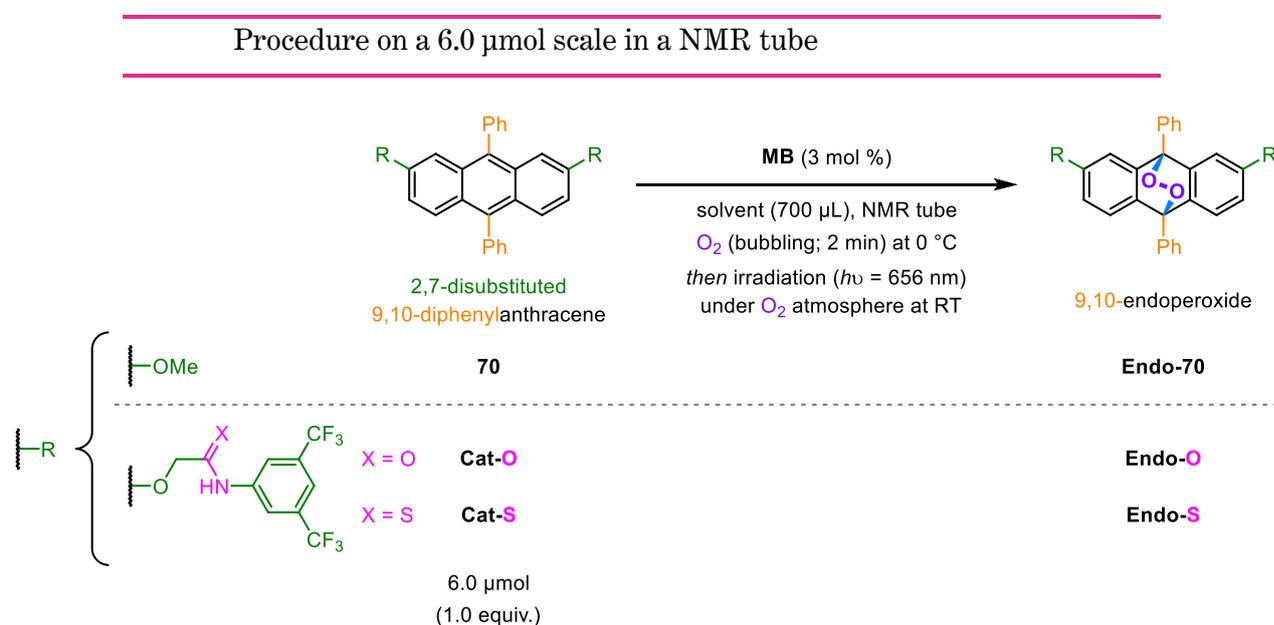


Adapted from: ^[266](Sensitised photo-oxidation of the anthracenes, p. 11439 of the article).

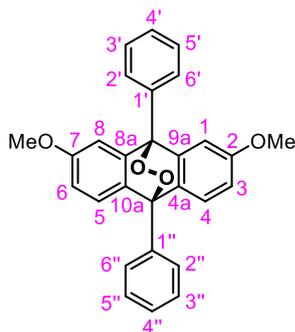
In a 10 mL double-walled glass tube cooled down to 10 °C, 2,7-disubstituted 9,10-diphenylanthracene (**70**, **Cat-O** or **Cat-S**; 55 μmol , 1.0 equiv.) and methylene blue (**MB**; 0.54 mg, 1.7 μmol , 3 mol%; weighed on a microbalance) were added to an anhydrous solvent (CH_2Cl_2 or tetrahydrofuran THF; 5.0 mL). The resulting suspension was magnetically stirred for 10 min while a continuous bubbling of O_2 coming from a balloon was maintained through the reaction mixture. It was then irradiated at 656 nm with Oslon® 150 16+ Hyper Red LEDs (placed at approximately 3 cm from the glass tube) under oxygen atmosphere. The endoperoxidation reaction was monitored by TLC (see product characterization for the TLC eluents) and stopped after complete consumption of the starting material. Methylene blue was then removed from the reaction mixture by filtrating it through a silica-gel pad (ca. 5 – 6 cm in a 3 cm \varnothing glass column; preconditioned with the reaction solvent) using the reaction solvent as eluent. The filtrate was concentrated *under vacuum* to obtain the desired 9,10-endoperoxide.

The **Endo-O** and **Endo-S** 9,10-endoperoxides obtained with this procedure could be used as organocatalysts in the organocatalyzed ring-opening reactions without further purification.

Nota bene: **Endo-O** was kept in its solid state in the dark, under argon atmosphere and at room temperature for several weeks, without noticeable degradation of the 9,10-endoperoxide by ^1H NMR analysis. However, **Endo-S** was unstable in its solid state and could therefore not be stored as such. It was then freshly prepared the day before its use in the organocatalyzed ring-opening reaction. It was dried *under vacuum* for 2 h after the endoperoxidation reaction and was stored as a pale yellow solution in the desired deuterated solvent for the organocatalyzed experiments under argon in the freezer ($-18\text{ }^\circ\text{C}$). It could be only be stored overnight when it was solubilized in CD_2Cl_2 and could be kept up to three days in the freezer when it was solubilized in THF- d_6 , in order to avoid any degradation of the catalyst. Degradation of **Endo-S** could be assessed by ^1H NMR spectroscopy or by analyzing the color of the solution, which went from pale yellow to red.



In a NMR tube, 2,7-disubstituted 9,10-diphenylanthracene (**70**, **Cat-O** or **Cat-S**; 6.0 μmol , 1.0 equiv.) and methylene blue (**MB**; 58 μg , 0.18 μmol , 3 mol%; weighed on a microbalance) were added to a solvent (anhydrous Et_2O or dried EtOAc , CD_2Cl_2 or THF- d_6 ; 700 μL). The NMR tube was sealed with a septum and the reaction mixture was homogenized using a vortex mixer for 20 s. It was put in an ice bath at $0\text{ }^\circ\text{C}$ for 5 min and a continuous bubbling of O_2 coming from a balloon was maintained through the reaction mixture for 2 min at $0\text{ }^\circ\text{C}$. The NMR tube was sealed with parafilm and the mixture was then irradiated at 656 nm with Oslon® 150 16+ Hyper Red LEDs (placed at approximately 3 cm from the glass tube) at room temperature (RT). The endoperoxydation reaction was monitored either qualitatively by TLC (see product characterization for the TLC eluents) or either quantitatively by ^1H NMR analysis. 9,10-endoperoxydes obtained through with procedure were not isolated.



Endo-70: $C_{28}H_{22}O_4$; 422.48 g.mol⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, THF-d₈) δ 7.46–7.72 (m, 10H, **H_{Ph}** [$\times 10$]), 6.98 (d, ³*J*_{H-H} = 8.3 Hz, 2H, **H₄**, **H₅**), 6.69 (dd, 2H, ³*J*_{H-H} = 8.3 Hz and ⁴*J*_{H-H} = 2.5 Hz, **H₃**, **H₆**), 6.65 (d, 2H, ⁴*J*_{H-H} = 2.5 Hz, **H₁**, **H₈**), 3.63 (s, 6H, C₂-OCH₃, C₇-OCH₃).

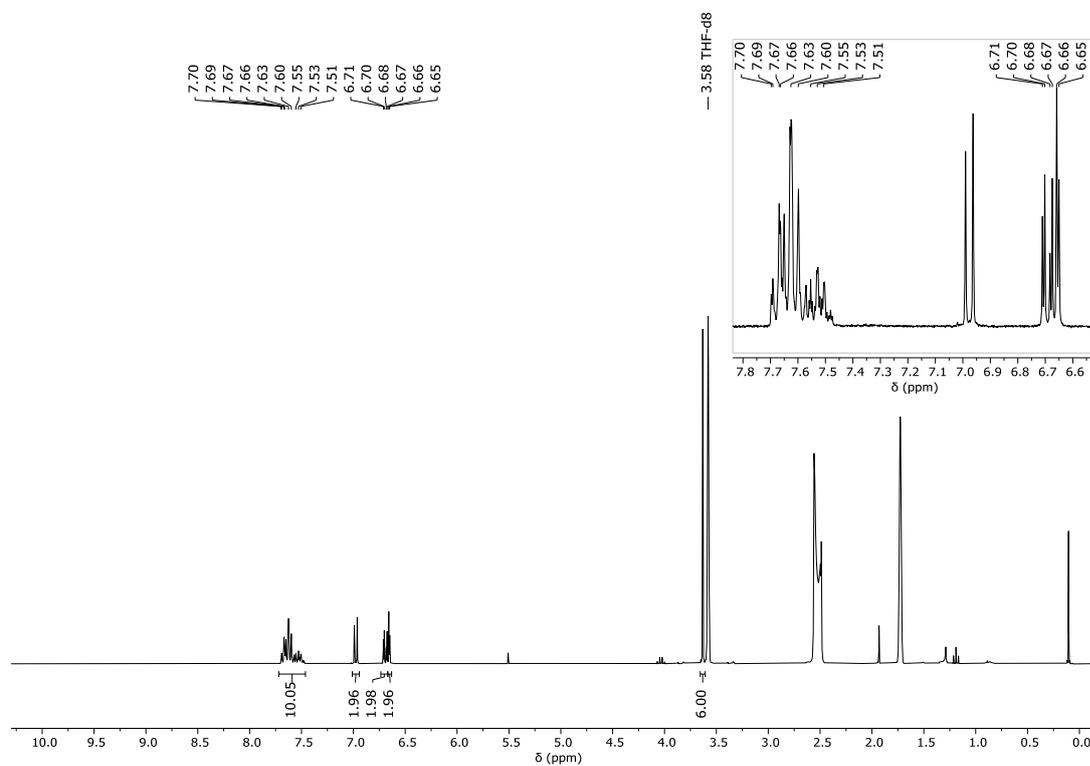
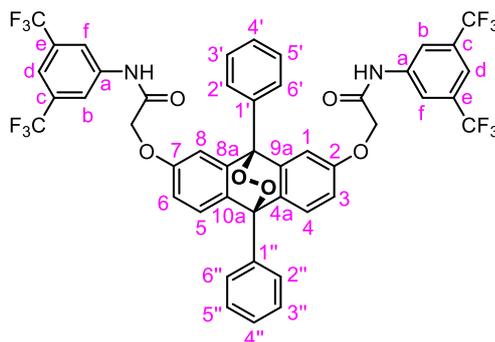


Figure IV-19. ¹H NMR (300 MHz, THF-d₈) of Endo-70.



Endo-O: $C_{46}H_{28}O_6N_2F_{12}$; 932.72 g.mol⁻¹; $R_f = 0.76$ (CH_2Cl_2); 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.38 (br s, 2H, NH [$\times 2$]), 8.06 (br s, 4H, H_b [$\times 2$], H_f [$\times 2$]), 7.57–7.75 (m, 12H, H_d [$\times 2$], H_{Ph} [$\times 10$]), 7.16 (d, 2H, $^3J_{H-H} = 8.4$ Hz, H_4 , H_5), 6.85 (d, 2H, $^4J_{H-H} = 2.6$ Hz, H_1 , H_8), 6.81 (dd, 2H, $^3J_{H-H} = 8.4$ Hz and $^4J_{H-H} = 2.6$ Hz, H_3 , H_6), 4.51 (s, 4H, C_2-OCH_2 , C_7-OCH_2).; ^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ 166.4 (C_2-OCH_2CO , C_7-OCH_2CO), 156.4 (C_2 , C_7), 142.1 ($C_{quat.}$), 138.3 ($C_{quat.}$), 135.2 ($C_{quat.}$), 132.8 ($C_{quat.}$), 132.7 (q, $^2J_{C-F} = 33.4$ Hz, C_c [$\times 2$], C_e [$\times 2$]), 132.5 ($C_{quat.}$), 129.2 (C_{Ph-H}), 129.1 (C_{Ph-H}), 128.8 (C_{Ph-H}), 127.4 (C_{Ph-H}), 125.5 (C_{Ph-H}), 123.2 (q, $^1J_{C-F} = 271$ Hz, C_c-CF_3 [$\times 2$], C_e-CF_3 [$\times 2$]), 120.0 (C_b [$\times 2$], C_f [$\times 2$]), 118.5 (C_d [$\times 2$]), 113.1 (C_{Ph-H}), 112.1 (C_{Ph-H}), 84.1 (C_9 or C_{10}), 83.9 (C_9 or C_{10}), 67.9 (C_2-OCH_2 , C_7-OCH_2).; ^{19}F NMR (282.2 MHz, $CDCl_3$): δ -63.0 (s, C_c-CF_3 [$\times 2$], C_e-CF_3 [$\times 2$]).; HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{46}H_{28}O_6N_2F_{12}Na$ ($[M+Na]^+$): 955.1648; found: 955.1641.

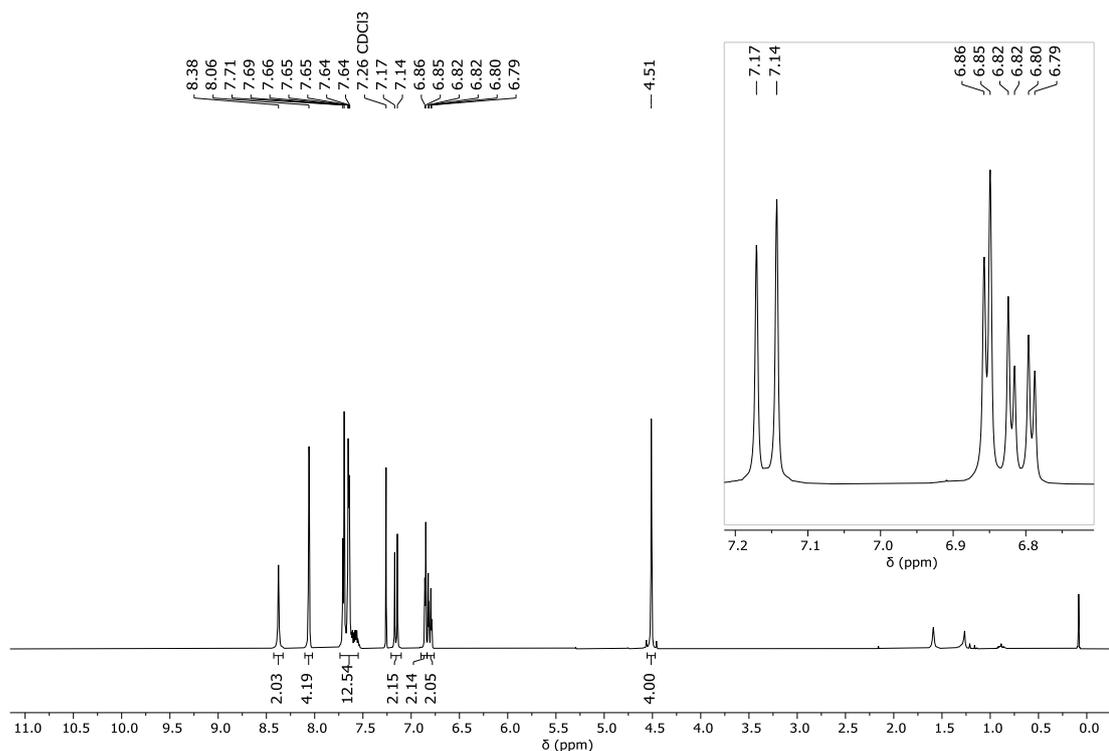
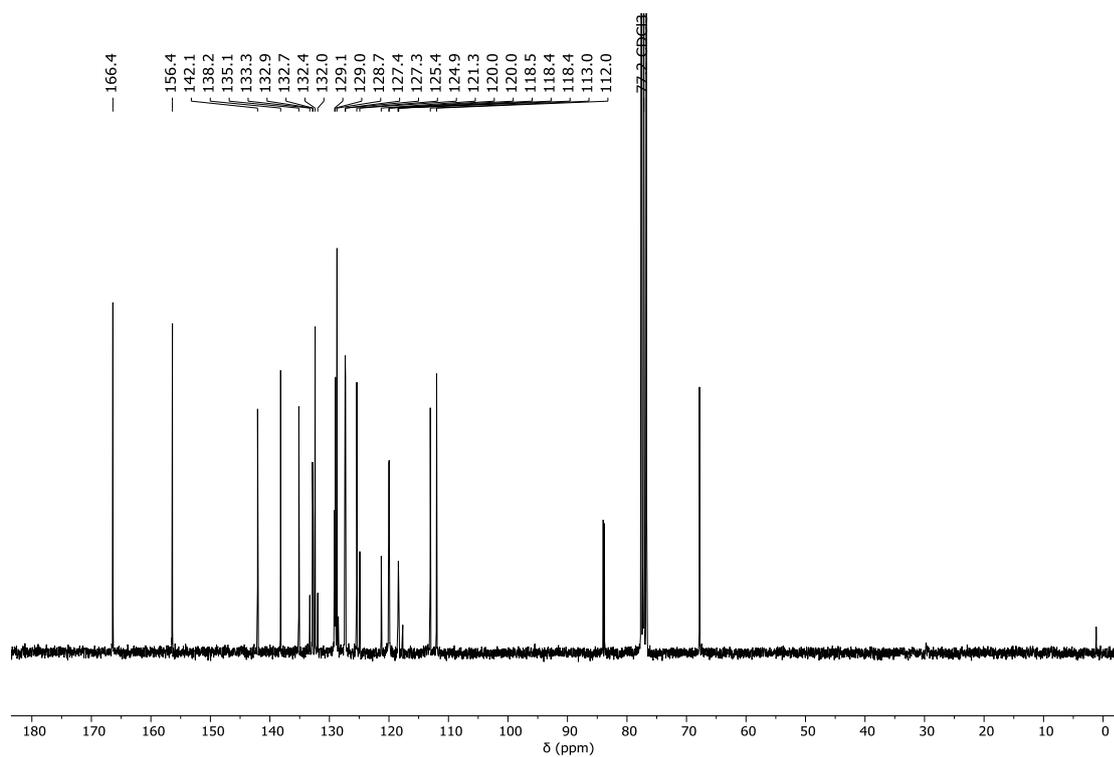
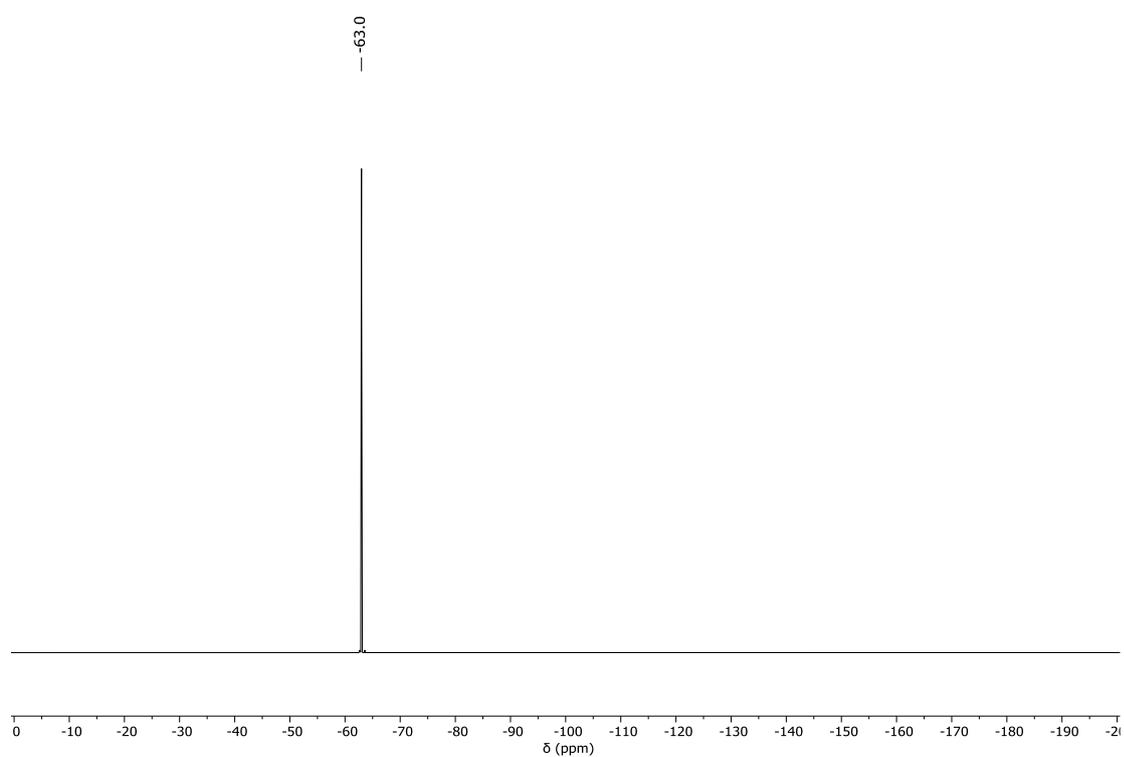
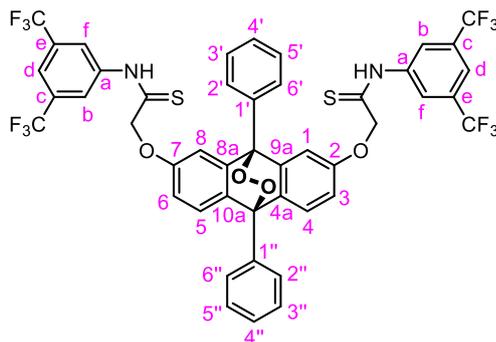


Figure IV-20. 1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) of Endo-O.

Figure IV-21. ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) of Endo-O.Figure IV-22. ¹⁹F NMR (282.2 MHz, CDCl₃) of Endo-O.



Endo-S: $C_{46}H_{28}O_4N_2F_{12}S_2$; $964.84 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; $R_f = 0.41$ ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{petroleum ether}$: 1:1); $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, THF-d_8): δ 10.94 (br s, 2H, $\text{NH} [\times 2]$), 8.45 (br s, 4H, $\text{H}_b [\times 2]$, $\text{H}_f [\times 2]$), 7.87 (br s, 2H, $\text{H}_d [\times 2]$), 7.53–7.72 (m, 10H, $\text{H}_{\text{Ph}} [\times 10]$), 7.08 (d, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3 \text{ Hz}$, H_4 , H_5), 6.90 (dd, 2H, $^3J_{\text{H-H}} = 8.3 \text{ Hz}$ and $^4J_{\text{H-H}} = 2.5 \text{ Hz}$, H_3 , H_6), 6.86 (d, 2H, $^4J_{\text{H-H}} = 2.6 \text{ Hz}$, H_1 , H_8), 4.93 (s, 4H, $\text{C}_2\text{-OCH}_2$, $\text{C}_7\text{-OCH}_2$); HRMS (ESI+): m/z calcd for $C_{46}H_{28}O_4N_2F_{12}S_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 987.1191; found: 987.1183.

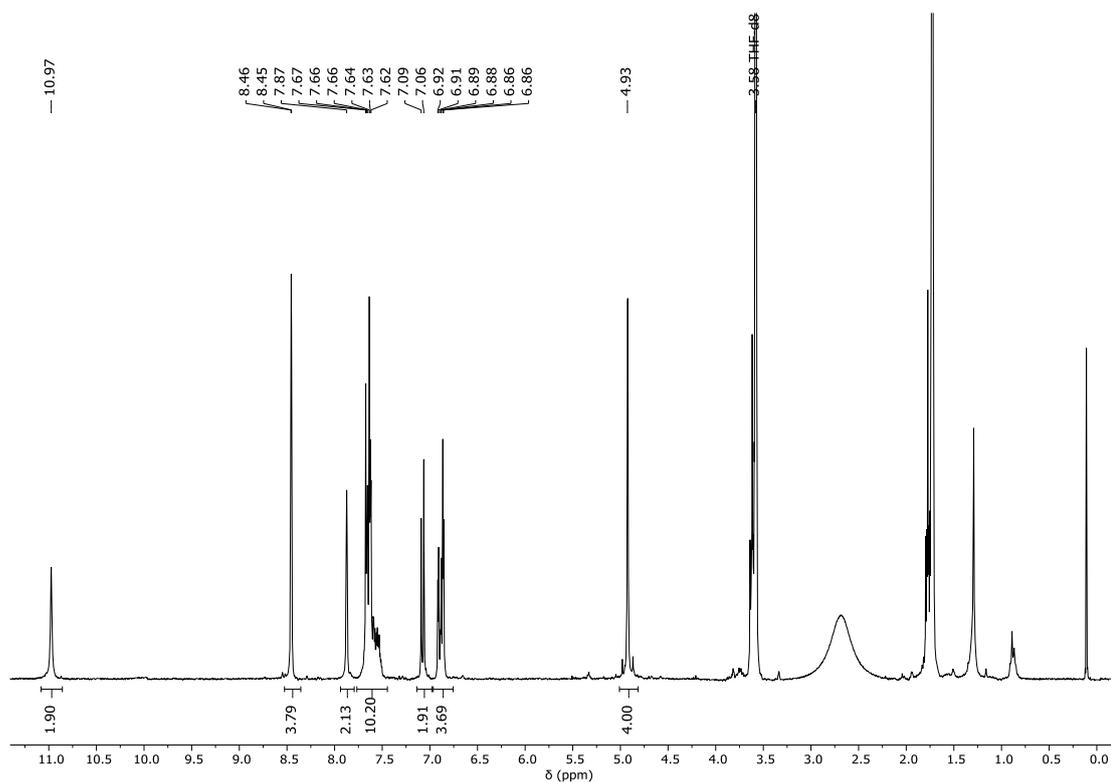


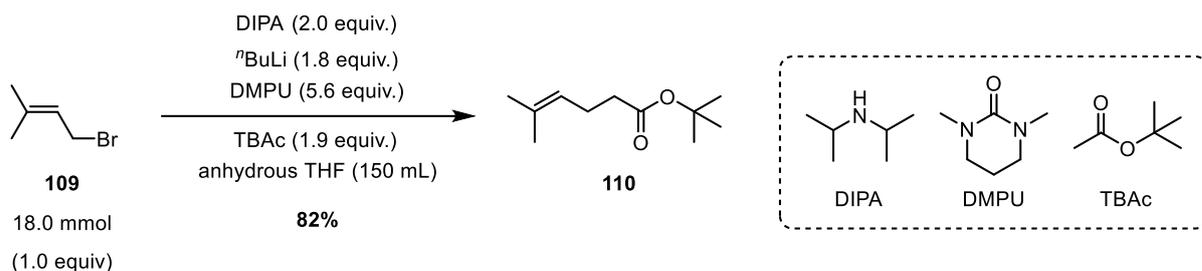
Figure IV-23. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, THF-d_8) of Endo-S.

IV.3. Procedures and results related to chapter III

3.1. Synthesis of the substrates (epoxyalcohols and ring products)

3.1.1. Obtention of the alkene precursors

3.1.1.1. Alkene precursor **111** of epoxyalcohol **T3** (synthesized in two steps)

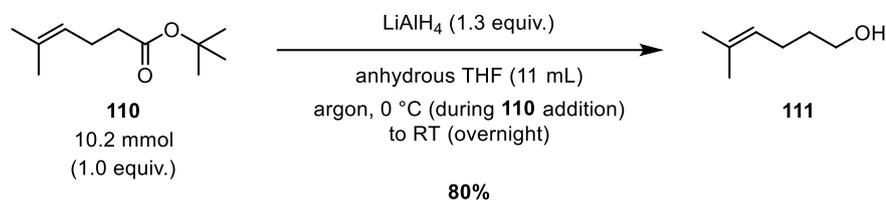


Prepared as previously reported: ^[388](compound **45**, pp. S27-S28 of the Supporting Information), ^[389](compound **14**, pp. 789-790 of the article).

In a two-neck 250-mL flask placed under argon atmosphere, *n*-butyllithium (1.6 M in hexane; 20.3 mL, 34.2 mmol, 1.8 equiv.) was added portionwise (*ca.* 20 min) to a magnetically stirred solution of diisopropylamine DIPA (5.1 mL, 36.0 mmol, 2.0 equiv.) in anhydrous THF (50.0 mL) at -78°C . The obtained mixture was stirred for 1 h at -78°C . A solution of *tert*-butylacetate TBAC (4.6 mL, 34.2 mmol, 1.9 equiv.) and *N,N'*-dimethylpropyleneurea DMPU (6.1 mL, 50.4 mmol, 2.8 equiv.) in anhydrous THF (20.0 mL) prepared under argon atmosphere was transferred portionwise (*ca.* 15 min) by cannulation into the reaction mixture at -78°C . It was then diluted with anhydrous THF (50.0 mL) and DMPU (6.1 mL, 50.4 mmol, 2.8 equiv.) to prevent its solidification and stirred for 40 min at -78°C . The white suspension was transferred by cannulation into a two-neck 500-mL flask placed under argon atmosphere, which contained a magnetically stirred solution of 1-bromo-3-methylbut-2-ene **109** (2.1 mL, 18.0 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous THF (30.0 mL) at -78°C . The resulting white mixture was finally allowed to reach room temperature and was stirred for 15 h at that temperature. The now light yellow reaction mixture was quenched with brine (300 mL) and H_2O (1,2 L) and was then extracted with CH_2Cl_2 (4×100 mL). The combined organic phase was washed with H_2O (100 mL) and brine (3×100 mL) and the obtained aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3×100 mL). The organic phase was dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and then concentrated *under vacuum* to reach a light yellow oil with insoluble white deposit. The crude product was purified by silica-gel column chromatography ($\times 40$ w silica, eluent: petroleum ether/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2 = 7:3$) to obtain *tert*-butyl 5-methylhex-4-enoate **110** as a colorless oil (2.70 g, 14.7 mmol, **82%**).

Tert-butyl 5-methylhex-4-enoate 110: $\text{C}_{11}\text{H}_{20}\text{O}_2$; 184.28 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.03-5.12 (m, 1H), 2.15–2.32 (m, 4H), 1.67 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.43 (s, 9H).; Spectroscopic data of the

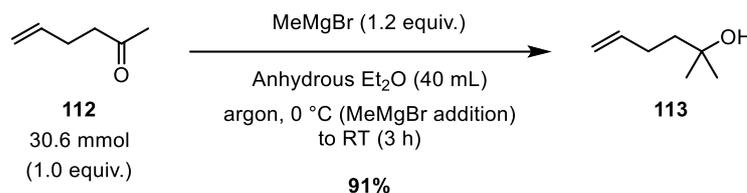
product in agreement with the literature references: ^[388](compound **45**, p. S27 of the Supporting Information), ^[389](compound **14**, pp. 789-790 of the article).



Prepared as previously reported: ^[388](compound **46**, p. S28 of the Supporting Information), ^[390](compound **57**, p. 32 of the article).

In a single-neck 250-mL flask placed under argon atmosphere, *tert*-butyl 5-methylhex-4-enoate **110** (1.88 g, 10.2 mmol, 1.0 equiv.) was added dropwise to a solution of LiAlH_4 (581 mg, 15.3 mmol, 1.3 equiv.) in anhydrous THF (11.0 mL) at 0 °C. The gray suspension was stirred overnight at room temperature. It was then quenched with H_2O (2.0 mL), which are carefully added at 0 °C, and then with 2 M aqueous NaOH solution (0.5 mL) and again with H_2O (1.0 mL). The resulting mixture was then stirred at room temperature for 1 h, which led to the formation of white granular salts. The suspension was filtered and the precipitate was rinsed with THF (4 × 5 mL). The filtrate was concentrated *under vacuum* to near dryness. The crude product was purified by silica-gel column chromatography (× 35 w silica, eluent: petroleum ether/EtOAc = 7:3) to obtain 5-methyl-4-hexen-1-ol **111** as a colorless oil (0.97 g, 8.2 mmol, **80%**).

5-Methyl-4-hexen-1-ol 111: $\text{C}_7\text{H}_{14}\text{O}$; 114.19 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.015.13 (m, 1H), 3.55 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 6.6$ Hz, 2H), 2.77 (s, 1H), 2.0 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.1$ Hz, 2H), 1.63 (br s, 3H), 1.48-1.59 (m, 5H).; Spectroscopic data of the product in agreement with the literature references: ^[390](compound **57**, p. 32 of the article), ^[463](compound **21**, pp. S6-S7 of the Supporting Information).

3.1.1.2. Alkene precursor **113** of epoxyalcohol **T5** (synthesized in one step)

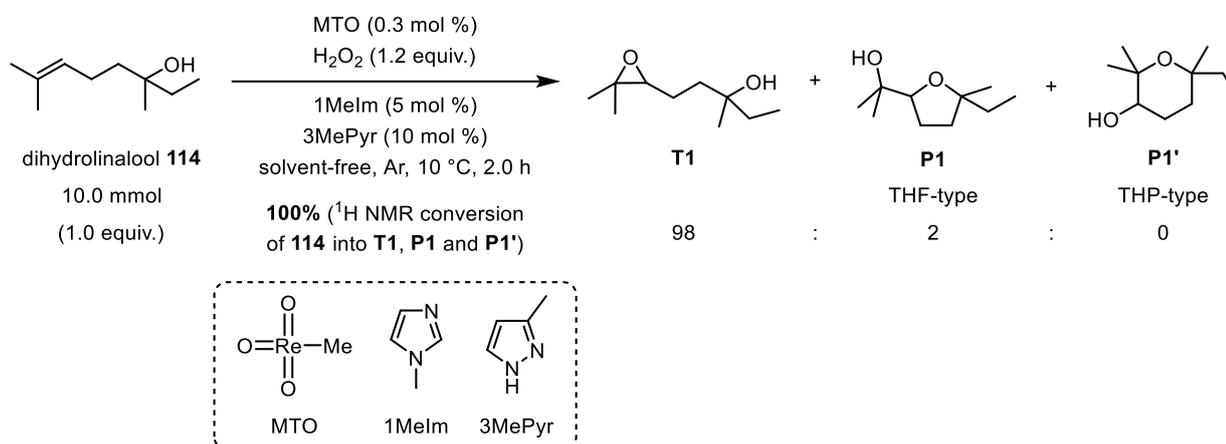
Prepared as previously reported: ^[391](compound **21b**, pp.S8-S9 of the Supporting Information)

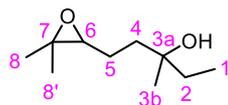
In a two-neck 100-mL flask placed under argon atmosphere, MeMgBr (3 M in Et₂O; 12.2 mL, 36.7 mmol, 1.2 equiv.) was added dropwise (*ca.* 40 min) to a magnetically stirred solution of hex-5-ene-2-one **112** (3.5 mL, 30.6 mmol, 1.0 equiv.) in anhydrous Et₂O (40,0 mL) at 0 °C. The reaction mixture was then allowed to reach room temperature and was stirred for 3 h at that temperature. The flask was equipped with a water condenser and an addition funnel: aqueous NH₄Cl solution (20,0 mL) placed in the latter was then carefully added to the reaction mixture at 0 °C to quench it. The resulting biphasic suspension was filtered onto a funnel plugged with cotton and the aqueous layer was extracted with Et₂O (3 × 15 mL). The combined organic layer was washed with brine (3 × 30 mL), dried over anhydrous MgSO₄, filtered and then concentrated *under vacuum* to obtain 2-methyl-hex-5-en-2-ol **113** (3.2 g, 27.8 mmol, **91%**) which was used without further purification.

2-Methyl-hex-5-en-2-ol 113: C₇H₁₄O; 114.19 g.mol⁻¹; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 5.74-5.92 (m, 1H), 4.88-5.08 (m, 2H), 2.05-2.19 (m, 2H), 1.51-1.59 (m, 2H), 1.48 (br s, 1H), 1.21 (s, 6H).; Spectroscopic data of the product in agreement with the literature references: ^[464](compound **14**, p. 8 of the Supporting Information; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) and ¹³C NMR (500 MHz indicated [125 MHz surely meant], CDCl₃), ^[465](only cites ^[466]), ^[466](compound *2-methylhex-5-en-2-ol*, p. 2741 of the article; ¹H NMR (60 MHz, CDCl₃), ^[467](p. 581 of the article; boiling point of the compound).

3.1.2. Epoxidation of the alkene precursors to obtain the desired epoxyalcohol substrates

3.1.2.1. General procedure: MTO-catalyzed solvent-free epoxidation of dihydrolinalool **114** with hydrogen peroxide





1-(3,3-Dimethyl-2-oxiranyl)-3-methyl-3-pentanol T1: $C_{10}H_{20}O_2$; $172.27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2) δ 2.68 (t, $^3J_{\text{H-H}} = 5.8 \text{ Hz}$, 1H, H_6), 1.50–1.64 (m, 4H, H_4 [$\times 2$], H_5 [$\times 2$]), 1.47 (q, $^3J_{\text{H-H}} = 7.5 \text{ Hz}$, 2H, H_2 [$\times 2$]), 1.27 (s, 3H, H_8 [$\times 3$] or $\text{H}_{8'}$ [$\times 3$]), 1.25 (s, 3H, H_8 [$\times 3$] or $\text{H}_{8'}$ [$\times 3$]), 1.13 and 1.13 (s [$\times 2$], 3H, H_{3b} [$\times 3$]), 0.89 and 0.88 (t [$\times 2$], $^3J_{\text{H-H}} = 7.5 \text{ Hz}$, 3H, H_1 [$\times 3$]); $^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 72.5 and 72.4 (C_{3a}), 65.0 (C_6), 59.0 and 58.9 (C_7), 38.1 and 38.0 (C_2), 34.9 and 34.6 (C_4), 26.5 and 26.3 (C_{3b}), 25.1 (C_8 or $\text{C}_{8'}$), 23.9 (C_5), 18.9 (C_8 or $\text{C}_{8'}$), 8.5 and 8.4 (C_1); HRMS (ESI⁺): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 195.1356, found: 195.1351; Spectroscopic data of the product in agreement with the literature references: ^[468](compound **10c**, p. 2201 of the article; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3)).

Nota bene: **T1** was obtained as mixture of diastereomers due to the asymmetric carbon atoms C_6 and C_{3a} ; the product was analyzed and used as such. Residual traces of the bases 1MeIm and 3MePyr and of the five-membered ring product **P1** can be found in the product, which thus explains the additional signals appearing on the $^1\text{H NMR}$ and on the $^{13}\text{C NMR}$ spectra.

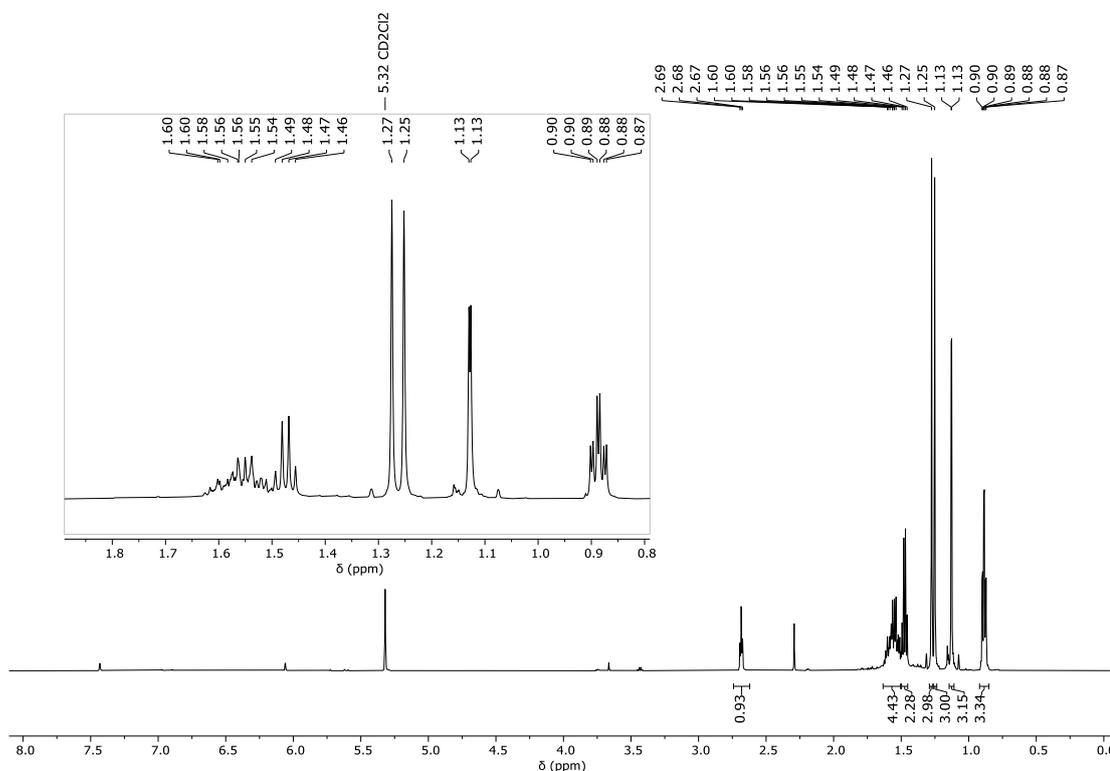


Figure IV-24. $^1\text{H NMR}$ (600 MHz, CD_2Cl_2) of **T1**.

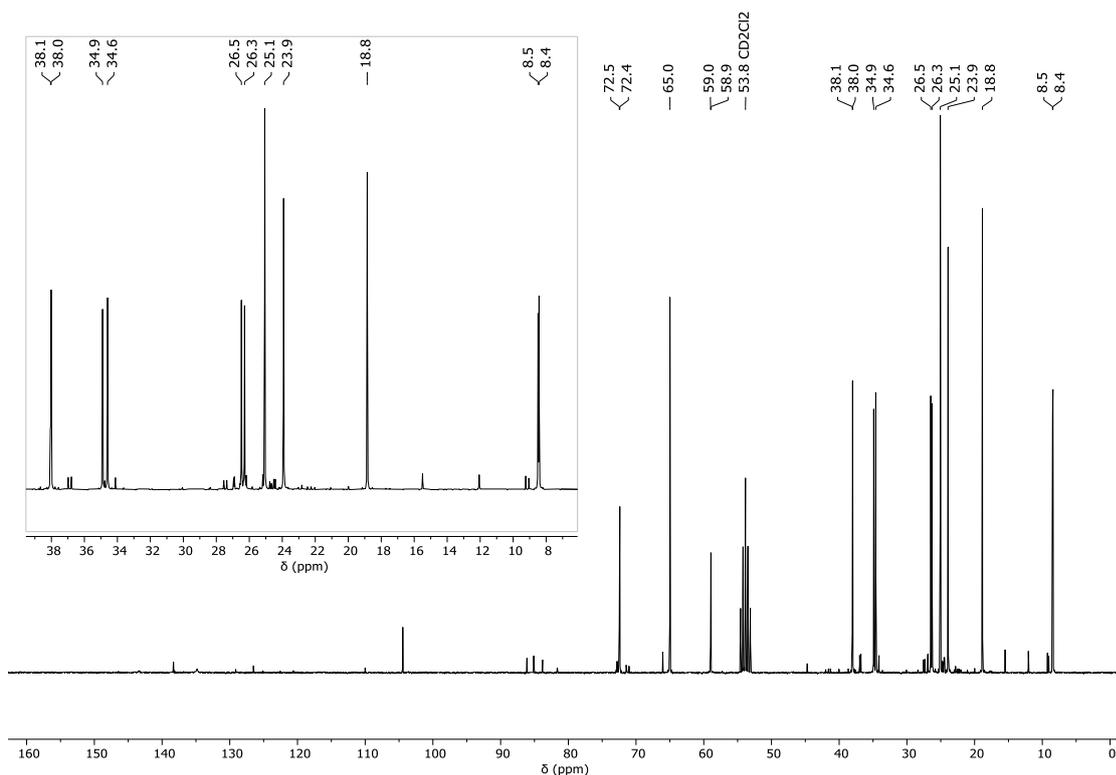


Figure IV-25. ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) of T1.

2-(5-Ethyl-5-methyltetrahydro-2-furanyl)-2-propanol P1: see section IV.3.1.3 p. 249 for P1 synthesis and full characterization.

6-Ethyl-2,2,6-trimethyltetrahydro-2H-pyran-3-ol P1': $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$; 172.27 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$.

3.1.2.2. Attempts to obtain other epoxyalcohol substrates

The adaptation of the MTO-catalyzed epoxidation procedure^[402–404] described above have been presented in Tableau III-1 p. 141. The scheme which gathered the general reactions conditions has been reproduced below (cf. Figure IV-26 p. 247).

The experiments presented in the mentioned Tableau III-1 were conducted following the general procedure written for the epoxidation of dihydrolinalool **114** (cf. section IV.3.1.2.1 p. 244). When needed, the solvent was added with the alkene precursor.

The scale (with respect to the indicated alkene precursor) of the experiments presented Tableau III-1 are listed hereafter : 10.0 mmol [entry **1**], 6.4 mmol [entry **2a**], 2.2 mmol [entry **2b**], 2.6 mmol [entry **3a**], 2.3 mmol [entry **3b**], 7.0 mmol [entry **3c**], 4.2 mmol [entry **3d**], 7.0 mmol [entry **3e**], 5.0 mmol [entry **3f**], 4.4 mmol [entry **3g**], 10.9 mmol [entry **3h**].

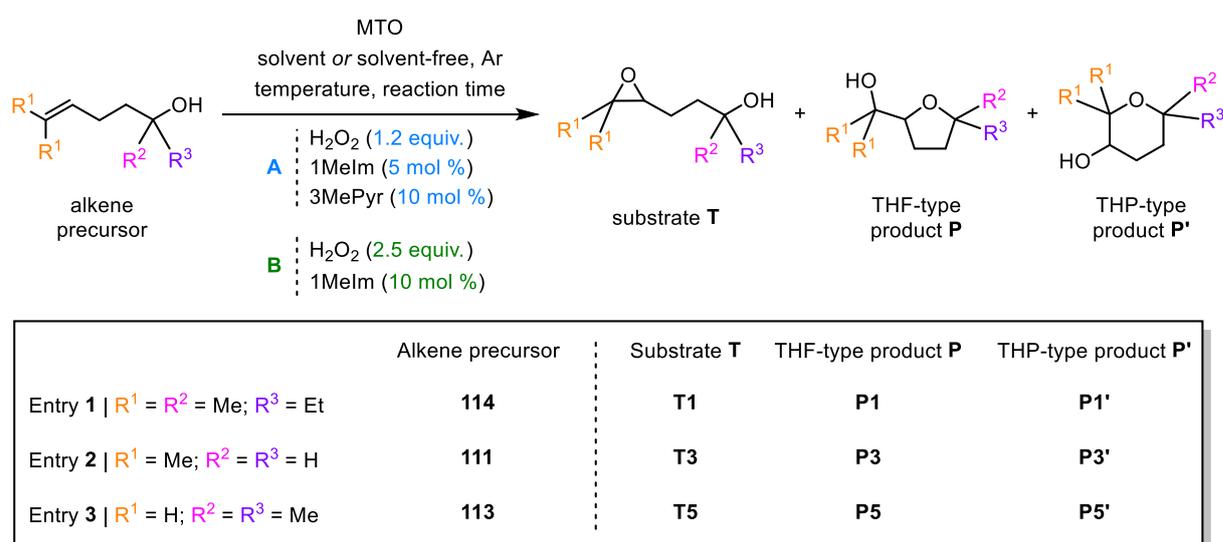


Figure IV-26. General reaction conditions of the MTO-catalysed epoxidations with hydrogen peroxide in order to obtained the desired epoxyalcohols from their corresponding alkene precursors (cf. Tableau III-1 p. 141)

The crude products were analysed by ¹H NMR spectroscopy. The conversion of the alkene precursor to the substrate **T** and to the cyclized products **P** and **P'**, along with the **T/P/P'** ratio were then determined based on this analysis. Compounds **T**, **P** and **P'** in each case were identified by comparison with literature data (see overview below).

3-(3,3-Dimethyl-2-oxiranyl)-1-propanol T3: C₇H₁₄O₂; 130.19 g.mol⁻¹; literature reference: ^[375](compound **4**, p. S – 3 of the Supporting Information; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) and ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) shown p. S – 12 of the Supporting Information, HRMS)

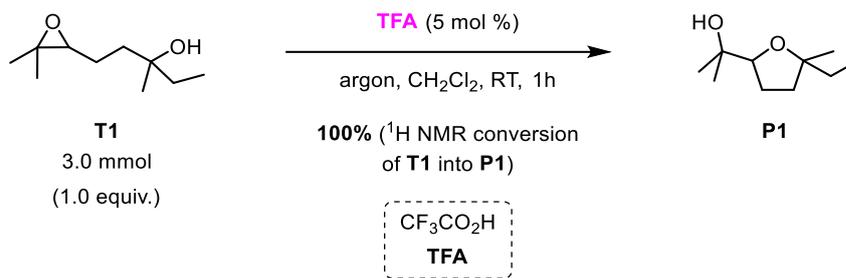
2-(Tetrahydro-2-furanyl)-2-propanol P3: $C_7H_{14}O_2$; 130.19 g.mol⁻¹; literature reference: ^[378](compound **4c**; ¹H NMR (300 or 400 MHz, CDCl₃) and ¹³C NMR (75 or 100 MHz, CDCl₃) respectively shown in Figure S37 p. S82 and Figure S38 p. S83 of the Supporting Information), ^[469](compound **Vf**, p. 118 of the article; ¹H NMR (60 MHz, CCl₄))

2,2-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-3-ol P3': $C_7H_{14}O_2$; 130.19 g.mol⁻¹; literature reference: ^[378](compound **5c**; ¹H NMR (300 or 400 MHz, CDCl₃) and ¹³C NMR (75 or 100 MHz, CDCl₃) respectively shown in Figure S39 p. S83 and Figure S40 p. S84 of the Supporting Information), ^[469](compound **VIf**, p. 118 of the article; ¹H NMR (60 MHz, CCl₄))

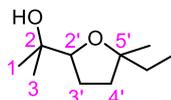
2-Methyl-4-(2-oxiranyl)-2-butanol T5: $C_7H_{14}O_2$; 130.19 g.mol⁻¹; literature reference: ^[375](compound **5**, only refers to ^[470]; ¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) and ¹³C NMR (150 MHz, CDCl₃) shown p. S – 13 of the Supporting Information), ^[470](compound *2-methyl-5,6-epoxyhexan-2-ol*, p. 757 of the article; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) and ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃)). Note: If I am not mistaken, this latter literature reference^[470] has not identified the right compound as **T5**. The ¹H NMR spectrum proposed by Rebek *et al.*^[375] does indeed not fit with the ¹H NMR spectrum described by Murray *et al.*^[470], even though Rebek refers to the latter to prove that the compound of interest has been obtained: no multiplet at 4.07 ppm integrating for 1H, no dd signal at 3.65 ppm integrating for 1H, no dd signal at 3.45 ppm integrating for 1H can be found on the ¹H NMR spectrum presented by Rebek *et al.*^[375] p. S – 13 of the Supporting Information of the mentioned article.

(5,5-Dimethyltetrahydro-2-furanyl)methanol P5: $C_7H_{14}O_2$; 130.19 g.mol⁻¹; literature reference: ^[471](compound (*2S*)-tetrahydro-5,5-dimethylfuran-2-methanol **25**, p.1454 of the article; full characterization), ^[472](compound entry **3** of Table 1 p. 85 of the article, only refers to ^[471]).

6,6-Dimethyltetrahydro-2H-pyran-3-ol P5': $C_7H_{14}O_2$; 130.19 g.mol⁻¹; only one lit. reference^[473] that could not be accessed [no NMR spectroscopic data available for this compound].

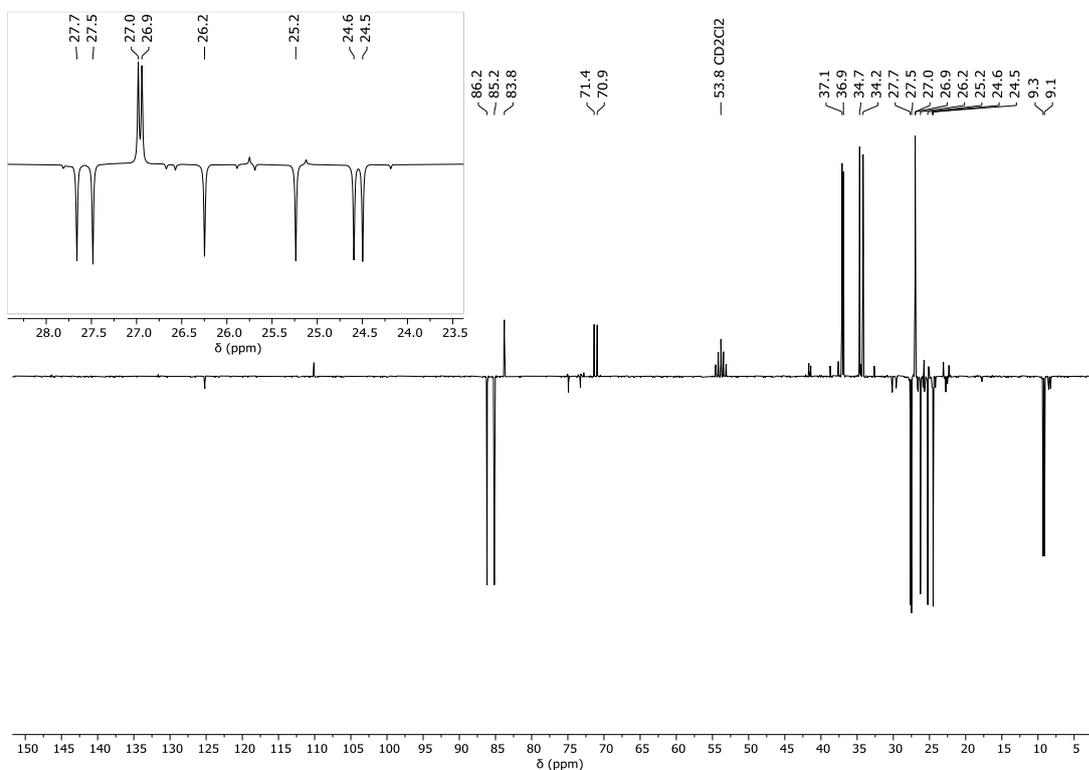
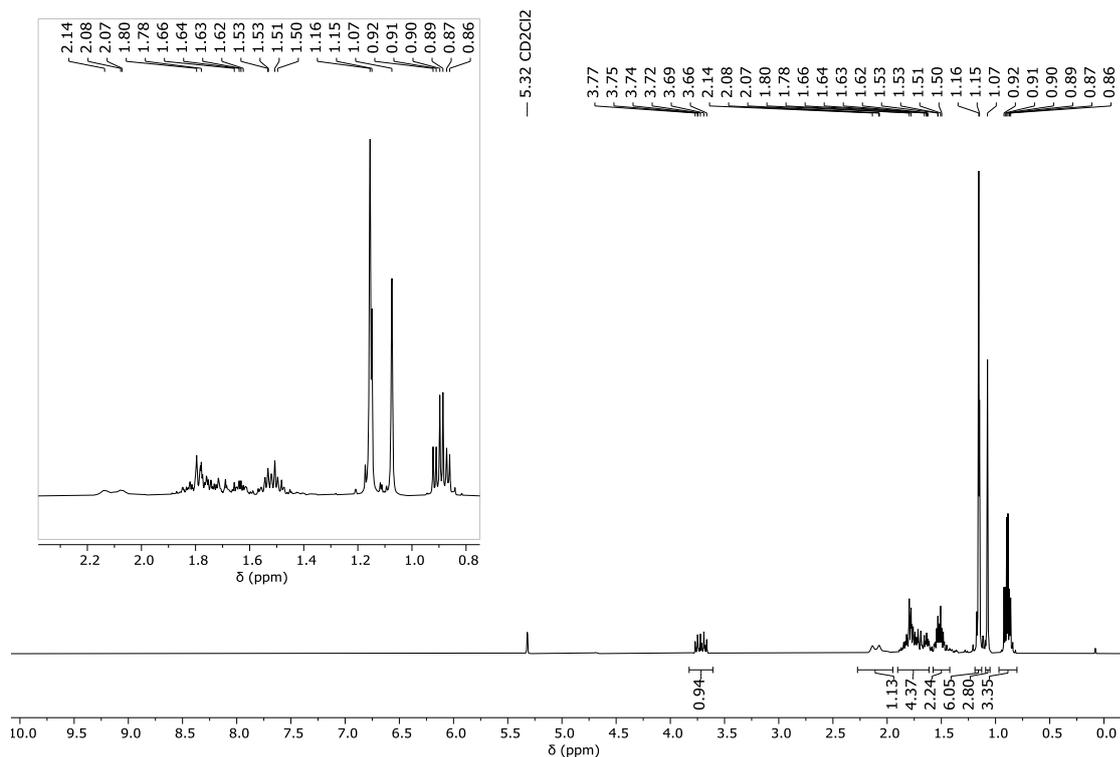
3.1.3. Brønsted acid catalyzed synthesis of the five-membered ring product **P1**

In a single neck oven-dried 25-mL flask under argon atmosphere was introduced the epoxyalcohol **T1** (prepared as previously reported in section IV.3.1.2.1 p. 244; 0.52 g, 3.0 mmol, 1.0 equiv.), trifluoroacetic acid **TFA** (12 μL , 0.15 mmol, 5 mol %) and distilled CH_2Cl_2 (5.0 mL). The colorless solution was magnetically stirred under argon at room temperature for 1 h. It was then diluted with CH_2Cl_2 (5.0 mL) and washed with H_2O (30 mL). The obtained aqueous phase was extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL) and the combined organic layer was washed with a saturated aqueous NaHCO_3 solution (3×30 mL). The aqueous layer was finally extracted with CH_2Cl_2 (3×10 mL). The combined organic layer was dried over anhydrous MgSO_4 , filtered and concentrated *under vacuum* to obtain the five-membered ring product **P1** (quantitative [measured weight of product not totally meaningful due to the presence of residual solvent]; full conversion of the epoxyalcohol **T1** to **P1** assessed with the ^1H NMR spectrum) as a clear oil.



2-(5-Ethyl-5-methyltetrahydro-2-furanyl)-2-propanol P1: $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2$; $172.27 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$; ^1H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2) δ 3.62–3.81 (m, 1H, H_2), 2.04–2.20 (m, 1H, $\text{C}_2\text{-OH}$), 1.77–1.90 (m, 2H, H_3 [$\times 2$]), 1.61–1.77 (m, 2H, H_4 [$\times 2$]), 1.42–1.58 (m, 2H, $\text{C}_5\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 1.16 (br s, 3H, H_1 [$\times 3$] or H_3 [$\times 3$]), 1.16 and 1.15 (br s [$\times 2$], 3H, $\text{C}_5\text{-CH}_3$), 1.07 (br s, 3H, H_1 [$\times 3$] or H_3 [$\times 3$]), 0.90 and 0.89 (t [$\times 2$], $^3J_{\text{H-H}} = 7.5$ Hz, 3H, $\text{C}_5\text{-CH}_2\text{CH}_3$); ^{13}C NMR (75 MHz, CD_2Cl_2) δ 86.2 and 85.2 (C_2), 83.8 (C_5), 71.4 and 70.9 (C_2), 37.1 and 36.9 (C_4), 34.7 and 34.2 ($\text{C}_5\text{-CH}_2\text{CH}_3$), 27.7 and 27.5 (C_1 or C_3), 27.0 and 26.9 (C_3), 26.2 and 25.2 ($\text{C}_5\text{-CH}_3$), 24.6 and 24.5 (C_1 or C_3), 9.3 and 9.1 ($\text{C}_5\text{-CH}_2\text{CH}_3$); HRMS (ESI+): m/z calcd for $\text{C}_{10}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$): 195.1356, found: 195.1352.

Nota bene: **P1** was obtained as mixture of diastereomers due to the asymmetric carbon atoms C_2 and C_5 ; the product was analyzed and used as such. Residual traces of the bases 1-methylimidazole 1MeIm and 3-methylpyrazole 3MePyr and of the six-membered ring product **P1'** can be found in the product, which thus explains the additional signals appearing on the ^{13}C NMR spectrum.



3.2. Organocatalyzed intramolecular ring-opening reactions of epoxyalcohol **T1**

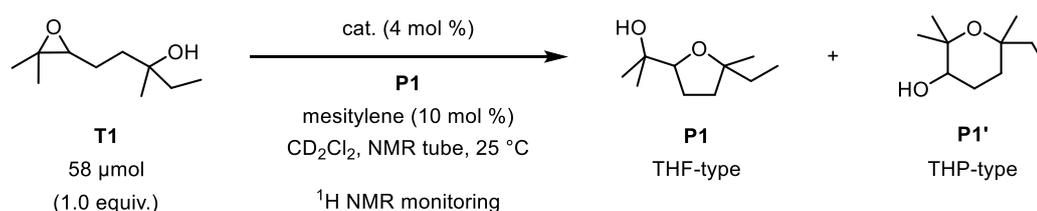
3.2.1. Design, experimental protocol and data analysis of the experiences

3.2.1.1. Experimental method

General remarks for the organocatalyzed reactions: The deuterated solvents used to perform the organocatalyzed ring-opening reactions (CD_2Cl_2 and THF- d_6 , respectively purchased from Euriso-Top and Sigma Aldrich) were dried on activated molecular sieves and then filtered on PTFE-based syringe filters for HPLC (pore size 0.20 μm , ϕ 13 mm, purchased from Roth) prior to their use in reactions. NMR tubes were dried *under vacuum* and slightly heated for 5 min in order to remove any trace of water. They were then stored under argon atmosphere prior to their use.

Organocatalyzed ring-opening reactions were performed by sets of at least two (for **Endo-S**) and up to six experiments (for **Model-O**, **Model-S**, **Cat-O**, **Cat-S** and **Endo-O**) using the same stock solution of **T1**, **P1** and mesitylene in CD_2Cl_2 (see detailed composition in the protocol written below). This solution was freshly prepared using a 1.0-mL or a 2.0-mL volumetric flask depending on the quantity of the experiments. Due to its special preparation, organocatalyzed reactions involving **Endo-S** were always conducted apart from the set involving the other five organocatalysts synthesized for this project. This statement thus explains the small changes in the stock solution compositions detailed in reported experiments gathered in the same dataset.

3.2.1.2. General procedure for the organocatalyzed ring-opening reaction of epoxyalcohol **T1** with a catalyst loading of 4 mol % in CD_2Cl_2



A stock solution of epoxyalcohol **T1** (2.3×10^2 mM; 10.0 mg per experiment, 58 μmol , 1.0 equiv.), five-membered ring product **P1** (quantity depending on the desired initial loading) and mesitylene (quantitative NMR internal standard, 2.3×10^1 mM; 8.1×10^{-1} μL per experiment, 5.8 μmol , 10 mol %) in CD_2Cl_2 was prepared. It was distributed (2.5×10^2 μL) in different NMR tubes corresponding to the experiments of the designed set and to the control experiment.

For **Model-O**, **Model-S**, **Cat-O**, **Cat-S** or **Endo-O**, a solution of organocatalyst (6.6 mM; 2.3 μmol , 4 mol %; compound weighed on a microbalance) in CD_2Cl_2 was then added (3.5×10^2 μL) to each corresponding organocatalyzed reaction. For **Endo-S**, a freshly prepared solution of the catalyst (taken volume depending on the estimated solution concentration and desired catalyst

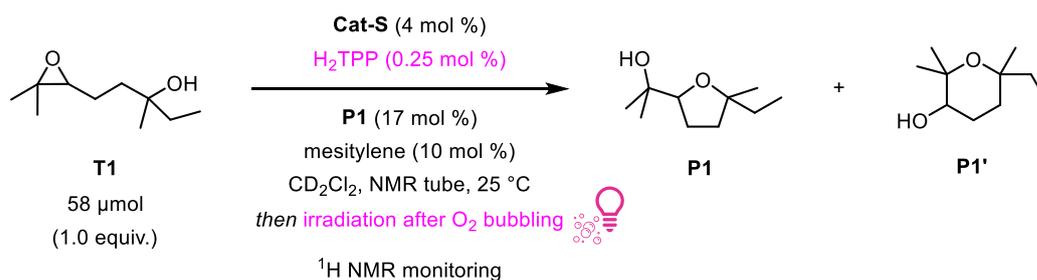
loading) in CD_2Cl_2 was distributed in the dedicated organocatalyzed reaction. An additional volume of CD_2Cl_2 was added if necessary in that case to reach a total introduced volume of $3.5 \times 10^2 \mu\text{L}$ at that stage. On the other hand, pure CD_2Cl_2 ($3.5 \times 10^2 \mu\text{L}$) was added to the control experiment, conducted without organocatalyst in order to assess the background reaction within the conditions ensured by the used stock solution.

All NMR tubes were then sealed with a septum and covered with parafilm to limit evaporation over the course of the reaction. Mixtures were homogenized using a vortex mixer for 20 s (step chosen as the start of the kinetics for the whole set of experiments). The NMR tubes were finally placed on an orbital shaker in an air-conditioned space (25°C), where they were continuously stirred in the dark.

^1H NMR analyses were conducted to monitor the progress of the reaction [32 scans per analysis, D1 value of 2 s and 64k points taken from the obtained FID for each scan]. Mesitylene was used as a quantitative standard to calculate the ratio between the total amount of substrates **T1**, **P1** and **P1'** and the amount of mesitylene within each experiment and its stability over reaction time.

Kinetic monitoring of the set of experiments was brought to an end when all the organocatalyzed reactions of the set were finished, *i.e.* conversion of **T1** into **P1** and **P1'** was complete, or after several days. Due to their high volatility and the small scale of the experiments, products were not isolated.

3.2.1.3. General procedure for the **Cat-S** catalyzed ring-opening reaction of epoxyalcohol **T1** with a catalyst loading of 4 mol % in CD_2Cl_2 with *in situ* modulation of **Cat-S** by singlet oxygen



A stock solution of epoxyalcohol **T1** ($2.3 \times 10^2 \text{ mM}$; 10.0 mg per experiment, 58 μmol , 1.0 equiv.), five-membered ring product **P1** (quantity depending on the desired initial loading) and mesitylene (quantitative NMR internal standard, $2.3 \times 10^1 \text{ mM}$; $8.1 \times 10^{-1} \mu\text{L}$ per experiment, 5.8 μmol , 10 mol %) in CD_2Cl_2 (2.0 mL) was prepared. A part of it ($2.5 \times 10^2 \mu\text{L}$) was distributed in the NMR tube corresponding to the control experiment N0. 5,10,15,20-tetraphenylporphyrin H_2TPP ($5.8 \times 10^{-1} \text{ mM}$; $8.9 \times 10^{-2} \text{ mg}$ per experiment, 0.15 μmol , 0.025 mol %) was added to the remaining stock solution. It was distributed ($2.5 \times 10^2 \mu\text{L}$) in different NMR tubes corresponding

to the experiments of the designed set and the three other control experiments (labelled N1, N2 and N3).

A solution of **Cat-S** (6.6 mM; 2.3 μmol , 4 mol %; compound weighed on a microbalance) in CD_2Cl_2 was then added ($3.5 \times 10^2 \mu\text{L}$) to each corresponding organocatalyzed reaction. On the other hand, pure CD_2Cl_2 ($3.5 \times 10^2 \mu\text{L}$) was added to each of the four control experiments (N0, N1, N2 and N3), conducted without organocatalyst in order to assess the background reaction within the conditions ensured by the used stock solution.

All NMR tubes were then sealed with a septum and covered with parafilm to limit solvent and volatile substrates evaporation over the course of the reaction. Mixtures were homogenized using a vortex mixer for 20 s (step chosen as the start of the kinetics for the whole set of experiments). The NMR tubes were finally placed on an orbital shaker in an air-conditioned space (25 °C), where they were continuously stirred in the dark.

^1H NMR analyses were conducted to monitor the progress of the reaction [32 scans per analysis, D1 value of 2 s and 64k points taken from the obtained FID for each scan]. Mesitylene was used as a quantitative standard to calculate the ratio between the total amount of substrates **T1**, **P1** and **P1'** and the amount of mesitylene within each experiment and its stability over reaction time.

At the indicated reaction time, which can be located on the timeplot by the picture , *in situ* endoperoxidation of **Cat-S** into **Endo-S** by photosensitization was performed for the selected organocatalyzed experiment as explained in this paragraph. *i)* The NMR tube was placed at 0 °C (ice bath) for 5 min and a slow stream of oxygen was then bubbled through the reaction mixture for 30 s at 0 °C. *ii)* The resealed NMR tube was irradiated at 525 nm with a Kessil PR160L-525 LED (100 % intensity, placed at approximately 3 cm from the NMR tube) for 15 min at room temperature: the reaction mixture went from purple to apple green at the end of the irradiation period. The NMR tube was finally put down onto the orbital shaker again. Step *i)* [O_2 bubbling] was applied once to control experiment N2 and steps *i)* and *ii)* [O_2 bubbling and irradiation] were applied once to control experiment N3 in order to assess the hypothetical impact of those procedures on the background reaction.

Kinetic monitoring of the set of experiments was brought to an end when all the organocatalyzed reactions of the set were finished, *i.e.* conversion of **T1** into **P1** and **P1'** was complete. Due to their high volatility and the small scale of the experiments, products were not isolated.

3.2.1.4. Details concerning the preparation of the stock solution of **T1**, **P1** and mesitylene in CD_2Cl_2

The exact composition of the batch of substrate **T1** was evaluated by ^1H NMR analysis before preparing each set of organocatalyzed experiments. This helped in assessing the effective amount of epoxyalcohol **T1** and the amount of **P1** and then in determining the amount of substrate **T1** that had to be precisely weighed. From these results, the quantity of pure **P1** that had to be added was determined in order to reach the desired initial loading of **P1**.

Epoxyalcohol **T1** and five-membered ring product **P1** were then weighed in the same 2.0-mL disposable vial on a microbalance to prepare a stock solution. Mesitylene was directly added in the volumetric flask using a Hamilton microsyringe (600 series).

3.2.1.5. Assessment of the conversion of **T1** into **P1** and **P1'**

Hypothesis n° 1 : $n_{\text{P1},0} = 0$ and $n_{\text{P1}',0} = 0$, *i.e.* no products **P1** or **P1'** are present in the mixture at the beginning of the reaction.

Herein is a simplified amount table for the studied reaction. It is drawn in order to introduced the notations that will be used below (cf. Table IV-1).

Table IV-1. Amount table gathering reactions $\text{T1} \rightarrow \text{P1}$ and $\text{T1} \rightarrow \text{P1}'$ in the case of hypothesis n° 1 ($n_{\text{P1},0} = 0$ and $n_{\text{P1}',0} = 0$)

	2 T1	→	P1	+	P1'
t_0	$n_{\text{T1},0}$		0		0
t	$n_{\text{T1}} = n_{\text{T1},0} - \xi$ $= n_{\text{T1},0} - \xi^1 - \xi^2$		$n_{\text{P1}} = \xi^1$		$n_{\text{P1}'} = \xi^2$

It results that $n_{\text{M},0}$ is the amount of **M** at t_0 , *i.e.* at the beginning of the reaction, and that n_{M} is the amount of **M** at t , which means at any arbitrary time, when **M** is considered as any molecular entity.

From this table, the Equation IV-1 can be established with the assumption that the **total amount of epoxyalcohol T1 is conserved during the reaction** – *e.g.* no evaporation of the substrates happens during the reaction time and no side reaction affects n_{T1} , n_{P1} or $n_{\text{P1}'}$.

$$n_{\text{T1},0} = n_{\text{T1}} + n_{\text{P1}} + n_{\text{P1}'} \quad \text{Equation IV-1}$$

This approach helps us to go from a quantity that can only be measured at the beginning of the reaction – $n_{\text{T1},0}$ – to a sum of quantities that can be defined and measured out at any stage of the reaction – $n_{\text{T1}} + n_{\text{P1}} + n_{\text{P1}'}$.

The conversion of **T1** into **P1** and **P1'** ($X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1} + \mathbf{P1}'}$) can be defined as the sum of the conversion of **T1** into **P1** – labelled $X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}}$ – and of the conversion of **T1** into **P1'** – labelled $X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}'}$ – as shown by Equation IV-2.

$$X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1} + \mathbf{P1}'} = \frac{\xi}{n_{\mathbf{T1},0}} = \frac{\xi^1 + \xi^2}{n_{\mathbf{T1},0}} = \frac{\xi^1}{n_{\mathbf{T1},0}} + \frac{\xi^2}{n_{\mathbf{T1},0}} = X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}} + X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}'} \quad \text{Equation IV-2}$$

These two conversions can be calculated as shown below in Equation IV-3 and Equation IV-4, using Equation IV-1 to replace $n_{\mathbf{T1},0}$:

$$X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}} = \frac{\xi^1}{n_{\mathbf{T1},0}} = \frac{n_{\mathbf{P1}}}{n_{\mathbf{T1},0}} = \frac{n_{\mathbf{P1}}}{n_{\mathbf{T1}} + n_{\mathbf{P1}} + n_{\mathbf{P1}'}} = \frac{1}{1 + \frac{n_{\mathbf{T1}}}{n_{\mathbf{P1}}} + \frac{n_{\mathbf{P1}'}}{n_{\mathbf{P1}}}} \quad \text{Equation IV-3}$$

$$X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}'} = \frac{\xi^2}{n_{\mathbf{T1},0}} = \frac{n_{\mathbf{P1}'}}{n_{\mathbf{T1},0}} = \frac{n_{\mathbf{P1}'}}{n_{\mathbf{T1}} + n_{\mathbf{P1}} + n_{\mathbf{P1}'}} = \frac{1}{1 + \frac{n_{\mathbf{T1}}}{n_{\mathbf{P1}'}} + \frac{n_{\mathbf{P1}}}{n_{\mathbf{P1}'}}} \quad \text{Equation IV-4}$$

The ratios $\frac{n_{\mathbf{T1}}}{n_{\mathbf{P1}}}$, $\frac{n_{\mathbf{P1}'}}{n_{\mathbf{P1}}}$ and $\frac{n_{\mathbf{T1}}}{n_{\mathbf{P1}'}}$ can be easily deduced from integral ratio directly measured out from ^1H NMR spectra, making these formula pretty convenient.

Hypothesis n° 2 : $n_{\mathbf{P1},0} \neq 0$ or $n_{\mathbf{P1}',0} \neq 0$, *i.e.* a certain amount of products **P1** or **P1'** are present in the mixture at the beginning of the reaction.

Unfortunately, the previous hypothesis does not represent the present reaction as the mixture contains products **P1** and **P1'** at the beginning of the reaction. Consequently the integral ratios that can be directly obtained by measurement from NMR spectra cannot be used to determine the effective conversion of **T1** into the cyclized products.

This statement become clearer when filling the amount table (cf. Table IV-2).

Table IV-2. Amount table gathering reactions $\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}$ and $\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}'$ in the case of hypothesis n° 2 ($n_{\mathbf{P1},0} \neq 0$ or $n_{\mathbf{P1}',0} \neq 0$)

	T1	→	P1	+	P1'
t_0	$n_{\mathbf{T1},0}$		$n_{\mathbf{P1},0}$		$n_{\mathbf{P1}',0}$
t	$n_{\mathbf{T1}} = n_{\mathbf{T1},0} - \xi$ $= n_{\mathbf{T1},0} - \xi^1 - \xi^2$		$n_{\mathbf{P1}} = n_{\mathbf{P1},0} + \xi^1$		$n_{\mathbf{P1}'} = n_{\mathbf{P1}',0} + \xi^2$

The conservation of mass equation then becomes:

$$n_{\mathbf{T1},0} + n_{\mathbf{P1},0} + n_{\mathbf{P1}',0} = n_{\mathbf{T1}} + n_{\mathbf{P1}} + n_{\mathbf{P1}'} \quad \text{Equation IV-5}$$

By introducing the ratios a and b respectively defined as $\frac{n_{\mathbf{P1},0}}{n_{\mathbf{T1},0}}$ and $\frac{n_{\mathbf{P1}',0}}{n_{\mathbf{T1},0}}$, which can be measured out in the first NMR spectrum of each experiment or of the control experiment, Equation IV-5 can be written in another way:

$$\begin{aligned} n_{\mathbf{T1},0} \left(1 + \frac{n_{\mathbf{P1},0}}{n_{\mathbf{T1},0}} + \frac{n_{\mathbf{P1}',0}}{n_{\mathbf{T1},0}} \right) &= n_{\mathbf{T1}} + n_{\mathbf{P1}} + n_{\mathbf{P1}'} \\ \Leftrightarrow n_{\mathbf{T1},0}(1 + a + b) &= n_{\mathbf{T1}} + n_{\mathbf{P1}} + n_{\mathbf{P1}'} && \text{Equation IV-6} \\ \Leftrightarrow \frac{1}{n_{\mathbf{T1},0}} &= \frac{1 + a + b}{n_{\mathbf{T1}} + n_{\mathbf{P1}} + n_{\mathbf{P1}'}} \end{aligned}$$

The expression in Equation IV-6 indeed involves the ratios a and b , which can be easily measured out and have to be evaluated only once for each set of experiments, and quantities which be evaluated as ratios directly by analyzing any NMR spectrum.

Then the adjusted conversions of **T1** into **P1** or **P1'** will then be labelled as X^{adj} and can be written as a function of the usual conversion X and of the ratios a and b as previously described. The adjusted conversion of **T1** into **P1** and **P1'** $X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1} + \mathbf{P1}'}^{adj}$ can be calculated as for $X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1} + \mathbf{P1}'}$ by using the conversions specific to each type of product (cf. Equation IV-7).

$$\boxed{X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1} + \mathbf{P1}'}^{adj} = X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}}^{adj} + X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}'}^{adj}} \quad \text{Equation IV-7}$$

This argument is detailed below – cf. Equation IV-8 and Equation IV-9.

$$\begin{aligned} X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}}^{adj} &= \frac{\xi^1}{n_{\mathbf{T1},0}} = \frac{n_{\mathbf{P1}} - n_{\mathbf{P1},0}}{n_{\mathbf{T1},0}} = \frac{n_{\mathbf{P1}}}{n_{\mathbf{T1},0}} - \frac{n_{\mathbf{P1},0}}{n_{\mathbf{T1},0}} \\ &= (1 + a + b) \frac{n_{\mathbf{P1}}}{n_{\mathbf{T1}} + n_{\mathbf{P1}} + n_{\mathbf{P1}'}} - a && \text{Equation IV-8} \end{aligned}$$

$$\boxed{X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}}^{adj} = (1 + a + b)X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}} - a}$$

$$\begin{aligned} X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}'}^{adj} &= \frac{\xi^1}{n_{\mathbf{T1},0}} = \frac{n_{\mathbf{P1}'} - n_{\mathbf{P1}',0}}{n_{\mathbf{T1},0}} = \frac{n_{\mathbf{P1}'}}{n_{\mathbf{T1},0}} - \frac{n_{\mathbf{P1}',0}}{n_{\mathbf{T1},0}} \\ &= (1 + a + b) \frac{n_{\mathbf{P1}'}}{n_{\mathbf{T1}} + n_{\mathbf{P1}} + n_{\mathbf{P1}'}} - b && \text{Equation IV-9} \end{aligned}$$

$$\boxed{X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}'}^{adj} = (1 + a + b)X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}'} - b}$$

The framed expressions of $X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}}^{adj}$ and $X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}'}^{adj}$, determined in Equation IV-8 and Equation IV-9 are the ones used to calculate the adjusted conversion of **T1** into **P1** and **P1'** $X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1} + \mathbf{P1}'}^{adj}$ (cf. Equation IV-7) which is used in the kinetic plots and the results tables.

This formula was chosen for the sake of clarity as it leads to a better understanding of the real progress of the studied reaction.

3.2.1.6. Analysis procedure of the NMR spectra gathered during the ring-opening reactions of epoxyalcohol **T1** to obtain kinetics data

Reminder from the general remarks: NMR data were processed in MestReNova software (Version 14.1.2-25024).

Once all reactions of a given set were stopped, ¹H NMR spectra were gathered per reaction and classified according to the reaction time they were processed. Automatic phase correction (*Auto Phase Correction*) was applied to all NMR data. The first spectrum was then used to define a baseline reference (*Multipoint Baseline Correction, Smooth Segments Algorithm*) which was then applied to all NMR spectra of this reaction.

NMR spectra were stacked and integration values were obtained by defining chemical areas for each reference proton on the spectra stacking analysis (*Integrals Graph* in *Data Analysis* menu). Absolute integral values were processed in a prefilled Excel spreadsheet which enabled to calculate the adjusted conversion of **T1** into **P1** and **P1'** $X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1} + \mathbf{P1}'}^{adj}$. Such conversions were obtained from these values and the ratios $a = \frac{n_{\mathbf{P1},0}}{n_{\mathbf{T1},0}}$ and $b = \frac{n_{\mathbf{P1}',0}}{n_{\mathbf{T1},0}}$ which were determined for each experiment on the first NMR spectrum (see section IV.3.2.1.5 p. 254).

These data were used to draw timeplots which helped in accessing the reaction half-life $t_{1/2}$. Results table gave the final conversion of **T1** into **P1** and **P1'** and its corresponding reaction time. If the reaction led to full conversion of the starting material, reaction time at which it was reached was indicated. **P1/P1'** ratio was determined by applying the formula given Equation IV-10 at that reaction time.

If the **P1/P1'** ratio is written as $\gamma:\delta$, then:

$$\gamma = \frac{X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}}^{adj}}{X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1} + \mathbf{P1}'}^{adj}} \text{ and } \delta = \frac{X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}'}^{adj}}{X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1} + \mathbf{P1}'}^{adj}} \quad \text{Equation IV-10}$$

Control experiments were used to verify that no background reaction occurred: adjusted conversion of **T1** into **P1** and **P1'** $X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1} + \mathbf{P1'}}^{adj}$, had to stay below 3 % over the whole reaction time. Mesitylene was used as a quantitative standard to calculate the ratio between the total amount of substrates **T1**, **P1** and **P1'** and the amount of mesitylene within each experiment deduced from normalized integrals ratios which were directly measured onto the NMR spectrum. The stability of this ratio over reaction time was assessed in order to ensure that none of the starting material or of the products evaporated over the reaction time and that no side reaction involving these compounds happened in the reaction conditions. These both types of verification were carefully examined over all the experiments in the datasets presented below (section IV.3.2.2 beginning p. 261), which were used to compile the data which are showed in the discussion of chapter III.

Timeplots of the adjusted conversion of **T1** into **P1** and **P1'** $X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1} + \mathbf{P1'}}^{adj}$, were drawn for each reaction from the ^1H NMR spectra gathered during their kinetic monitoring. From these plots were deduced half-lives $t_{1/2}$, the final conversion of **T1** into **P1** and **P1'** and the corresponding reaction time and **P1/P1'** ratio.

Data quality was assessed by analyzing control experiments and by calculating the ratio between the total amount of substrates **T1**, **P1** and **P1'** and the amount of mesitylene for each reaction.

3.2.1.7. Kinetic analysis of the reactions catalyzed by **Model-S**

The intramolecular ring-opening reaction of **T1** was initially supposed to be a **first-order reaction** with respect to the epoxyalcohol **T1**. Indeed, when considering the general chemical reaction **T1** \rightarrow **P1** – which is the most prominent reaction according to the Baldwin's rules^[7,419] and regarding the experimental results obtained with our systems –, the rate-determining step is supposed to be the ring-opening cyclisation. This first-order elementary step^[7,8,474] leads to the five-membered cyclized product **P1** or its protonated analog, thus explaining the aforementioned statement.

A kinetic analysis has been performed on the reactions catalyzed by the monofunctional systems designed within this project: **Model-O** and **Model-S**, the latter being the only one of the two showing an interesting catalytic activity. It aimed at assessing if the obtained kinetic data fitted with this model of first-order reaction. Indeed, **Model-S** seemed to exhibit no autocatalytic behaviour unlike **Cat-S** and **Endo-S**, making it suitable to fit with it.

For the general reaction $\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}$, the reaction rate v can be defined under constant-volume conditions^[7,8] as shown in Equation IV-11, where $[\mathbf{T1}]$ is the concentration of $\mathbf{T1}$ in the reaction mixture at a given time (in M, *i.e.* in mol.L⁻¹):

$$v = \frac{1}{-1} \frac{d[\mathbf{T1}]}{dt} = \frac{1}{+1} \frac{d[\mathbf{P1}]}{dt} \quad \text{Equation IV-11}$$

The reaction rate v can be also be expressed by an empirical differential rate equation in which the reaction orders with respect to each reactant can be introduced.^[7,8,474] Such rate law is given Equation IV-12, where k is the rate coefficient and is independent from $[\mathbf{T1}]$:

$$v = k[\mathbf{T1}]^\alpha \quad \text{Equation IV-12}$$

The reaction is then said to be of order α with respect to $\mathbf{T1}$. If the reaction catalyzed by **Model-S** is a first-order reaction, the exponent α should be equal to one. Equation IV-12 then becomes Equation IV-13 when $\alpha = 1$:

$$v = k[\mathbf{T1}]^1 = k[\mathbf{T1}] \quad \text{Equation IV-13}$$

The two expressions of v given in Equation IV-11 and in Equation IV-13 are combined to create Equation IV-14:

$$-\frac{d[\mathbf{T1}]}{dt} = k[\mathbf{T1}] \Leftrightarrow \frac{d[\mathbf{T1}]}{[\mathbf{T1}]} = -kdt \quad \text{Equation IV-14}$$

This expression is then integrated over time between t_0 , *i.e.* the beginning of the reaction where $[\mathbf{T1}](t_0) = [\mathbf{T1}]_0$ (initial concentration of $\mathbf{T1}$ in the reaction mixture), and t where $[\mathbf{T1}](t) = [\mathbf{T1}]_t$:

$$\int_{[\mathbf{T1}]_0}^{[\mathbf{T1}]_t} \frac{d[\mathbf{T1}]}{[\mathbf{T1}]} = - \int_{t_0}^t kdt \Leftrightarrow [\ln \theta]_{[\mathbf{T1}]_0}^{[\mathbf{T1}]_t} = -[k\theta]_0^t \Leftrightarrow \boxed{\ln \left(\frac{[\mathbf{T1}]_t}{[\mathbf{T1}]_0} \right) = -kt} \quad \text{Equation IV-15}$$

Equation IV-15 is convenient to obtain an expression of the half-life $t_{1/2}$, which the reaction time when $[\mathbf{T1}](t_{1/2}) = [\mathbf{T1}]_0 / 2$ (cf. Equation IV-16).

$$\ln \left(\frac{[\mathbf{T1}]_0}{2 \times [\mathbf{T1}]_0} \right) = -k \times t_{1/2} \Leftrightarrow \boxed{t_{1/2} = \frac{\ln 2}{k}} \quad \text{Equation IV-16}$$

Equation IV-15 can also be written as Equation IV-17, where c° is the standard concentration:

$$\ln\left(\frac{[\mathbf{T1}]_t}{c^\circ}\right) = -kt + \ln\left(\frac{[\mathbf{T1}]_0}{c^\circ}\right) \quad \text{Equation IV-17}$$

Equation IV-18 can be obtained from Equation IV-17, which gives the expression of $[\mathbf{T1}]$ over time knowing the initial concentration of $\mathbf{T1}$ in the reaction mixture $[\mathbf{T1}]_0$ and the rate coefficient k (dimensionally consistent with 1/Time):

$$[\mathbf{T1}]_t = [\mathbf{T1}]_0 \times e^{-kt} \quad \text{Equation IV-18}$$

In order to verify this hypothesis, the kinetic plot showing the evolution of $\ln\left(\frac{[\mathbf{T1}]_t}{[\mathbf{T1}]_0}\right)$ over time will be modeled by a linear regression: if the obtained linear function fits the experimental data with good accuracy, the hypothesis is then proven. The representativity of the experimental data by the model will be assessed by calculating the coefficient of determination R^2 .

The concentration of epoxyalcohol $\mathbf{T1}$ can be calculated as indicated in Equation IV-19, where $X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1} + \mathbf{P1}'}^{adj}$ is the adjusted conversion of $\mathbf{T1}$ into $\mathbf{P1}$ and $\mathbf{P1}'$ as defined Equation IV-7 p. 256:

$$[\mathbf{T1}]_t = [\mathbf{T1}]_0 \times (1 - X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1} + \mathbf{P1}'}^{adj}) \Leftrightarrow \frac{[\mathbf{T1}]_t}{[\mathbf{T1}]_0} = 1 - X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1} + \mathbf{P1}'}^{adj} \quad \text{Equation IV-19}$$

In practice, it is the ratio $[\mathbf{T1}] / [\mathbf{T1}]_0$ which will be determined from Equation IV-19. A linear regression will then be proposed on that data (given by Excel) with the corresponding coefficient of determination R^2 . If the obtained value of R^2 is high enough (over 0.99), the kinetic coefficient can be deduced from the slope of the obtained linear regression (cf. Equation IV-20).

$$k = -p \quad \text{where } Y = p \times t + q \text{ is the linear regression proposed by Excel} \quad \text{Equation IV-20}$$

The half-life can then be obtained by using the Equation IV-16 and can be compared to the experimentally deduced half-life.

Such analyses are proposed section IV.3.2.2.3 p. 269.

Kinetic analysis of the ring-opening reactions involving **Model-S** (general chemical reaction $\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1}$) will be proposed in section IV.3.2.2.3 p. 269 to see if their kinetic data fit with the behaviour expected from a first-order reaction with respect to $\mathbf{T1}$. Such hypothesis will be evaluated by modelling the evolution of $\ln\left(\frac{[\mathbf{T1}]_t}{[\mathbf{T1}]_0}\right)$ over time – obtained from the experimental values – with a linear regression model.

If the obtained determination coefficient R^2 is high enough (over 0.99), the kinetic coefficient (cf. Equation IV-20) and then the predicted half-life (cf. Equation IV-16) will be obtained from the model equation.

3.2.2. Results of the organocatalyzed ring-opening reactions

3.2.2.1. Introductory remarks

The conversions used in this section are systematically adjusted conversion of $\mathbf{T1}$ into $\mathbf{P1}$ and $\mathbf{P1}'$ $X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1} + \mathbf{P1}'}^{adj}$, as previously defined.

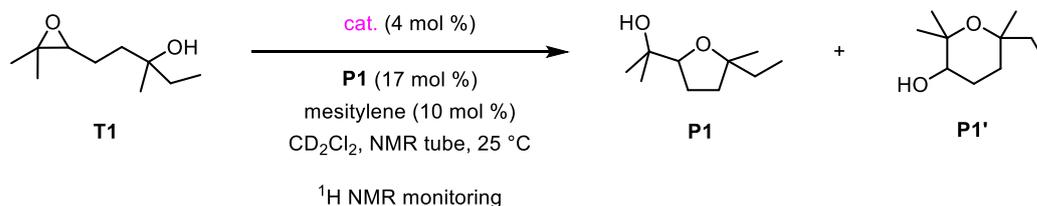
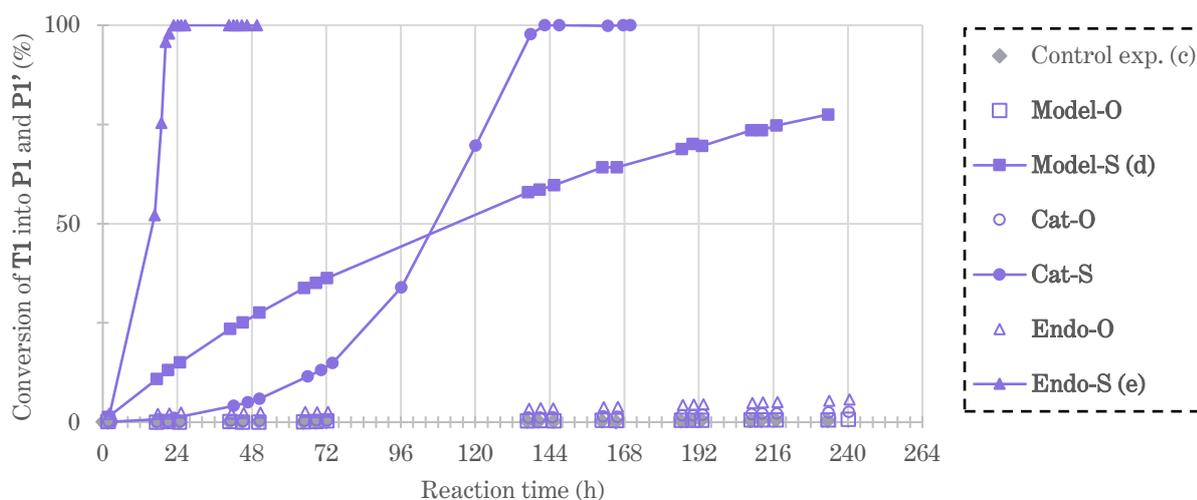
Such conversions are the one discussed in the main part of this PhD thesis, as reminded in the footnotes of the figures and in the header of the tables presented these kinetic data.

The curves proposed in the timeplots showing the adjusted conversion of $\mathbf{T1}$ into $\mathbf{P1}$ and $\mathbf{P1}'$ $X_{\mathbf{T1} \rightarrow \mathbf{P1} + \mathbf{P1}'}^{adj}$ (section IV.3.2.2.2 p. 262) do not correspond to a fitting model, which could have been designed to represent the experimental kinetic data. They are indeed composed of line segments linking up the experimental data – marks on the kinetic plots – in order to highlight their evolution.

*However, the curves proposed in the plots showing the evolution of the calculation $\ln\left(\frac{[\mathbf{T1}]_t}{[\mathbf{T1}]_0}\right)$ over time (section IV.3.2.2.3 p. 269) do correspond to a fitting model. The determination coefficient R^2 and the equation of the predicted model are then indicated near to the dashed line – which represents the model. Explanation on this kinetic analysis performed on the experiments involving **Model-S** can be found section IV.3.2.1.7 p. 258.*

All experiments shown in the next section (numbered IV.3.2.2.2) refer to the general procedure given section IV.3.2.1.2 p. 251. Experiments shown in Figure III-21 p. 184 refer to the general procedure given section IV.3.2.1.3 p. 252.

3.2.2.2. Synthesis of the datasets presented in the discussion

i)^(a)ii)^(b)

iii)

Entry	Cat.	Symbol	$t_{1/2}$ (h)	Final conversion of T1 into P1 and P1' (%) (with the duration of the reaction)	P1/P1' ratio at that final conversion
1	Control exp. ^(c)	◆	/	0% (233.5 h)	/
2	Model-O	□	/	1% (240.2 h)	/
3	Model-S	■	109.9	76% (233.7 h)	98:2
4	Cat-O	○	/	3% (240.3 h)	/
5	Cat-S	●	106.3	100% (142.4 h)	96:4
6	Endo-O	△	/	6% (240.6 h)	/
7	Endo-S ^(e)	▲	16.6	100% (22.9 h)	95:5

(a): T1 (58 μmol, 1.0 equiv.), cat. (change in the type of introduced organocatalyst among the six systems developed within this research project; 2.3 μmol, 4 mol %), P1 (9.9 μmol, 17 mol %), mesitylene (5.8 μmol, 10 mol %; internal standard for ¹H NMR analysis), CD₂Cl₂ (6.0 × 10² μL), NMR tube, reaction stirred onto an orbital shaker, 25 °C.

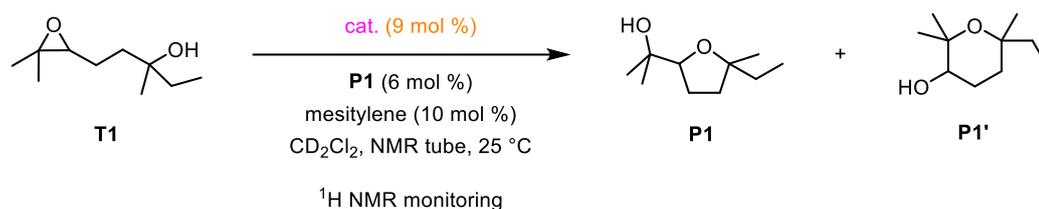
(b): This kinetic plot is reproduced on Figure III-8 p. 153 (purple curve) and on Figure III-13 p. 163 (purple curve, labelled CD₂Cl₂).

(c): Control experiment led without organocatalyst.

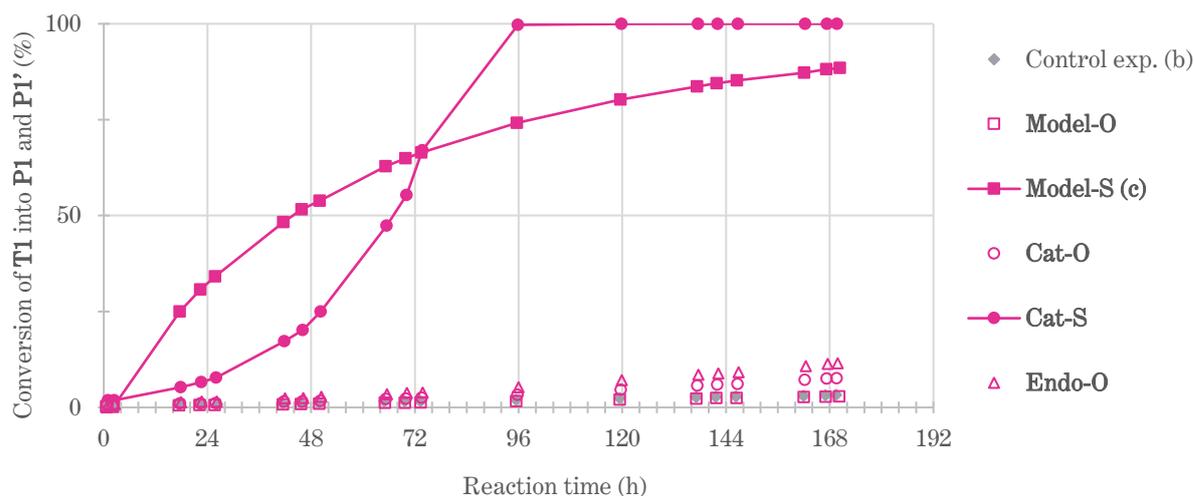
(d): Kinetic analysis of these experimental data detailed in Figure IV-39 *ii-A* p. 272.

(e): Endo-S (2.9 μmol, 5 mol %) and P1 (8.1 μmol, 14 mol %) for this experiment.

Figure IV-29. Dataset A of the organocatalyzed ring-opening reaction of T1 (cat. loading of 4 mol % [Model-O, Model-S, Cat-O, Cat-S, Endo-O, Endo-S], P1 loading of 17 mol %, in CD₂Cl₂): i) Reaction conditions for studying the influence of the chosen organocatalyst^(a); ii) Reaction kinetics^(b); iii) Kinetic data summary.

i)^(a)

ii)



iii)

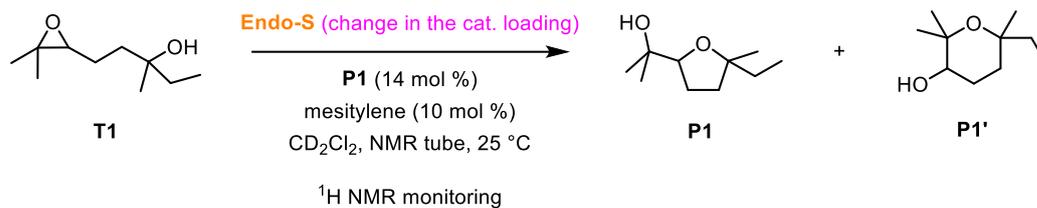
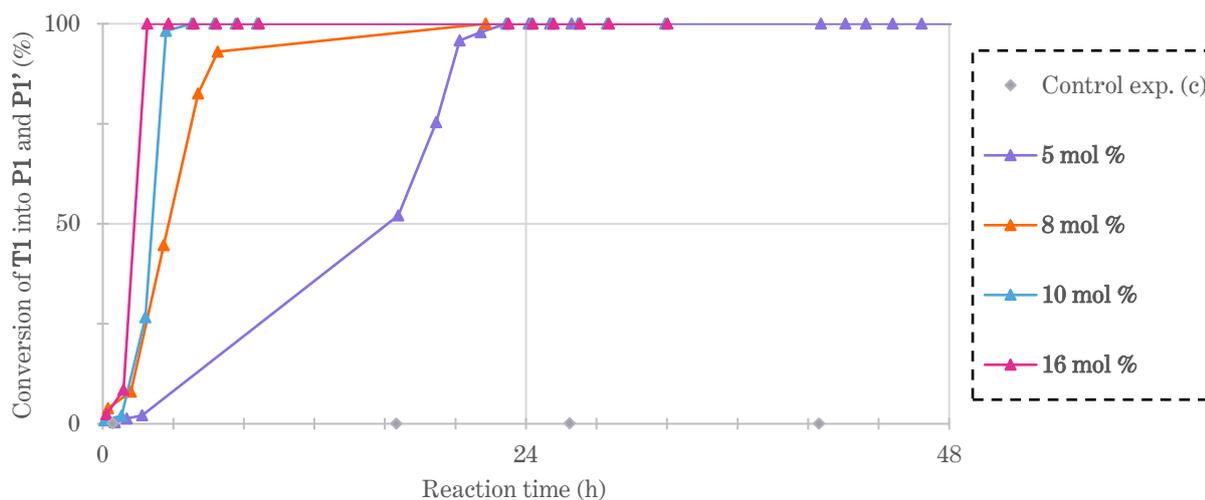
Entry	Cat.	Symbol	$t_{1/2}$ (h)	Final conversion of T1 into P1 and P1' (%) (with the duration of the reaction)	P1/P1' ratio at that final conversion
1	Control exp. ^(b)	◆	/	3% (169.5 h)	/
2	Model-O	□	/	3% (170.2 h)	/
3	Model-S	■	43.7	87% (170.4 h)	99:1
4	Cat-O	○	/	8% (169.6 h)	100:0
5	Cat-S	●	67.0	100% (95.9 h)	95:5
6	Endo-O	△	/	12% (169.8 h)	100:0

(a): T1 (58 μmol, 1.0 equiv.), cat. (change in the type of introduced organocatalyst among five of the six systems developed within this research project; 5.2 μmol, 9 mol %), P1 (3.5 μmol, 6 mol %), mesitylene (5.8 μmol, 10 mol %; internal standard for ¹H NMR analysis), CD₂Cl₂ (6.0 × 10² μL), NMR tube, reaction stirred onto an orbital shaker, 25 °C.

(b): Control experiment led without organocatalyst.

(c): Kinetic analysis of these experimental data detailed in Figure IV-39 *ii-B* p. 272.

Figure IV-30. Dataset B of the organocatalyzed ring-opening reaction of T1 (cat. loading of 9 mol % [Model-O, Model-S, Cat-O, Cat-S, Endo-O], P1 loading of 6 mol %, in CD₂Cl₂): i) Reaction conditions for studying the influence of the chosen organocatalyst in CD₂Cl₂^(a); ii) Reaction kinetics; iii) Kinetic data summary.

i)^(a)ii)^(b)

iii)

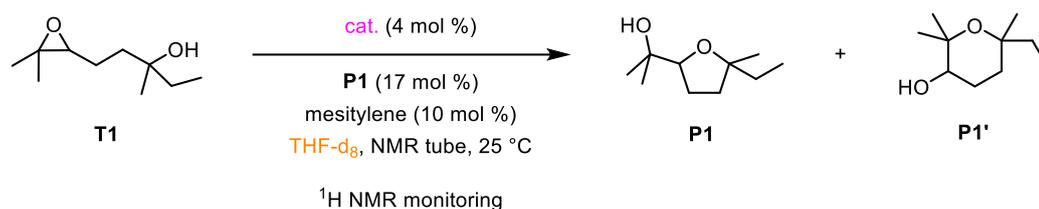
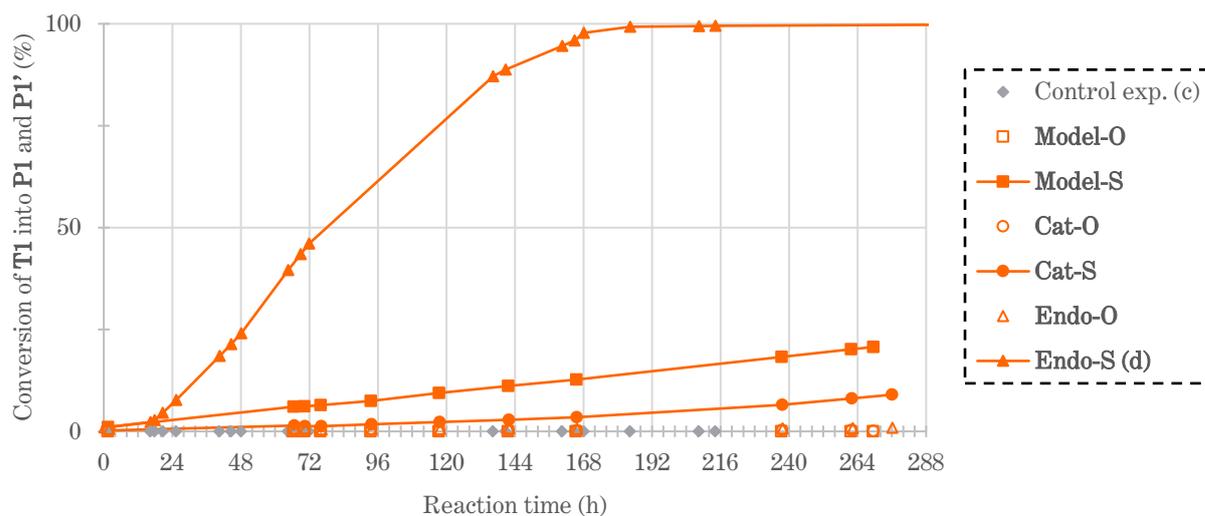
Entry	Endo-S loading	Symbol	$t_{1/2}$ (h)	Final conversion of T1 into P1 and P1' (%) (%, with the duration of the reaction)	P1/P1' ratio at that final conversion
1	0 [Control exp. ^(c)]	◆	/	0% (49.63 h)	/
2	5 mol %	▲	16.6	100% (22.9 h)	95:5
3	8 mol %	▲	3.7	93% (6.5 h) 100% (21.7 h)	96:4
4	10 mol %	▲	2.9	100% (5.1 h)	95:5
5	16 mol %	▲	2.0	100% (2.5 h)	94:6

(a): **T1** (58 μmol , 1.0 equiv.), **Endo-S** (change in the catalytic loading ; from 2.9 to 9.3 μmol , *i.e.* from 5 to 16 mol %), **P1** (8.1 μmol , 14 mol %), mesitylene (5.8 μmol , 10 mol %; internal standard for ¹H NMR analysis), CD₂Cl₂ (6.0 $\times 10^2$ μL), NMR tube, reaction stirred onto an orbital shaker, 25 °C.

(b): This kinetic plot is reproduced on Figure III-12 p. 161, the four curves being drawn and labelled as shown herein.

(c): Control experiment led without organocatalyst.

Figure IV-31. Dataset C of the organocatalyzed ring-opening reaction of T1 (Endo-S loading from 5 mol % to 16 mol %, P1 loading of 14 mol %, in CD₂Cl₂): i) Reaction conditions for studying the influence of the Endo-S loading in CD₂Cl₂^(a); ii) Reaction kinetics^(b); iii) Kinetic data summary.

i)^(a)ii)^(b)

iii)

Entry	Cat.	Symbol	$t_{1/2}$ (h)	Final conversion of T1 into P1 and P1' (%) (with the duration of the reaction)	P1/P1' ratio at that final conversion
1	Control exp. ^(c)	◆	/	1% (269.4 h)	/
2	Model-O	□	/	0% (269.4 h)	/
3	Model-S	■	/	21% (269.5 h)	/ ^(e)
4	Cat-O	○	/	0% (269.6 h)	/
5	Cat-S	●	/	9% (276.1 h)	/
6	Endo-O	△	/	1% (276.2 h)	/
7	Endo-S ^(d)	▲	76.8	100% (184.4 h)	/ ^(e)

(a): T1 (58 μmol, 1.0 equiv.), cat. (change in the type of introduced organocatalyst among the six systems developed within this research project; 2.3 μmol, 4 mol %), P1 (9.9 μmol, 17 mol %), mesitylene (5.8 μmol, 10 mol %; internal standard for ¹H NMR analysis), THF-d₈ (6.0 × 10² μL), NMR tube, reaction stirred onto an orbital shaker, 25 °C.

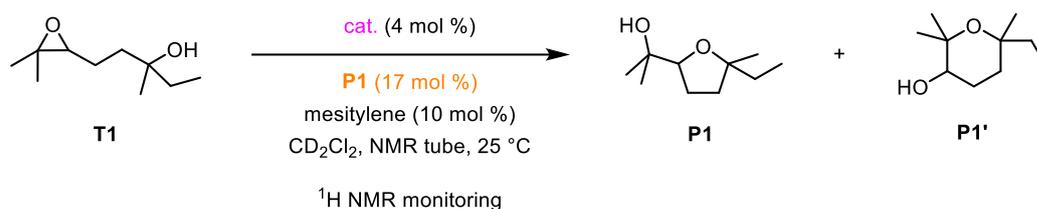
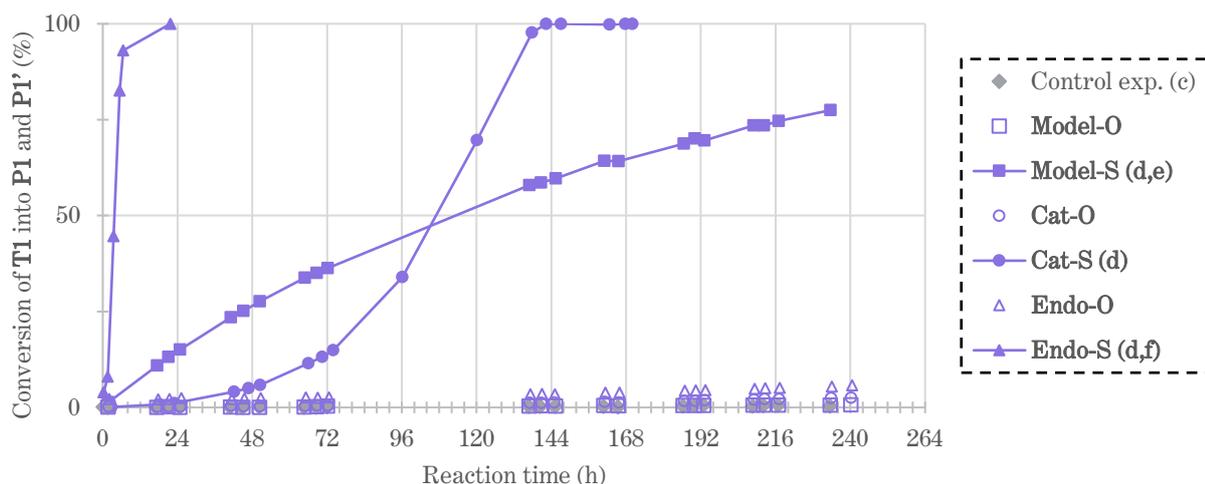
(b): This kinetic plot is reproduced on Figure III-13 p. 163 (orange curve, labelled THF-d₈).

(c): Control experiment led without organocatalyst.

(d): Endo-S (2.9 μmol, 5 mol %) and P1 (8.1 μmol, 14 mol %) for this experiment.

(e): Quantity of P1' could not be determined as it was hidden behind the THF solvent peaks.

Figure IV-32. Dataset D of the organocatalyzed ring-opening reaction of T1 (cat. loading of 4 mol % [Model-O, Model-S, Cat-O, Cat-S, Endo-O, Endo-S], P1 loading of 17 mol %, in THF-d₈): i) Reaction conditions for studying the influence of THF-d₈ onto the catalytic behaviour of the six organocatalysts^(a); ii) Reaction kinetics^(b); iii) Kinetic data summary.

i)^(a)ii)^(b)iii)^(g)

Entry	Cat.	Symbol	$t_{1/2}$ (h)	Final conversion of T1 into P1 and P1' (%) (with the duration of the reaction)	P1/P1' ratio at that final conversion
1	Control exp. ^(c)	◆	/	0% (233.5 h)	/
2	Model-O	□	/	1% (240.2 h)	/
3	Model-S	■	109.9	76% (233.7 h)	98:2
4	Cat-O	○	/	3% (240.3 h)	/
5	Cat-S	●	3.7	93% (6.5 h) 100% (21.7 h)	96:4
6	Endo-O	△	/	6% (240.6 h)	/
7	Endo-S ^(f)	▲	16.6	100% (22.9 h)	95:5

(a): T1 (58 μmol, 1.0 equiv.), cat. (change in the type of introduced organocatalyst among the six systems developed within this research project; 2.3 μmol, 4 mol %), P1 (9.9 μmol, 17 mol %), mesitylene (5.8 μmol, 10 mol %; internal standard for ¹H NMR analysis), CD₂Cl₂ (6.0 × 10² μL), NMR tube, reaction stirred onto an orbital shaker, 25 °C.

(b): The experiments used in this dataset are the same used in the dataset A (cf. Figure IV-29 p. 262) except from the one concerning Endo-S.

(c): Control experiment led without organocatalyst.

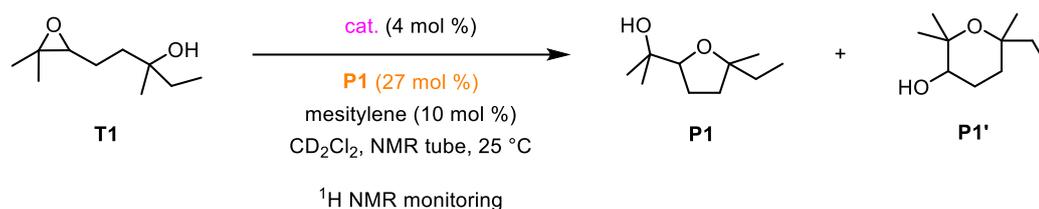
(d): Kinetic curves used in Figure III-15 ii) p. 173: (A) for Model-S, (B) for Cat-S and (C) for Endo-S.

(e): Kinetic analysis of these experimental data detailed in Figure IV-39 ii-A) p. 272.

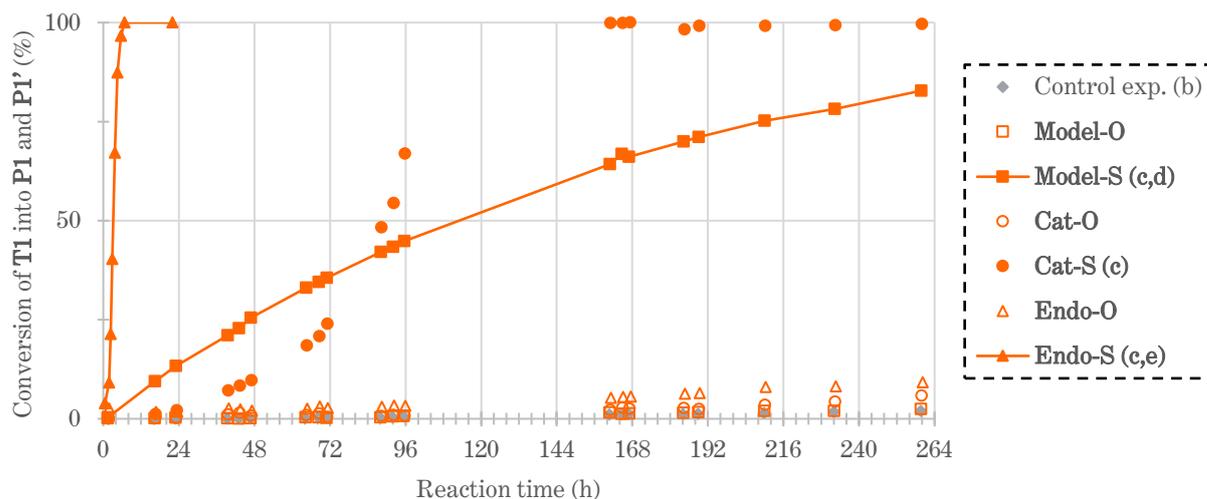
(f): Endo-S (4.6 μmol, 8 mol %) for this experiment.

(g): These kinetic data (entries n° 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7 of this table) are respectively used in Tableau III-2 p. 171, subentries 17 mol % of the entries n° 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7.

Figure IV-33. Dataset A' of the organocatalyzed ring-opening reaction of T1 (cat. loading of 4 mol % [Model-O, Model-S, Cat-O, Cat-S, Endo-O] or of 8 mol % [Endo-S], P1 loading of 17 mol %, in CD₂Cl₂): i) Reaction conditions with a P1 loading of 17 mol %^(a); ii) Reaction kinetics^(b); iii) Kinetic data summary^(g).

i)^(a)

ii)

iii)^(f)

Entry	Cat.	Symbol	$t_{1/2}$ (h)	Final conversion of T1 into P1 and P1' (%) (with the duration of the reaction)	P1/P1' ratio at that final conversion
1	Control exp. ^(b)	◆	/	2 % (259,6 h)	/
2	Model-O	□	/	2 % (259,7 h)	/
3	Model-S	■	109,6	83 % (259,8 h)	96:4
4	Cat-O	○	/	6 % (260,0 h)	/
5	Cat-S	●	89,7	67 % (95,8 h) 100 % (161,2 h)	96:4
6	Endo-O	△	/	9 % (260,2 h)	/
7	Endo-S ^(e)	▲	3,2	100 % (6,8 h)	96:4

(a): T1 (58 μmol, 1.0 equiv.), cat. (change in the type of introduced organocatalyst among the six systems developed within this research project; 2.3 μmol, 4 mol %), P1 (15.7 μmol, 27 mol %), mesitylene (5.8 μmol, 10 mol %; internal standard for ¹H NMR analysis), CD₂Cl₂ (6.0 × 10² μL), NMR tube, reaction stirred onto an orbital shaker, 25 °C.

(b): Control experiment led without organocatalyst.

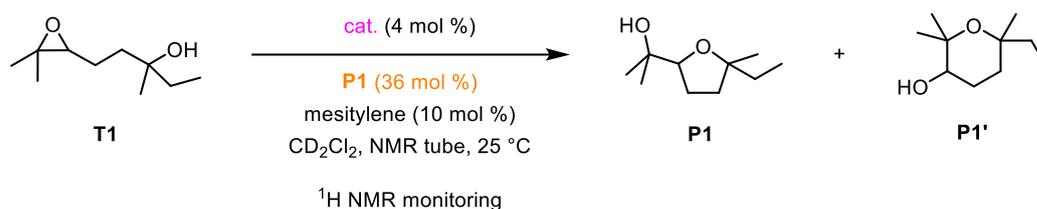
(c): Kinetic curves used in Figure III-15 ii) p. 173: (A) for Model-S, (B) for Cat-S and (C) for Endo-S.

(d): Kinetic analysis of these experimental data detailed in Figure IV-39 ii-C) p. 272.

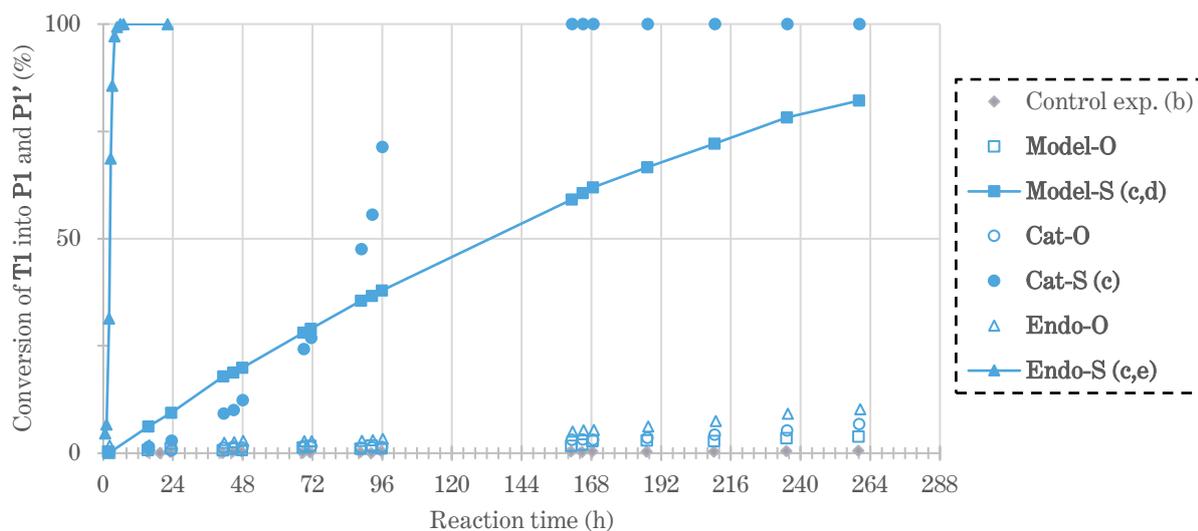
(e): Endo-S (4.6 μmol, 8 mol %) for this experiment.

(f): These kinetic data (entries n° 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7 of this table) are respectively used in Tableau III-2 p. 171, subentries 27 mol % of the entries n° 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7.

Figure IV-34. Dataset E of the organocatalyzed ring-opening reaction of T1 (cat. loading of 4 mol % [Model-O, Model-S, Cat-O, Cat-S, Endo-O] or of 8 mol % [Endo-S], P1 loading of 27 mol %, in CD₂Cl₂): i) Reaction conditions with a P1 loading of 27 mol %^(a); ii) Reaction kinetics; iii) Kinetic data summary^(f).

i)^(a)

ii)

iii)^(f)

Entry	Cat.	Symbol	$t_{1/2}$ (h)	Final conversion of T1 into P1 and P1' (%) (with the duration of the reaction)	P1/P1' ratio at that final conversion
1	Control exp. ^(b)	◆	/	1 % (260,0 h)	/
2	Model-O	□	/	4 % (260,1 h)	/
3	Model-S	■	130,6	82 % (260,2 h)	97:3
4	Cat-O	○	/	7 % (260,3 h)	/
5	Cat-S	●	90,4	71 % (96,1 h) 100 % (161,5 h)	95:5
6	Endo-O	△	/	10 % (260,6 h)	/
7	Endo-S ^(e)	▲	2,3	100 % (4,8 h)	96:4

(a): T1 (58 μmol, 1.0 equiv.), cat. (change in the type of introduced organocatalyst among the six systems developed within this research project; 2.3 μmol, 4 mol %), P1 (20.9 μmol, 36 mol %), mesitylene (5.8 μmol, 10 mol %; internal standard for ¹H NMR analysis), CD₂Cl₂ (6,0 × 10² μL), NMR tube, reaction stirred onto an orbital shaker, 25 °C.

(b): Control experiment led without organocatalyst.

(c): Kinetic curves used in Figure III-15 *ii*) p. 173: (A) for Model-S, (B) for Cat-S and (C) for Endo-S.

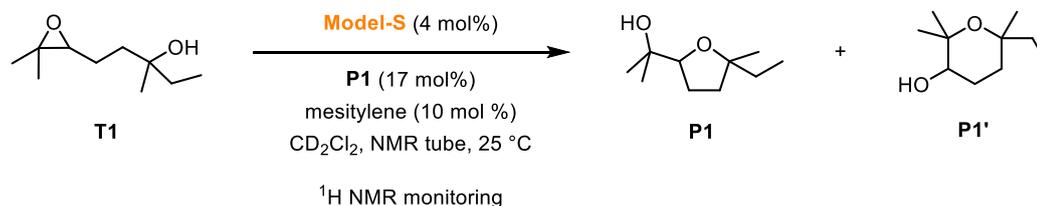
(d): Kinetic analysis of these experimental data detailed in Figure IV-39 *ii-D*) p. 272.

(e): Endo-S (4.6 μmol, 8 mol %) for this experiment.

(f): These kinetic data (entries n° 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7 of this table) are respectively used in Tableau III-2 p. 171, subentries 36 mol % of the entries n° 1, 2, 3, 4, 5, 6 and 7.

Figure IV-35. Dataset F of the organocatalyzed ring-opening reaction of T1 (cat. loading of 4 mol % [Model-O, Model-S, Cat-O, Cat-S, Endo-O] or of 8 mol % [Endo-S], P1 loading of 36 mol %, in CD₂Cl₂): i) Reaction conditions with a P1 loading of 36 mol %^(a); ii) Reaction kinetics; iii) Kinetic data summary^(f).

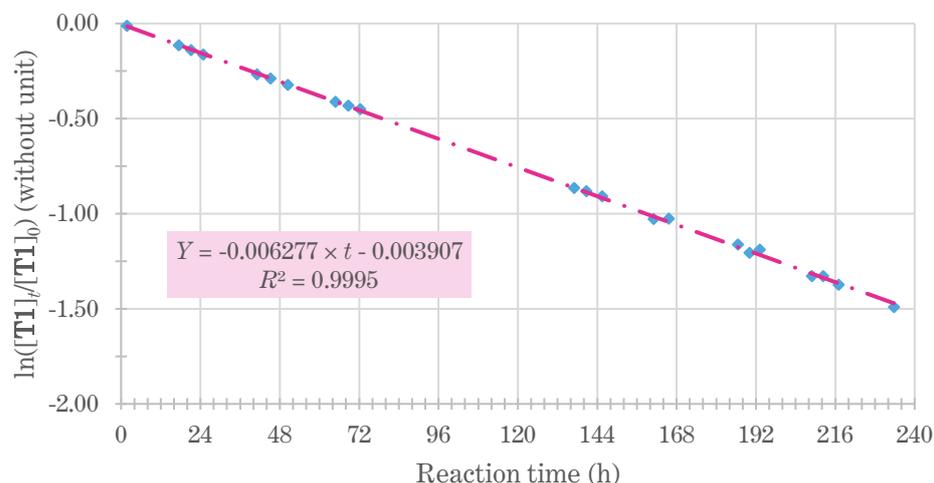
3.2.2.3. Kinetic analysis performed on the ring-opening reactions involving Model-S

i)^(a)ii)^(b)

Reaction time (h)	$X_{\text{T1} \rightarrow \text{P1} + \text{P1}' }^{adj}$ (%)	$\frac{[\text{T1}]_t}{[\text{T1}]_0}$	$\ln\left(\frac{[\text{T1}]_t}{[\text{T1}]_0}\right)$
1.8	1	0.987	-0.013
17.5	11	0.891	-0.115
21.1	13	0.868	-0.141
24.9	15	0.849	-0.163
41.1	24	0.765	-0.268
45.1	25	0.749	-0.289
50.5	28	0.724	-0.324
64.9	34	0.662	-0.412
68.7	35	0.649	-0.432
72.3	36	0.637	-0.451
137.0	58	0.421	-0.866

Reaction time (h)	$X_{\text{T1} \rightarrow \text{P1} + \text{P1}' }^{adj}$ (%)	$\frac{[\text{T1}]_t}{[\text{T1}]_0}$	$\ln\left(\frac{[\text{T1}]_t}{[\text{T1}]_0}\right)$
140.7	59	0.414	-0.882
145.5	60	0.403	-0.909
161.0	64	0.358	-1.028
165.6	64	0.358	-1.027
186.5	69	0.312	-1.164
190.1	70	0.299	-1.207
193.1	70	0.304	-1.189
208.9	74	0.265	-1.329
212.3	74	0.265	-1.329
217.0	75	0.253	-1.374
233.7	78	0.225	-1.492

iii)



Then:

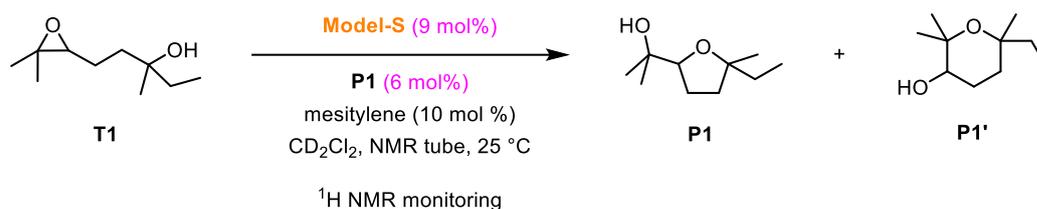
$$k = 6.28 \times 10^{-3} \text{ h}^{-1}$$

$$t_{1/2} = 1,10 \times 10^2 \text{ h}$$

(a): **T1** (58 μmol, 1.0 equiv.), **Model-S** (2.3 μmol, 4 mol %), **P1** (9.9 μmol, 17 mol %), mesitylene (5.8 μmol, 10 mol %; internal standard for ¹H NMR analysis), CD₂Cl₂ (6.0 × 10² μL), NMR tube, reaction stirred onto an orbital shaker, 25 °C.

(b): Experimental kinetic data taken from the reaction shown in the datasets A (cf. Figure IV-29 p. 262) and A' (cf. Figure IV-33 p. 266).

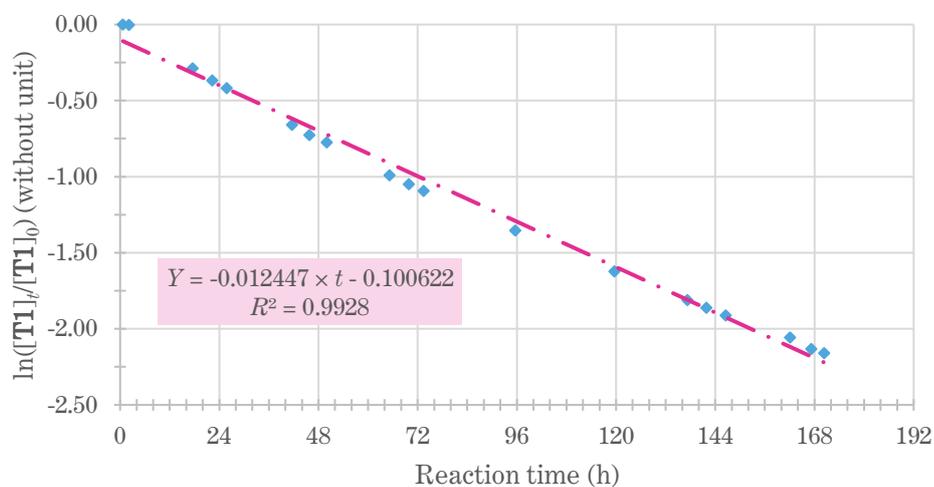
Figure IV-36. Kinetic analysis of the intramolecular ring-opening reaction of **T1** catalyzed by **Model-S** (**Model-S** loading: 4 mol %, **P1** loading: 17 mol %): i) Reaction conditions^(a); ii) Experimental data table^(b); iii) Timeplot and result of the analysis [predicted model and assessment of its representativity over the experimental data with the determination coefficient R^2].

i)^(a)ii)^(b)

Reaction time (h)	$X_{\text{T1} \rightarrow \text{P1} + \text{P1}' }^{adj}$ (%)	$\frac{[\text{T1}]_t}{[\text{T1}]_0}$	$\ln\left(\frac{[\text{T1}]_t}{[\text{T1}]_0}\right)$
0.7	0	1.000	0.000
2.2	0	0.999	-0.001
17.6	25	0.750	-0.287
22.3	31	0.692	-0.368
25.8	34	0.659	-0.418
41.6	48	0.517	-0.659
45.8	52	0.484	-0.727
50.0	54	0.461	-0.774
65.2	63	0.372	-0.990
69.8	65	0.350	-1.049

Reaction time (h)	$X_{\text{T1} \rightarrow \text{P1} + \text{P1}' }^{adj}$ (%)	$\frac{[\text{T1}]_t}{[\text{T1}]_0}$	$\ln\left(\frac{[\text{T1}]_t}{[\text{T1}]_0}\right)$
73.5	66	0.335	-1.093
95.6	74	0.258	-1.354
119.6	80	0.198	-1.622
137.3	84	0.164	-1.810
141.9	84	0.155	-1.861
146.6	85	0.148	-1.911
162.1	87	0.128	-2.057
167.2	88	0.119	-2.133
170.4	88	0.116	-2.158

iii)



Then:

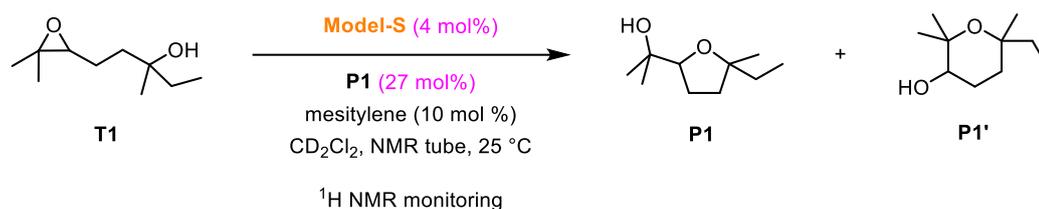
$$k = 1.24 \times 10^{-2} \text{ h}^{-1}$$

$$t_{1/2} = 5,57 \times 10^1 \text{ h}$$

(a): **T1** (58 μmol , 1.0 equiv.), **Model-S** (5.2 μmol , 9 mol %), **P1** (3.5 μmol , 6 mol %), mesitylene (5.8 μmol , 10 mol %; internal standard for $^1\text{H NMR}$ analysis), CD_2Cl_2 ($6.0 \times 10^2 \mu\text{L}$), NMR tube, reaction stirred onto an orbital shaker, 25°C .

(b): Experimental kinetic data taken from the reaction shown in the dataset B (cf. Figure IV-30 p. 263).

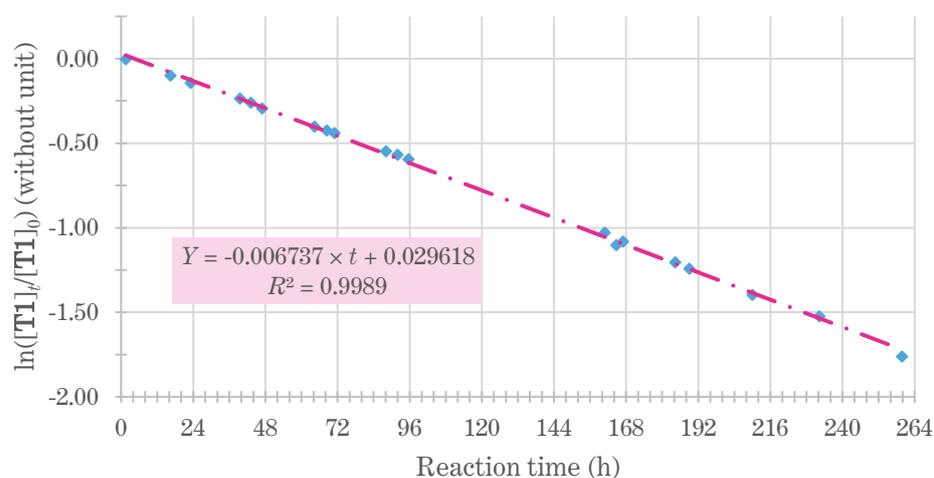
Figure IV-37. Kinetic analysis of the intramolecular ring-opening reaction of T1 catalyzed by Model-S (Model-S loading: 9 mol %, P1 loading: 6 mol %): i) Reaction conditions^(a); ii) Experimental data table^(b); iii) Timeplot and result of the analysis [predicted model and assessment of its representativity over the experimental data with the determination coefficient R^2].

i)^(a)ii)^(b)

Reaction time (h)	$X_{\text{T1} \rightarrow \text{P1} + \text{P1}' }^{adj}$ (%)	$\frac{[\text{T1}]_t}{[\text{T1}]_0}$	$\ln\left(\frac{[\text{T1}]_t}{[\text{T1}]_0}\right)$
1.6	0	0.996	-0.004
16.5	9	0.906	-0.099
23.1	13	0.867	-0.143
39.5	21	0.789	-0.236
43.2	23	0.771	-0.260
46.9	26	0.745	-0.294
64.4	33	0.669	-0.402
68.4	35	0.654	-0.424
71.0	36	0.645	-0.439
88.2	42	0.579	-0.547

Reaction time (h)	$X_{\text{T1} \rightarrow \text{P1} + \text{P1}' }^{adj}$ (%)	$\frac{[\text{T1}]_t}{[\text{T1}]_0}$	$\ln\left(\frac{[\text{T1}]_t}{[\text{T1}]_0}\right)$
92.0	43	0.566	-0.568
95.6	45	0.552	-0.594
160.9	64	0.357	-1.029
164.7	67	0.332	-1.103
167.0	66	0.339	-1.083
184.3	70	0.300	-1.204
189.1	71	0.289	-1.242
210.1	75	0.247	-1.397
232.3	78	0.218	-1.523
259.8	83	0.172	-1.761

iii)



Then:

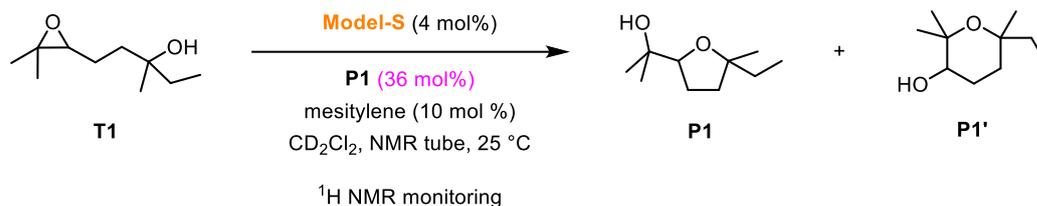
$$k = 6.74 \times 10^{-3} \text{ h}^{-1}$$

$$t_{1/2} = 1,03 \times 10^2 \text{ h}$$

(a): **T1** (58 μmol , 1.0 equiv.), **Model-S** (2.3 μmol , 4 mol %), **P1** (15.7 μmol , 27 mol %), mesitylene (5.8 μmol , 10 mol %; internal standard for ¹H NMR analysis), CD_2Cl_2 ($6.0 \times 10^2 \mu\text{L}$), NMR tube, reaction stirred onto an orbital shaker, 25 $^\circ\text{C}$.

(b): Experimental kinetic data taken from the reaction shown in the dataset E (cf. Figure IV-34 p. 267).

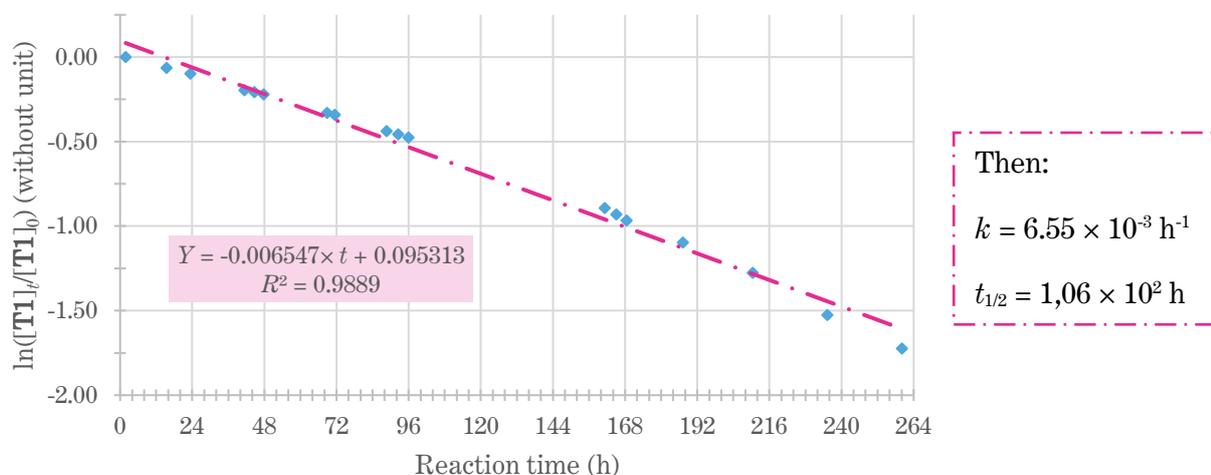
Figure IV-38. Kinetic analysis of the intramolecular ring-opening reaction of T1 catalyzed by Model-S (Model-S loading: 4 mol %, P1 loading: 27 mol %): i) Reaction conditions^(a); ii) Experimental data table^(b); iii) Timeplot and result of the analysis [predicted model and assessment of its representativity over the experimental data with the determination coefficient R^2].

i)^(a)ii)^(b)

Reaction time (h)	$X_{\text{T1} \rightarrow \text{P1} + \text{P1}'}^{\text{adj}}$ (%)	$\frac{[\text{T1}]_t}{[\text{T1}]_0}$	$\ln\left(\frac{[\text{T1}]_t}{[\text{T1}]_0}\right)$
1.9	0	1.000	0.000
15.5	6	0.938	-0.064
23.4	9	0.906	-0.099
41.3	18	0.821	-0.197
44.7	19	0.812	-0.208
47.8	20	0.801	-0.222
68.9	28	0.719	-0.330
71.5	29	0.710	-0.343
88.7	36	0.645	-0.439

Reaction time (h)	$X_{\text{T1} \rightarrow \text{P1} + \text{P1}'}^{\text{adj}}$ (%)	$\frac{[\text{T1}]_t}{[\text{T1}]_0}$	$\ln\left(\frac{[\text{T1}]_t}{[\text{T1}]_0}\right)$
92.5	37	0.633	-0.457
95.9	38	0.621	-0.477
161.2	59	0.409	-0.894
165.1	61	0.394	-0.931
168.5	62	0.380	-0.967
187.3	67	0.334	-1.097
210.4	72	0.279	-1.277
235.3	78	0.218	-1.525
260.2	82	0.178	-1.724

iii)



(a): **T1** (58 μmol , 1.0 equiv.), **Model-S** (2.3 μmol , 4 mol %), **P1** (20.9 μmol , 36 mol %), mesitylene (5.8 μmol , 10 mol %; internal standard for ¹H NMR analysis), CD_2Cl_2 ($6.0 \times 10^2 \mu\text{L}$), NMR tube, reaction stirred onto an orbital shaker, 25 $^\circ\text{C}$.

(b): Experimental kinetic data taken from the reaction shown in the dataset F (cf. Figure IV-35 p. 268).

Figure IV-39. Kinetic analysis of the intramolecular ring-opening reaction of T1 catalyzed by Model-S (Model-S loading: 4 mol %, P1 loading: 36 mol %): i) Reaction conditions^(a); ii) Experimental data table; iii) Timeplot and result of the analysis [predicted model and assessment of its representativity over the experimental data with the determination coefficient R^2].

CHAPITRE V
ANNEXES

V.1. Généralisation du concept d'allostérie à l'étude de catalyseurs commutables synthétiques non basés sur des protéines

Ce complément s'inscrit dans la section I.1.2.2.1 débutant p. 17, qui explique comment le concept d'allostérie, utilisé pour qualifier un moyen de régulation des fonctions de protéines, peut être généralisé pour décrire la régulation de certains catalyseurs commutables synthétiques, même s'ils ne sont pas basés sur des protéines.

Le Tableau V-1 page suivante détaille donc la terminologie employée pour cette adaptation du concept. Les correspondances entre les termes originels utilisés dans le domaine de la biologie et ceux courant dans le domaine de la catalyse commutable sont explicitées ; des définitions viennent également compléter ce lexique.

Tableau V-1. Synthèse des terminologies employées pour désigner la régulation allostérique, explicitant les correspondances entre le vocabulaire du concept initial utilisé en biologie et celui appliqué à l'étude des catalyseurs modulables synthétiques présentés au sein de ce manuscrit.

<i>Terminologie employée en biologie</i>	<i>Terminologie employée dans ce manuscrit et adaptée à l'étude de catalyseurs modulables synthétiques non basés sur des protéines</i>	<i>Brève définition dans le présent contexte</i>
<i>Allostérie</i> <i>Régulation allostérique</i>	Allostérie Régulation allostérique	Régulation à distance de l'activité catalytique, c'est-à-dire à partir d'un site (topologiquement) distinct du site catalytiquement actif
<i>Site orthostérique</i>	Site catalytiquement actif	Partie du système interagissant avec le substrat et permettant le processus de catalyse
<i>Site allostérique</i>	Unité ou plateforme commutable	Site distinct du site catalytiquement actif, dont la régulation permet de modifier à distance la fonction du système, c'est-à-dire dans ce cas son activité catalytique
<i>Effecteur</i>	Stimulus	Stimulus permettant la commutation du catalyseur, et qui se trouve être, dans le domaine des commutateurs moléculaires, de nature plurielle – rédox, chimique et physique – et pas seulement chimique comme en biologie
<i>Réponse allostérique</i>	Réponse allostérique	Formalisation du concept exploité dans le catalyseur modulable synthétique étudié, afin de contrôler l'activité catalytique par la commutation
<i>Mécanisme allostérique</i>	Mécanisme allostérique	Mécanisme permettant d'expliquer le changement d'activité catalytique observé : modification structurale, modification de densité électronique, etc. La transmission du changement induit par l'interaction du site allostérique avec le stimulus jusqu'au site orthostérique sera particulièrement explicitée.
<i>Résidu(s) allostérique(s)</i>	Résidu(s) allostérique(s)	Parties du catalyseur modulable impliquées dans l'allostérie : site orthostérique , site allostérique et espaceur – lien ou interaction supramoléculaire, si elle existe, qui relie site orthostérique et site allostérique, impliqué(e) dans la transmission du changement induit par la commutation

V.2. Genèse de l'approche par lien faible (*Weak-Link Approach*, WLA), une stratégie de synthèse d'architectures supramoléculaires commutables utilisant la chimie de coordination

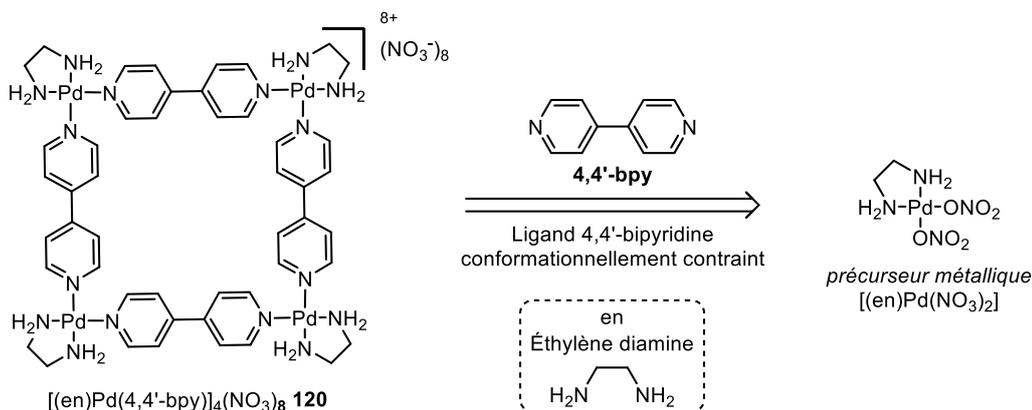
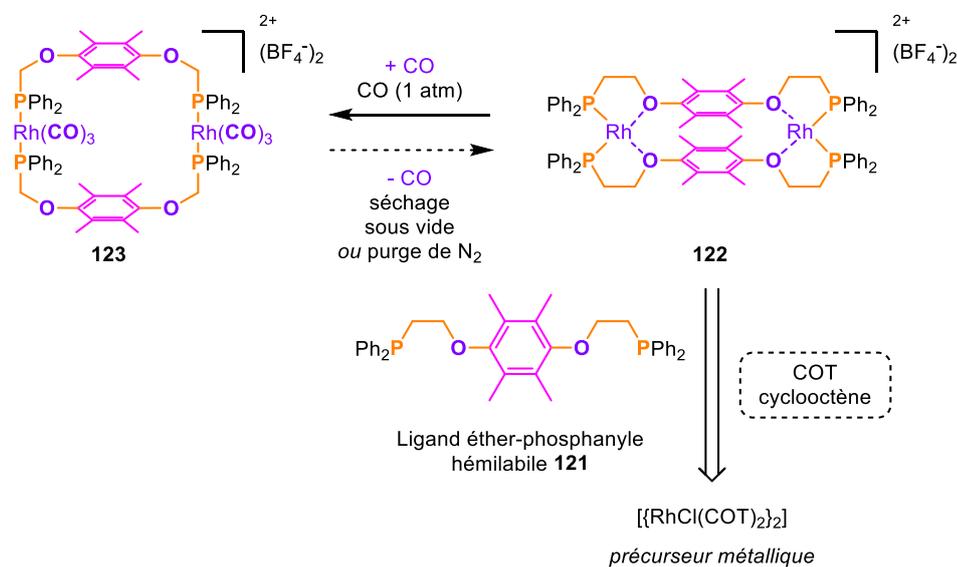
Cette section accompagne la présentation, dans le chapitre I, de deux édifices supramoléculaires conçus par Mirkin *et al.* selon cette approche dite par lien faible (*Weak-Link Approach*, WLA). Le premier exemple – présenté section I.1.3.1.1 débutant p. 22 – est le premier catalyseur bifonctionnel à régulation allostérique directement basé sur les travaux pionniers de cette approche, qui seront présentés ci-après (structure de ce système donnée Figure I-7 p. 27). Le second – présenté section I.1.3.1.2 débutant p. 33 – est, quant à lui, un des complexes à triple étage construits avec cette approche ; il est équipé de fonctions donneuses et acceptrices de liaisons hydrogène (structure donnée Figure I-14 p. 36).

Cette annexe vise à mieux comprendre l'intérêt de cette approche et comment s'associent les différentes interactions supramoléculaires qui permettent de synthétiser ces complexes et d'assurer, ensuite, leur régulation allostérique.

Le développement de la chimie supramoléculaire a rapidement montré la nécessité de concevoir de nouvelles méthodes de synthèse autres que les synthèses linéaires et convergentes, pensées étape par étape et habituellement utilisées en synthèse totale, afin de concevoir de nouveaux édifices – pour la catalyse commutable par exemple. Notamment, le fort gain d'intérêt pour l'auto-assemblage d'édifices supramoléculaires, notamment par le biais de la chimie de coordination, s'inscrit dans cette volonté de construire plus rapidement et de manière plus contrôlée des édifices complexes.

Parmi les stratégies marquantes, Fujita *et al.* développe en 1990 une stratégie « rectangulaire » pour la formation d'édifices auto-assemblés en milieu aqueux, qui utilise des ligands conformationnellement contraints, tels que la 4,4'-bipyridine (abrégée **4,4'-bpy**).^[475] Le complexe polymétallique **120** a en effet été formé spontanément, en introduisant le ligand **4,4'-bpy** dans une solution de précurseur métallique de palladium^[475], comme montré partie *i*) de la Figure V-1 : la géométrie plan carré du palladium guide alors la formation de l'édifice, contrainte par les ligands éthylène diamine placés sur ce dernier. Cependant, l'absence d'interactions faibles complémentaires entre les différents constituants du complexe rend difficile l'adaptation de cette stratégie avec des ligands flexibles, pour lesquels les processus d'oligomérisation et de polymérisation sont compétitifs.

C'est justement en jouant sur de telles interactions faibles que Mirkin *et al.* innovent, en 1998, avec l'approche par lien faible (*Weak-Link Approach*, WLA)^[100,101]. L'exemple pionnier est présenté Figure V-1 *ii*) : la formation du complexe homobimétallique **122** est réalisée à partir d'un ligand éther-phosphanyle **121** hémilabile, ainsi que d'un précurseur métallique de rhodium en présence de AgBF_4 ^[476]. Comme explicité Figure V-1 *iii*), cela conduit à l'obtention d'un composé polycyclique, dont la construction et la stabilité thermodynamique sont assurées par des interactions fortes et faibles. Ainsi, la formation de deux cycles condensés à cinq chaînons autour de centres Rh(I) plan carré est permise par des liens P—Rh forts et des liens O—Rh plus faibles, la coordination de l'atome oxygène au centre métallique étant réversible. L'empilement π - π des noyaux durène explique également la stabilité du complexe **122**. La labilité du lien O—Rh a été exploitée en faisant buller du monoxyde de carbone dans une solution de **122** dans le dichlorométhane : le ligand CO plus coordinant prend alors la place de l'atome oxygène sur le centre Rh(I), provoquant une réorganisation de la structure tridimensionnelle du complexe menant à **123**. Le composé prend une forme macrocyclique, les deux ensembles de cycles internes condensés se dissociant avec la décooordination de l'atome oxygène, illustrant le caractère hémilabile du ligand **121**. La recoordination de l'atome oxygène sur le centre Rh peut être effectuée en séchant le complexe **123** sous vide, ou en purgeant le système avec du diazote ; cette recoordination n'a pas été présentée dans le travail pionnier – d'où la flèche en pointillés sur la Figure V-1 *ii*) –, mais a été réalisée sur d'autres complexes conçus avec l'approche par lien faible (voir formation du complexe **5** à partir du complexe **6** présentée Figure I-7 p. 27^[102]).

i) Développement de la « stratégie rectangulaire » par Fujita *et al.*ii) Développement de l'approche par lien faible par Mirkin *et al.*

iii) Explication de la stratégie d'approche par lien faible

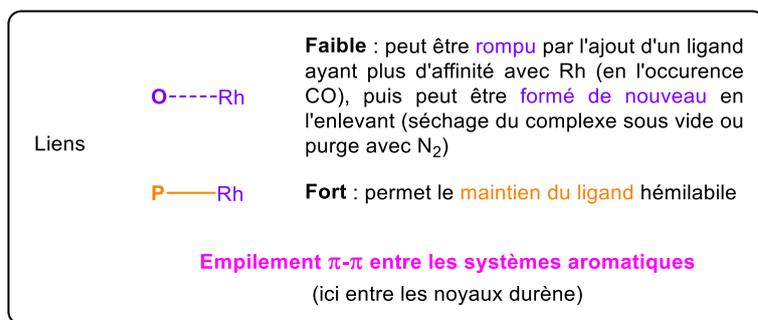
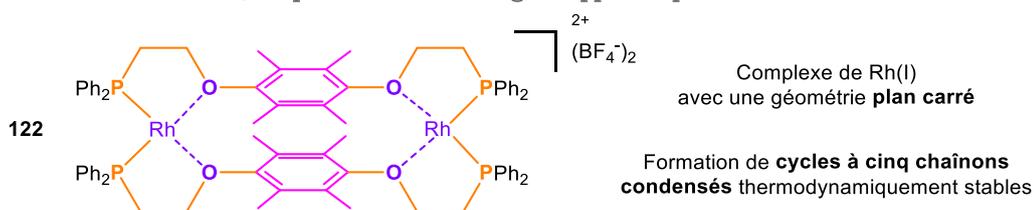


Figure V-1. Tactiques de construction d'édifices supramoléculaires par auto-assemblage : i) « Stratégie rectangulaire » développée par Fujita *et al.*^[475] ; ii) et iii) Approche par lien faible (*Weak-Link Approach*, WLA) conçue par Mirkin *et al.*^[476]

La conception de ce système, ainsi que la possibilité de modifier sa structure tridimensionnelle sous l'action d'un effecteur, amena à considérer l'utilisation de cette stratégie de synthèse pour la formation de catalyseurs commutables. La mise en couleur effectuée Figure V-1 *ii)* et *iii)* illustre comment cet édifice supramoléculaire pourrait être transformé en un tel système : le centre **Rh** est le **site allostérique**, qui, associé à l'atome oxygène du ligand **121** ou à des ligands CO, contrôle la structure tridimensionnelle de l'assemblage. Les **extrémités du ligand hémilabile 121** sont les **espaceurs** du système et le remplacement du **noyau durène** par un **site catalytiquement actif** permet d'envisager un catalyseur commutable. Un catalyseur ainsi conçu serait régulé allostériquement par un stimulus chimique.

C'est donc cette approche qui a permis à Mirkin *et al.* de développer, cinq ans plus tard, le premier système catalytique supramoléculaire construit par auto-assemblage *via* l'approche par lien faible (cf. Figure I-7 p. 27)^[102], et d'autres systèmes par la suite^[98].

BIBLIOGRAPHIE

- [1] L.-Q. Cui, Z.-L. Dong, K. Liu, C. Zhang, *Org Lett* **2011**, *13*, 6488–6491 ; DOI : [10.1021/ol202777h](https://doi.org/10.1021/ol202777h).
- [2] S. v. Bhosale, C. H. Jani, S. J. Langford, *Chem Soc Rev* **2008**, *37*, 331–342 ; DOI : [10.1039/B615857A](https://doi.org/10.1039/B615857A).
- [3] E. M. Broderick, N. Guo, C. S. Vogel, C. Xu, J. Sutter, J. T. Miller, K. Meyer, P. Mehrkhodavandi, P. L. Diaconescu, *J Am Chem Soc* **2011**, *133*, 9278–9281 ; DOI : [10.1021/ja2036089](https://doi.org/10.1021/ja2036089).
- [4] S. M. Shepard, P. L. Diaconescu, *Organometallics* **2016**, *35*, 2446–2453 ; DOI : [10.1021/acs.organomet.6b00317](https://doi.org/10.1021/acs.organomet.6b00317).
- [5] J. M. Baumes, I. Murgu, A. Oliver, B. D. Smith, *Org Lett* **2010**, *12*, 4980–4983 ; DOI : [10.1021/ol102132x](https://doi.org/10.1021/ol102132x).
- [6] J. M. Baumes, J. J. Gassensmith, J. Giblin, J.-J. Lee, A. G. White, W. J. Culligan, W. M. Leevy, M. Kuno, B. D. Smith, *Nat Chem* **2010**, *2*, 1025–1030 ; DOI : [10.1038/nchem.871](https://doi.org/10.1038/nchem.871).
- [7] P. Muller, *Pure Appl Chem* **1994**, *66*, 1077–1184 ; DOI : [10.1351/pac199466051077](https://doi.org/10.1351/pac199466051077).
- [8] K. J. Laidler, *Pure Appl Chem* **1996**, *68*, 149–192 ; DOI : [10.1351/pac199668010149](https://doi.org/10.1351/pac199668010149).
- [9] D. Trauner, *Beilstein J Org Chem* **2012**, *8*, 870–871 ; DOI : [10.3762/bjoc.8.97](https://doi.org/10.3762/bjoc.8.97).
- [10] A. Trabolsi, M. Hmadeh, N. M. Khashab, D. C. Friedman, M. E. Belowich, N. Humbert, M. Elhabiri, H. A. Khatib, A.-M. Albrecht-Gary, J. F. Stoddart, *New J Chem* **2009**, *33*, 254 ; DOI : [10.1039/b819466a](https://doi.org/10.1039/b819466a).
- [11] J. W. Lee, S. Samal, N. Selvapalam, H.-J. Kim, K. Kim, *Acc Chem Res* **2003**, *36*, 621–630 ; DOI : [10.1021/ar020254k](https://doi.org/10.1021/ar020254k).
- [12] E. Pazos, P. Novo, C. Peinador, A. E. Kaifer, M. D. García, *Angew Chem Int Ed* **2019**, *58*, 403–416 ; DOI : [10.1002/anie.201806575](https://doi.org/10.1002/anie.201806575).
- [13] K. C.-F. Leung, C.-P. Chak, C.-M. Lo, W.-Y. Wong, S. Xuan, C. H. K. Cheng, *Chem Asian J* **2009**, *4*, 364–381 ; DOI : [10.1002/asia.200800320](https://doi.org/10.1002/asia.200800320).
- [14] L. Yuan, W. Lin, Y. Yang, H. Chen, *J Am Chem Soc* **2012**, *134*, 1200–1211 ; DOI : [10.1021/ja209292b](https://doi.org/10.1021/ja209292b).
- [15] L. Stricker, E. C. Fritz, M. Peterlechner, N. L. Doltsinis, B. J. Ravoo, *J Am Chem Soc* **2016**, *138*, 4547–4554 ; DOI : [10.1021/jacs.6b00484](https://doi.org/10.1021/jacs.6b00484).
- [16] M. Natali, S. Giordani, *Chem Soc Rev* **2012**, *41*, 4010 ; DOI : [10.1039/c2cs35015g](https://doi.org/10.1039/c2cs35015g).

BIBLIOGRAPHIE

- [17] H. Wang, H. K. Bisoyi, X. Zhang, F. Hassan, Q. Li, *Chem Eur J* **2022**, *28*, e202103906 ; DOI : [10.1002/chem.202103906](https://doi.org/10.1002/chem.202103906).
- [18] S. Yagai, A. Kitamura, *Chem Soc Rev* **2008**, *37*, 1520 ; DOI : [10.1039/b703092b](https://doi.org/10.1039/b703092b).
- [19] H. Bouas-Laurent, H. Dürr, *Pure Appl Chem* **2001**, *73*, 639–665 ; DOI : [10.1351/pac200173040639](https://doi.org/10.1351/pac200173040639).
- [20] J. W. Verhoeven, *Pure Appl Chem* **1996**, *68*, 2223–2286 ; DOI : [10.1351/pac199668122223](https://doi.org/10.1351/pac199668122223).
- [21] S. L. Gilat, S. H. Kawai, J. -M Lehn, *Chem Eur J* **1995**, *1*, 275–284 ; DOI : [10.1002/CHEM.19950010504](https://doi.org/10.1002/CHEM.19950010504).
- [22] H. Tian, S. Wang, *ChemComm* **2007**, 781–792 ; DOI : [10.1039/B610004J](https://doi.org/10.1039/B610004J).
- [23] L. N. Lucas, J. J. D. de Jong, J. H. van Esch, R. M. Kellogg, B. L. Feringa, *Eur J Org Chem* **2003**, *2003*, 155–166 ; DOI : [10.1002/1099-0690\(200301\)2003:1<155::AID-EJOC155>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/1099-0690(200301)2003:1<155::AID-EJOC155>3.0.CO;2-S).
- [24] M. Herder, B. M. Schmidt, L. Grubert, M. Pätzelt, J. Schwarz, S. Hecht, *J Am Chem Soc* **2015**, *137*, 2738–2747 ; DOI : [10.1021/ja513027s](https://doi.org/10.1021/ja513027s).
- [25] H. Tian, S. Yang, *Chem Soc Rev* **2004**, *33*, 85–97 ; DOI : [10.1039/b302356g](https://doi.org/10.1039/b302356g).
- [26] R. Klajn, *Chem Soc Rev* **2014**, *43*, 148–184 ; DOI : [10.1039/C3CS60181A](https://doi.org/10.1039/C3CS60181A).
- [27] J. M. Mativetsky, G. Pace, M. Elbing, M. A. Rampi, M. Mayor, P. Samorì, *J Am Chem Soc* **2008**, *130*, 9192–9193 ; DOI : [10.1021/ja8018093](https://doi.org/10.1021/ja8018093).
- [28] H. Cheng, S. Zhang, J. Qi, X. Liang, J. Yoon, *Adv Mater* **2021**, *33*, 2007290 ; DOI : [10.1002/adma.202007290](https://doi.org/10.1002/adma.202007290).
- [29] E. Merino, *Chem Soc Rev* **2011**, *40*, 3835–3853 ; DOI : [10.1039/c0cs00183j](https://doi.org/10.1039/c0cs00183j).
- [30] S. Crespi, N. A. Simeth, B. König, *Nat Rev Chem* **2019**, *3*, 133–146 ; DOI : [10.1038/s41570-019-0074-6](https://doi.org/10.1038/s41570-019-0074-6).
- [31] C. García-Iriepa, M. Marazzi, L. M. Frutos, D. Sampedro, *RSC Adv* **2013**, *3*, 6241–6266 ; DOI : [10.1039/c2ra22363e](https://doi.org/10.1039/c2ra22363e).
- [32] X. Su, I. Aprahamian, *Chem Soc Rev* **2014**, *43*, 1963–1981 ; DOI : [10.1039/c3cs60385g](https://doi.org/10.1039/c3cs60385g).
- [33] B. L. Feringa, *Acc Chem Res* **2001**, *34*, 504–513 ; DOI : [10.1021/ar0001721](https://doi.org/10.1021/ar0001721).
- [34] T. van Leeuwen, A. S. Lubbe, P. Štacko, S. J. Wezenberg, B. L. Feringa, *Nat Rev Chem* **2017**, *1*, 0096 ; DOI : [10.1038/s41570-017-0096](https://doi.org/10.1038/s41570-017-0096).
- [35] J. Wang, B. L. Feringa, *Science (1979)* **2011**, *331*, 1429–1432 ; DOI : [10.1126/science.1199844](https://doi.org/10.1126/science.1199844).

BIBLIOGRAPHIE

- [36] D. Zehm, W. Fudickar, T. Linker, *Angew Chem Int Ed* **2007**, *46*, 7689–7692 ; DOI : [10.1002/anie.200700443](https://doi.org/10.1002/anie.200700443).
- [37] M. Coursan, J. P. Desvergne, A. Deffieux, *Macromol Chem Phys* **1996**, *197*, 1599–1608 ; DOI : [10.1002/macp.1996.021970502](https://doi.org/10.1002/macp.1996.021970502).
- [38] J.-P. Desvergne, A. Castellan, H. Bouas-Laurent, *Tetrahedron Lett* **1981**, *22*, 3529–3532 ; DOI : [10.1016/S0040-4039\(01\)81949-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)81949-3).
- [39] C.-K. Liang, J.-P. Desvergne, D. M. Bassani, *Photochem Photobiol Sci* **2014**, *13*, 316–323 ; DOI : [10.1039/C3PP50322D](https://doi.org/10.1039/C3PP50322D).
- [40] H. Bouas-Laurent, J.-P. Desvergne, A. Castellan, R. Lapouyade, *Chem Soc Rev* **2000**, *29*, 43–55 ; DOI : [10.1039/a801821i](https://doi.org/10.1039/a801821i).
- [41] H. Bouas-Laurent, A. Castellan, J.-P. Desvergne, *Pure Appl Chem* **1980**, *52*, 2633–2648 ; DOI : [10.1351/pac198052122633](https://doi.org/10.1351/pac198052122633).
- [42] J. L. Zhang, J. Q. Zhong, J. D. Lin, W. P. Hu, K. Wu, G. Q. Xu, A. T. S. Wee, W. Chen, *Chem Soc Rev* **2015**, *44*, 2998–3022 ; DOI : [10.1039/C4CS00377B](https://doi.org/10.1039/C4CS00377B).
- [43] R. G. E. Coumans, J. A. A. W. Elemans, A. E. Rowan, R. J. M. Nolte, *Chem Eur J* **2013**, *19*, 7758–7770 ; DOI : [10.1002/CHEM.201203983](https://doi.org/10.1002/CHEM.201203983).
- [44] Y.-W. Yang, Y.-L. Sun, N. Song, *Acc Chem Res* **2014**, *47*, 1950–1960 ; DOI : [10.1021/ar500022f](https://doi.org/10.1021/ar500022f).
- [45] R. Klajn, J. F. Stoddart, B. A. Grzybowski, *Chem Soc Rev* **2010**, *39*, 2203–2237 ; DOI : [10.1039/b920377j](https://doi.org/10.1039/b920377j).
- [46] F. Bigdeli, C. T. Lollar, A. Morsali, H. Zhou, *Angew Chem Int Ed* **2020**, *59*, 4652–4669 ; DOI : [10.1002/anie.201900666](https://doi.org/10.1002/anie.201900666).
- [47] J. W. Canary, *Chem Soc Rev* **2009**, *38*, 747–756 ; DOI : [10.1039/b800412a](https://doi.org/10.1039/b800412a).
- [48] B. L. Feringa, R. A. van Delden, N. Koumura, E. M. Geertsema, *Chem Rev* **2000**, *100*, 1789–1816 ; DOI : [10.1021/cr9900228](https://doi.org/10.1021/cr9900228).
- [49] B. L. Feringa, N. P. M. Huck, A. M. Schoevaars, *Adv Mater* **1996**, *8*, 681–684 ; DOI : [10.1002/ADMA.19960080819](https://doi.org/10.1002/ADMA.19960080819).
- [50] G. P. Moss, *Pure Appl Chem* **1996**, *68*, 2193–2222 ; DOI : [10.1351/pac199668122193](https://doi.org/10.1351/pac199668122193).
- [51] R. L. Carroll, C. B. Gorman, *Angew Chem Int Ed* **2002**, *41*, 4378–4400 ; DOI : [10.1002/1521-3773\(20021202\)41:23<4378::AID-ANIE4378>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20021202)41:23<4378::AID-ANIE4378>3.0.CO;2-A).
- [52] Z. Liu, S. Ren, X. Guo, *Top Curr Chem* **2017**, *375*, 56 ; DOI : [10.1007/s41061-017-0144-5](https://doi.org/10.1007/s41061-017-0144-5).

BIBLIOGRAPHIE

- [53] F. M. Raymo, *Adv Mater* **2002**, *14*, 401–414 ; DOI : [10.1002/1521-4095\(20020318\)14:6<401::AID-ADMA401>3.0.CO;2-F](https://doi.org/10.1002/1521-4095(20020318)14:6<401::AID-ADMA401>3.0.CO;2-F).
- [54] H. Hofmeier, U. S. Schubert, *Chem Soc Rev* **2004**, *33*, 373–399 ; DOI : [10.1039/B400653B](https://doi.org/10.1039/B400653B).
- [55] P. Wu, B. Dharmadhikari, P. Patra, X. Xiong, *Nanoscale Adv* **2022**, *4*, 3418–3461 ; DOI : [10.1039/D2NA00057A](https://doi.org/10.1039/D2NA00057A).
- [56] J. R. Babendure, S. R. Adams, R. Y. Tsien, *J Am Chem Soc* **2003**, *125*, 14716–14717 ; DOI : [10.1021/ja037994o](https://doi.org/10.1021/ja037994o).
- [57] R. Nutiu, Y. Li, *J Am Chem Soc* **2003**, *125*, 4771–4778 ; DOI : [10.1021/ja028962o](https://doi.org/10.1021/ja028962o).
- [58] H. Bai, H. Yuan, C. Nie, B. Wang, F. Lv, L. Liu, S. Wang, *Angew Chem Int Ed* **2015**, *54*, 13208–13213 ; DOI : [10.1002/ANIE.201504566](https://doi.org/10.1002/ANIE.201504566).
- [59] J. M. Abendroth, O. S. Bushuyev, P. S. Weiss, C. J. Barrett, *ACS Nano* **2015**, *9*, 7746–7768 ; DOI : [10.1021/acsnano.5b03367](https://doi.org/10.1021/acsnano.5b03367).
- [60] W. Yang, Y. Li, H. Liu, L. Chi, Y. Li, *Small* **2012**, *8*, 504–516 ; DOI : [10.1002/smll.201101738](https://doi.org/10.1002/smll.201101738).
- [61] A. Coskun, M. Banaszak, R. D. Astumian, J. F. Stoddart, B. A. Grzybowski, *Chem Soc Rev* **2012**, *41*, 19–30 ; DOI : [10.1039/C1CS15262A](https://doi.org/10.1039/C1CS15262A).
- [62] C. J. Bruns, J. F. Stoddart, *Acc Chem Res* **2014**, *47*, 2186–2199 ; DOI : [10.1021/ar500138u](https://doi.org/10.1021/ar500138u).
- [63] T. Pan, Y. Wang, X. Xue, C. Zhang, *Exploration* **2022**, *2*, 20210095 ; DOI : [10.1002/EXP.20210095](https://doi.org/10.1002/EXP.20210095).
- [64] I. M. Pepe, *J Photochem Photobiol B* **1999**, *48*, 1–10 ; DOI : [10.1016/S1011-1344\(99\)00200-6](https://doi.org/10.1016/S1011-1344(99)00200-6).
- [65] J. L. Spudich, *Mol Microbiol* **1998**, *28*, 1051–1058 ; DOI : [10.1046/j.1365-2958.1998.00859.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1998.00859.x).
- [66] H. M. Lee, J. Kim, C.-J. Kim, K. S. Kim, *J Chem Phys* **2002**, *116*, 6549–6559 ; DOI : [10.1063/1.1459705](https://doi.org/10.1063/1.1459705).
- [67] A. Wand, I. Gdor, J. Zhu, M. Sheves, S. Ruhman, *Annu Rev Phys Chem* **2013**, *64*, 437–458 ; DOI : [10.1146/annurev-physchem-040412-110148](https://doi.org/10.1146/annurev-physchem-040412-110148).
- [68] S. Sen, R. K. Kar, V. A. Borin, I. Schapiro, *WIREs Comput Mol Sci* **2022**, *12*, e1562 ; DOI : [10.1002/wcms.1562](https://doi.org/10.1002/wcms.1562).
- [69] T. W. Traut, *Crit Rev Biochem Mol Biol* **1994**, *29*, 125–163 ; DOI : [10.3109/10409239409086799](https://doi.org/10.3109/10409239409086799).
- [70] U. Lüning, *Angew Chem Int Ed* **2012**, *51*, 8163–8165 ; DOI : [10.1002/ANIE.201204567](https://doi.org/10.1002/ANIE.201204567).
- [71] R. J. Pieters, I. Huc, J. Rebek, *Tetrahedron* **1995**, *51*, 485–498 ; DOI : [10.1016/0040-4020\(94\)00910-M](https://doi.org/10.1016/0040-4020(94)00910-M).

BIBLIOGRAPHIE

- [72] F. Würthner, J. Rebek, *J Chem Soc, Perkin Trans II* **1995**, *9*, 1727–1734 ; DOI : [10.1039/P29950001727](https://doi.org/10.1039/P29950001727).
- [73] F. Würthner, J. Rebek, *Angew Chem Int Ed Engl* **1995**, *34*, 446–448 ; DOI : [10.1002/anie.199504461](https://doi.org/10.1002/anie.199504461).
- [74] D. Ringe, G. A. Petsko, *Science (1979)* **2008**, *320*, 1428–1429 ; DOI : [10.1126/science.1159747](https://doi.org/10.1126/science.1159747).
- [75] A. W. Fenton, *Trends Biochem Sci* **2008**, *33*, 420–425 ; DOI : [10.1016/J.TIBS.2008.05.009](https://doi.org/10.1016/J.TIBS.2008.05.009).
- [76] J. Monod, J.-P. Changeux, F. Jacob, *J Mol Biol* **1963**, *6*, 306–329 ; DOI : [10.1016/S0022-2836\(63\)80091-1](https://doi.org/10.1016/S0022-2836(63)80091-1).
- [77] N. M. Goodey, S. J. Benkovic, *Nat Chem Biol* **2008**, *4*, 474–482 ; DOI : [10.1038/nchembio.98](https://doi.org/10.1038/nchembio.98).
- [78] A. J. Bissette, *Nat Chem* **2021**, *13*, 728–728 ; DOI : [10.1038/s41557-021-00762-7](https://doi.org/10.1038/s41557-021-00762-7).
- [79] R. Nussinov, C. J. Tsai, *Cell* **2013**, *153*, 293–305 ; DOI : [10.1016/J.CELL.2013.03.034](https://doi.org/10.1016/J.CELL.2013.03.034).
- [80] H. N. Motlagh, J. O. Wrabl, J. Li, V. J. Hilser, *Nature* **2014**, *508*, 331–339 ; DOI : [10.1038/nature13001](https://doi.org/10.1038/nature13001).
- [81] E. N. W. Howe, M. Bhadbhade, P. Thordarson, *J Am Chem Soc* **2014**, *136*, 7505–7516 ; DOI : [10.1021/ja503383e](https://doi.org/10.1021/ja503383e).
- [82] M. J. Wiester, P. A. Ulmann, C. A. Mirkin, *Angew Chem Int Ed* **2011**, *50*, 114–137 ; DOI : [10.1002/anie.201000380](https://doi.org/10.1002/anie.201000380).
- [83] B. S. Mitchell, S. M. Krajewski, J. A. Kephart, D. Rogers, W. Kaminsky, A. Velian, *JACS Au* **2022**, *2*, 92–96 ; DOI : [10.1021/jacsau.1c00491](https://doi.org/10.1021/jacsau.1c00491).
- [84] O. Bozovic, B. Jankovic, P. Hamm, *Nat Rev Chem* **2022**, *6*, 112–124 ; DOI : [10.1038/s41570-021-00338-6](https://doi.org/10.1038/s41570-021-00338-6).
- [85] J. Choudhury, *Tetrahedron Lett* **2018**, *59*, 487–495 ; DOI : [10.1016/J.TETLET.2017.12.070](https://doi.org/10.1016/J.TETLET.2017.12.070).
- [86] V. Blanco, D. A. Leigh, V. Marcos, *Chem Soc Rev* **2015**, *44*, 5341–5370 ; DOI : [10.1039/C5CS00096C](https://doi.org/10.1039/C5CS00096C).
- [87] R. S. Stoll, S. Hecht, S. Hecht, R. S. Stoll, T. A. Edison, *Angew Chem Int Ed* **2010**, *49*, 5054–5075 ; DOI : [10.1002/ANIE.201000146](https://doi.org/10.1002/ANIE.201000146).
- [88] R. Göstl, A. Senf, S. Hecht, *Chem Soc Rev* **2014**, *43*, 1982–1996 ; DOI : [10.1039/C3CS60383K](https://doi.org/10.1039/C3CS60383K).
- [89] Z. Yu, S. Hecht, *ChemComm* **2016**, *52*, 6639–6653 ; DOI : [10.1039/C6CC01423B](https://doi.org/10.1039/C6CC01423B).
- [90] R. Dorel, B. L. Feringa, *ChemComm* **2019**, *55*, 6477–6486 ; DOI : [10.1039/C9CC01891C](https://doi.org/10.1039/C9CC01891C).
- [91] F. Wang, X. Liu, I. Willner, *Angew Chem Int Ed* **2015**, *54*, 1098–1129 ; DOI : [10.1002/ANIE.201404652](https://doi.org/10.1002/ANIE.201404652).

BIBLIOGRAPHIE

- [92] F. A. Leibfarth, K. M. Mattson, B. P. Fors, H. A. Collins, C. J. Hawker, *Angew Chem Int Ed* **2013**, *52*, 199–210 ; DOI : [10.1002/ANIE.201206476](https://doi.org/10.1002/ANIE.201206476).
- [93] A. J. Teator, D. N. Lastovickova, C. W. Bielawski, *Chem Rev* **2016**, *116*, 1969–1992 ; DOI : [10.1021/acs.chemrev.5b00426](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00426).
- [94] S. Kaler, M. D. Jones, *Dalton Trans* **2022**, *51*, 1241–1256 ; DOI : [10.1039/D1DT03471E](https://doi.org/10.1039/D1DT03471E).
- [95] J. Wei, P. L. Diaconescu, *Acc Chem Res* **2019**, *52*, 415–424 ; DOI : [10.1021/acs.accounts.8b00523](https://doi.org/10.1021/acs.accounts.8b00523).
- [96] S. M. Guillaume, E. Kirillov, Y. Sarazin, J. F. Carpentier, *Chem Eur J* **2015**, *21*, 7988–8003 ; DOI : [10.1002/CHEM.201500613](https://doi.org/10.1002/CHEM.201500613).
- [97] G. Romanazzi, L. Degennaro, P. Mastroilli, R. Luisi, *ACS Catal* **2017**, *7*, 4100–4114 ; DOI : [10.1021/acscatal.7b00827](https://doi.org/10.1021/acscatal.7b00827).
- [98] A. M. Lifschitz, M. S. Rosen, C. M. McGuirk, C. A. Mirkin, *J Am Chem Soc* **2015**, *137*, 7252–7261 ; DOI : [10.1021/jacs.5b01054](https://doi.org/10.1021/jacs.5b01054).
- [99] M. Schmittel, in *Supramolecular Catalysis* (Eds.: P.W.N.M. van Leeuwen, M. Raynal), Wiley, **2022**, pp. 573–589.
- [100] C. G. Oliveri, P. A. Ulmann, M. J. Wiester, C. A. Mirkin, *Acc Chem Res* **2008**, *41*, 1618–1629 ; DOI : [10.1021/ar800025w](https://doi.org/10.1021/ar800025w).
- [101] B. J. Holliday, C. A. Mirkin, *Angew Chem Int Ed* **2001**, *40*, 2022–2043 ; DOI : [10.1002/1521-3773\(20010601\)40:11<2022::AID-ANIE2022>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2022::AID-ANIE2022>3.0.CO;2-D).
- [102] N. C. Gianneschi, P. A. Bertin, S. B. T. Nguyen, C. A. Mirkin, L. N. Zakharov, A. L. Rheingold, *J Am Chem Soc* **2003**, *125*, 10508–10509 ; DOI : [10.1021/ja035621h](https://doi.org/10.1021/ja035621h).
- [103] E. N. Jacobsen, *Acc Chem Res* **2000**, *33*, 421–431 ; DOI : [10.1021/ar960061v](https://doi.org/10.1021/ar960061v).
- [104] B. L. Feringa, *Angew Chem Int Ed* **2017**, *56*, 11060–11078 ; DOI : [10.1002/ANIE.201702979](https://doi.org/10.1002/ANIE.201702979).
- [105] B. L. Feringa, W. F. Jager, B. de Lange, E. W. Meijer, *J Am Chem Soc* **1991**, *113*, 5468–5470 ; DOI : [10.1021/ja00014a057](https://doi.org/10.1021/ja00014a057).
- [106] M. v. Peters, R. S. Stoll, A. Kühn, S. Hecht, *Angew Chem Int Ed* **2008**, *47*, 5968–5972 ; DOI : [10.1002/ANIE.200802050](https://doi.org/10.1002/ANIE.200802050).
- [107] C. M. McGuirk, J. Mendez-Arroyo, A. M. Lifschitz, C. A. Mirkin, *J Am Chem Soc* **2014**, *136*, 16594–16601 ; DOI : [10.1021/ja508804n](https://doi.org/10.1021/ja508804n).
- [108] H. J. Yoon, J. Kuwabara, J.-H. Kim, C. A. Mirkin, *Science (1979)* **2010**, *330*, 66–69 ; DOI : [10.1126/science.1193928](https://doi.org/10.1126/science.1193928).

BIBLIOGRAPHIE

- [109] K. Eichstaedt, J. Jaramillo-Garcia, D. A. Leigh, V. Marcos, S. Pisano, T. A. Singleton, *J Am Chem Soc* **2017**, *139*, 9376–9381 ; DOI : [10.1021/jacs.7b04955](https://doi.org/10.1021/jacs.7b04955).
- [110] V. Blanco, A. Carlone, K. D. Hänni, D. A. Leigh, B. Lewandowski, *Angew Chem Int Ed* **2012**, *51*, 5166–5169 ; DOI : [10.1002/anie.201201364](https://doi.org/10.1002/anie.201201364).
- [111] V. Blanco, D. A. Leigh, U. Lewandowska, B. Lewandowski, V. Marcos, *J Am Chem Soc* **2014**, *136*, 15775–15780 ; DOI : [10.1021/ja509236u](https://doi.org/10.1021/ja509236u).
- [112] R. C. Wende, P. R. Schreiner, *Green Chem* **2012**, *14*, 1821–1849 ; DOI : [10.1039/c2gc35160a](https://doi.org/10.1039/c2gc35160a).
- [113] S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem Soc Rev* **2009**, *38*, 2178–2189 ; DOI : [10.1039/b903816g](https://doi.org/10.1039/b903816g).
- [114] P. Dinér, M. Nielsen, M. Marigo, K. A. Jørgensen, *Angew Chem Int Ed* **2007**, *46*, 1983–1987 ; DOI : [10.1002/anie.200604854](https://doi.org/10.1002/anie.200604854).
- [115] H. Sugimoto, T. Kimura, S. Inoue, *J Am Chem Soc* **1999**, *121*, 2325–2326 ; DOI : [10.1021/ja983960i](https://doi.org/10.1021/ja983960i).
- [116] D. G. Whitten, P. D. Wildes, C. A. Derosier, *J Am Chem Soc* **1972**, *94*, 7811–7823 ; DOI : [10.1021/ja00777a025](https://doi.org/10.1021/ja00777a025).
- [117] Y. Iseki, S. Inoue, *J Chem Soc, Chem Commun* **1994**, 2577–2578 ; DOI : [10.1039/C39940002577](https://doi.org/10.1039/C39940002577).
- [118] T. Aida, S. Inoue, *J Am Chem Soc* **1983**, *105*, 1304–1309 ; DOI : [10.1021/ja00343a038](https://doi.org/10.1021/ja00343a038).
- [119] G. H. Ouyang, Y. M. He, Y. Li, J. F. Xiang, Q. H. Fan, *Angew Chem Int Ed* **2015**, *54*, 4334–4337 ; DOI : [10.1002/anie.201411593](https://doi.org/10.1002/anie.201411593).
- [120] C. S. Slone, C. A. Mirkin, G. P. A. Yap, I. A. Guzei, A. L. Rheingold, *J Am Chem Soc* **1997**, *119*, 10743–10753 ; DOI : [10.1021/ja9723601](https://doi.org/10.1021/ja9723601).
- [121] A. M. Allgeier, C. A. Mirkin, *Angew Chem Int Ed* **1998**, *37*, 894–908 ; DOI : [10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19980420\)37:7<894::AID-ANIE894>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19980420)37:7<894::AID-ANIE894>3.0.CO;2-L).
- [122] M. L. H. Green, *J Organomet Chem* **1995**, *500*, 127–148 ; DOI : [10.1016/0022-328X\(95\)00508-N](https://doi.org/10.1016/0022-328X(95)00508-N).
- [123] I. M. Lorkovic, R. R. Duff, M. S. Wrighton, *J Am Chem Soc* **1995**, *117*, 3617–3618 ; DOI : [10.1021/ja00117a033](https://doi.org/10.1021/ja00117a033).
- [124] C. K. A. Gregson, V. C. Gibson, N. J. Long, E. L. Marshall, P. J. Oxford, A. J. P. White, *J Am Chem Soc* **2006**, *128*, 7410–7411 ; DOI : [10.1021/ja061398n](https://doi.org/10.1021/ja061398n).
- [125] A. Straube, P. Coburger, L. Dütsch, E. Hey-Hawkins, *Chem Sci* **2020**, *11*, 10657–10668 ; DOI : [10.1039/D0SC03604H](https://doi.org/10.1039/D0SC03604H).

BIBLIOGRAPHIE

- [126] S. Klenk, S. Rupf, L. Suntrup, M. van der Meer, B. Sarkar, *Organometallics* **2017**, *36*, 2026–2035 ; DOI : [10.1021/acs.organomet.7b00270](https://doi.org/10.1021/acs.organomet.7b00270).
- [127] M. Ruamps, S. Bastin, L. Rechignat, A. Sournia-Saquet, L. Vendier, N. Lugan, J.-M. Mouesca, D. A. Valyaev, V. Maurel, V. César, *Molecules* **2022**, *27*, 3776 ; DOI : [10.3390/molecules27123776](https://doi.org/10.3390/molecules27123776).
- [128] D. N. Lastovickova, H. Shao, G. Lu, P. Liu, C. W. Bielawski, *Chem Eur J* **2017**, *23*, 5994–6000 ; DOI : [10.1002/chem.201605738](https://doi.org/10.1002/chem.201605738).
- [129] C. Ruiz-Zambrana, M. Poyatos, E. Peris, *ACS Catal* **2022**, *12*, 4465–4472 ; DOI : [10.1021/acscatal.2c00613](https://doi.org/10.1021/acscatal.2c00613).
- [130] J. Choudhury, S. Semwal, *Synlett* **2018**, *29*, 141–147 ; DOI : [10.1055/S-0036-1591741](https://doi.org/10.1055/S-0036-1591741).
- [131] S. Semwal, J. Choudhury, *Angew Chem Int Ed* **2017**, *56*, 5556–5560 ; DOI : [10.1002/anie.201702142](https://doi.org/10.1002/anie.201702142).
- [132] S. Semwal, J. Choudhury, *ACS Catal* **2016**, *6*, 2424–2428 ; DOI : [10.1021/acscatal.6b00150](https://doi.org/10.1021/acscatal.6b00150).
- [133] B. M. Neilson, C. W. Bielawski, *Organometallics* **2013**, *32*, 3121–3128 ; DOI : [10.1021/om400348h](https://doi.org/10.1021/om400348h).
- [134] A. J. Teator, H. Shao, G. Lu, P. Liu, C. W. Bielawski, *Organometallics* **2017**, *36*, 490–497 ; DOI : [10.1021/acs.organomet.6b00913](https://doi.org/10.1021/acs.organomet.6b00913).
- [135] S. Gronert, J. R. Keeffe, R. A. More O’Ferrall, in *Contemporary Carbene Chemistry* (Eds.: R.A. Moss, M.P. Doyle), John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, NJ, **2013**, pp. 1–39.
- [136] D. M. Khramov, E. L. Rosen, J. A. V. Er, P. D. Vu, V. M. Lynch, C. W. Bielawski, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 6853–6862 ; DOI : [10.1016/J.TET.2008.04.030](https://doi.org/10.1016/J.TET.2008.04.030).
- [137] A. J. D. Magenau, N. C. Strandwitz, A. Gennaro, K. Matyjaszewski, *Science (1979)* **2011**, *332*, 81–84 ; DOI : [10.1126/science.1202357](https://doi.org/10.1126/science.1202357).
- [138] A. B. Biernesser, K. R. Delle Chiaie, J. B. Curley, J. A. Byers, *Angew Chem Int Ed* **2016**, *55*, 5251–5254 ; DOI : [10.1002/anie.201511793](https://doi.org/10.1002/anie.201511793).
- [139] M. Chen, S. Deng, Y. Gu, J. Lin, M. J. MacLeod, J. A. Johnson, *J Am Chem Soc* **2017**, *139*, 2257–2266 ; DOI : [10.1021/jacs.6b10345](https://doi.org/10.1021/jacs.6b10345).
- [140] M. Hartlieb, *Macromol Rapid Commun* **2022**, *43*, 2100514 ; DOI : [10.1002/marc.202100514](https://doi.org/10.1002/marc.202100514).
- [141] S. Li, G. Han, W. Zhang, *Polym Chem* **2020**, *11*, 1830–1844 ; DOI : [10.1039/D0PY00054J](https://doi.org/10.1039/D0PY00054J).
- [142] J. Phommalsack-Lovan, Y. Chu, C. Boyer, J. Xu, *ChemComm* **2018**, *54*, 6591–6606 ; DOI : [10.1039/C8CC02783H](https://doi.org/10.1039/C8CC02783H).

BIBLIOGRAPHIE

- [143] Y. Sohtome, S. Tanaka, K. Takada, T. Yamaguchi, K. Nagasawa, *Angew Chem Int Ed* **2010**, *49*, 9254–9257 ; DOI : [10.1002/anie.201005109](https://doi.org/10.1002/anie.201005109).
- [144] M. L. Campbell, *J Chem Educ* **1996**, *73*, 749–751 ; DOI : [10.1021/ed073p749](https://doi.org/10.1021/ed073p749).
- [145] M. J. Paterson, O. Christiansen, F. Jensen, P. R. Ogilby, *Photochem Photobiol* **2006**, *82*, 1136–1160 ; DOI : [10.1562/2006-03-17-IR-851](https://doi.org/10.1562/2006-03-17-IR-851).
- [146] D. I. Ford, *J Chem Educ* **1972**, *49*, 336–340 ; DOI : [10.1021/ed049p336](https://doi.org/10.1021/ed049p336).
- [147] Y. Ge, *J Chem Educ* **2018**, *95*, 1682–1683 ; DOI : [10.1021/acs.jchemed.8b00334](https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.8b00334).
- [148] G. Herzberg, *Molecular Spectra and Molecular Structure, Vols I–III*, Van Nostrand, Toronto, **1966**.
- [149] D. R. Kearns, *Chem Rev* **1971**, *71*, 395–427 ; DOI : [10.1021/cr60272a004](https://doi.org/10.1021/cr60272a004).
- [150] M. DeRosa, *Coord Chem Rev* **2002**, *233–234*, 351–371 ; DOI : [10.1016/S0010-8545\(02\)00034-6](https://doi.org/10.1016/S0010-8545(02)00034-6).
- [151] P. Klàn, J. Wirz, *Photochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2009**.
- [152] T. A. Corry, P. J. O'Malley, *J Phys Chem A* **2020**, *124*, 9771–9776 ; DOI : [10.1021/acs.jpca.0c07836](https://doi.org/10.1021/acs.jpca.0c07836).
- [153] G. Knizia, *J Chem Theory Comput* **2013**, *9*, 4834–4843 ; DOI : [10.1021/ct400687b](https://doi.org/10.1021/ct400687b).
- [154] A. Greer, *Acc Chem Res* **2006**, *39*, 797–804 ; DOI : [10.1021/ar050191g](https://doi.org/10.1021/ar050191g).
- [155] H. Kautsky, H. de Bruijn, *Sci Nat* **1931**, *19*, 1043–1043 ; DOI : [10.1007/BF01516190](https://doi.org/10.1007/BF01516190).
- [156] H. Kautsky, *Trans Faraday Soc* **1939**, *35*, 216–219 ; DOI : [10.1039/tf9393500216](https://doi.org/10.1039/tf9393500216).
- [157] A. U. Khan, M. Kasha, *J Chem Phys* **1963**, *39*, 2105–2106 ; DOI : [10.1063/1.1734588](https://doi.org/10.1063/1.1734588).
- [158] C. S. Foote, S. Wexler, *J Am Chem Soc* **1964**, *86*, 3879–3880 ; DOI : [10.1021/ja01072a060](https://doi.org/10.1021/ja01072a060).
- [159] C. S. Foote, S. Wexler, *J Am Chem Soc* **1964**, *86*, 3880–3881 ; DOI : [10.1021/ja01072a061](https://doi.org/10.1021/ja01072a061).
- [160] E. J. Corey, W. C. Taylor, *J Am Chem Soc* **1964**, *86*, 3881–3882 ; DOI : [10.1021/ja01072a062](https://doi.org/10.1021/ja01072a062).
- [161] C. Schweitzer, R. Schmidt, *Chem Rev* **2003**, *103*, 1685–1758 ; DOI : [10.1021/cr010371d](https://doi.org/10.1021/cr010371d).
- [162] W. Spiller, H. Kliesch, D. Wöhrle, S. Hackbarth, B. Röder, G. Schnurpfeil, *J Porphyr Phthalocyanines* **1998**, *02*, 145–158 ; DOI : [10.1002/\(SICI\)1099-1409\(199803/04\)2:2<145::AID-JPP60>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1409(199803/04)2:2<145::AID-JPP60>3.0.CO;2-2).
- [163] R. W. Redmond, J. N. Gamlin, *Photochem Photobiol* **1999**, *70*, 391–475 ; DOI : [10.1111/j.1751-1097.1999.tb08240.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1999.tb08240.x).

BIBLIOGRAPHIE

- [164] J. M. Fernandez, M. D. Bilgin, L. I. Grossweiner, *J Photochem Photobiol B* **1997**, *37*, 131–140 ; DOI : [10.1016/S1011-1344\(96\)07349-6](https://doi.org/10.1016/S1011-1344(96)07349-6).
- [165] V. Gottfried, D. Peled, J. W. Winkelman, S. Kimel, *Photochem Photobiol* **1988**, *48*, 157–163 ; DOI : [10.1111/j.1751-1097.1988.tb02801.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1988.tb02801.x).
- [166] A. A. Buglak, M. A. Filatov, M. A. Hussain, M. Sugimoto, *J Photochem Photobiol A* **2020**, *403*, 112833 ; DOI : [10.1016/j.jphotochem.2020.112833](https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2020.112833).
- [167] H.-G. Jeong, M.-S. Choi, *Isr J Chem* **2016**, *56*, 110–118 ; DOI : [10.1002/ijch.201500026](https://doi.org/10.1002/ijch.201500026).
- [168] K. Imato, K. Ohira, M. Yamaguchi, T. Enoki, Y. Ooyama, *Mater Chem Front* **2020**, *4*, 589–596 ; DOI : [10.1039/C9QM00685K](https://doi.org/10.1039/C9QM00685K).
- [169] D. Pinheiro, M. Pineiro, J. S. Seixas de Melo, *Photochem Photobiol Sci* **2022**, *21*, 645–658 ; DOI : [10.1007/s43630-021-00117-8](https://doi.org/10.1007/s43630-021-00117-8).
- [170] A. Blacha-Grzechnik, *Materials* **2021**, *14*, 1098 ; DOI : [10.3390/ma14051098](https://doi.org/10.3390/ma14051098).
- [171] D. Ashen-Garry, M. Selke, *Photochem Photobiol* **2014**, *90*, 257–274 ; DOI : [10.1111/php.12211](https://doi.org/10.1111/php.12211).
- [172] M. Wojtoniszak, D. Rogińska, B. Machaliński, M. Drozdziak, E. Mijowska, *Mater Res Bull* **2013**, *48*, 2636–2639 ; DOI : [10.1016/j.materresbull.2013.03.040](https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2013.03.040).
- [173] J. Kyriakopoulos, M. D. Tzirakis, G. D. Panagiotou, M. N. Alberti, K. S. Triantafyllidis, S. Giannakaki, K. Bourikas, C. Kordulis, M. Orfanopoulos, A. Lycourghiotis, *Appl Catal B* **2012**, *117–118*, 36–48 ; DOI : [10.1016/j.apcatb.2011.12.024](https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2011.12.024).
- [174] J. Hynek, M. K. Chahal, D. T. Payne, J. Labuta, J. P. Hill, *Coord Chem Rev* **2020**, *425*, 213541 ; DOI : [10.1016/j.ccr.2020.213541](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2020.213541).
- [175] B. P. George, A. Chota, P. Sarbadhikary, H. Abrahamse, *Front Chem* **2022**, *10*, 964674 ; DOI : [10.3389/fchem.2022.964674](https://doi.org/10.3389/fchem.2022.964674).
- [176] R. W. Murray, M. L. Kaplan, *J Am Chem Soc* **1969**, *91*, 5358–5364 ; DOI : [10.1021/ja01047a027](https://doi.org/10.1021/ja01047a027).
- [177] F. E. Stary, D. E. Emge, R. W. Murray, *J Am Chem Soc* **1976**, *98*, 1880–1884 ; DOI : [10.1021/ja00423a039](https://doi.org/10.1021/ja00423a039).
- [178] J. Cerkovnik, T. Tuttle, E. Kraka, N. Lendero, B. Plesničar, D. Cremer, *J Am Chem Soc* **2006**, *128*, 4090–4100 ; DOI : [10.1021/ja058065v](https://doi.org/10.1021/ja058065v).
- [179] H. H. Wasserman, J. R. Scheffer, *J Am Chem Soc* **1967**, *89*, 3073–3075 ; DOI : [10.1021/ja00988a064](https://doi.org/10.1021/ja00988a064).
- [180] N. J. Turro, M. F. Chow, *J Am Chem Soc* **1981**, *103*, 7218–7224 ; DOI : [10.1021/ja00414a029](https://doi.org/10.1021/ja00414a029).
- [181] W. Fudickar, T. Linker, *Chem Eur J* **2011**, *17*, 13661–13664 ; DOI : [10.1002/chem.201102230](https://doi.org/10.1002/chem.201102230).

BIBLIOGRAPHIE

- [182] H. H. Wasserman, D. L. Larsen, *J Chem Soc, Chem Commun* **1972**, 253 ; DOI : [10.1039/c39720000253](https://doi.org/10.1039/c39720000253).
- [183] C. Pierlot, J. Poprawski, J. Marko, J.-M. Aubry, *Tetrahedron Lett* **2000**, *41*, 5063–5067 ; DOI : [10.1016/S0040-4039\(00\)00793-0](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)00793-0).
- [184] H. H. Wasserman, K. B. Wiberg, D. L. Larsen, J. Parr, *J Org Chem* **2005**, *70*, 105–109 ; DOI : [10.1021/jo040228v](https://doi.org/10.1021/jo040228v).
- [185] P. di Mascio, H. Sies, *J Am Chem Soc* **1989**, *111*, 2909–2914 ; DOI : [10.1021/ja00190a027](https://doi.org/10.1021/ja00190a027).
- [186] C. Pierlot, S. Hajjam, C. Barthélémy, J.-M. Aubry, *J Photochem Photobiol B* **1996**, *36*, 31–39 ; DOI : [10.1016/S1011-1344\(96\)07324-1](https://doi.org/10.1016/S1011-1344(96)07324-1).
- [187] C. Pierlot, J.-M. Aubry, K. Briviba, H. Sies, P. di Mascio, *Methods Enzymol.* **2000**, *319*, 3–20 ; DOI : [10.1016/S0076-6879\(00\)19003-2](https://doi.org/10.1016/S0076-6879(00)19003-2).
- [188] H. H. Seliger, *Anal Biochem* **1960**, *1*, 60–65 ; DOI : [10.1016/0003-2697\(60\)90019-1](https://doi.org/10.1016/0003-2697(60)90019-1).
- [189] C. S. Foote, S. Wexler, W. Ando, R. Higgins, *J Am Chem Soc* **1968**, *90*, 975–981 ; DOI : [10.1021/ja01006a023](https://doi.org/10.1021/ja01006a023).
- [190] D. F. Evans, M. W. Upton, *J Chem Soc, Dalton Trans* **1985**, 1141 ; DOI : [10.1039/dt9850001141](https://doi.org/10.1039/dt9850001141).
- [191] M. Catir, H. Kilic, V. Nardello-Rataj, J.-M. Aubry, C. Kazaz, *J Org Chem* **2009**, *74*, 4560–4564 ; DOI : [10.1021/jo9007496](https://doi.org/10.1021/jo9007496).
- [192] M. Catir, H. Kilic, *Synlett* **2003**, 1180–1182 ; DOI : [10.1055/s-2003-39889](https://doi.org/10.1055/s-2003-39889).
- [193] H.-J. Shen, Z.-N. Hu, C. Zhang, *J Org Chem* **2022**, *87*, 3885–3894 ; DOI : [10.1021/acs.joc.1c00596](https://doi.org/10.1021/acs.joc.1c00596).
- [194] K. Boehme, H. D. Brauer, *Inorg Chem* **1992**, *31*, 3468–3471 ; DOI : [10.1021/ic00042a024](https://doi.org/10.1021/ic00042a024).
- [195] M. Collinet-Fressancourt, N. Azaroual, J.-M. Aubry, V. Nardello-Rataj, *Tetrahedron Lett* **2010**, *51*, 6531–6534 ; DOI : [10.1016/j.tetlet.2010.10.022](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2010.10.022).
- [196] J. Wahlen, D. E. de Vos, M. H. Groothaert, V. Nardello, J.-M. Aubry, P. L. Alsters, P. A. Jacobs, *J Am Chem Soc* **2005**, *127*, 17166–17167 ; DOI : [10.1021/ja0547026](https://doi.org/10.1021/ja0547026).
- [197] J. M. Aubry, *J Am Chem Soc* **1985**, *107*, 5844–5849 ; DOI : [10.1021/ja00307a002](https://doi.org/10.1021/ja00307a002).
- [198] V. Nardello, J. Barbillat, J. Marko, P. T. Witte, P. L. Alsters, J.-M. Aubry, *Chem Eur J* **2003**, *9*, 435–441 ; DOI : [10.1002/chem.200390045](https://doi.org/10.1002/chem.200390045).
- [199] W. C. Danen, R. L. Arudi, *J Am Chem Soc* **1978**, *100*, 3944–3945 ; DOI : [10.1021/ja00480a056](https://doi.org/10.1021/ja00480a056).

BIBLIOGRAPHIE

- [200] L. A. MacManus-Spencer, B. L. Edhlund, K. McNeill, *J Org Chem* **2006**, *71*, 796–799 ; DOI : [10.1021/jo051736n](https://doi.org/10.1021/jo051736n).
- [201] P. Pöchlauer, J.-M. Aubry, V. Nardello, H. Falk, M. Emsenhuber, *Monatsh Chem* **2003**, *134*, 387–391 ; DOI : [10.1007/s00706-002-0539-y](https://doi.org/10.1007/s00706-002-0539-y).
- [202] F. Muñoz, E. Mvula, S. E. Braslavsky, C. von Sonntag, *J Chem Soc, Perkin Trans II* **2001**, 1109–1116 ; DOI : [10.1039/b101230o](https://doi.org/10.1039/b101230o).
- [203] J. R. Kanofsky, P. Sima, *J Biol Chem* **1991**, *266*, 9039–9042 ; DOI : [10.1016/S0021-9258\(18\)31548-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)31548-5).
- [204] H. H. Wasserman, J. U. Yoo, R. W. DeSimone, *J Am Chem Soc* **1995**, *117*, 9772–9773 ; DOI : [10.1021/ja00143a027](https://doi.org/10.1021/ja00143a027).
- [205] W. Adam, Y. Y. Chan, D. Cremer, J. Gauss, D. Scheutzow, M. Schindler, *J Org Chem* **1987**, *52*, 2800–2803 ; DOI : [10.1021/jo00389a029](https://doi.org/10.1021/jo00389a029).
- [206] M. Ferrer, F. Sánchez-Baeza, A. Messeguer, W. Adam, D. Golsch, F. Görth, W. Kiefer, V. Nagel, *Eur J Org Chem* **1998**, *1998*, 2527–2532 ; DOI : [10.1002/\(SICI\)1099-0690\(199811\)1998:11<2527::AID-EJOC2527>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0690(199811)1998:11<2527::AID-EJOC2527>3.0.CO;2-4).
- [207] W. Adam, D. v. Kazakov, V. P. Kazakov, W. Kiefer, R. R. Latypova, S. Schlücker, *Photochem Photobiol Sci* **2004**, *3*, 182–188 ; DOI : [10.1039/B311009P](https://doi.org/10.1039/B311009P).
- [208] M. Yu. Ovchinnikov, S. L. Khursan, D. v. Kazakov, *Russ Chem Bull* **2011**, *60*, 28–35 ; DOI : [10.1007/s11172-011-0004-3](https://doi.org/10.1007/s11172-011-0004-3).
- [209] A. Lange, H.-D. Brauer, *J Chem Soc, Perkin Trans II* **1996**, 805 ; DOI : [10.1039/p29960000805](https://doi.org/10.1039/p29960000805).
- [210] S. Miyamoto, G. R. Martinez, M. H. G. Medeiros, P. di Mascio, *J Photochem Photobiol B* **2014**, *139*, 24–33 ; DOI : [10.1016/j.jphotobiol.2014.03.028](https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2014.03.028).
- [211] J. Massari, R. Tokikawa, D. B. Medinas, J. P. F. Angeli, P. di Mascio, N. A. Assunção, E. J. H. Bechara, *J Am Chem Soc* **2011**, *133*, 20761–20768 ; DOI : [10.1021/ja2051414](https://doi.org/10.1021/ja2051414).
- [212] A. A. Ghogare, A. Greer, *Chem Rev* **2016**, *116*, 9994–10034 ; DOI : [10.1021/acs.chemrev.5b00726](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00726).
- [213] J. Al-Nu'airat, I. Oluwoye, N. Zeinali, M. Altarawneh, B. Z. Dlugogorski, *Chem Rec* **2021**, *21*, 315–342 ; DOI : [10.1002/tcr.202000143](https://doi.org/10.1002/tcr.202000143).
- [214] E. L. Clennan, A. Pace, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6665–6691 ; DOI : [10.1016/j.tet.2005.04.017](https://doi.org/10.1016/j.tet.2005.04.017).
- [215] I. Margaros, T. Montagnon, M. Tofi, E. Pavlakos, G. Vassilikogiannakis, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5308–5317 ; DOI : [10.1016/j.tet.2006.01.110](https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.01.110).

BIBLIOGRAPHIE

- [216] W. Adam, M. Prein, *Acc Chem Res* **1996**, *29*, 275–283 ; DOI : [10.1021/ar950164y](https://doi.org/10.1021/ar950164y).
- [217] E. L. Clennan, *Photochem Photobiol* **2022** ; DOI : [10.1111/php.13674](https://doi.org/10.1111/php.13674).
- [218] M. D. Tzirakis, M. N. Alberti, *Arkivoc* **2015**, *2015*, 83–100 ; DOI : [10.3998/ark.5550190.0016.307](https://doi.org/10.3998/ark.5550190.0016.307).
- [219] J.-M. Aubry, B. Mandard-Cazin, M. Rougee, R. v. Bensasson, *J Am Chem Soc* **1995**, *117*, 9159–9164 ; DOI : [10.1021/ja00141a006](https://doi.org/10.1021/ja00141a006).
- [220] A. G. Griesbeck, M. Fiege, M. S. Gudipati, R. Wagner, *Eur J Org Chem* **1998**, *1998*, 2833–2838 ; DOI : [10.1002/\(SICI\)1099-0690\(199812\)1998:12<2833::AID-EJOC2833>3.0.CO;2-6](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0690(199812)1998:12<2833::AID-EJOC2833>3.0.CO;2-6).
- [221] M. Iesce, F. Cermola, F. Temussi, *Curr Org Chem* **2005**, *9*, 109–139 ; DOI : [10.2174/1385272053369222](https://doi.org/10.2174/1385272053369222).
- [222] G. Vassilikogiannakis, I. Margaros, T. Montagnon, M. Stratakis, *Chem Eur J* **2005**, *11*, 5899–5907 ; DOI : [10.1002/chem.200401311](https://doi.org/10.1002/chem.200401311).
- [223] C. Wiegand, E. Herdtweck, T. Bach, *ChemComm* **2012**, *48*, 10195 ; DOI : [10.1039/c2cc35621j](https://doi.org/10.1039/c2cc35621j).
- [224] A. M. Braun, H. Dahn, E. Gassmann, I. Gerothanassis, L. Jakob, J. Kateva, C. G. Martinez, E. Oliveros, *Photochem Photobiol* **1999**, *70*, 868–874 ; DOI : [10.1111/j.1751-1097.1999.tb08295.x](https://doi.org/10.1111/j.1751-1097.1999.tb08295.x).
- [225] V. Brega, Y. Yan, S. W. Thomas, *Org Biomol Chem* **2020**, *18*, 9191–9209 ; DOI : [10.1039/D0OB01744B](https://doi.org/10.1039/D0OB01744B).
- [226] G. P. Moss, P. A. S. Smith, D. Tavernier, *Pure Appl Chem* **1995**, *67*, 1307–1375 ; DOI : [10.1351/pac199567081307](https://doi.org/10.1351/pac199567081307).
- [227] W. Fudickar, A. Fery, T. Linker, *J Am Chem Soc* **2005**, *127*, 9386–9387 ; DOI : [10.1021/ja0517015](https://doi.org/10.1021/ja0517015).
- [228] P. D. Bartlett, A. P. Schaap, *J Am Chem Soc* **1970**, *92*, 3223–3225 ; DOI : [10.1021/ja00713a072](https://doi.org/10.1021/ja00713a072).
- [229] E. L. Clennan, W. Simmons, C. W. Almgren, *J Am Chem Soc* **1981**, *103*, 2098–2099 ; DOI : [10.1021/ja00398a041](https://doi.org/10.1021/ja00398a041).
- [230] W. Adam, S. G. Bosio, N. J. Turro, *J Am Chem Soc* **2002**, *124*, 8814–8815 ; DOI : [10.1021/ja026815k](https://doi.org/10.1021/ja026815k).
- [231] E. L. Clennan, *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9151–9179 ; DOI : [10.1016/S0040-4020\(00\)00794-8](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(00)00794-8).
- [232] M. N. Alberti, M. Orfanopoulos, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10660–10675 ; DOI : [10.1016/j.tet.2006.07.106](https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.07.106).
- [233] K. L. Stensaas, J. A. Payne, A. N. Ivancic, A. Bajaj, *Tetrahedron Lett* **2002**, *43*, 25–27 ; DOI : [10.1016/S0040-4039\(01\)02066-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)02066-4).

BIBLIOGRAPHIE

- [234] A. Krief, F. Lonez, *Tetrahedron Lett* **2002**, *43*, 6255–6257 ; DOI : [10.1016/S0040-4039\(02\)01246-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)01246-7).
- [235] D. Zhang, B. Ye, D. G. Ho, R. Gao, M. Selke, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 10729–10733 ; DOI : [10.1016/j.tet.2006.07.112](https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.07.112).
- [236] O. Turque, A. Greer, O. R. Wauchope, *Org Biomol Chem* **2020**, *18*, 9181–9190 ; DOI : [10.1039/D0OB01993C](https://doi.org/10.1039/D0OB01993C).
- [237] L. Burchill, J. H. George, *J Org Chem* **2020**, *85*, 2260–2265 ; DOI : [10.1021/acs.joc.9b02968](https://doi.org/10.1021/acs.joc.9b02968).
- [238] M. Zhang, H. Lan, N. Li, Q. Zhong, H. Zhu, C. Liu, H. Zhao, *J Org Chem* **2020**, *85*, 8279–8286 ; DOI : [10.1021/acs.joc.0c00963](https://doi.org/10.1021/acs.joc.0c00963).
- [239] M. Triantafyllakis, K. Sfakianaki, D. Kalaitzakis, G. Vassilikogiannakis, *Org Lett* **2018**, *20*, 3631–3634 ; DOI : [10.1021/acs.orglett.8b01404](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.8b01404).
- [240] Y. You, W. Nam, *Chem Sci* **2014**, *5*, 4123–4135 ; DOI : [10.1039/C4SC01637H](https://doi.org/10.1039/C4SC01637H).
- [241] H. Wu, Q. Song, G. Ran, X. Lu, B. Xu, *Trends Anal Chem* **2011**, *30*, 133–141 ; DOI : [10.1016/j.trac.2010.08.009](https://doi.org/10.1016/j.trac.2010.08.009).
- [242] S. Thomas, E. Altinok, J. Zhang, *Synlett* **2015**, *27*, 355–368 ; DOI : [10.1055/s-0035-1560725](https://doi.org/10.1055/s-0035-1560725).
- [243] N. Umezawa, K. Tanaka, Y. Urano, K. Kikuchi, T. Higuchi, T. Nagano, *Angew Chem Int Ed* **1999**, *38*, 2899–2901 ; DOI : [10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19991004\)38:19<2899::AID-ANIE2899>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19991004)38:19<2899::AID-ANIE2899>3.0.CO;2-M).
- [244] S. Kim, T. Tachikawa, M. Fujitsuka, T. Majima, *J Am Chem Soc* **2014**, *136*, 11707–11715 ; DOI : [10.1021/ja504279r](https://doi.org/10.1021/ja504279r).
- [245] F. Castañeda, A. L. Zanocco, M. Meléndrez, G. Günther, E. Lemp, *J Photochem Photobiol A* **2004**, *168*, 175–183 ; DOI : [10.1016/j.jphotochem.2004.05.020](https://doi.org/10.1016/j.jphotochem.2004.05.020).
- [246] T. Entradas, S. Waldron, M. Volk, *J Photochem Photobiol B* **2020**, *204*, 111787 ; DOI : [10.1016/j.jphotobiol.2020.111787](https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2020.111787).
- [247] Y. Liang, J. Wang, H. Zhang, P. Yin, T. Li, Q. Li, Q. Li, Y. Liu, H.-B. Liu, *Sens Actuators B Chem* **2022**, *369*, 132346 ; DOI : [10.1016/j.snb.2022.132346](https://doi.org/10.1016/j.snb.2022.132346).
- [248] R. Ruiz-González, R. Bresolí-Obach, Ò. Gulías, M. Agut, H. Savoie, R. W. Boyle, S. Nonell, F. Giuntini, *Angew Chem Int Ed* **2017**, *56*, 2885–2888 ; DOI : [10.1002/anie.201609050](https://doi.org/10.1002/anie.201609050).
- [249] J. Ping, J. Qin, C. Zhou, L. Guo, B. Liu, Z. Chen, Z. Geng, H. Peng, *ChemNanoMat* **2020**, *6*, 232–238 ; DOI : [10.1002/cnma.201900571](https://doi.org/10.1002/cnma.201900571).

BIBLIOGRAPHIE

- [250] C. Bloyet, F. Sciortino, Y. Matsushita, P. A. Karr, A. Liyanage, W. Jevasuwan, N. Fukata, S. Maji, J. Hynek, F. D'Souza, L. K. Shrestha, K. Ariga, T. Yamazaki, N. Shirahata, J. P. Hill, D. T. Payne, *J Am Chem Soc* **2022**, *144*, 10830–10843 ; DOI : [10.1021/jacs.2c02596](https://doi.org/10.1021/jacs.2c02596).
- [251] B. Song, G. Wang, J. Yuan, *ChemComm* **2005**, 3553–3555 ; DOI : [10.1039/b503980k](https://doi.org/10.1039/b503980k).
- [252] B. Song, G. Wang, M. Tan, J. Yuan, *J Am Chem Soc* **2006**, *128*, 13442–13450 ; DOI : [10.1021/ja062990f](https://doi.org/10.1021/ja062990f).
- [253] N. Hananya, O. Green, R. Blau, R. Satchi-Fainaro, D. Shabat, *Angew Chem Int Ed* **2017**, *56*, 11793–11796 ; DOI : [10.1002/anie.201705803](https://doi.org/10.1002/anie.201705803).
- [254] L. A. MacManus-Spencer, K. McNeill, *J Am Chem Soc* **2005**, *127*, 8954–8955 ; DOI : [10.1021/ja052045b](https://doi.org/10.1021/ja052045b).
- [255] S. Kwiatkowski, B. Knap, D. Przystupski, J. Saczko, E. Kędzierska, K. Knap-Czop, J. Kotlińska, O. Michel, K. Kotowski, J. Kulbacka, *Biomed Pharmacother* **2018**, *106*, 1098–1107 ; DOI : [10.1016/j.biopha.2018.07.049](https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.07.049).
- [256] P. R. Ogilby, *Chem Soc Rev* **2010**, *39*, 3181–3209 ; DOI : [10.1039/b926014p](https://doi.org/10.1039/b926014p).
- [257] N. Mehraban, H. Freeman, *Materials* **2015**, *8*, 4421–4456 ; DOI : [10.3390/ma8074421](https://doi.org/10.3390/ma8074421).
- [258] M. Lan, S. Zhao, W. Liu, C. Lee, W. Zhang, P. Wang, *Adv Healthc Mater* **2019**, *8*, 1900132 ; DOI : [10.1002/adhm.201900132](https://doi.org/10.1002/adhm.201900132).
- [259] Y. You, *Org Biomol Chem* **2018**, *16*, 4044–4060 ; DOI : [10.1039/C8OB00504D](https://doi.org/10.1039/C8OB00504D).
- [260] M. A. Filatov, M. O. Senge, *Mol Syst Des Eng* **2016**, *1*, 258–272 ; DOI : [10.1039/C6ME00042H](https://doi.org/10.1039/C6ME00042H).
- [261] D. M. Wagnerová, K. Lang, *Coord Chem Rev* **2011**, *255*, 2904–2911 ; DOI : [10.1016/j.ccr.2011.06.017](https://doi.org/10.1016/j.ccr.2011.06.017).
- [262] M. Imran, M. S. Chen, *Org Lett* **2022**, *24*, 1947–1952 ; DOI : [10.1021/acs.orglett.2c00340](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c00340).
- [263] J. M. Aubry, C. Pierlot, J. Rigaudy, R. Schmidt, *Acc Chem Res* **2003**, *36*, 668–675 ; DOI : [10.1021/ar010086g](https://doi.org/10.1021/ar010086g).
- [264] W. Fudickar, T. Linker, *Angew Chem Int Ed* **2018**, *57*, 12971–12975 ; DOI : [10.1002/anie.201806881](https://doi.org/10.1002/anie.201806881).
- [265] M. Imran, M. S. Chen, *Org Lett* **2022**, *24*, 1947–1952 ; DOI : [10.1021/acs.orglett.2c00340](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.2c00340).
- [266] D. Zehm, W. Fudickar, M. Hans, U. Schilde, A. Kelling, T. Linker, *Chem Eur J* **2008**, *14*, 11429–11441 ; DOI : [10.1002/chem.200801355](https://doi.org/10.1002/chem.200801355).
- [267] C. Mongin, A. M. Ardoy, R. Méreau, D. M. Bassani, B. Bibal, *Chem Sci* **2020**, *11*, 1478–1484 ; DOI : [10.1039/C9SC05354A](https://doi.org/10.1039/C9SC05354A).

BIBLIOGRAPHIE

- [268] W. Fudickar, T. Linker, *J Am Chem Soc* **2012**, *134*, 15071–15082 ; DOI : [10.1021/ja306056x](https://doi.org/10.1021/ja306056x).
- [269] Devens. Gust, Kurt. Mislow, *J Am Chem Soc* **1973**, *95*, 1535–1547 ; DOI : [10.1021/ja00786a031](https://doi.org/10.1021/ja00786a031).
- [270] D. Faye. Duxbury, *Chem Rev* **1993**, *93*, 381–433 ; DOI : [10.1021/cr00017a018](https://doi.org/10.1021/cr00017a018).
- [271] M. Ishikawa, J. Y. Ye, Y. Maruyama, H. Nakatsuka, *J Phys Chem A* **1999**, *103*, 4319–4331 ; DOI : [10.1021/jp984650p](https://doi.org/10.1021/jp984650p).
- [272] L. M. Lewis, G. L. Indig, *Dyes Pigm* **2000**, *46*, 145–154 ; DOI : [10.1016/S0143-7208\(00\)00049-8](https://doi.org/10.1016/S0143-7208(00)00049-8).
- [273] J. v. McCullagh, K. A. Daggett, *J Chem Educ* **2007**, *84*, 1799–1802 ; DOI : [10.1021/ed084p1799](https://doi.org/10.1021/ed084p1799).
- [274] J. Mon, M. Flury, J. B. Harsh, *J Hydrol (Amst)* **2006**, *316*, 84–97 ; DOI : [10.1016/j.jhydrol.2005.04.027](https://doi.org/10.1016/j.jhydrol.2005.04.027).
- [275] S. Takeda, H. Yamada, T. Mutai, I. Yoshikawa, H. Houjou, *Dyes Pigm* **2015**, *121*, 372–378 ; DOI : [10.1016/j.dyepig.2015.05.038](https://doi.org/10.1016/j.dyepig.2015.05.038).
- [276] K. Chulvi, A. Costero, L. Ochando, S. Gil, J.-L. Vivancos, P. Gaviña, *Molecules* **2015**, *20*, 20688–20698 ; DOI : [10.3390/molecules201119724](https://doi.org/10.3390/molecules201119724).
- [277] S. Lovell, B. J. Marquardt, B. Kahr, *J Chem Soc, Perkin Trans II* **1999**, 2241–2247 ; DOI : [10.1039/a904367e](https://doi.org/10.1039/a904367e).
- [278] J. P. Bacci, A. M. Kearney, D. L. van Vranken, *J Org Chem* **2005**, *70*, 9051–9053 ; DOI : [10.1021/jo051243i](https://doi.org/10.1021/jo051243i).
- [279] F.-L. Sun, M. Zeng, Q. Gu, S.-L. You, *Chem Eur J* **2009**, *15*, 8709–8712 ; DOI : [10.1002/chem.200901369](https://doi.org/10.1002/chem.200901369).
- [280] R. Palchadhuri, V. Nesterenko, P. J. Hergenrother, *J Am Chem Soc* **2008**, *130*, 10274–10281 ; DOI : [10.1021/ja8020999](https://doi.org/10.1021/ja8020999).
- [281] R. S. Dothager, K. S. Putt, B. J. Allen, B. J. Leslie, V. Nesterenko, P. J. Hergenrother, *J Am Chem Soc* **2005**, *127*, 8686–8696 ; DOI : [10.1021/ja042913p](https://doi.org/10.1021/ja042913p).
- [282] Shagufta, A. K. Srivastava, R. Sharma, R. Mishra, A. K. Balapure, P. S. R. Murthy, G. Panda, *Bioorg Med Chem* **2006**, *14*, 1497–1505 ; DOI : [10.1016/j.bmc.2005.10.002](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.10.002).
- [283] P. M. Wood, L. W. L. Woo, J.-R. Labrosse, M. N. Trusselle, S. Abbate, G. Longhi, E. Castiglioni, F. Lebon, A. Purohit, M. J. Reed, B. V. L. Potter, *J Med Chem* **2008**, *51*, 4226–4238 ; DOI : [10.1021/jm800168s](https://doi.org/10.1021/jm800168s).

BIBLIOGRAPHIE

- [284] R. Kshatriya, V. P. Jejurkar, S. Saha, *Eur J Org Chem* **2019**, 2019, 3818–3841 ; DOI : [10.1002/ejoc.201900465](https://doi.org/10.1002/ejoc.201900465).
- [285] S. Mondal, G. Panda, *RSC Adv* **2014**, 4, 28317–28358 ; DOI : [10.1039/C4RA01341G](https://doi.org/10.1039/C4RA01341G).
- [286] J. Zhang, A. Bellomo, A. D. Creamer, S. D. Dreher, P. J. Walsh, *J Am Chem Soc* **2012**, 134, 13765–13772 ; DOI : [10.1021/ja3047816](https://doi.org/10.1021/ja3047816).
- [287] P. Arde, R. V. Anand, *RSC Adv* **2016**, 6, 77111–77115 ; DOI : [10.1039/C6RA11116E](https://doi.org/10.1039/C6RA11116E).
- [288] H. Liao, A. Chatupheeraphat, C. Hsiao, I. Atodiresei, M. Rueping, *Angew Chem Int Ed* **2015**, 54, 15540–15544 ; DOI : [10.1002/anie.201505981](https://doi.org/10.1002/anie.201505981).
- [289] J.-Y. Yu, R. Kuwano, *Org Lett* **2008**, 10, 973–976 ; DOI : [10.1021/ol800078j](https://doi.org/10.1021/ol800078j).
- [290] B. L. H. Taylor, M. R. Harris, E. R. Jarvo, *Angew Chem Int Ed* **2012**, 51, 7790–7793 ; DOI : [10.1002/anie.201202527](https://doi.org/10.1002/anie.201202527).
- [291] G. K. S. Prakash, C. Panja, A. Shakhmin, E. Shah, T. Mathew, G. A. Olah, *J Org Chem* **2009**, 74, 8659–8668 ; DOI : [10.1021/jo901668j](https://doi.org/10.1021/jo901668j).
- [292] J. Jaratjaroonphong, S. Sathalalai, P. Techasauvapak, V. Reutrakul, *Tetrahedron Lett* **2009**, 50, 6012–6015 ; DOI : [10.1016/j.tetlet.2009.08.036](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2009.08.036).
- [293] C. Liu, M. Li, *Chin J Chem* **2013**, 31, 1274–1278 ; DOI : [10.1002/cjoc.201300522](https://doi.org/10.1002/cjoc.201300522).
- [294] R. Ostaszewski, *Tetrahedron* **1998**, 54, 6897–6902 ; DOI : [10.1016/S0040-4020\(98\)00370-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(98)00370-6).
- [295] A. Müller, M. Raltschewa, M. Papp, *Ber Dtsch Chem Ges* **1942**, 75, 692–703 ; DOI : [10.1002/cber.19420750612](https://doi.org/10.1002/cber.19420750612).
- [296] R. Goossens, M. Smet, W. Dehaen, *Tetrahedron Lett* **2002**, 43, 6605–6608 ; DOI : [10.1016/S0040-4039\(02\)01462-4](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)01462-4).
- [297] T. Brotin, V. Roy, J. P. Dutasta, *J Org Chem* **2005**, 70, 6187–6195 ; DOI : [10.1021/jo050495g](https://doi.org/10.1021/jo050495g).
- [298] S. Genovese, F. Epifano, C. Pelucchini, M. Curini, *Eur J Org Chem* **2009**, 2009, 1132–1135 ; DOI : [10.1002/ejoc.200801115](https://doi.org/10.1002/ejoc.200801115).
- [299] F. Eckert, I. Leito, I. Kaljurand, A. Kütt, A. Klamt, M. Diedenhofen, *J Comput Chem* **2009**, 30, 799–810 ; DOI : [10.1002/jcc.21103](https://doi.org/10.1002/jcc.21103).
- [300] A. Kütt, I. Leito, I. Kaljurand, L. Sooväli, V. M. Vlasov, L. M. Yagupolskii, I. A. Koppel, *J Org Chem* **2006**, 71, 2829–2838 ; DOI : [10.1021/jo060031y](https://doi.org/10.1021/jo060031y).
- [301] D. Himmel, S. K. Goll, I. Leito, I. Krossing, *Angew Chem Int Ed* **2010**, 49, 6885–6888 ; DOI : [10.1002/anie.201000252](https://doi.org/10.1002/anie.201000252).

BIBLIOGRAPHIE

- [302] E. Paenurk, K. Kaupmees, D. Himmel, A. Kütt, I. Kaljurand, I. A. Koppel, I. Krossing, I. Leito, *Chem Sci* **2017**, *8*, 6964–6973 ; DOI : [10.1039/c7sc01424d](https://doi.org/10.1039/c7sc01424d).
- [303] A. Kütt, T. Rodima, J. Saame, E. Raamat, V. Mäemets, I. Kaljurand, I. A. Koppel, R. Y. Garlyauskayte, Y. L. Yagupolskii, L. M. Yagupolskii, E. Bernhardt, H. Willner, I. Leito, *J Org Chem* **2011**, *76*, 391–395 ; DOI : [10.1021/jo101409p](https://doi.org/10.1021/jo101409p).
- [304] A. Kütt, S. Selberg, I. Kaljurand, S. Tshepelevitsh, A. Heering, A. Darnell, K. Kaupmees, M. Piirsalu, I. Leito, *Tetrahedron Lett* **2018**, *59*, 3738–3748 ; DOI : [10.1016/j.tetlet.2018.08.054](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2018.08.054).
- [305] I. Kaljurand, A. Kütt, L. Sooväli, T. Rodima, V. Mäemets, I. Leito, I. A. Koppel, *J Org Chem* **2005**, *70*, 1019–1028 ; DOI : [10.1021/jo048252w](https://doi.org/10.1021/jo048252w).
- [306] F. Ding, J. M. Smith, H. Wang, *J Org Chem* **2009**, *74*, 2679–2691 ; DOI : [10.1021/jo802641r](https://doi.org/10.1021/jo802641r).
- [307] D. A. Klumpp, Y. Zhang, P. J. Kindelin, S. Lau, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5915–5921 ; DOI : [10.1016/j.tet.2006.04.022](https://doi.org/10.1016/j.tet.2006.04.022).
- [308] S. K. Bankar, R. P. Shirke, S. S. V. Ramasastry, *Adv Synth Catal* **2015**, *357*, 3284–3296 ; DOI : [10.1002/adsc.201500505](https://doi.org/10.1002/adsc.201500505).
- [309] B. M. Babu, P. B. Thakur, N. Nageswara Rao, G. Santosh Kumar, H. M. Meshram, *Tetrahedron Lett* **2014**, *55*, 1868–1872 ; DOI : [10.1016/j.tetlet.2014.01.107](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2014.01.107).
- [310] T. Tsuchimoto, K. Tobita, T. Hiyama, S. I. Fukuzawa, *J Org Chem* **1997**, *62*, 6997–7005 ; DOI : [10.1021/jo970599u](https://doi.org/10.1021/jo970599u).
- [311] S. Kobayashi, *Eur J Org Chem* **1999**, *1999*, 15–27 ; DOI : [10.1002/\(SICI\)1099-0690\(199901\)1999:1<15::AID-EJOC15>3.0.CO;2-B](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-0690(199901)1999:1<15::AID-EJOC15>3.0.CO;2-B).
- [312] S. Kobayashi, I. Hachiya, H. Ishitano, M. Araki, *Synlett* **1993**, *7*, 472 ; DOI : [10.1055/s-1993-22495](https://doi.org/10.1055/s-1993-22495).
- [313] K. Mohammadiannejad-Abbasabadi, I. Mohammadpoor-Baltork, S. Tangestaninejad, M. Moghadam, V. Mirkhani, R. Kia, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 1433–1439 ; DOI : [10.1016/j.tet.2016.01.041](https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.01.041).
- [314] A. Vogel, B. S. Furniss, A. J. Hannaford, P. W. G. Smith, A. R. Tatchell, *Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry*, Essex, **1989**.
- [315] N. G. Khaligh, M. R. Johan, J. J. Ching, *Aust J Chem* **2018**, *71*, 186–189 ; DOI : [10.1071/CH17590](https://doi.org/10.1071/CH17590).
- [316] F. Lassagne, F. Chevallier, F. Mongin, *Synth Commun* **2014**, *44*, 141–149 ; DOI : [10.1080/00397911.2013.795596](https://doi.org/10.1080/00397911.2013.795596).

BIBLIOGRAPHIE

- [317] F. Mohamadpour, M. T. Maghsoodlou, R. Heydari, M. Lashkari, *J Iran Chem Soc* **2016**, *13*, 1549–1560 ; DOI : [10.1007/s13738-016-0871-5](https://doi.org/10.1007/s13738-016-0871-5).
- [318] M. Kodomari, M. Nagamatsu, M. Akaike, T. Aoyama, *Tetrahedron Lett* **2008**, *49*, 2537–2540 ; DOI : [10.1016/j.tetlet.2008.02.117](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2008.02.117).
- [319] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, *Beilstein J Org Chem* **2010**, *6* ; DOI : [10.3762/bjoc.6.6](https://doi.org/10.3762/bjoc.6.6).
- [320] E. Emer, R. Sinisi, M. G. Capdevila, D. Petruzzello, F. de Vincentiis, P. G. Cozzi, *Eur J Org Chem* **2011**, *2011*, 647–666 ; DOI : [10.1002/ejoc.201001474](https://doi.org/10.1002/ejoc.201001474).
- [321] M. Neuenschwander, P. Bigler, K. Christen, R. Iseli, R. Kyburz, H. Mühle, *Helv Chim Acta* **1978**, *61*, 2047–2058 ; DOI : [10.1002/hlca.19780610612](https://doi.org/10.1002/hlca.19780610612).
- [322] M. D. Carrigan, K. J. Eash, M. C. Oswald, R. S. Mohan, *Tetrahedron Lett* **2001**, *42*, 8133–8135 ; DOI : [10.1016/S0040-4039\(01\)01756-7](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)01756-7).
- [323] P. Bigler, M. Neuenschwander, *Helv Chim Acta* **1978**, *61*, 2165–2175 ; DOI : [10.1002/hlca.19780610621](https://doi.org/10.1002/hlca.19780610621).
- [324] P. Bigler, M. Neuenschwander, *Helv Chim Acta* **1978**, *61*, 2381–2396 ; DOI : [10.1002/hlca.19780610711](https://doi.org/10.1002/hlca.19780610711).
- [325] P. Bigler, S. Schönholzer, M. Neuenschwander, *Helv Chim Acta* **1978**, *61*, 2059–2080 ; DOI : [10.1002/hlca.19780610613](https://doi.org/10.1002/hlca.19780610613).
- [326] P. Bigler, H. Mühle, M. Neuenschwander, *Synthesis (Stuttg)* **1978**, *8*, 593–594 ; DOI : [10.1055/s-1978-24823](https://doi.org/10.1055/s-1978-24823).
- [327] M. Neuenschwander, *Helv Chim Acta* **2015**, *98*, 899–912 ; DOI : [10.1002/hlca.201400213](https://doi.org/10.1002/hlca.201400213).
- [328] W. Su, J. Can, *J Chem Res* **2005**, *2005*, 88–90 ; DOI : [10.3184/0308234054497065](https://doi.org/10.3184/0308234054497065).
- [329] R. S. L. Chapman, J. D. Tibbetts, S. D. Bull, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 5330–5339 ; DOI : [10.1016/j.tet.2018.05.044](https://doi.org/10.1016/j.tet.2018.05.044).
- [330] V. K. Aggarwal, S. Fonquerna, G. P. Vennall, *Synlett* **1998**, *8*, 849–850 ; DOI : [10.1055/s-1998-1799](https://doi.org/10.1055/s-1998-1799).
- [331] E. Wolf, E. Richmond, J. Moran, *Chem Sci* **2015**, *6*, 2501–2505 ; DOI : [10.1039/c5sc00268k](https://doi.org/10.1039/c5sc00268k).
- [332] M. Niggemann, M. J. Meel, *Angew Chem Int Ed* **2010**, *49*, 3684–3687 ; DOI : [10.1002/anie.200907227](https://doi.org/10.1002/anie.200907227).
- [333] P. J. Perry, A. P. Reszka, A. A. Wood, M. A. Read, S. M. Gowan, H. S. Dosanjh, J. O. Trent, T. C. Jenkins, L. R. Kelland, S. Neidle, *J Med Chem* **1998**, *41*, 4873–4884 ; DOI : [10.1021/jm981067o](https://doi.org/10.1021/jm981067o).

BIBLIOGRAPHIE

- [334] K. v. Domasevitch, P. v. Solntsev, H. Krautscheid, I. S. Zhylenko, E. B. Rusanov, A. N. Chernega, *ChemComm* **2012**, *48*, 5847–5849 ; DOI : [10.1039/c2cc31770b](https://doi.org/10.1039/c2cc31770b).
- [335] R. Mondal, R. M. Adhikari, B. K. Shah, D. C. Neckers, *Org Lett* **2007**, *9*, 2505–2508 ; DOI : [10.1021/ol0709376](https://doi.org/10.1021/ol0709376).
- [336] I. Kaur, W. Jia, R. P. Kopreski, S. Selvarasah, M. R. Dokmeci, C. Pramanik, N. E. McGruer, G. P. Miller, *J Am Chem Soc* **2008**, *130*, 16274–16286 ; DOI : [10.1021/ja804515y](https://doi.org/10.1021/ja804515y).
- [337] Y. Ogata, H. Tezuka, T. Kamei, *J Org Chem* **1969**, *34*, 845–847 ; DOI : [10.1021/jo01256a014](https://doi.org/10.1021/jo01256a014).
- [338] P. Boldt, P. Hilmert-Schimmel, R. Müller, D. Heuer, *Chem Ber* **1987**, *120*, 497–500 ; DOI : [10.1002/cber.19871200408](https://doi.org/10.1002/cber.19871200408).
- [339] M.-S. Han, Y.-H. Han, C.-M. Song, H.-G. Hahn, *Bull Korean Chem Soc* **2012**, *33*, 2597–2602 ; DOI : [10.5012/bkcs.2012.33.8.2597](https://doi.org/10.5012/bkcs.2012.33.8.2597).
- [340] Y. Takahashi, M. Seki, *Org Process Res Dev* **2021**, *25*, 1974–1978 ; DOI : [10.1021/acs.oprd.1c00226](https://doi.org/10.1021/acs.oprd.1c00226).
- [341] G. Evano, A. Nitelet, P. Thilmany, D. F. Dewez, *Front Chem* **2018**, *6*, 114 ; DOI : [10.3389/fchem.2018.00114](https://doi.org/10.3389/fchem.2018.00114).
- [342] T. Ozturk, E. Ertas, O. Mert, *Chem Rev* **2007**, *107*, 5210–5278 ; DOI : [10.1021/cr040650b](https://doi.org/10.1021/cr040650b).
- [343] J. Voss, in *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis: 2,4-Bis(Methylthio)-1,3,2,4-Dithiadiphosphetane 2,4-Disulfide*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **2001**.
- [344] B. Yde, N. M. Yousif, U. Pedersen, I. Thomsen, S. O. Lawesson, *Tetrahedron* **1984**, *40*, 2047–2052 ; DOI : [10.1016/S0040-4020\(01\)88445-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)88445-3).
- [345] Y. Ie, S. Jinnai, M. Nitani, Y. Aso, *J Mater Chem C Mater* **2013**, *1*, 5373–5380 ; DOI : [10.1039/c3tc31152j](https://doi.org/10.1039/c3tc31152j).
- [346] R. S. Varma, D. Kumar, *Org Lett* **1999**, *1*, 697–700 ; DOI : [10.1021/ol990629a](https://doi.org/10.1021/ol990629a).
- [347] N. J. Turro, M.-F. Chow, J. Rigaudy, *J Am Chem Soc* **1979**, *101*, 1300–1302 ; DOI : [10.1021/ja00499a052](https://doi.org/10.1021/ja00499a052).
- [348] J. Rigaudy, P. Scribe, C. Brelière, *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2585–2593 ; DOI : [10.1016/S0040-4020\(01\)98961-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)98961-6).
- [349] J. Rigaudy, C. Breliere, P. Scribe, *Tetrahedron Lett* **1978**, *19*, 687–690 ; DOI : [10.1016/S0040-4039\(01\)85367-3](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)85367-3).
- [350] J. Rigaudy, J. Baranne-Lafont, A. Defoin, N. K. Cuong, *Tetrahedron* **1978**, *34*, 73–82 ; DOI : [10.1016/0040-4020\(78\)88039-9](https://doi.org/10.1016/0040-4020(78)88039-9).

BIBLIOGRAPHIE

- [351] V. Nardello, J. M. Aubry, *Tetrahedron Lett* **1997**, *38*, 7361–7364 ; DOI : [10.1016/S0040-4039\(97\)10018-1](https://doi.org/10.1016/S0040-4039(97)10018-1).
- [352] A. Viallet, J. Rouger, H. Cheradame, A. Gandini, *J Photochem* **1979**, *11*, 129–134 ; DOI : [10.1016/0047-2670\(79\)80045-3](https://doi.org/10.1016/0047-2670(79)80045-3).
- [353] N. Lahrahar, H. Bouas-Laurent, J.-P. Desvergne, P. Marsau, J. Rigaudy, *Aust J Chem* **1999**, *52*, 213 ; DOI : [10.1071/C98016](https://doi.org/10.1071/C98016).
- [354] J. Santamaria, R. Ouchabane, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 5559–5566 ; DOI : [10.1016/S0040-4020\(01\)88160-6](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)88160-6).
- [355] W. Fudickar, T. Linker, *J Org Chem* **2017**, *82*, 9258–9262 ; DOI : [10.1021/acs.joc.7b01765](https://doi.org/10.1021/acs.joc.7b01765).
- [356] K. Yamashita, K. Sugiura, *Tetrahedron Lett* **2019**, *60*, 151081 ; DOI : [10.1016/j.tetlet.2019.151081](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2019.151081).
- [357] I. Corral, L. González, A. Lauer, W. Freyer, H. Fidder, K. Heyne, *Chem Phys Lett* **2008**, *452*, 67–71 ; DOI : [10.1016/j.cplett.2007.12.013](https://doi.org/10.1016/j.cplett.2007.12.013).
- [358] W. Fudickar, T. Linker, *Aust J Chem* **2014**, *67*, 320–327 ; DOI : [10.1071/CH13423](https://doi.org/10.1071/CH13423).
- [359] H. Fidder, A. Lauer, W. Freyer, B. Koeppe, K. Heyne, *J Phys Chem A* **2009**, *113*, 6289–6296 ; DOI : [10.1021/jp901073s](https://doi.org/10.1021/jp901073s).
- [360] R. A. M. O’Ferrall, *J. Chem. Soc. B* **1970**, 274–277 ; DOI : [10.1039/J29700000274](https://doi.org/10.1039/J29700000274).
- [361] W. P. Jencks, *Chem Rev* **1972**, *72*, 705–718 ; DOI : [10.1021/cr60280a004](https://doi.org/10.1021/cr60280a004).
- [362] E. L. Clennan, M. E. Mehrsheikh-Mohammadi, *J Am Chem Soc* **1983**, *105*, 5932–5933 ; DOI : [10.1021/ja00356a046](https://doi.org/10.1021/ja00356a046).
- [363] W. Fudickar, T. Linker, *ChemComm* **2008**, 1771–1773 ; DOI : [10.1039/b719637g](https://doi.org/10.1039/b719637g).
- [364] W. Fudickar, T. Linker, *J Phys Org Chem* **2019**, *32*, 1–9 ; DOI : [10.1002/poc.3951](https://doi.org/10.1002/poc.3951).
- [365] L. Martínez-Fernández, J. González-Vázquez, L. González, I. Corral, *J Chem Theory Comput* **2015**, *11*, 406–414 ; DOI : [10.1021/ct500909a](https://doi.org/10.1021/ct500909a).
- [366] G. S. Singhal, E. Rabinowitch, *J Phys Chem* **1967**, *71*, 3347–3349 ; DOI : [10.1021/j100869a039](https://doi.org/10.1021/j100869a039).
- [367] R. Norman. Jones, *Chem Rev* **1947**, *41*, 353–371 ; DOI : [10.1021/cr60129a013](https://doi.org/10.1021/cr60129a013).
- [368] P. N. Marshall, S. M. Lewis, *Stain Technol* **1975**, *50*, 375–381 ; DOI : [10.3109/10520297509117095](https://doi.org/10.3109/10520297509117095).
- [369] C. Thomas, B. Bibal, *Green Chem* **2014**, *16*, 1687–1699 ; DOI : [10.1039/C3GC41806E](https://doi.org/10.1039/C3GC41806E).
- [370] C. Thomas, F. Peruch, A. Deffieux, A. Milet, J.-P. Desvergne, B. Bibal, *Adv Synth Catal* **2011**, *353*, 1049–1054 ; DOI : [10.1002/adsc.201100013](https://doi.org/10.1002/adsc.201100013).

BIBLIOGRAPHIE

- [371] D. Zhang, D. Jardel, F. Peruch, N. Calin, V. Dufaud, J.-P. Dutasta, A. Martinez, B. Bibal, *Eur J Org Chem* **2016**, 2016, 1619–1624 ; DOI : [10.1002/ejoc.201600080](https://doi.org/10.1002/ejoc.201600080).
- [372] S. Koeller, C. Thomas, F. Peruch, A. Deffieux, S. Massip, J.-M. Léger, J.-P. Desvergne, A. Milet, B. Bibal, *Chem Eur J* **2014**, 20, 2849–2859 ; DOI : [10.1002/chem.201303662](https://doi.org/10.1002/chem.201303662).
- [373] S. Koeller, J. Kadota, F. Peruch, A. Deffieux, N. Pinaud, I. Pianet, S. Massip, J.-M. Léger, J.-P. Desvergne, B. Bibal, *Chem Eur J* **2010**, 16, 4196–4205 ; DOI : [10.1002/chem.200902912](https://doi.org/10.1002/chem.200902912).
- [374] C. Thomas, S. Brut, B. Bibal, *Tetrahedron* **2014**, 70, 1646–1650 ; DOI : [10.1016/j.tet.2014.01.018](https://doi.org/10.1016/j.tet.2014.01.018).
- [375] S. R. Shenoy, F. R. Pinacho Crisóstomo, T. Iwasawa, J. Rebek, *J Am Chem Soc* **2008**, 130, 5658–5659 ; DOI : [10.1021/ja801107r](https://doi.org/10.1021/ja801107r).
- [376] F. R. Pinacho Crisóstomo, A. Lledó, S. R. Shenoy, T. Iwasawa, J. Rebek, *J Am Chem Soc* **2009**, 131, 7402–7410 ; DOI : [10.1021/ja900766b](https://doi.org/10.1021/ja900766b).
- [377] M. Paraja, S. Matile, *Angew Chem Int Ed* **2020**, 59, 6273–6277 ; DOI : [10.1002/anie.202000579](https://doi.org/10.1002/anie.202000579).
- [378] X. Zhang, X. Hao, L. Liu, A.-T. Pham, J. López-Andarias, A. Frontera, N. Sakai, S. Matile, *J Am Chem Soc* **2018**, 140, 17867–17871 ; DOI : [10.1021/jacs.8b11788](https://doi.org/10.1021/jacs.8b11788).
- [379] Y. Zhao, Y. Cotelle, L. Liu, J. López-Andarias, A.-B. Bornhof, M. Akamatsu, N. Sakai, S. Matile, *Acc Chem Res* **2018**, 51, 2255–2263 ; DOI : [10.1021/acs.accounts.8b00223](https://doi.org/10.1021/acs.accounts.8b00223).
- [380] Y. Zhao, G. Huang, C. Besnard, J. Mareda, N. Sakai, S. Matile, *Chem Eur J* **2015**, 21, 6202–6207 ; DOI : [10.1002/chem.201500212](https://doi.org/10.1002/chem.201500212).
- [381] I. Vilotijevic, T. F. Jamison, *Angew Chem Int Ed* **2009**, 48, 5250–5281 ; DOI : [10.1002/anie.200900600](https://doi.org/10.1002/anie.200900600).
- [382] T. B. Phan, H. Mayr, *Can J Chem* **2005**, 83, 1554–1560 ; DOI : [10.1139/v05-170](https://doi.org/10.1139/v05-170).
- [383] R. Lucius, R. Loos, H. Mayr, *Angew Chem Int Ed Engl* **2002**, 41, 91–95 ; DOI : [10.1002/1521-3773\(20020104\)41:1<91::AID-ANIE91>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020104)41:1<91::AID-ANIE91>3.0.CO;2-P).
- [384] R. Lucius, R. Loos, H. Mayr, *Angew Chem Int Ed* **2002**, 41, 91–95 ; DOI : [10.1002/1521-3773\(20020104\)41:1<91::AID-ANIE91>3.0.CO;2-P](https://doi.org/10.1002/1521-3773(20020104)41:1<91::AID-ANIE91>3.0.CO;2-P).
- [385] H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remennikov, H. Schimmel, *J Am Chem Soc* **2001**, 123, 9500–9512 ; DOI : [10.1021/ja010890y](https://doi.org/10.1021/ja010890y).
- [386] H. Mayr, A. R. Ofial, *Pure Appl Chem* **2005**, 77, 1807–1821 ; DOI : [10.1351/pac200577111807](https://doi.org/10.1351/pac200577111807).
- [387] H. Mayr, A. R. Ofial, *J Phys Org Chem* **2008**, 21, 584–595 ; DOI : [10.1002/poc.1325](https://doi.org/10.1002/poc.1325).

BIBLIOGRAPHIE

- [388] V. Polic, K. J. Cheong, F. Hammerer, K. Auclair, *Adv Synth Catal* **2017**, *359*, 3983–3989 ; DOI : [10.1002/adsc.201700637](https://doi.org/10.1002/adsc.201700637).
- [389] E. G. Mata, E. J. Thomas, *J Chem Soc, Perkin Trans I* **1995**, 785–799 ; DOI : [10.1039/p19950000785](https://doi.org/10.1039/p19950000785).
- [390] B. Flachsbarth, M. Fritzsche, P. J. Weldon, S. Schulz, *Chem Biodivers* **2009**, *6*, 1–37 ; DOI : [10.1002/cbdv.200800265](https://doi.org/10.1002/cbdv.200800265).
- [391] Y. Lu, G. Zou, G. Zhao, *ACS Catal* **2013**, *3*, 1356–1359 ; DOI : [10.1021/cs4002332](https://doi.org/10.1021/cs4002332).
- [392] H. Hussain, A. Al-Harrasi, I. R. Green, I. Ahmed, G. Abbas, N. U. Rehman, *RSC Adv* **2014**, *4*, 12882–12917 ; DOI : [10.1039/C3RA45702H](https://doi.org/10.1039/C3RA45702H).
- [393] W. Adam, C. R. Saha-Möller, C.-G. Zhao, in *Organic Reactions*, John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA, **2002**, pp. 219–516.
- [394] Y. Shi, *Acc Chem Res* **2004**, *37*, 488–496 ; DOI : [10.1021/ar030063x](https://doi.org/10.1021/ar030063x).
- [395] G. Grigoropoulou, J. H. Clark, J. A. Elings, *Green Chem* **2003**, *5*, 1–7 ; DOI : [10.1039/b208925b](https://doi.org/10.1039/b208925b).
- [396] S. M. Ujwaldev, K. S. Sindhu, A. P. Thankachan, G. Anilkumar, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 6175–6190 ; DOI : [10.1016/j.tet.2016.08.052](https://doi.org/10.1016/j.tet.2016.08.052).
- [397] S. K. Maiti, S. Dinda, N. Gharah, R. Bhattacharyya, *New J Chem* **2006**, *30*, 479–489 ; DOI : [10.1039/b514258j](https://doi.org/10.1039/b514258j).
- [398] F. E. Kühn, A. M. Santos, W. A. Herrmann, *Dalton Trans* **2005**, 2483–2491 ; DOI : [10.1039/b504523a](https://doi.org/10.1039/b504523a).
- [399] I. v. Yudanov, *J Struct Chem* **2007**, *48*, S111–S124 ; DOI : [10.1007/s10947-007-0154-1](https://doi.org/10.1007/s10947-007-0154-1).
- [400] W. Zhang, J. L. Loebach, S. R. Wilson, E. N. Jacobsen, *J Am Chem Soc* **1990**, *112*, 2801–2803 ; DOI : [10.1021/ja00163a052](https://doi.org/10.1021/ja00163a052).
- [401] D. Elbaum, J. A. Jr. Porco, T. J. Stout, J. Clardy, S. L. Schreiber, *J Am Chem Soc* **1995**, *117*, 211–225 ; DOI : [10.1021/ja00106a025](https://doi.org/10.1021/ja00106a025).
- [402] S. Yamazaki, *Org Biomol Chem* **2007**, *5*, 2109–2113 ; DOI : [10.1039/b705276f](https://doi.org/10.1039/b705276f).
- [403] S. Yamazaki, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9253–9257 ; DOI : [10.1016/j.tet.2008.07.033](https://doi.org/10.1016/j.tet.2008.07.033).
- [404] S. Yamazaki, *Org Biomol Chem* **2010**, *8*, 2377–2385 ; DOI : [10.1039/b926575a](https://doi.org/10.1039/b926575a).
- [405] W. A. Herrmann, R. W. Fischer, D. W. Marz, *Angew Chem Int Ed Engl* **1991**, *30*, 1638–1641 ; DOI : [10.1002/anie.199116381](https://doi.org/10.1002/anie.199116381).

BIBLIOGRAPHIE

- [406] W. A. Herrmann, R. W. Fischer, W. Scherer, M. U. Rauch, *Angew Chem Int Ed Engl* **1993**, *32*, 1157–1160 ; DOI : [10.1002/anie.199311571](https://doi.org/10.1002/anie.199311571).
- [407] T. Rundlöf, M. Mathiasson, S. Bekiroglu, B. Hakkarainen, T. Bowden, T. Arvidsson, *J Pharm Biomed Anal* **2010**, *52*, 645–651 ; DOI : [10.1016/j.jpba.2010.02.007](https://doi.org/10.1016/j.jpba.2010.02.007).
- [408] B. A. Chalmers, A. P. J. Chen, G. P. Savage, C. M. Williams, *Aust J Chem* **2010**, *63*, 1108–1110 ; DOI : [10.1071/CH10107](https://doi.org/10.1071/CH10107).
- [409] G. F. Pauli, T. Gödecke, B. U. Jaki, D. C. Lankin, *J Nat Prod* **2012**, *75*, 834–851 ; DOI : [10.1021/np200993k](https://doi.org/10.1021/np200993k).
- [410] S. K. Bharti, R. Roy, *Trends Anal Chem* **2012**, *35*, 5–26 ; DOI : [10.1016/j.trac.2012.02.007](https://doi.org/10.1016/j.trac.2012.02.007).
- [411] R. F. Evilia, *Anal Lett* **2001**, *34*, 2227–2236 ; DOI : [10.1081/AL-100107290](https://doi.org/10.1081/AL-100107290).
- [412] B. Yu, Y. Song, L. Han, H. Yu, Y. Liu, H. Liu, *J Chromatogr A* **2014**, *1356*, 221–229 ; DOI : [10.1016/j.chroma.2014.06.033](https://doi.org/10.1016/j.chroma.2014.06.033).
- [413] P. J. Karol, *Chem Int* **2020**, *42*, 12–15 ; DOI : [10.1515/ci-2020-0305](https://doi.org/10.1515/ci-2020-0305).
- [414] H. Accorinti, M. Labarca, *J Chem Educ* **2020**, *97*, 3474–3477 ; DOI : [10.1021/acs.jchemed.0c00512](https://doi.org/10.1021/acs.jchemed.0c00512).
- [415] C. Tantardini, A. R. Oganov, *Nat Commun* **2021**, *12*, 2087 ; DOI : [10.1038/s41467-021-22429-0](https://doi.org/10.1038/s41467-021-22429-0).
- [416] N. Mahanta, D. M. Szantai-Kis, E. J. Petersson, D. A. Mitchell, *ACS Chem Biol* **2019**, *14*, 142–163 ; DOI : [10.1021/acscchembio.8b01022](https://doi.org/10.1021/acscchembio.8b01022).
- [417] J. Coxon, M. Hartshorn, W. Swallow, *Aust J Chem* **1973**, *26*, 2521 ; DOI : [10.1071/CH9732521](https://doi.org/10.1071/CH9732521).
- [418] T. P. Heffron, T. F. Jamison, *Org Lett* **2003**, *5*, 2339–2342 ; DOI : [10.1021/ol0347040](https://doi.org/10.1021/ol0347040).
- [419] J. E. Baldwin, *J Chem Soc, Chem Commun* **1976**, 734–736 ; DOI : [10.1039/c39760000734](https://doi.org/10.1039/c39760000734).
- [420] C. D. Johnson, *Acc Chem Res* **1993**, *26*, 476–482 ; DOI : [10.1021/ar00033a004](https://doi.org/10.1021/ar00033a004).
- [421] I. v. Alabugin, K. Gilmore, *ChemComm* **2013**, *49*, 11246 ; DOI : [10.1039/c3cc43872d](https://doi.org/10.1039/c3cc43872d).
- [422] J. Na, K. N. Houk, C. G. Shevlin, K. D. Janda, R. A. Lerner, *J Am Chem Soc* **1993**, *115*, 8453–8454 ; DOI : [10.1021/ja00071a067](https://doi.org/10.1021/ja00071a067).
- [423] K. D. Janda, C. G. Shevlin, R. A. Lerner, *Science (1979)* **1993**, *259*, 490–493 ; DOI : [10.1126/science.8424171](https://doi.org/10.1126/science.8424171).
- [424] K. C. Nicolaou, M. E. Duggan, C.-K. Hwang, P. K. Somers, *J Chem Soc, Chem Commun* **1985**, 1359–1362 ; DOI : [10.1039/c39850001359](https://doi.org/10.1039/c39850001359).

BIBLIOGRAPHIE

- [425] R. Plasson, A. Brandenburg, L. Jullien, H. Bersini, *J Phys Chem A* **2011**, *115*, 8073–8085 ; DOI : [10.1021/jp110079p](https://doi.org/10.1021/jp110079p).
- [426] A. I. Hanopolskyi, V. A. Smaliak, A. I. Novichkov, S. N. Semenov, *ChemSystemsChem* **2021**, *3*, e2000026 ; DOI : [10.1002/syst.202000026](https://doi.org/10.1002/syst.202000026).
- [427] G. Lente, G. Bazsa, I. Fábrián, *New J Chem* **2007**, *31*, 1707–1707 ; DOI : [10.1039/b708846a](https://doi.org/10.1039/b708846a).
- [428] A. Terfort, G. von Kiedrowski, *Angew Chem Int Ed Engl* **1992**, *31*, 654–656 ; DOI : [10.1002/anie.199206541](https://doi.org/10.1002/anie.199206541).
- [429] J. S. Nowick, Q. Feng, T. Tjivikua, P. Ballester, J. Rebek, *J Am Chem Soc* **1991**, *113*, 8831–8839 ; DOI : [10.1021/ja00023a036](https://doi.org/10.1021/ja00023a036).
- [430] K. Severin, D. H. Lee, J. A. Martinez, M. R. Ghadiri, *Chem Eur J* **1997**, *3*, 1017–1024 ; DOI : [10.1002/chem.19970030706](https://doi.org/10.1002/chem.19970030706).
- [431] S. Xu, N. Giuseppone, *J Am Chem Soc* **2008**, *130*, 1826–1827 ; DOI : [10.1021/ja7110248q](https://doi.org/10.1021/ja7110248q).
- [432] S. Kamioka, D. Ajami, J. Rebek, *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* **2010**, *107*, 541–544 ; DOI : [10.1073/pnas.0912769107](https://doi.org/10.1073/pnas.0912769107).
- [433] G. A. M. King, *Chem Soc Rev* **1978**, *7*, 297 ; DOI : [10.1039/cs9780700297](https://doi.org/10.1039/cs9780700297).
- [434] A. J. Bissette, S. P. Fletcher, *Angew Chem Int Ed* **2013**, *52*, 12800–12826 ; DOI : [10.1002/anie.201303822](https://doi.org/10.1002/anie.201303822).
- [435] C. C. Robertson, H. W. Mackenzie, T. Kosikova, D. Philp, *J Am Chem Soc* **2018**, *140*, 6832–6841 ; DOI : [10.1021/jacs.7b13576](https://doi.org/10.1021/jacs.7b13576).
- [436] S. N. Semenov, L. Belding, B. J. Cafferty, M. P. S. Mousavi, A. M. Finogenova, R. S. Cruz, E. v. Skorb, G. M. Whitesides, *J Am Chem Soc* **2018**, *140*, 10221–10232 ; DOI : [10.1021/jacs.8b05048](https://doi.org/10.1021/jacs.8b05048).
- [437] D. G. Blackmond, *Chem Rev* **2020**, *120*, 4831–4847 ; DOI : [10.1021/acs.chemrev.9b00557](https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00557).
- [438] K. Soai, T. Kawasaki, A. Matsumoto, *Symmetry (Basel)* **2019**, *11*, 694 ; DOI : [10.3390/sym11050694](https://doi.org/10.3390/sym11050694).
- [439] K. Soai, T. Kawasaki, A. Matsumoto, *Chem Rec* **2014**, *14*, 70–83 ; DOI : [10.1002/tcr.201300028](https://doi.org/10.1002/tcr.201300028).
- [440] A. H. Alberts, H. Wynberg, *J Am Chem Soc* **1989**, *111*, 7265–7266 ; DOI : [10.1021/ja00200a059](https://doi.org/10.1021/ja00200a059).
- [441] S. B. Tsogoeva, *J Syst Chem* **2010**, *1*, 8 ; DOI : [10.1186/1759-2208-1-8](https://doi.org/10.1186/1759-2208-1-8).
- [442] C. Bolm, F. Bienewald, A. Seger, *Angew Chem Int Ed Engl* **1996**, *35*, 1657–1659 ; DOI : [10.1002/anie.199616571](https://doi.org/10.1002/anie.199616571).

BIBLIOGRAPHIE

- [443] K. Soai, S. Niwa, H. Hori, *J Chem Soc, Chem Commun* **1990**, 982–983 ; DOI : [10.1039/c39900000982](https://doi.org/10.1039/c39900000982).
- [444] S. Wang, J. Xiao, J. Li, H. Xiang, C. Wang, X. Chen, R. G. Carter, H. Yang, *ChemComm* **2017**, *53*, 4441–4444 ; DOI : [10.1039/C7CC01610G](https://doi.org/10.1039/C7CC01610G).
- [445] G. Storch, O. Trapp, *Nat Chem* **2017**, *9*, 179–187 ; DOI : [10.1038/nchem.2638](https://doi.org/10.1038/nchem.2638).
- [446] J. F. Scholtes, O. Trapp, *Chirality* **2019**, *31*, 1028–1042 ; DOI : [10.1002/chir.23132](https://doi.org/10.1002/chir.23132).
- [447] M. Mauksch, S. B. Tsogoeva, I. M. Martynova, S. Wei, *Angew Chem Int Ed* **2007**, *46*, 393–396 ; DOI : [10.1002/anie.200603517](https://doi.org/10.1002/anie.200603517).
- [448] H. Iwamura, S. P. Mathew, D. G. Blackmond, *J Am Chem Soc* **2004**, *126*, 11770–11771 ; DOI : [10.1021/ja046258x](https://doi.org/10.1021/ja046258x).
- [449] S. P. Mathew, H. Iwamura, D. G. Blackmond, *Angew Chem Int Ed* **2004**, *43*, 3317–3321 ; DOI : [10.1002/anie.200453997](https://doi.org/10.1002/anie.200453997).
- [450] D. H. Wells, S. P. Mathew, M. Klussmann, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J Am Chem Soc* **2004**, *126*, 16312–16313 ; DOI : [10.1021/ja0444177](https://doi.org/10.1021/ja0444177).
- [451] W. Cullen, A. J. Metherell, A. B. Wragg, C. G. P. Taylor, N. H. Williams, M. D. Ward, *J Am Chem Soc* **2018**, *140*, 2821–2828 ; DOI : [10.1021/jacs.7b11334](https://doi.org/10.1021/jacs.7b11334).
- [452] K. Rybicka-Jasińska, W. Shan, K. Zawada, K. M. Kadish, D. Gryko, *J Am Chem Soc* **2016**, *138*, 15451–15458 ; DOI : [10.1021/jacs.6b09036](https://doi.org/10.1021/jacs.6b09036).
- [453] E. F. F. Silva, C. Serpa, J. M. Dąbrowski, C. J. P. Monteiro, S. J. Formosinho, G. Stochel, K. Urbanska, S. Simões, M. M. Pereira, L. G. Arnaut, *Chem Eur J* **2010**, *16*, 9273–9286 ; DOI : [10.1002/chem.201000111](https://doi.org/10.1002/chem.201000111).
- [454] M. Pineiro, A. L. Carvalho, M. M. Pereira, A. M. d'A. R. Gonsalves, L. G. Arnaut, S. J. Formosinho, *Chem Eur J* **1998**, *4*, 2299–2307 ; DOI : [10.1002/\(SICI\)1521-3765\(19981102\)4:11<2299::AID-CHEM2299>3.0.CO;2-H](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3765(19981102)4:11<2299::AID-CHEM2299>3.0.CO;2-H).
- [455] A. R. Aguilón, R. A. C. Leão, K. T. de Oliveira, T. J. Brocksom, L. S. M. Miranda, R. O. M. A. de Souza, *Org Process Res Dev* **2020**, *24*, 2017–2024 ; DOI : [10.1021/acs.oprd.0c00131](https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00131).
- [456] I. Mohammadpoor-Baltork, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, K. Mohammadiannejad-Abbasabadi, M. A. Zolfigol, *C R Chim* **2011**, *14*, 934–943 ; DOI : [10.1016/j.crci.2011.02.009](https://doi.org/10.1016/j.crci.2011.02.009).
- [457] J. M. Aubry, C. Schmitz, J. Rigaudy, N. K. Cuong, *Tetrahedron* **1983**, *39*, 623–627 ; DOI : [10.1016/S0040-4020\(01\)91837-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)91837-X).

BIBLIOGRAPHIE

- [458] H. Moon, Y. W. Jun, D. Kim, H. G. Ryu, T. Wang, K. H. Kim, Y. Huh, J. Jung, K. H. Ahn, *Chem Asian J* **2016**, *11*, 2518–2523 ; DOI : [10.1002/asia.201600986](https://doi.org/10.1002/asia.201600986).
- [459] B. He, H. Tian, Y. Geng, F. Wang, K. Müllen, *Org Lett* **2008**, *10*, 773–776 ; DOI : [10.1021/ol702873z](https://doi.org/10.1021/ol702873z).
- [460] T. R. K. Reddy, C. Li, X. Guo, P. M. Fischer, L. v. Dekker, *Bioorg Med Chem* **2014**, *22*, 5378–5391 ; DOI : [10.1016/j.bmc.2014.07.043](https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.07.043).
- [461] M. Majdecki, P. Niedbala, J. Jurczak, *Org Lett* **2019**, *21*, 8085–8090 ; DOI : [10.1021/acs.orglett.9b03065](https://doi.org/10.1021/acs.orglett.9b03065).
- [462] G. E. Delory, E. J. King, *Biochem J* **1945**, *39*, 245–245 ; DOI : [10.1042/bj0390245](https://doi.org/10.1042/bj0390245).
- [463] A. Dzudza, T. J. Marks, *Chem Eur J* **2010**, *16*, 3403–3422 ; DOI : [10.1002/chem.200902269](https://doi.org/10.1002/chem.200902269).
- [464] J. M. Schomaker, B. R. Travis, B. Borhan, *Org Lett* **2003**, *5*, 3089–3092 ; DOI : [10.1021/ol035057f](https://doi.org/10.1021/ol035057f).
- [465] D. R. Dragoli, M. T. Burdett, J. A. Ellman, *J Am Chem Soc* **2001**, *123*, 10127–10128 ; DOI : [10.1021/ja016349j](https://doi.org/10.1021/ja016349j).
- [466] A. J. Bloodworth, R. J. Curtis, M. D. Spencer, N. A. Tallant, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2729–2750 ; DOI : [10.1016/S0040-4020\(01\)86350-X](https://doi.org/10.1016/S0040-4020(01)86350-X).
- [467] A. J. Bloodworth, A. G. Davies, R. S. Hay-Motherwell, *J Chem Soc, Perkin Trans II* **1988**, 575–582 ; DOI : [10.1039/p29880000575](https://doi.org/10.1039/p29880000575).
- [468] K. Yorozu, T. Takai, T. Yamada, T. Mukaiyama, *Bull Chem Soc Jpn* **1994**, *67*, 2195–2202 ; DOI : [10.1246/bcsj.67.2195](https://doi.org/10.1246/bcsj.67.2195).
- [469] M. Lj. Mihailović, D. Marinković, *Croat Chem Acta* **1986**, *59*, 109–120 ; DOI : [hrcak.srce.hr/177581](https://doi.org/10.1007/BF0277581).
- [470] R. W. Murray, H. Gu, *J Phys Org Chem* **1996**, *9*, 751–758 ; DOI : [10.1002/\(SICI\)1099-1395\(199611\)9:11<751::AID-POC844>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1395(199611)9:11<751::AID-POC844>3.0.CO;2-A).
- [471] U. Koert, H. Wagner, U. Pidun, *Chem Ber* **1994**, *127*, 1447–1457 ; DOI : [10.1002/cber.19941270819](https://doi.org/10.1002/cber.19941270819).
- [472] H. Tan, J. H. Espenson, *J Mol Catal A Chem* **2000**, *152*, 83–89 ; DOI : [10.1016/S1381-1169\(99\)00294-0](https://doi.org/10.1016/S1381-1169(99)00294-0).
- [473] G. Descotes, G. Tedeschi, *Bull Soc Chim Fr* **1969**, *4*, 1378–1381.
- [474] G. Svehla, *Pure Appl Chem* **1993**, *65*, 2291–2298 ; DOI : [10.1351/pac199365102291](https://doi.org/10.1351/pac199365102291).
- [475] M. Fujita, J. Yazaki, K. Ogura, *J Am Chem Soc* **1990**, *112*, 5645–5647 ; DOI : [10.1021/ja00170a042](https://doi.org/10.1021/ja00170a042).

BIBLIOGRAPHIE

- [476] J. R. Farrell, C. A. Mirkin, I. A. Guzei, L. M. Liable-Sands, A. L. Rheingold, *Angew Chem Int Ed* **1998**, *37*, 465–467 ; DOI : [10.1002/\(SICI\)1521-3773\(19980302\)37:4<465::AID-ANIE465>3.0.CO;2-A](https://doi.org/10.1002/(SICI)1521-3773(19980302)37:4<465::AID-ANIE465>3.0.CO;2-A).

Organocatalyseurs modulables par l'oxygène singulet : synthèse et activation par liaison hydrogène de l'ouverture d'époxyde intramoléculaire

La catalyse commutable vise à contrôler l'activité catalytique par la modulation réversible du comportement du système mis en jeu. Cette approche est au cœur de nombreux processus biologiques, dont l'allostérie qui régule l'activité de certaines protéines par la transmission d'un événement se produisant à un site vers un autre site. Les stimuli modifiant l'activité catalytique de systèmes artificiels sont chimiques (molécules, ions), physiques (température, lumière) ou électrochimiques (rédox). Ces outils de contrôle ont été mis en œuvre au sein de nombreuses unités commutables possédant différentes spécificités.

Afin d'élargir le champ des applications de la catalyse commutable, une stratégie innovante serait d'introduire un nouveau stimulus pour engendrer des modulations nouvelles. Ces travaux de doctorat ont ainsi visé à montrer que la catalyse peut être modulée par l'oxygène singulet. Son implication dans des réactions de cycloaddition [4+2] avec des dérivés plans du 9,10-diphénylanthracène permet la formation d'endoperoxydes. La géométrie concave de ces derniers, permise par le pont peroxy, permet un arrangement spatial plus favorable pour l'activation des substrats que le catalyseur initial à base d'anthracène.

Une nouvelle famille de catalyseurs modulables a été conçue à partir d'une plateforme 9,10-diphénylanthracène fonctionnalisée avec deux groupements donneurs de liaisons hydrogène (thio)amide. La cycloaddition de l'oxygène singulet sur ces dérivés a été optimisée pour obtenir efficacement des molécules dont la géométrie et la nature du site catalytique sont modifiés. Les propriétés catalytiques des édifices anthracènes et endoperoxydes furent ensuite évaluées à l'aide d'une réaction modèle d'ouverture d'époxyde intramoléculaire. Un processus autocatalytique a été mis en évidence et a été étayé par modélisation moléculaire. Les résultats obtenus constituent la preuve de concept que l'oxygène singulet est un stimulus d'intérêt pour la catalyse modulable.

Mots-clés : Catalyse modulable ; Synthèse organique ; Oxygène singulet ; Diphénylanthracène ; Organocatalyse ; Liaison hydrogène.

Organocatalysts modulated by singlet oxygen: synthesis and hydrogen-bonding activation of intramolecular epoxide ring-opening reaction

Switchable catalysis aims to control catalytic activity by modulating the system's behavior in a reversible manner. This approach exists in many biological processes, including allostery which regulates the activity of some proteins by the transmission of an event occurring at one site to another one. The known stimuli that regulate artificial catalytic systems are chemical (molecules, ions), physical (temperature, light) or electrochemical (redox). These control tools have been implemented in many switchable units with different specificities.

To broaden the field of applications of switchable catalysis, an innovative strategy would consist in introducing a new stimulus that induces unprecedented modulations. This doctoral work aimed to show that catalysis can be modulated by singlet oxygen. Its use in [4+2] cycloaddition with flat 9,10-diphenylanthracene derivatives allows the quantitative formation of the corresponding endoperoxides. The concave geometry of the latter allowed by the peroxy bridge offers a better tridimensional environment to activate the substrate than the initial anthracene-based compound.

A new family of modular catalysts have been designed onto a 9,10-diphenylanthracene unit functionalized with two hydrogen-bond donor (thio)amide moieties. The cycloaddition reaction of singlet oxygen onto these derivatives was optimized to efficiently obtain molecules whose geometry and nature of the catalytic site are modified. The catalytic properties of the anthracene- and endoperoxide-based architectures were evaluated using a model intramolecular epoxide ring-opening reaction. An autocatalytic process was highlighted and studied by molecular modeling. The obtained results constitute the proof of concept that singlet oxygen is a chemical stimulus of interest for modular catalysis.

Keywords: Modular catalysis; Organic synthesis; Singlet oxygen; Diphenylanthracene; Organocatalysis; Hydrogen bond.

Institut des Sciences Moléculaires (UMR 5255 CNRS – Université de Bordeaux)

Bâtiment A12, 351 – cours de la Libération, 33405 TALENCE cedex