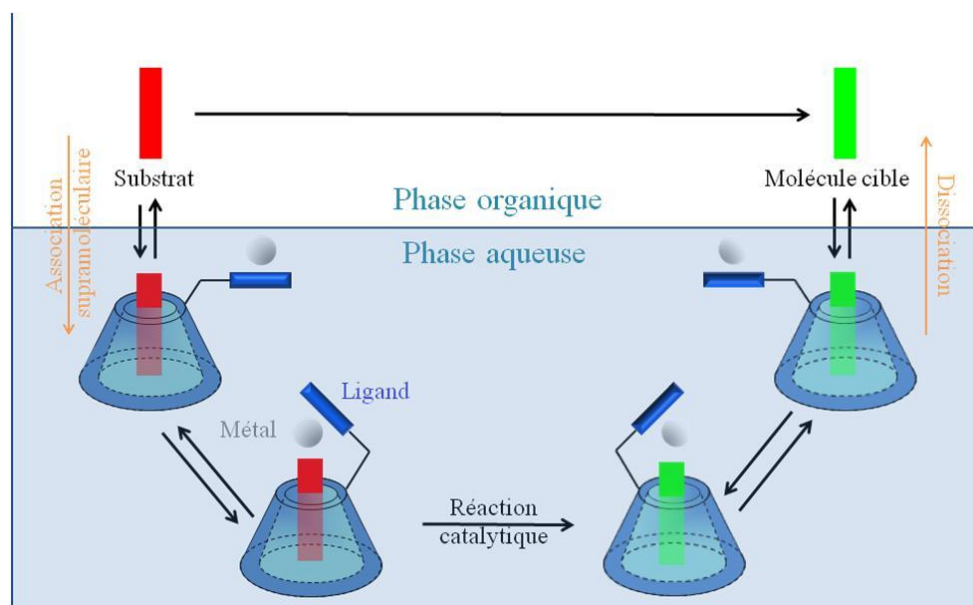


Par Audrey DECOTTIGNIES

Catalyse dans l'eau en présence de cyclodextrine native ou modifiée – Application au couplage croisé de type Suzuki

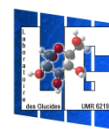
Thèse présentée
pour l'obtention du grade
de Docteur de l'UTC



Soutenue le 22 mars 2013

Spécialité : Génie des Procédés Industriels et
développement durable

D2072



Université de Technologie de Compiègne

Ecole Doctorale : Sciences pour l'ingénieur

Thèse présentée par

Audrey DECOTTIGNIES

Pour le titre de Docteur en Génie des Procédés Industriels et du
Développement Durable

Catalyse dans l'eau en présence de cyclodextrine native ou modifiée – Application au couplage croisé de type Suzuki

Thèse dirigée par : Christophe LEN et Florence DJEDAÏNI-PILARD

Soutenue le 22 mars 2013 devant le jury composé de :

François JEROME	Directeur de Recherche, Institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers	Rapporteur
Eric MONFLIER	Professeur, Université d'Artois, Lens	Rapporteur
Jean-François CARPENTIER	Professeur, Institut des Sciences Chimiques de Rennes	Examineur
Daniel THOMAS	Professeur, Université de Technologie de Compiègne	Examineur
Christophe LEN	Professeur, Université de Technologie de Compiègne	Directeur de thèse
Florence DJEDAÏNI-PILARD	Professeur, Université de Picardie Jules Verne, Amiens	Directrice de thèse

Remerciements

Ce projet a été financé par le Conseil Régional de Picardie et le FEDER.

Ces travaux de recherche ont été réalisés au sein de l'équipe de Transformations Intégrées de la Matière Renouvelable de l'Université Technologique de Compiègne dirigée par le Professeur André Paus en partenariat avec l'Ecole Supérieure de Chimie Organique et Minérale dirigée par Georges Santini.

Je souhaite également remercier Mesdames et Messieurs les Membres du Jury qui me font l'honneur de juger ce travail.

Ce travail a été réalisé sous la direction du Professeur Christophe LEN (Transformations Intégrées de la Matière Renouvelable, UTC, Compiègne) et du Professeur Florence DJEDAÏNI-PILARD (Laboratoire des Glucides, UPJV, Amiens). Je leur exprime ma profonde reconnaissance pour la confiance qu'ils m'ont accordée dans la réalisation de ce projet. Leurs compétences scientifiques, leurs conseils et leur disponibilité m'ont permis de mener à bien ce travail.

Je souhaite également remercier le Professeur Eric Monflier de m'avoir accueillie, pour quelques jours, au sein de son laboratoire.

Je remercie également Aziz Fihri pour m'avoir encadrée durant cette thèse. Je lui suis reconnaissante pour ses précieux conseils.

Je tiens également à remercier tous les membres du laboratoire (et ancien) pour leur présence pendant ce temps passé ensemble : Denis, JC, Estelle, Muriel, Carole, Gwénaëlle, Gérald, Claire et Aurélie.

Au cours de cette thèse j'ai été amenée à travailler au sein du laboratoire des Glucides dont je tiens à remercier tous les membres pour leur accueil, avec une pensée particulière pour Fred, Claire, Cédric (dit Chouchou), Marc et Geoffrey.

Je remercie l'ensemble du personnel de l'ESCOM pour leur accueil et plus particulièrement Elisabeth et Sophie mes copines de cigarette, ainsi que France pour son soutien constant, son oreille attentive et bienveillante, ses bons conseils et même si ses soucis de mémoire patronymique ont parfois engendré quelques *quiproquos*.

Je n'oublierai pas de remercier tous ceux qui ont partagé mon bureau au cours de ces trois années : Nicolas (dit Mr Ou) et Guillaume qui ont été mes piliers et grâce à qui j'ai su réaliser cette traversée, Ayoub pour sa constante bonne humeur, Nicolas (le grand) pour ces conseils techniques, Marie pour m'avoir présentée Phoebus sans qui la recherche bibliographique aurait été plus compliquée, Rudy pour ces marinades et je n'oublie pas les petits nouveaux Floriane, Sarah, Asreth et Nicolas (encore un, décidemment France ne va jamais s'en sortir !).

Je profite de ces quelques lignes pour remercier mes amies thésardes ou non : Clarisse, Natacha, Sofy, Déborah, Faustine, Barbara, Elodie et les autres, ainsi que mes sœurs Juliette et Sophie qui ont subie cette thèse de près ou de loin (ça y est, je vous promets de ne plus faire l'asociale).

Enfin, pour terminer, je souhaite remercier mes parents qui ont toujours donné le meilleur d'eux même, en toute circonstance, pour que je puisse réaliser mes objectifs et qui m'ont toujours soutenue et encouragée. Merci à vous.

Et puis je n'oublie pas celui qui me supporte depuis bientôt dix ans, dans les bons comme dans les pires moments. Merci pour ta patience, je n'en serais peut-être pas là aujourd'hui sans toi. Une page se tourne mais la plus belle reste à découvrir (ce qui m'embête le plus c'est que je vais devoir me remettre (ou me mettre) à la vaisselle, au ménage, aux courses... car maintenant je n'ai plus d'excuses).

Et un maxi miaou à mon mini nini qui a su, bien malgré lui, m'apporter le réconfort dont j'avais besoin durant ses trois années.

Sommaire

Remerciements	3
Sommaire	5
Abréviations	11
Introduction générale.....	15
Partie bibliographique	19
Chapitre - I - La catalyse : un atout majeur de la chimie verte	21
I.1. Introduction	21
I.2. Couplage croisé palladocatalysé.....	22
I.2.1. Généralité	22
I.2.2. La réaction de Heck	23
I.2.3. La réaction de Negishi	25
I.2.4. La réaction de Suzuki.....	26
I.2.4.1. Généralités	26
I.2.4.2. Conditions générales de réaction	27
I.2.4.3. Mécanisme de la réaction.....	28
I.2.4.4. Influence des substrats	30
I.2.4.5. Systèmes catalytiques sans ligand	31
I.3. Utilisation de nouveaux solvants	32
I.3.1. Les liquides ioniques (LIs).....	33
I.3.2. Les fluides supercritiques	35
I.3.3. L'eau	36
I.3.3.1. Ajout d'un co-solvant	37

I.3.3.2. Utilisation de tensio-actifs	37
I.3.3.3. Catalyse transfert de phase inverse	38
Chapitre - II - Les cyclodextrines.....	39
II.1. Présentation des cyclodextrines	39
II.1.1. Historique	39
II.1.2. Caractéristiques structurales	41
II.1.3. Propriétés physico-chimiques.....	42
II.1.4. Complexes d'inclusion	44
II.1.4.1. Formation.....	44
II.1.4.2. Caractérisation des complexes d'inclusion.....	46
II.2. Applications des cyclodextrines	47
II.2.1. Applications industrielles	47
II.2.1.1. Applications pharmaceutiques.....	47
II.2.1.2. Applications agroalimentaires	48
II.2.1.3. Applications cosmétiques	49
II.2.1.4. Applications en chimie analytique	49
II.2.1.5. Autres applications	50
II.2.2. Du côté de la recherche	50
II.2.2.1. Transfert de matériel génétique	50
II.2.2.2. Dépollution des sols.....	51
II.2.2.3. Catalyse et réacteurs moléculaires.....	52
II.3. Chimie des cyclodextrines	52
II.3.1. Généralités	52
II.3.2. Sélectivité des modifications chimiques.....	53
II.3.3. Réactions de per-substitution.....	54
II.3.3.1. Per-substitution de la face primaire	54
II.3.3.2. Per-substitution en positions 2 et 6.....	56
II.3.3.3. Per-substitution en positions 2, 3 et 6.....	57
II.3.3.4. Autres per-modifications	58

II.3.4. Réactions de mono-substitution.....	58
II.3.4.1. Mono-substitutions en 6	58
II.3.4.2. Mono-substitution de la face secondaire	60
II.3.5. Réactions de poly-substitution.....	62
II.3.5.1. Di-substitution sur la face primaire	62
II.3.5.2. Tri- et tétra-substitution sur la face primaire	65
Conclusion	65
Chapitre - III - Utilisation des cyclodextrines en catalyse	67
III.1. Introduction	67
III.2. Application des CDs comme agent de transfert de matière en catalyse.....	67
III.3. Ligands dérivés de cyclodextrine modifiée	70
III.3.1. Utilisation de dérivés de β -CD.....	70
III.3.2. Utilisation de dérivés d' α -CD	72
III.4. Stabilisation de nanoparticules en milieu aqueux	77
Conclusion	83
Problématique et objectifs	85
Partie résultats et discussions.....	87
Chapitre - I - Utilisation de β-CD native	89
I.1. Mise en évidence de l'association β-CD native – invités présents dans la réaction de type Suzuki	90
I.1.1. Etude RMN du couple β -CD – intermédiaires réactionnels de la réaction de type Suzuki.....	90
I.1.1.1. Interactions avec les substrats de départ	90
I.1.1.2. Interactions avec la molécule cible	92
I.1.1.3. Interactions avec le palladium	93
I.1.2. Détermination des valeurs thermodynamiques d'inclusion par ITC	94
I.1.2.1. Association β -CD – 4-bromoacétophénone	95
I.1.2.2. Association β -CD – acide phénylboronique	96
I.1.2.3. Association β -CD – 4-phénylacétophénone	96

Conclusion.....	97
I.2. Etude méthodologique de la réaction Suzuki en présence de β-CD native.....	98
I.2.1. Influence de la quantité de catalyseur	99
I.2.2. Influence de la température.....	101
I.2.3. Influence de la nature de la base	103
I.2.4. Influence de la source de palladium.....	104
I.2.5. Influence de la nature des substrats	106
I.2.6. Recyclage.....	109
I.2.7. Test avec le D-glucose	110
I.2.8. Influence de la taille de la cavité.....	111
I.2.9. Réduction du Pd(OAc) ₂ en Pd (0).....	111
Conclusion.....	115
Chapitre - II - Ligands dérivés de β-CD.....	117
II.1. β-CDs dérivées de phosphine	117
II.1.1. Synthèse.....	119
II.1.1.1. Synthèse de la β -CD-NH ₂	119
II.1.1.2. Synthèse des β -CDs dérivées de phosphine	121
II.1.2. Tests de solubilité de β -CDN(PPh ₂) ₂ (II-8a)	127
II.2. Ligands β-CDs dérivées d'azote	129
II.2.1. Ligand imino-pyridine	129
II.2.1.1. Synthèse.....	130
II.2.1.2. Complexe β -CDNpyr / Pd(OAc) ₂	131
II.2.2. Ligands amino-pyridine.....	132
II.2.2.1. Synthèse.....	133
II.2.2.2. Complexe métal-ligand.....	138
II.2.2.3. Etude de l'activité catalytique sur la réaction de Suzuki.....	141
Conclusion générale	143
Partie expérimentale	147
Chapitre - I - Matériels et méthodes	149

I.1. Produits chimiques et solvants	149
I.1. Lyophilisation	149
I.2. Chromatographie	149
I.2.1. Chromatographie sur Couche Mince (CCM).....	149
I.2.2. Chromatographie flash.....	150
I.2.3. Chromatographie Liquide (LC)	150
I.2.4. Chromatographie Phase Gazeuse (GC)	150
I.3. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN).....	151
I.4. Spectrométrie de Masse (MS)	151
I.5. Point de fusion	152
I.6. Spectrométrie Photoélectronique de rayons X (XPS).....	152
I.7. Titration de calorimétrie isotherme (ITC).....	152
Chapitre - II - Synthèses	153
II.1. Procédure générale pour la réaction de type Suzuki.....	153
II.2. Courbe d'étalonnage GC pour le 4-acétylbiphényle (I-1).....	161
II.3. Utilisation de la courbe d'étalonnage GC pour le 4-acétylbiphényle (I-1)	161
II.4. Synthèse des ligands	162
Références	177

Abréviations

- A **Ac** – Acétate
 AcOEt – Acétate d'éthyle
- B **Bn** – Benzyle
 Bu – Butyle
- C **C.A.C** – Concentration d'Agrégation Critique
 CCM – Chromatographie sur Couche Mince
 CD – Cyclodextrine
 CGTase – Cyclodextrine glucosyltransférase
 CO₂sc – CO₂ super critique
- D **DIBAL-H** – Hydrure de diisobutylaluminium
 DIMEB – per-2,6-*O*-diméthyl-cyclodextrine
 DLD – Détecteur à Ligne de Délai
 DMAP – Diméthylaminopyridine
 DMF – Diméthylformamide
 DMSO – Diéthylsulfoxyde
 DSC – Calorimétrie différentielle à balayage, en anglais : *Differential Scanning Calorimetry*
- E **E⁺** – Electrophile
 Et – Ethyle
 Et₃N – Triéthylamine
- G **GC** – Chromatographie en phase gazeuse, en anglais : *Gas Chromatography*
- H **HAP** – Hydrocarbure Aromatique Polycyclique
 HP-CD – Hydroxypropyle cyclodextrine
 HPLC – Chromatographie liquide haute pression, en anglais : *High Pressure Liquid Chromatography*
- I **IR** – Infra-Rouge

- ITC** – Titration calorimétrie isotherme, en anglais : *Isothermal Titration Calorimetry*
- L** **LC** – Chromatographie liquide, en anglais : *Liquid Chromatography*
- LI** – Liquide Ionique
- M** **MALDI-TOF** – Désorption-ionisation laser assistée par matrice à temps de vol, en anglais : *Matrix Assisted Laser Desorption Ionisation - Time Of Flight*
- Me** – Méthyle
- MS** – Spectroscopie de masse, en anglais : *Mass Spectroscopy*
- Ms** – Mésyle
- P** **PCB** – Polychlorobiphényle
- Pd(0)** – Palladium au degré d'oxydation 0
- Pd(II)** – Palladium au degré d'oxydation II
- PEG** – Polyéthylène glycol
- p.f.** – Point de fusion
- Ph** – Phényle
- ppb** – Partie par milliard
- ppm** – Partie par million
- R** **RAME-CD** – Cyclodextrine partiellement méthylée, en anglais : *randomly methylated cyclodextrin*
- RMN** – Résonance Magnétique Nucléaire
- S** **SE⁺** – Substitution Electrophile
- SN** – Substitution Nucléophile
- T** **t.a.** – Température ambiante
- TBAB** – Bromure de tétrabutylammonium
- TBDMS** – *tert*-butyldiméthylsilyle
- Tf** – Triflate
- THF** – Tétrahydrofurane
- TMS** – tétraméthylsilane
- TOF** – Fréquence de rotation, en anglais : *Turn Over Frequency*
- TON** – Nombre de rotation, en anglais : *Turn Over Number*
- TPPTS** – Triphénylphosphine trisulfonate de sodium
- ^sTr** – Super-trityle
- T-ROESY** – en anglais : *Transverse Rotating-frame Overhauser Enhancement Spectroscopy*
- TRIMEB** – per-2,3,6-*O*-triméthyl-cyclodextrine

- Ts** – Tosyle
- U **UV** – Ultra Violet
- X **XPS** – Spectroscopie photoélectronique de rayon X

Introduction générale

Depuis plusieurs années, l'environnement est au centre des enjeux politique, économique et industriel. Au début des années 1990, la première initiative de recherche en chimie verte est lancée par l'agence américaine pour la protection de l'environnement (« U.S. Environmental Protection Agency »). L'objectif est de donner un cadre à la prévention de la pollution liée aux activités chimiques.

La chimie verte a pour objectif de réduire et éliminer l'usage ou la génération de substances néfastes pour l'environnement, par de nouveaux procédés chimiques et des voies de synthèses « propres », c'est-à-dire respectueuses de l'environnement.

Ce concept est ensuite développé en 1998, par les chimistes américains Anastas et Warner, par l'introduction de douze principes, qui ont contribué à faire naître et à populariser la chimie verte :

1. Prévention : il vaut mieux produire moins de déchets qu'investir dans l'assainissement ou l'élimination des déchets.
2. L'économie d'atomes : les synthèses doivent être conçues dans le but de maximiser l'incorporation des matériaux utilisés au cours du procédé dans le produit final.
3. Synthèses chimiques moins nocives : lorsque c'est possible, les méthodes de synthèse doivent être conçues pour utiliser et créer des substances faiblement ou non toxiques pour les humains et sans conséquences sur l'environnement.
4. Conception de produits chimiques plus sécuritaires : les produits chimiques doivent être conçus de manière à remplir leur fonction primaire tout en minimisant leur toxicité.

5. Solvants et auxiliaires plus sécuritaires : lorsque c'est possible, il faut supprimer l'utilisation de substances auxiliaires (solvants, agents de séparation...) ou utiliser des substances inoffensives. Des méthodes non conventionnelles d'activation peuvent être utilisées : l'utilisation de l'eau comme solvant, utilisation de fluides supercritiques, chauffage par micro-ondes, remplacement par des liquides ioniques, ...
6. Amélioration du rendement énergétique : les besoins énergétiques des procédés chimiques ont des répercussions sur l'économie et l'environnement dont il faut tenir compte et qu'il faut minimiser. Il faut mettre au point des méthodes de synthèse dans les conditions de température et de pression ambiantes.
7. Utilisation de matières premières renouvelables : lorsque la technologie et les moyens financiers le permettent, les matières premières utilisées doivent être renouvelables plutôt que non renouvelables.
8. Réduction de la quantité de produits dérivés : lorsque c'est possible, toute déviation inutile du schéma de synthèse (utilisation d'agents bloquants, protection/déprotection, modification temporaire du procédé physique/chimique) doit être réduite ou éliminée.
9. Catalyse : les réactifs catalytiques sont plus efficaces que les réactifs stœchiométriques. Il faut favoriser l'utilisation de réactifs catalytiques les plus sélectifs possibles (éviter les sous-produits).
10. Conception de substances non-persistantes : les produits chimiques doivent être conçus de façon à pouvoir se dissocier en produits de dégradation non nocifs à la fin de leur durée d'utilisation, cela dans le but d'éviter leur persistance dans l'environnement.
11. Analyse en temps réel de la lutte contre la pollution : des méthodologies analytiques doivent être élaborées afin de permettre une surveillance et un contrôle en temps réel et en cours de production avant qu'il y ait apparition de substances dangereuses.
12. Chimie essentiellement sécuritaire afin de prévenir les accidents : les substances et la forme des substances utilisées dans un procédé chimique devraient être choisies de façon à minimiser les risques d'accidents chimiques, incluant les rejets, les explosions et les incendies.

L'explosion de la chimie verte ces dernières années a donc poussé les chimistes à développer de nouveaux procédés dits « vert ». Le succès du journal *Green Chemistry* en est la preuve indéniable : cette revue internationale, qui a prêté de quinze années d'existence, est dédiée à la

recherche en chimie verte et est publiée par la Royal Society of Chemistry (Royaume Uni) [Impact factor (2011) = 5,472].

La chimie verte s'attache donc avant tout à produire en minimisant les déchets, en réduisant au maximum l'emploi de produits toxiques et en utilisant des réactions rapides et efficaces.

C'est dans ce contexte que la catalyse en milieu aqueux s'est naturellement développée avec ses avantages incontestables mais aussi avec ses verrous technologiques. En effet, même si l'eau apparait comme le candidat idéal dans une optique de chimie verte et de développement durable, un grand nombre de substrats de départ en synthèse organique ne sont pas hydrosolubles.

Dans une première partie, l'état de l'art des réactions de catalyses, et plus particulièrement de la réaction de Suzuki, est décrit. Nous y découvrirons comment la plupart des solvants organiques généralement utilisés dans ce type de réactions ont été remplacés par des solvants plus éocompatibles, à l'exemple de l'eau, et le rôle qu'y ont joué les cyclodextrines.

La seconde partie de ce travail présente l'effet de la β -cyclodextrine native dans une réaction modèle de type Suzuki. Puis la synthèse de ligands dérivés de β -cyclodextrine et leur utilisation dans cette même réaction modèle est décrit.

Dans la troisième partie sont rassemblées les procédures expérimentales des composés synthétisés et caractérisés au cours de ce travail de thèse.

Partie bibliographique

Chapitre - I - La catalyse : un atout majeur de la chimie verte

I.1. Introduction

La catalyse joue un rôle central dans la chimie verte, puisqu'elle permet en général de :

- réduire la consommation d'énergie, ce qui présente un intérêt économique et environnemental ;
- diminuer les efforts de séparation puisqu'elle augmente la sélectivité ;
- diminuer la quantité de réactifs utilisés.

Il existe différents types de catalyse comme la catalyse homogène (catalyseur et réactifs ne formant qu'une seule phase) ou la catalyse hétérogène (catalyseur et réactifs formant plusieurs phases), mais la catalyse peut également être classifiée en fonction du mécanisme mis en jeu (par exemple la catalyse acido-basique).

Parmi la multitude de réactions de catalyse, les réactions de couplage carbone-carbone catalysées par des métaux de transition sont des outils très puissants en synthèse organique. Elles sont efficaces, assez simples à mettre en œuvre et tolèrent généralement la présence d'autres groupements actifs. Le palladium occupe une place à part, parmi les métaux de transitions classiquement utilisés dans ces réactions, grâce à sa capacité exceptionnelle à établir des liaisons carbone-carbone.

I.2. Couplage croisé palladocatalysé

I.2.1. Généralité

Les couplages croisés (**schéma I-1**) sont des méthodes qui permettent de former des liaisons carbone-carbone entre deux entités peu réactives (R-X et R-Y). Jusque dans les années 60, seuls les organomagnésiens ou organolithiens, entités très réactives, étaient utilisés pour réaliser des couplages croisés. Cependant, ces méthodes ne sont pas catalytiques et un certain nombre de réactions de couplage n'était pas encore possible.

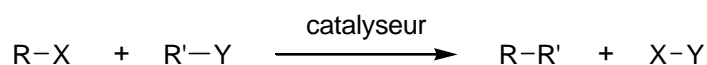


Schéma I-1 : Couplage croisé

L'utilisation du cuivre, au début des années 60, a permis d'élargir la gamme des réactions impliquant le magnésium et le lithium. Dix ans plus tard, le nickel est utilisé par Kumada¹ pour catalyser les réactions de couplage croisé avec des organomagnésiens. Le couplage de Kumada est un précurseur du couplage croisé moderne dans bien des aspects, notamment l'emploi de ligands phosphorés et le mécanisme en trois étapes (addition oxydante, transmétallation, élimination réductrice) qui se retrouvera décliné avec différents métaux de transition dont le palladium (**schéma I-2**).

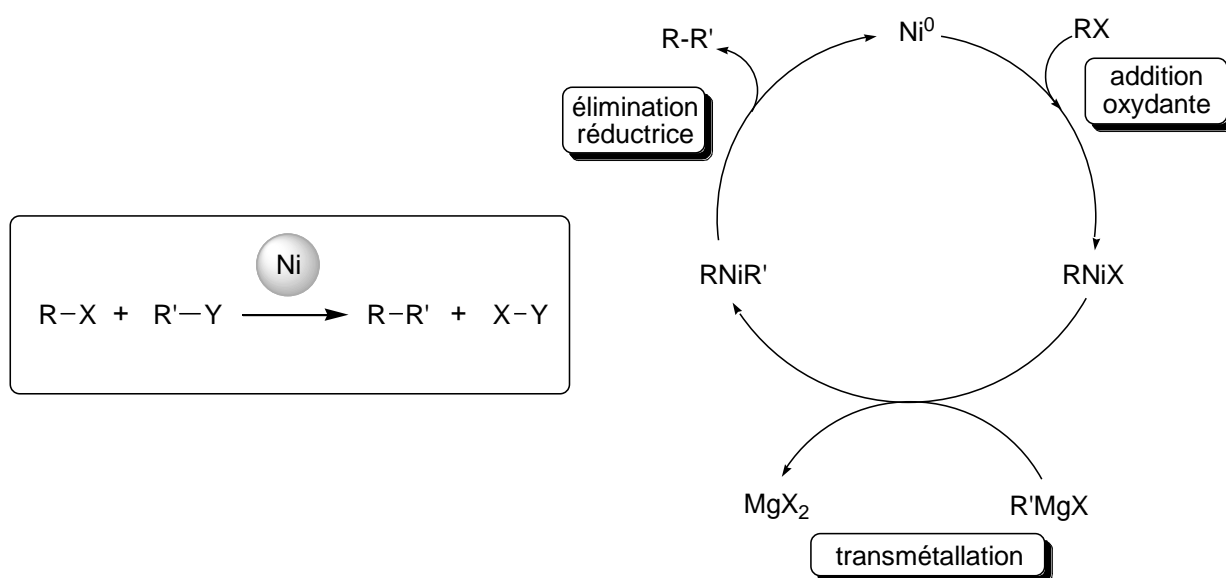


Schéma I-2 : Couplage de Kumada : mécanisme catalytique en trois étapes

¹ K. Tamao, K. Sumintani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4374-4376.

En 2010, le prix Nobel de chimie a été décerné à trois chercheurs : Heck, Negishi et Suzuki, pour récompenser leurs travaux sur « le couplage croisé catalysé au palladium en synthèse organique ». En effet, chacun de ces chimistes a donné son nom à une réaction permettant de former une liaison carbone-carbone entre deux molécules pour en former une troisième à l'aide d'un catalyseur à base de palladium.²

I.2.2. La réaction de Heck

La réaction de couplage catalysée par le palladium entre un halogénure aromatique ou vinylique et un alcène est connue comme la réaction de Heck. C'est au début des années 70, que Heck réalise le couplage entre un iodoarène et un alcène (**schéma I-3**).³ Il est à noter que dans le même temps, Mizoroki décrit la même réaction dans des conditions légèrement différentes.⁴

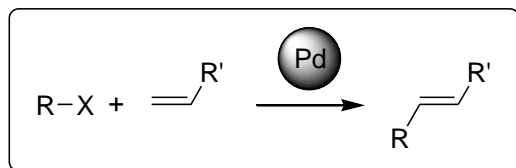
Le mécanisme de la réaction de Heck diffère de celui en trois étapes décrit par Kumada. Outre la nature du métal (Pd vs Ni), l'étape de transmétallation est absente dans le cas de la réaction de Heck. Il n'est donc pas nécessaire d'utiliser un organomagnésien. Une fois l'espèce organo-palladée formée par addition oxydante, l'alcène s'insère directement dans la liaison palladium-carbone, puis une β -élimination permet d'obtenir le produit de couplage et le palladium se régénère grâce à l'élimination réductrice (**schéma I-3**).

² E. Thiery, S. Vincent, *Revue des Questions Scientifiques*, **2011**, 182, 119-130.

³ R. F. Heck, J. P. Jr. Nolley, *J. Org. Chem.*, **1972**, 37, 2320-2322.

⁴ T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1971**, 44, 581-581.

Réaction de Heck



R, R' = aryl, vinyl, alkyl
X = halogénure

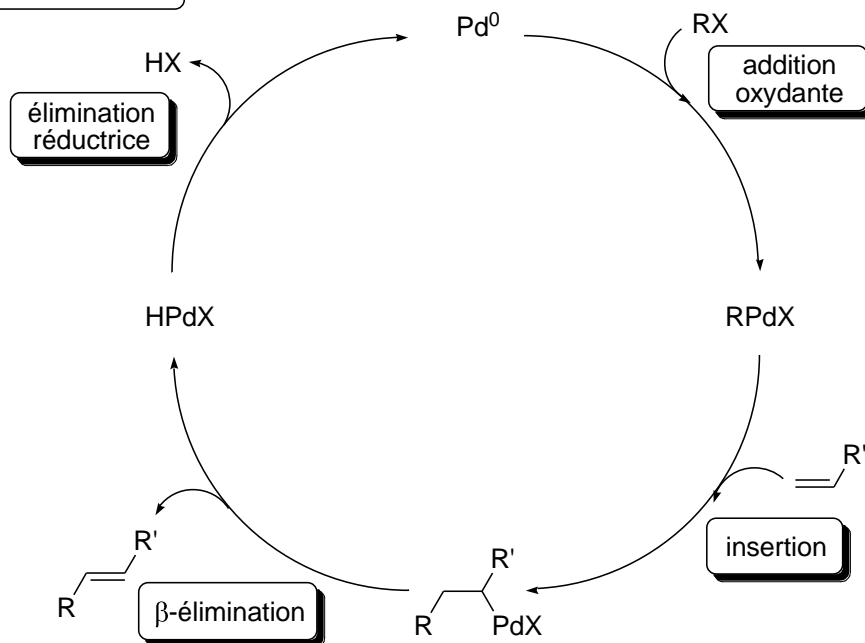
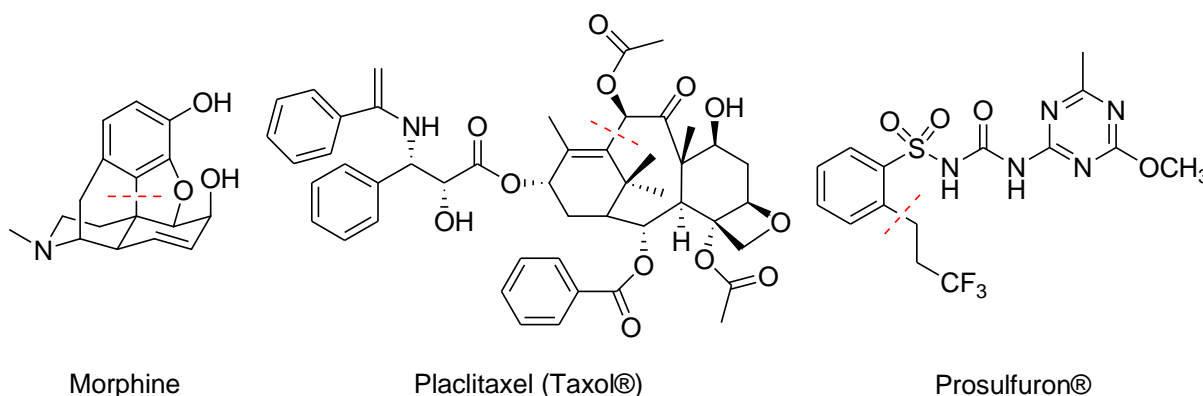


Schéma I-3 : Réaction de Heck

La réaction de Heck est notamment utilisée dans la synthèse de molécules biologiquement actives et à haute valeur ajoutée (**figure I-1**). Elle intervient par exemple lors de la synthèse de la morphine⁵ ou du placlitaxen⁶ (principe actif du Taxol[®]). Elle se retrouve également comme étape clé dans la synthèse du Prosulfuron[®] (un herbicide).²

Figure I-1 : Exemple de molécules d'intérêt synthétisées *via* un couplage de Heck

⁵ C. Y. Hong, N. Kado, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 11028-11029.

⁶ S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2843-2859.

I.2.3. La réaction de Negishi

La réaction de Negishi est la réaction de couplage catalysée par le palladium entre un dérivé halogéné et un composé organozincique.

C'est en 1976 qu'en se basant sur les travaux de Kumada, Negishi remplace le magnésium par de l'aluminium et découvre sa combinaison avec le nickel. Il démontre ainsi que d'autres métaux que le magnésium peuvent réaliser une transmétallation. Cependant ce couplage est peu sélectif. Il fini par remplacer le nickel par le palladium et obtient ainsi de meilleurs sélectivités.^{7,8} En 1977, Negishi utilise les organozinciques dans les réactions de couplage pallado-catalysées (**schéma I-4**).^{9,10,11} Les composés organozinciques permettent en outre d'obtenir de meilleurs rendements que les autres composés organométalliques mais sont également moins réactifs et plus sélectifs que les organomagnésiens et sont donc compatibles avec une large gamme de groupements fonctionnels.

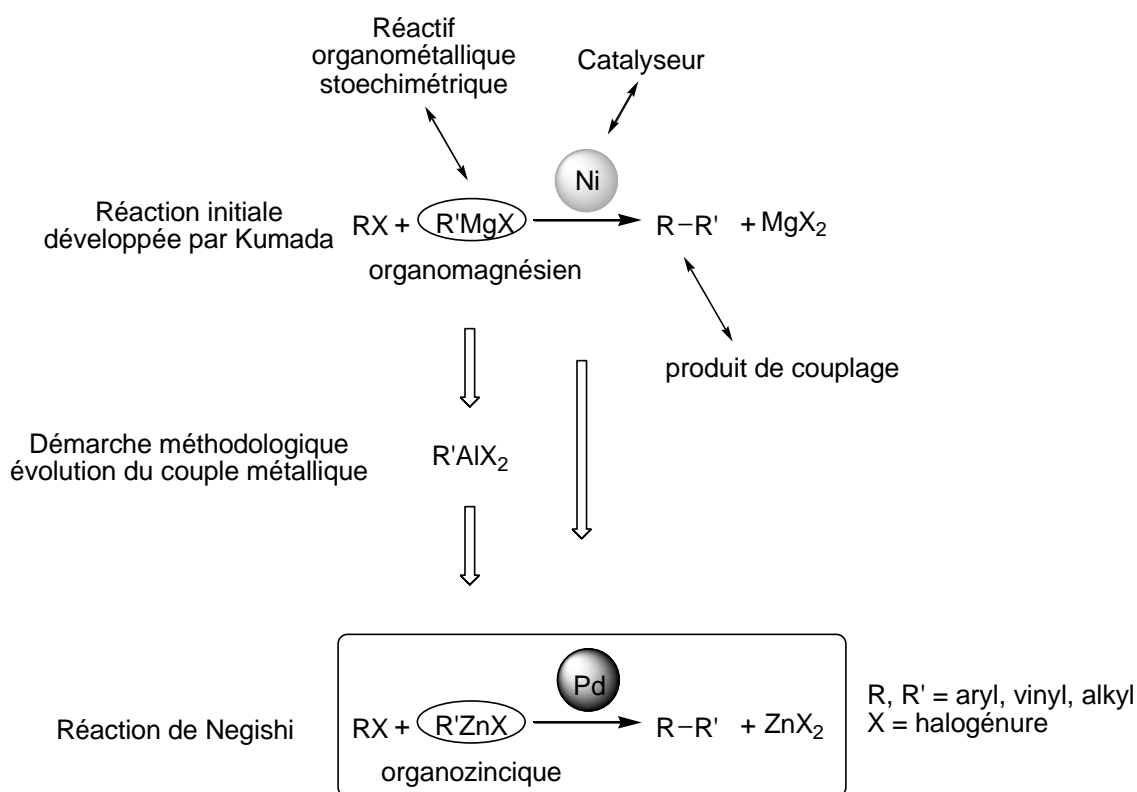


Schéma I-4 : Réaction de Negishi

⁷ E. Negishi, S. Baba, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, 15, 596b-597b.

⁸ S. Baba, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98, 6729-6731.

⁹ E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.*, **1977**, 42, 1821-1823.

¹⁰ E. Negishi, N. Okukado, A. O. King, D. E. Van Horn, B. I. Spiegel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, 100, 2254-2256.

¹¹ A. O. King, E. Negishi, *J. Org. Chem.*, **1978**, 43, 358-360.

En 1978, Negishi rapporte le couplage pallado-catalysé d'halogénures organiques avec des dérivés organiques de l'étain et du bore.¹² Les réactions de couplage croisées avec ces éléments sera développée respectivement par Stille¹³ et Suzuki un an plus tard.

I.2.4. La réaction de Suzuki

I.2.4.1. Généralités

La réaction de Suzuki a été découverte conjointement par Suzuki et Miyaura en 1979.^{14,15} Au cours de ces dernières décennies, cette réaction de couplage croisé a été l'une des plus importantes méthodologies de formation de liaison C-C catalysée par des métaux de transition.¹⁶

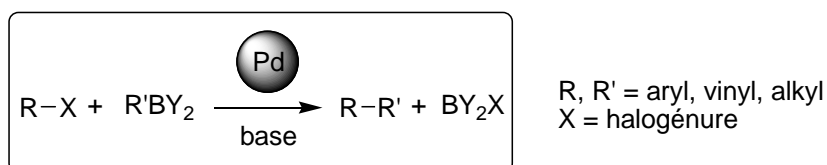


Schéma I-5 : Réaction de Suzuki

Ce couplage réalisé principalement entre des aryles d'acides boroniques et des halogénures d'aryles (schéma I-5) sont à l'origine des unités biaryles présentes dans de nombreux composés tels que les produits naturels,¹⁷ les polymères,¹⁸ les molécules d'intérêt médical, pharmaceutique¹⁹ ou agrochimique.²⁰ On peut citer par exemple, le Reyataz[®] un anti-VIH²¹ ou l'Obatoclast[®] un antitumoral²² (figure I-2).

¹² E. Negishi, « Selective Carbon-Carbon Bond Formation via Transition Metal Catalysis : Is Nickel or Palladium Better than Copper ? » in Aspects of Mechanism and Organometallic Chemistry, Ed. J. H. Brewster, Plenum Press, New York, **1978**, pp. 285-317.

¹³ D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4992-4998.

¹⁴ N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 3437-3440.

¹⁵ N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 866-867.

¹⁶ N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457-2483.

¹⁷ S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, *40*, 4544-4568.

¹⁸ T. Okamoto, Y. Jiang, F. Qu, A. C. Mayer, J. E. Parmer, M. D. McGehee, Z. Bao, *Macromolecules*, **2008**, *41*, 6977-6980.

¹⁹ J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 2177-2250.

²⁰ S. P. Stanforth, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 263-303.

²¹ Z. Xu, J. Singh, M. D. Schwinden, B. Zheng, T. P. Kissick, B. Patel, M. J. Humora, F. Quiroz, L. Dong, D.-M. Hsieh, J. E. Heikes, M. Pudipeddi, M. D. Lindrud, S. K. Srivastava, D. R. Kronenthal, R. H. Mueller, *Org. Process Res. Dev.*, **2002**, *6*, 323-328.

²² K. Daïri, Y. Yao, M. Faley, S. Tripathy, E. Rioux, X. Billot, D. Rabouin, G. Gonzalez, J.-F. Lavallée, G. Attardo, *Org. Process Res. Dev.*, **2007**, *11*, 1051-1054.

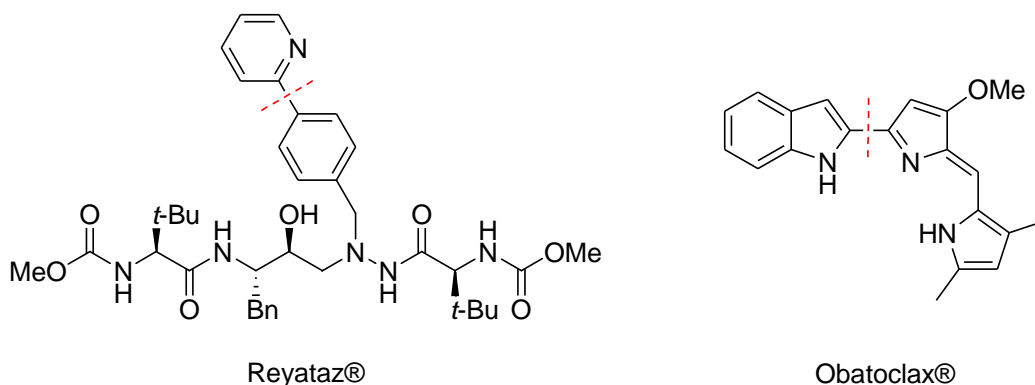


Figure I-2 : Exemple de molécules d'intérêt synthétisées *via* un couplage de Suzuki

I.2.4.2. Conditions générales de réaction

Les couplages sont généralement effectués dans des solvants organiques tels que le THF, l'éther diéthylique, le xylène, le toluène, ou le DMF. Il est à noter que les solvants permettant un chauffage plus important comme le xylène, le toluène et le DMF donnent de meilleurs rendements.

Les bases utilisées sont le plus souvent inorganiques telles que Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , KF et NaOH. Certains mécanismes mettent en évidence que la base permet d'accélérer l'étape de transmétallation, ce qui explique l'influence de la nature de la base sur les vitesses de réaction.

Parmi les différents métaux de transition possibles, le palladium est le plus utilisé, tant à son degré d'oxydation 0 (Pd/C, ...) qu'à son degré d'oxydation II ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$, PdCl_2 ...). Le nickel donne également de bons résultats, mais ce métal est plus toxique.^{23,24}

Le palladium est généralement associé à divers ligands (phosphine, pyridine, triazole, ...). Ces catalyseurs (métal + ligand) conduisent à de bons rendements mais nécessitent souvent d'être présents en grande quantité pouvant aller jusqu'à 10 mol %. C'est pourquoi de nombreuses équipes travaillent sur l'élaboration de nouveaux ligands de plus en plus performants.^{25,26}

²³ N. E. Leadbeater, S. M. Resouly, *Tetrahedron*, **1999**, 55, 11889-11894.

²⁴ D. Zim, A. L. Monteiro, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 4009-4011.

²⁵ T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 4685-4696.

²⁶ S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.*, **2004**, 116, 1907-1912.

I.2.4.3. Mécanisme de la réaction

Le cycle catalytique, habituellement accepté, de la réaction de Suzuki (**schéma I-6**) fait intervenir les trois étapes suivantes :

- l'addition oxydante de R-X sur le métal ;
- la transmétallation, c'est-à-dire transfert du ligand carboné R' du bore sur Pd^{II} par substitution de X. C'est l'étape la plus lente et la moins comprise du point de vue mécanistique ;
- l'élimination réductrice des ligands R et R' de Pd^{II} pour donner le produit de couplage et la régénération de l'espèce catalytique.

Du point de vue du mécanisme de la réaction, il a été établi²⁷ que l'étape limitante de la réaction dépend de la nature du groupement X. Dans le cas où X = I, l'étape limitante serait l'étape de transmétallation,²⁷ alors que dans le cas où X = Br, ce serait l'étape d'addition oxydante²⁷ qui serait limitante.

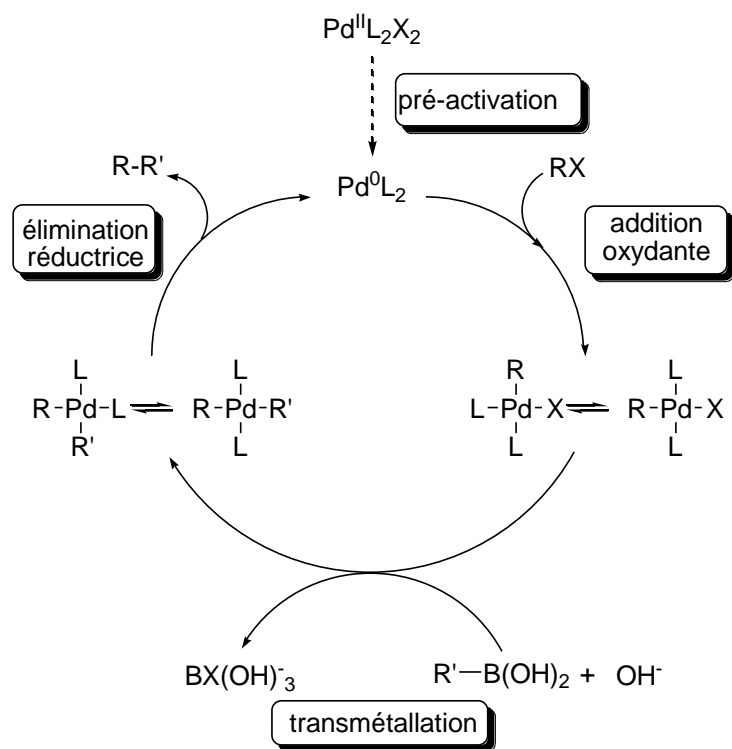


Schéma I-6 : Cycle catalytique admis pour le couplage de Suzuki

²⁷ G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 8151-8156.

Le mécanisme de l'addition oxydante a fait l'objet de nombreuses investigations et même si différents chemins réactionnels sont proposés, les conclusions vont toutes dans le même sens : l'espèce issue de l'addition oxydante d'un halogénure d'aryle, d'alkenyle ou d'alkyle sur un complexe de palladium(0) possède une configuration *cis* et ce malgré le fait que la plupart des espèces qui ont pu être isolées et caractérisées possèdent une configuration *trans*. L'addition oxydante se déroule donc en deux étapes : l'insertion du palladium dans la liaison C-X et l'isomérisation *cis-trans* de l'espèce formée.²⁸

Si le mécanisme de l'addition oxydante a été relativement bien décrit, celui de la transmétallation reste ambigu. Il apparaît toutefois que la présence d'une base est essentielle. A ce jour, deux mécanismes ont été envisagés. Dans le premier mécanisme proposé par Smith et *al.*²⁷ l'espèce organo-borée est transformée en borate en présence de la base. L'atome de bore possède une électronégativité proche de celle du carbone : cette faible différence d'électronégativité rend le résidu R' de l'acide boronique (ou boronate) trop peu réactif pour subir l'étape de transmétallation. L'ajout d'une base permet de le convertir en complexe organo-borate beaucoup plus réactif (**schéma I-7**).

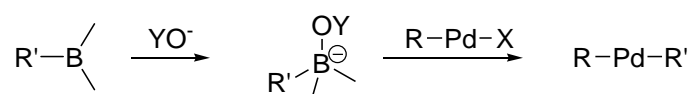


Schéma I-7 : Mécanisme de transmétallation décrit par Smith et *al.*

Le deuxième mécanisme proposé par Miyaura et *al.*²⁹ implique le passage par une espèce alcoxy palladiée (**schéma I-8**) : cela a été postulé dans le cas de l'utilisation de bases faibles ne pouvant conduire normalement à des organoborates.

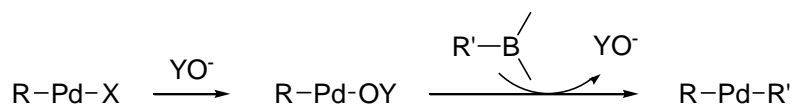


Schéma I-8 : Mécanisme de transmétallation décrit par Miyaura et *al.*

Ainsi le rôle de la base lors de l'étape de transmétallation semble dépendre des réactifs et du catalyseur mis en jeu.

²⁸A. L. Casado, P. Espinet, *Organometallics*, 1998, 17, 954-959.

²⁹N. Miyaura, K. Yamada, H. Suginome, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 972-980.

La dernière étape du cycle catalytique, l'élimination réductrice, a été depuis plusieurs années, largement étudiée, notamment par Gillie et *al.*³⁰ Deux mécanismes sont proposés (**schéma I-9**) :

- le couplage direct des substituants en position *cis* (*cis*-élimination) ;
- formation d'une espèce intermédiaire par la perte d'un ligand labile avant l'élimination à proprement parler.

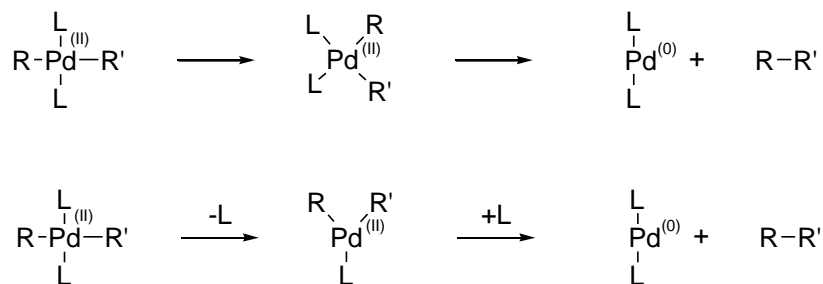


Schéma I-9 : Mécanismes de l'élimination réductrice

I.2.4.4. Influence des substrats

La réactivité des halogénures d'aryles est fonction de l'électronégativité de l'atome d'halogène. Par conséquent, la nature de l'halogène a une influence importante sur la vitesse de l'addition oxydante. Littke et *al.* ont montré que les vitesses relatives de l'addition oxydante avec différents substituants pouvaient être classées dans cet ordre : I >> Br > OTf >> Cl.³¹

Néanmoins, bien qu'ils soient les moins réactifs, les dérivés chlorés restent très attractifs par la grande diversité des dérivés disponibles. De nombreux systèmes catalytiques sont développés afin de faciliter leur utilisation dans la réaction de Suzuki.^{32,33}

Les dérivés halogénés sont activés par la présence d'un groupement électro-attracteur et sont donc plus réactifs lors de l'addition oxydante que ceux possédant un groupement électro-donneur.¹⁶

Dans l'optique de minimiser les déchets et d'alléger les coûts, des efforts ont été réalisés pour développer des systèmes catalytiques plus simples mais efficaces. C'est dans ce sens que, en

³⁰ A. Gillie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 4933-4941.

³¹ A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4020-4028.

³² A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4176-4221.

³³ Z. Lu, G. C. Fu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 6676-6678.

2003, Leadbeater et *al.*^{34,35} ont rapporté une réaction de Suzuki sans métal. Cette découverte fut très controversée^{36,37,38} et des expériences plus poussées démontrèrent que la réaction était, en réalité, catalysée par du palladium contenu en très faible quantité (20-50 ppb) dans le carbonate de sodium commercial.³⁹ Ces résultats ont toutefois permis de montrer qu'il était possible de réaliser la réaction de Suzuki avec de très faibles charges en palladium et sans ligand.⁴⁰

I.2.4.5. Systèmes catalytiques sans ligand

Beletskaya⁴¹ et Jeffery^{42,43} furent les premiers à décrire les réactions de couplage croisé sans ligand. Dans la plupart des cas, l'absence de ligand permet d'augmenter la vitesse de réaction mais ne permet jamais la conversion totale des substrats.

En 2004, Tao et *al.*⁴⁴ décrivent un système catalytique simple composé de PdCl₂ et de K₂CO₃ dans la pyridine (**schéma I-10**). Des dérivés du bromobenzène, avec différents substituants (électro donneur ou attracteur), ont été couplés à des dérivés d'acide phénylboronique en utilisant de faibles quantités de palladium (0,3 mol%) avec des rendements isolés compris entre 90 et 100%.

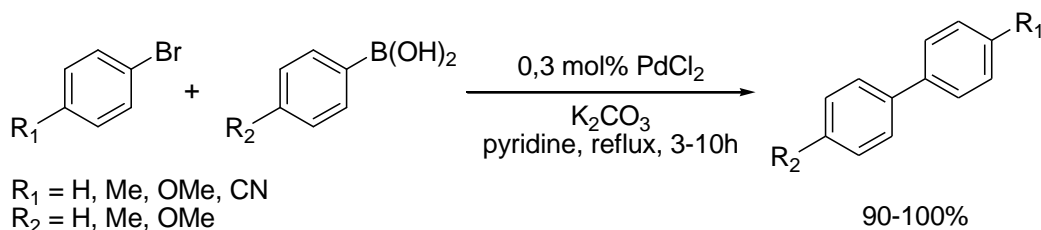


Schéma I-10 : Réaction de Suzuki sans ligand dans la pyridine

³⁴ N. E. Leadbeater, M. Marco, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1407-1409.

³⁵ N. E. Leadbeater, M. Marco, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5660-5667.

³⁶ C. J. Li, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4856-4858.

³⁷ R. M. Kellogg, *ChemTracts*, **2004**, *17*, 451-455.

³⁸ T. Tran, A. Thompson, *ChemTracts*, **2005**, *18*, 246-250.

³⁹ R. K. Arvela, N. E. Leadbeater, M. S. Sangi, V. A. Williams, P. Granados, R. D. Singer, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 161-168.

⁴⁰ F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 3047-3101.

⁴¹ I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.*, **1983**, *250*, 551-564.

⁴² T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1287-1289.

⁴³ T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2667-2670.

⁴⁴ X. Tao, Y. Zhao, D. Shen, *Synlett*, **2004**, 359-361.

En 2006, Liu et *al.* ont effectué la réaction de Suzuki sans ligand dans le PEG-400 en utilisant une charge de palladium comprise entre 0,01 et 3 mol% et le TBAB (10 mol%) (**schéma I-11**).⁴⁵ Ce système a pu être recyclé trois fois sans pertes significatives d'activité catalytique.

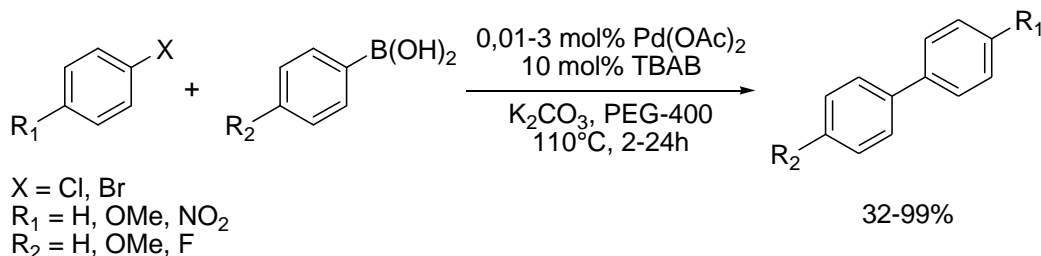


Schéma I-11 : Réaction de Suzuki sans ligand dans le PEG-400

Plus récemment, Mondal et *al.*⁴⁶ ont décrit la réaction de Suzuki sans ligand en utilisant l'eau comme seul solvant. Le système catalytique est généré *in situ* à partir de PdCl₂ et de sulfate de sodium. Ce système permet d'obtenir une espèce (Na₂PdCl₂(SO₄)₂) soluble dans l'eau qui donne de bonnes activités pour la réaction de Suzuki dans des conditions douces (**schéma I-12**).

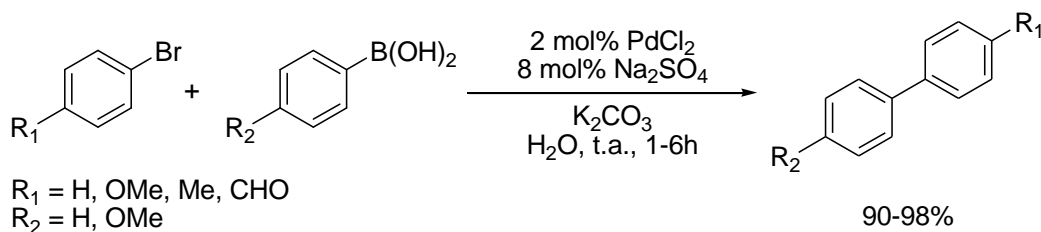


Schéma I-12 : Réaction de Suzuki catalysée par PdCl₂-Na₂SO₄

Dans un contexte de chimie verte et de développement durable, les chimistes se sont attachés au cours de ces dernières années, à remplacer les solvants organiques, toxiques et volatiles, par des solvants plus « verts ».

I.3. Utilisation de nouveaux solvants

Roger Sheldon a dit : « The best solvent is no solvent »⁴⁷ mais lorsqu'un solvant est nécessaire, l'eau apparaît comme la meilleure alternative en catalyse. D'autres solvants comme les fluides supercritiques et les liquides ioniques présentent également des propriétés

⁴⁵ W. J. Liu, Y. X. Xie, Y. Liang, J. H. Li, *Synthesis*, **2006**, 860-864.

⁴⁶ M. Mondal, U. Bora, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 1873-1876.

⁴⁷ R. A. Sheldon, *Green Chem.*, **2005**, *7*, 267-278.

intéressantes pour la catalyse. Toutefois le retraitement de ces solvants alternatifs pose à ce jour des questions à l'échelle industrielle.

I.3.1. Les liquides ioniques (LIs)

Les liquides ioniques sont des sels liquides qui se différencient de l'ensemble des sels fondus par une température de fusion inférieure à 100°C (arbitrairement fixée en référence à la température d'ébullition de l'eau sous pression atmosphérique), mais un grand nombre d'entre eux sont liquides à température ambiante.⁴⁸ Les LIs sont constitués d'un cation, le plus souvent organique, associé à un anion organique ou inorganique. Les combinaisons cations/anions possibles sont donc très nombreuses (**figure I-3**).

Cations :



Anions :

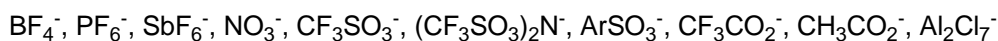


Figure I-3 : Principaux liquides ioniques rencontrés en catalyse

Les LIs sont capables de dissoudre un grand nombre de composés organiques ou inorganiques et possèdent des propriétés physico-chimiques intéressantes :

- une grande stabilité thermique ;
- une bonne conductivité électrique ;
- un vaste domaine liquide ;
- une très faible tension de vapeur (certains LIs sont non-volatiles jusqu'à leur température de décomposition qui est typiquement supérieure à 300°C)⁴⁹ ;
- une haute conductivité thermique.

Vis-à-vis des paramètres cités ci-dessus, les LIs sont un milieu réactionnel très intéressant pour la chimie verte. L'utilisation des LIs comme solvants de la réaction de Suzuki a donc tout naturellement été développée.

⁴⁸ R. D. Rogers, K. R. Seddon, *Ionic Liquids as Green Solvents : Progress and Prospects*, **2003**, ACS, Washington DC.

⁴⁹ M. J. Earle, J. M. S. S. Esperança, M. A. Gilea, J. N. Canongia Lopes, L. P. N. Rebelo, J. W. Magee, K. R. Seddon, J. A. Widegren, *Nature*, **2006**, *439*, 831-834.

Le premier exemple de couplage de Suzuki avec un LI a été rapporté par Mathews et *al.* en 2000.⁵⁰ Un certain nombre de dérivés aromatiques bromés et l'acide phénylboronique ont été couplés dans le LI [bmim][BF₄] en donnant des rendements de 69 à 93% (**schéma I-13**).

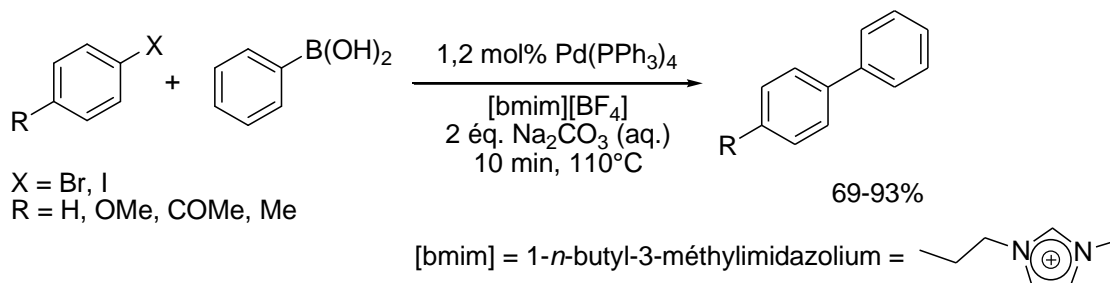


Schéma I-13 : Réaction de Suzuki utilisant un LI comme solvant

Les LIs peuvent également être utilisés comme co-solvants pour les réactions en milieu aqueux. A titre d'exemple, Song et *al.*⁵¹ ont décrit, en 2012, le couplage entre plusieurs dérivés d'halogénure d'aryle et l'acide phényl boronique dans un mélange d'eau et de LI ([Emim][Tf₂N]) avec de très bons rendements (**schéma I-14**). Le palladium était lui-même stabilisé par un sel d'imidasolium.

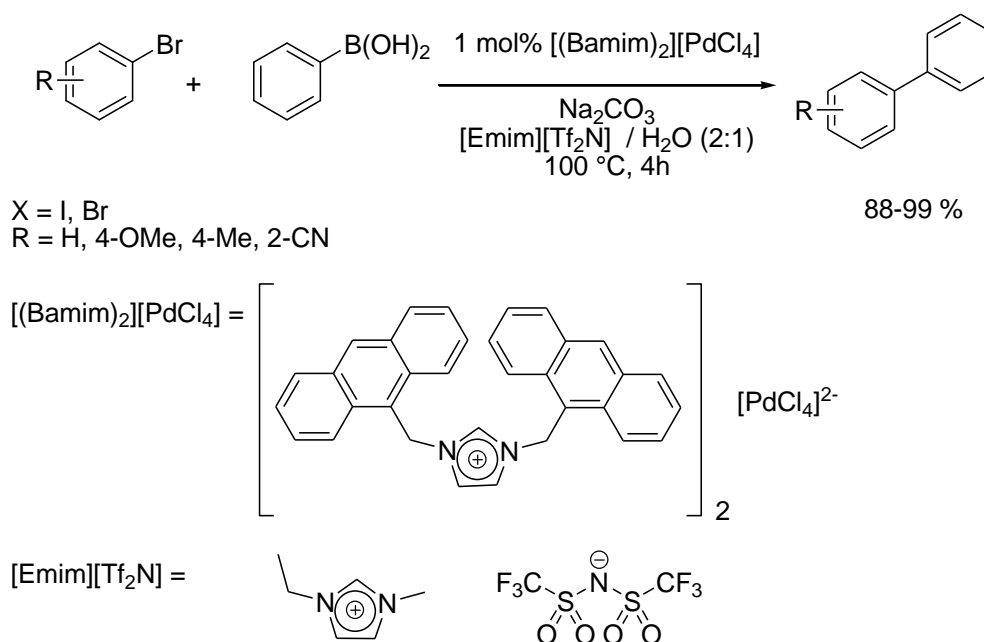


Schéma I-14 : Couplage de Suzuki dans un mélange LI / H₂O

⁵⁰ C. J. Mathews, P. J. Smith, T. Welton, *Chem. Commun.*, **2000**, 1249-1250.

⁵¹ H. Song, N. Yan, Z. Fei, K. J. Kilpin, R. Scopelliti, X. Li, P. J. Dyson, *Catal. Today*, **2012**, 183, 172-177.

I.3.2. Les fluides supercritiques

Durant les dernières années, les propriétés particulières des fluides supercritiques ont fait d'eux des solvants attractifs pour la chimie moderne. Ainsi une attention particulière a été attachée au dioxyde de carbone à l'état supercritique (CO₂sc) pour la réaction de Suzuki.

La phase appelée « supercritique » est la phase située au-delà du point critique du solvant considéré (**figure I-4**). Dans le cas du CO₂sc la pression et la température critique sont modérées (74 bar et 31°C), la quantité d'énergie requise pour y accéder est donc relativement faible.

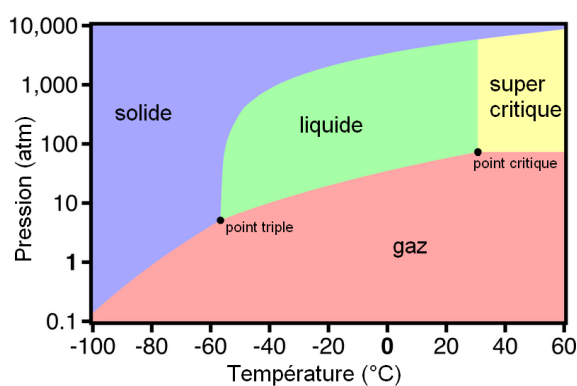


Figure I-4 : Diagramme de phase du CO₂⁵²

Cette phase est aussi dense qu'un liquide mais assure des propriétés de transport (faible viscosité, diffusion élevée) proche d'un gaz. Le CO₂sc possède également des propriétés qui le classent dans la catégorie des « solvants verts » :

- non-toxicité ;
- ininflammabilité ;
- chimiquement inerte vis-à-vis de nombreuses substances chimiques.

Et même si le CO₂ fait partie des gaz à effet de serre, son utilisation n'induit pas de rejets significatifs dans l'atmosphère.⁴⁷

Carroll et al.⁵³ furent les premiers à utiliser le CO₂sc comme solvant pour des réactions de couplage pallado-catalysées. Ils démontrèrent que la réaction de Suzuki entre l'iodobenzène et l'acide phényl- ou 2-thienylboronique, en présence de (C₆F₁₃CH₂CH₂)₂PPh comme ligand et

⁵² W. Leitner, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 746-756.

⁵³ M. A. Carroll, A. B. Holmes, *Chem. Commun.*, **1998**, 1395-1396.

de PdCl₂ comme source de métal, donne des rendements comparables dans le CO₂sc aux rendements obtenus dans des solvants conventionnels (**schéma I-15**). L'intérêt du CO₂sc est que, contrairement aux solvants classiques pour lesquels une extraction est nécessaire afin d'isoler les produits de couplage, un simple changement de pression ou de température dans le réacteur permet de modifier les propriétés physiques du CO₂sc et donc d'isoler les produits par précipitation.

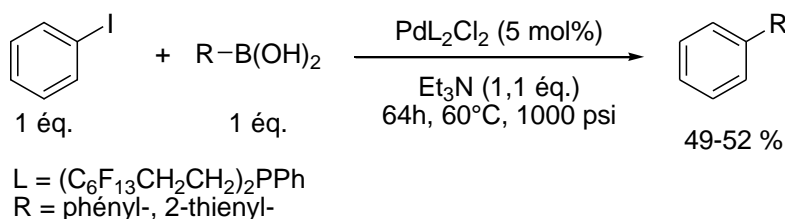


Schéma I-15 : Réaction de Suzuki dans le CO₂sc

I.3.3. L'eau

Parmi tous les solvants permettant les réactions catalytiques, l'eau est de loin le plus intéressant. Sa non-toxicité, son caractère non polluant, son ininflammabilité, son coût en font un solvant de choix pour les industriels. De plus, l'utilisation de l'eau comme solvant permet de faciliter les procédés de séparation des composés finaux lorsque ceux-ci ne sont pas solubles dans l'eau et peut permettre également le recyclage du catalyseur lorsque celui-ci est hydrosoluble. Néanmoins, il faut être capable de solubiliser les complexes organométalliques ainsi que les substrats de départ dans l'eau. En effet, lorsque la solubilité dans la phase aqueuse est trop faible, le transfert de matière entre les phases organique et aqueuse est insuffisant pour concevoir la moindre application industrielle. Pour pallier au problème de diffusion des réactifs entre les deux phases, plusieurs approches ont déjà été proposées :⁵⁴

- l'ajout d'un co-solvant dans le milieu ;
- l'utilisation de tensioactifs ;
- l'utilisation d'un catalyseur de transfert de phase inverse.

⁵⁴ V. Polshettivar, A. Decottignies, C. Len, A. Fihri, *ChemSusChem.*, **2010**, 3, 502-522.

I.3.3.1. Ajout d'un co-solvant

En modifiant la polarité de chacune des phases (aqueuse et organique), les co-solvants permettent d'augmenter le transfert de matière entre ces deux phases. Les co-solvants les plus utilisés sont le méthanol, l'éthanol, l'acétone, l'acétonitrile et le tétrahydrofurane.

La réaction de Suzuki dans l'eau en présence d'un co-solvant a donc été largement décrite.⁵⁴ Notamment, Liu et *al.* ont décrit en 2011 un protocole pour la réaction de Suzuki dans un mélange eau/éthanol en présence d'oxygène.⁵⁵ Ces conditions en milieu aérobie permettent de simplifier la mise en œuvre de la réaction de Suzuki, qui nécessite le plus souvent d'être sous atmosphère inerte (**schéma I-15**).

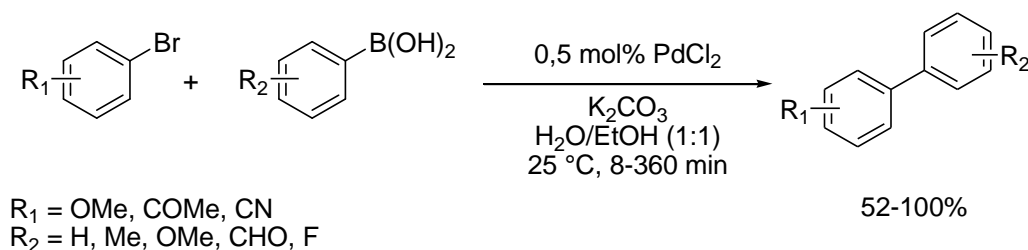


Schéma I-15 : Réaction de Suzuki dans un mélange eau/éthanol

Néanmoins, en augmentant le transfert de matière, les co-solvants conduisent également à la solubilisation du catalyseur en phase organique, ce qui compromet le recyclage.

I.3.3.2. Utilisation de tensio-actifs

Les tensio-actifs sont des molécules amphiphiles constituées d'une partie hydrophobe (par exemple : une chaîne alkyle) et d'une partie hydrophile (par exemple : un ammonium ou un sulfonate pour les tensio-actifs ioniques ou des chaînes polyoxyéthylénées pour les tensio-actifs neutres).

Jusqu'à une certaine concentration, appelée concentration d'agrégation critique (C.A.C.), ils se placent à l'interface des deux phases non-miscibles en s'orientant de manière à ce que la partie hydrophile soit au contact de la phase aqueuse et la partie hydrophobe vers la phase non aqueuse (air ou phase organique), ce qui a pour effet de diminuer la tension interfaciale. Au-delà de la C.A.C., ils sont susceptibles de former des agrégats, qui peuvent être organisés sous

⁵⁵ C. Liu, Q. Ni, P. Hu, J. Qiu, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 1054-1060.

forme de micelles, vésicules... et qui peuvent être capable d'augmenter la solubilité de substrats hydrophobes en phase aqueuse.

Ainsi, en 2008, Lipshutz et *al.*⁵⁶ ont développé la réaction de Suzuki dans une solution aqueuse contenant un tensioactif non ionique (**schéma I-16**). Cette réaction, utilisant l'eau comme unique solvant, a permis d'obtenir une large variété de produits de couplage.^{57,58}

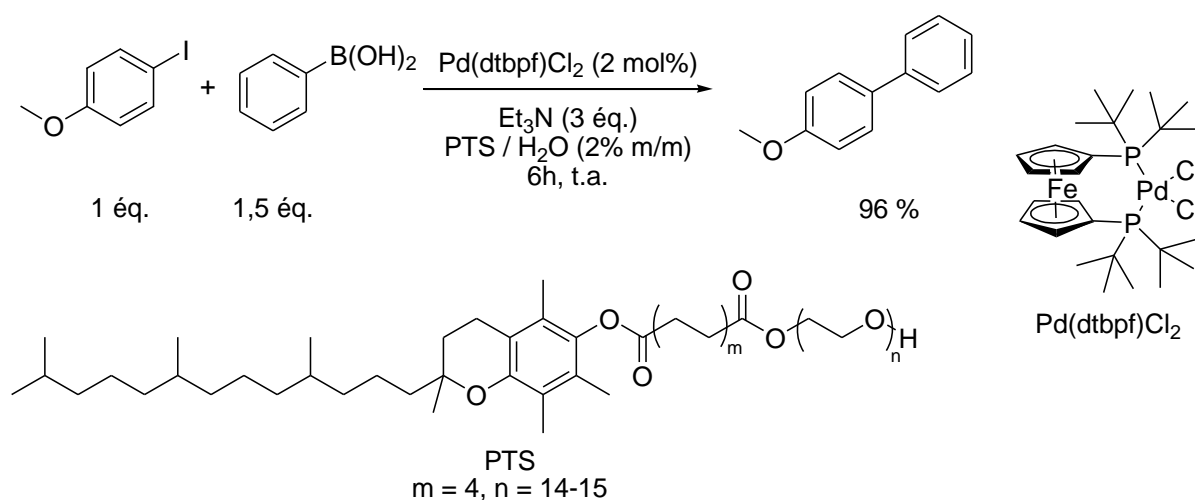


Schéma I-16 : Réaction de Suzuki en milieu micellaire

I.3.3.3. Catalyse transfert de phase inverse

Le principe de la catalyse par transfert de phase inverse consiste en l'utilisation d'un transporteur moléculaire, dont le rôle est de transférer le substrat (se situant dans la phase organique) vers le catalyseur (immobilisé dans la phase aqueuse). Le transport peut être gouverné par une reconnaissance moléculaire. Les calixarènes^{59,60} et les cyclodextrines sont les transporteurs moléculaires traditionnellement utilisés.

Nous nous limiterons à décrire le cas des cyclodextrines. Après avoir présenté ce que sont les cyclodextrines dans le chapitre II, nous détaillerons leur utilisation dans les réactions de catalyse dans le chapitre III.

⁵⁶ B. H. Lipshutz, T. B. Petersen, A. R. Abela, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1333-1336.

⁵⁷ B. H. Lipshutz, A. R. Abela, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 5329-5332.

⁵⁸ B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Aldrichim. Acta*, **2012**, *45*, 3-16.

⁵⁹ L. Monnereau, D. Sémeril, D. Matt, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, *2012*, 2786-2791.

⁶⁰ L. Monnereau, D. Sémeril, D. Matt, *L'actualité Chimique*, **2012**, *359*, 8-12.

Chapitre - II - Les cyclodextrines

II.1. Présentation des cyclodextrines

II.1.1. Historique

La première référence bibliographique relative aux cyclodextrines (CDs) date de 1891. A cette époque, Villiers⁶¹ isole à partir de la dégradation de l'amidon deux structures cristallines proches de la cellulose (probablement l' α - et la β -cyclodextrine). Il baptise donc ces nouveaux produits « cellulosines », en effet, tout comme la cellulose, les cellulosines présentent des propriétés non réductrices et des résistances à l'hydrolyse acide.

Douze ans plus tard, Schardinger⁶² isole la souche microbienne *bacillus macerans* responsable de la formation de ces structures cristallines. Il observe deux types de composés et les appela α , β -dextrines.

En 1932, Pringsheim⁶³ découvre que les CDs sont capables de former des complexes d'inclusion avec de nombreux composés organiques. Cependant, ce n'est que quatre ans plus tard que Freudenberg et al.⁶⁴ émettent l'hypothèse que ces dextrines sont cycliques et constituées d'unités saccharidiques. La γ -cyclodextrine ne fut découverte, et sa structure élucidée, que plus tard, vers 1948.⁶⁵

La recherche sur les cyclodextrines a pu prendre un réel essor après les travaux de Cramer dans les années 50. Il a étudié intensivement la production enzymatique des CDs, leurs

⁶¹ A. Villiers, *C. R. Acad. Sci.*, **1981**, 112, 536.

⁶² F. Z. Schardinger, *Unters. Nahr. U. Genussm.*, **1903**, 6, 865.

⁶³ H. Pringsheim, *Chemistry of the Saccharides* ; McGraw-Hill : New York, **1932** ; p 280.

⁶⁴ K. Freudenberg, G. Blomquist, L. Ewald, K. Soff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1936**, 69, 1258.

⁶⁵ K. Freudenberg, F. Z. Cramer, *Z. Naturforsch.*, **1948**, 3b, 464.

purifications et leurs caractéristiques physico-chimiques. En 1953, le premier brevet sur les CDs fut déposé par Freudenberg et *al.*⁶⁶ Ils démontrent que les CDs peuvent être utilisées pour leur propriété complexante en industrie pharmaceutique pour solubiliser des substances actives peu solubles en milieu aqueux, mais aussi pour complexer des substances volatiles.

A partir des années 70, et après plusieurs études prouvant qu'il n'y a pas de toxicité inhérente aux CDs, la production industrielle de ces molécules est entreprise : la matière première (l'amidon) est peu coûteuse et la technique de production par dégradation enzymatique relativement simple. Les caractéristiques structurales et physico-chimiques des CDs ont fait que l'intérêt des chercheurs pour les cyclodextrines est toujours grandissant, comme le montre la constante augmentation du nombre de publications sur les CDs (**figure II-1**).

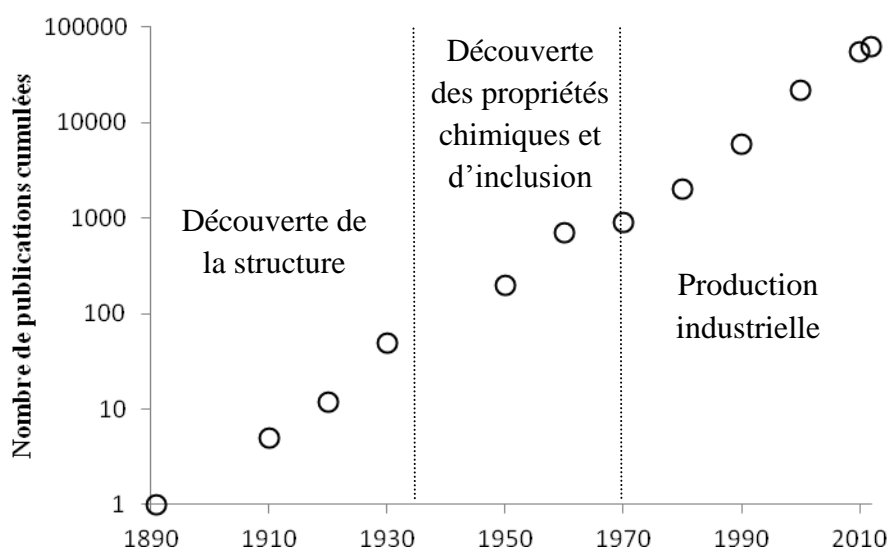


Figure II-1 : Nombre de publications parues sur les cyclodextrines en fonction des 3 phases de développement des cyclodextrine⁶⁷

Aujourd'hui, les cyclodextrines ont des applications dans les domaines aussi variés que la pharmacie, la biologie, la cosmétique, l'agroalimentaire, le textile, les pesticides⁶⁸... Industriellement, elles sont produites en milliers de tonnes et de ce fait leur prix est descendu à un niveau acceptable pour des utilisateurs potentiels (quelques euros pour un kilogramme de cyclodextrine).

⁶⁶ K. Freudenberg, F. Z. Cramer, H. Pringsheim, *Ger. Patent* 895-769, **1953**.

⁶⁷ J. Szejtli, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1743-1753.

⁶⁸ J. Szejtli, *J. Mater. Chem.*, **1997**, 7, 575.

II.1.2. Caractéristiques structurales

Les CDs sont des oligosaccharides cycliques non réducteurs, produites industriellement par dégradation enzymatique de la forme linéaire de l'amidon, l'amylose. L'enzyme responsable, la cyclodextrine glucosyltransférase (CGTase), a été isolée à partir de différentes souches bactériennes (*Bacillus macerans*, *Alkalophylic bacillus*, etc.). Il existe de nombreuses cyclodextrines se caractérisant par le nombre de sous-unités D-glucopyranosiques, liées par des liaisons glycosidiques $\alpha(1\rightarrow4)$: les formes les plus courantes sont les α -CD, β -CD et γ -CD possédant respectivement 6, 7 et 8 sous-unités (**figure II-2**). Des cyclodextrines de plus grandes taille, dites cyclodextrines géantes,⁶⁹ jusqu'à 32 unités et des cyclodextrines plus petites (5 unités)⁶⁹ ont été soit isolées et caractérisées comme produits minoritaires, soit entièrement synthétisées.

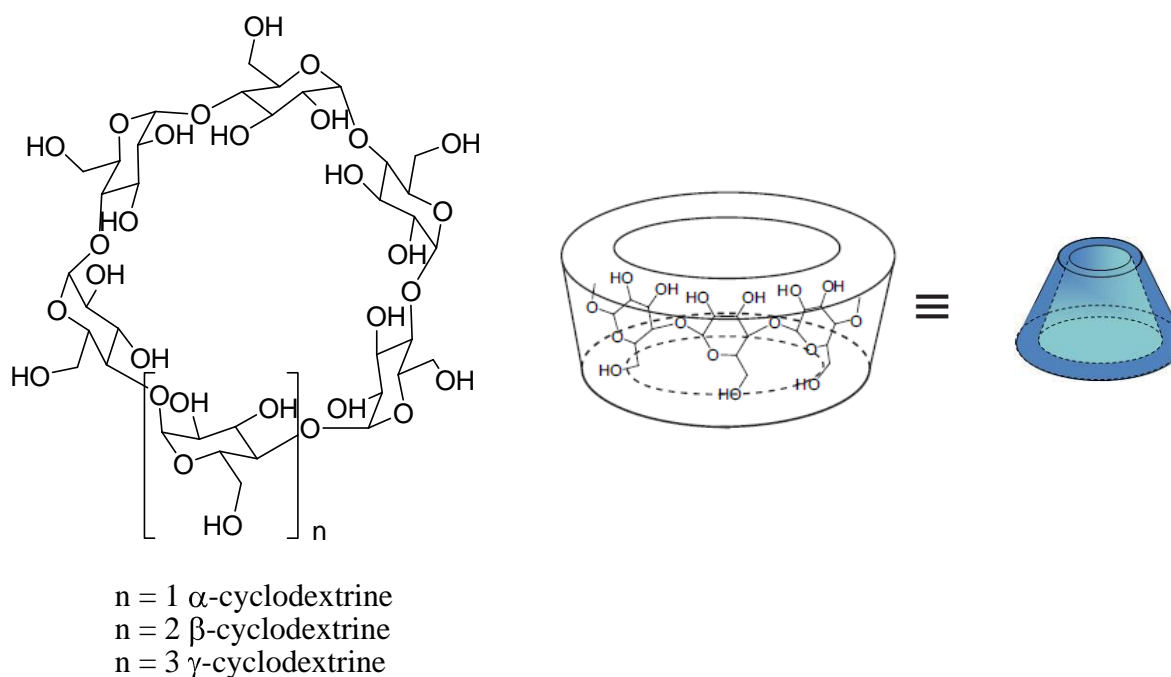


Figure II-2 : Formule générale des cyclodextrines et représentation schématique de la structure tridimensionnelle

La structure tridimensionnelle des CDs est de type tronc conique, dont la paroi est constituée d'unités glucose en conformation chaise 4C_1 ^{70,71} (**figure II-2** et **figure II-3**). Sur la partie la plus étroite du cône se trouvent tous les hydroxyles primaires (face primaire) et sur l'autre,

⁶⁹ K. Gessler, I. Usón, T. Takaha, N. Krauss, S. M. Smith, S. Okada, G. M. Sheldrick, W. Saenger, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1999**, 96, 4246-4251.

⁷⁰ W. Saenger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1787-1802.

⁷¹ K. Harata, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1803-1828.

plus large, les hydroxyles secondaires (face secondaire). De plus, la formation de deux couronnes de liaisons hydrogène, sur ces deux faces, donne à l' α - et la β -CD une structure relativement rigide. Selon la numérotation communément employée dans la chimie des sucres, les protons H_3 et H_5 sont orientés vers l'intérieur de la cavité, tandis que les protons H_1 , H_2 , H_4 et les deux protons H_6 sont dirigés vers l'extérieur.

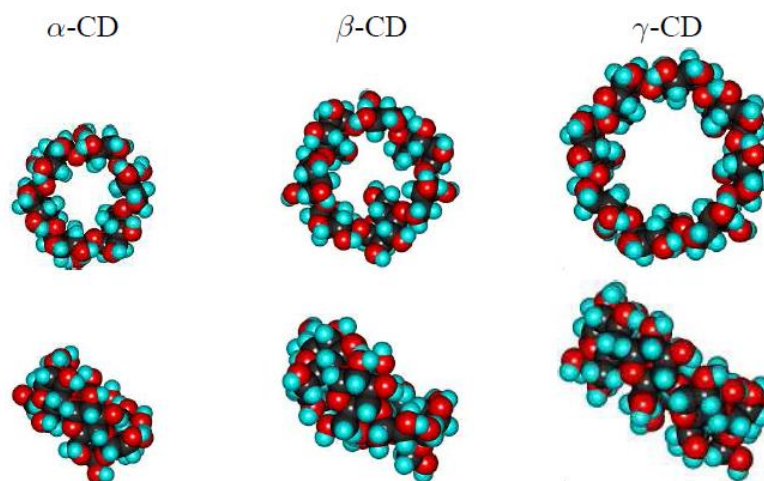


Figure II-3 : Structure tridimensionnelle des différentes cyclodextrines naturelles (de gauche à droite α -CD, β -CD et γ -CD) avec en haut une vue de la face secondaire (le « grand côté ») et en bas une vue latérale

II.1.3. Propriétés physico-chimiques

La présence des hydroxyles sur la CD lui confère son caractère hydrophile. Les protons des C_3 et C_5 (H_3 et H_5 respectivement) ainsi que les oxygènes inter-glycosidiques O_4 , pointant vers l'intérieur de la cavité, lui confèrent un caractère hydrophobe, responsable des remarquables capacités d'inclusion de molécules à caractère apolaire (ou partiellement apolaire). De plus, les paires d'électrons non liantes des oxygènes inter-glycosidiques sont également dirigées vers l'intérieur de la cavité, augmentant la densité électronique, conférant un caractère de base de Lewis à l'intérieur de la cavité.

La structure de CDs est stabilisée par une véritable ceinture de liaisons hydrogène entre les OH-2 d'une unité et les OH-3 de l'unité suivante. Dans le cas de la β -CD, cette ceinture de liaisons hydrogène est complète, rigidifiant la structure, ce qui peut expliquer, au moins partiellement, sa faible solubilité relative dans l'eau (**tableau II-1**). La ceinture de l' α -CD est incomplète quand celle de la γ -CD est assez lâche, autorisant une déformation de la cavité.

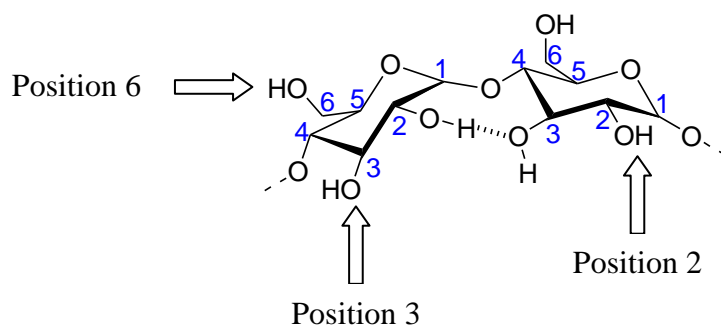


Figure II-4 : Localisation des hydroxyles sur une unité de α -D-glucose et interaction inter-unité

Dans le **tableau II-1** sont regroupées les principales caractéristiques structurales et physico-chimiques des trois CDs naturelles les plus couramment utilisées et étudiées :

Tableau II-1 : Principales caractéristiques structurales et physico-chimiques des CDs naturelles⁶⁷

	α -CD	β -CD	γ -CD
Formule brute	$C_{36}H_{60}O_{30}$	$C_{42}H_{70}O_{35}$	$C_{48}H_{80}O_{40}$
Nombre d'unité glucose	6	7	8
Masse molaire ($g \cdot mol^{-1}$)	972,84	1134,98	1297,12
Solubilité dans l'eau ($g \cdot L^{-1}$)	145	18,5	232
$[\alpha]_D$ (25°C, H_2O , c 1)	+ 150° +/- 0,5	+ 162,5° +/- 0,5	+ 177,4° +/- 0,5
Diamètre petit et grand côté (Å)	4,3 – 5,3	6,0 – 6,5	7,5 – 8,3
Hauteur du tore (Å)	7,9 +/- 0,1	7,9 +/- 0,1	7,9 +/- 0,1
Volume approximatif de la cavité (Å ³)	174	262	427
Nombre moyen de molécules d'eau/CD	6-8	12	13

Il est intéressant de noter qu'en augmentant le nombre d'unités glucose, seul le diamètre augmente alors que la hauteur du tore reste constante (7,9Å). Les CDs sont entourées à l'extérieur d'une couche de molécules d'eau qui peut être éliminée assez facilement par lyophilisation. Par contre, en l'absence de toute autre molécule apolaire, la cavité contient de nombreuses molécules d'eau qui ne peuvent être que remplacées, et non éliminées.

II.1.4. Complexes d'inclusion

II.1.4.1. Formation

Les cyclodextrines sont des molécules cages qui peuvent former des complexes d'inclusion de type hôte-invité avec des molécules peu solubles en solution aqueuse. Ce complexe s'effectue de manière non-covalente à l'intérieur de la cavité grâce, soit à des liaisons hydrogène, soit des interactions électroniques de Van der Waals.

En l'absence d'autres molécules, la cavité apolaire de la cyclodextrine est occupée par des molécules d'eau dont la présence est énergétiquement défavorable, dû à des interactions polaires-apolaires. Lors de l'addition de molécules « invitées » moins polaires, les molécules d'eau peuvent être remplacées facilement. D'autres solvants, comme le DMF, le DMSO ou la pyridine, présentent une très bonne affinité avec la cavité.

La formation du complexe peut se décomposer en cinq étapes :

1. l'approche du substrat et l'expulsion des molécules d'eau hors de la cavité de la CD ;
2. la libération de la molécule invitée de ses molécules d'eau, appelée aussi désolvatation ;
3. la présentation de la molécule invitée dans la cavité libre de la CD et stabilisation du complexe par des interactions faibles ;
4. le réarrangement des molécules d'eau expulsées ;
5. la restauration de la structure d'eau autour de la partie du substrat qui reste en contact avec le solvant.

Les complexes les plus courants sont de type 1 : 1 (**figure II-5**).

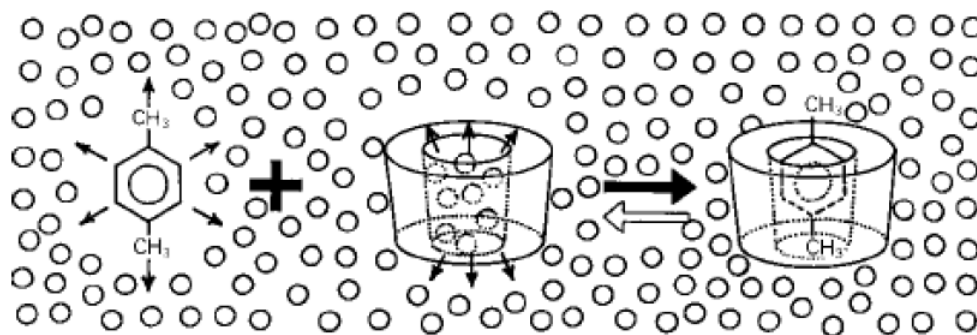


Figure II-5 : Représentation de la formation du complexe d'inclusion entre une CD et le *p*-xylène⁶⁷

La constante d'association dans le cas d'un complexe de stœchiométrie 1 : 1 est définie par :

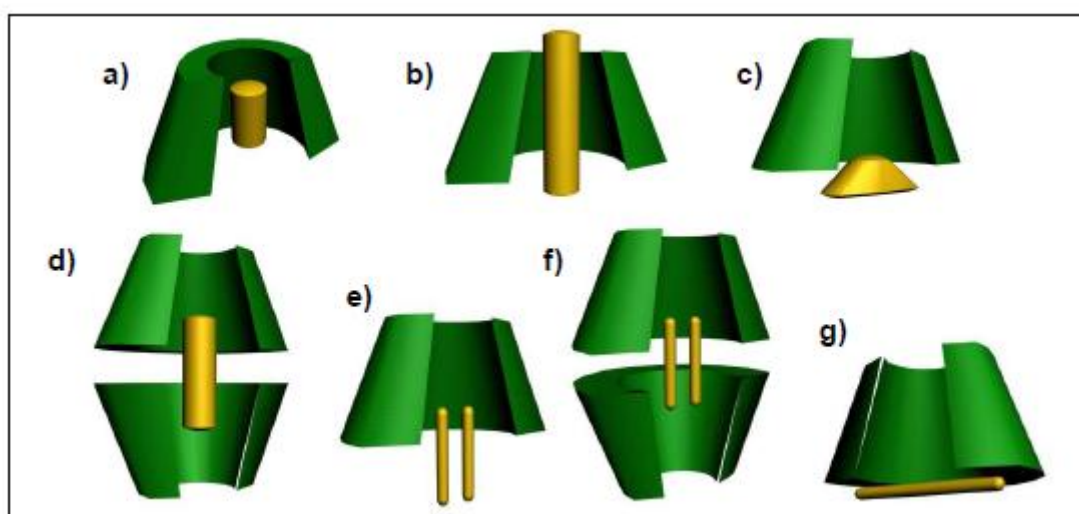
$$K_{\text{assoc}(1:1)} = \frac{[\text{CD} - \text{I}]}{[\text{CD}] \times [\text{I}]}$$

[CD] : concentration en cyclodextrine

[I] : concentration en invité

[CD - I] : concentration en complexe

Il existe une très grande variété de complexes hôte(s)-invité(s), dont les principaux types ont été définis par Wenz.⁷² Il faut particulièrement veiller à différencier les complexes d'inclusion (**figure II-6, a-f**) et les complexes d'association (**figure II-6, g**).



Figures II-6 : Différents types d'inclusions et d'associations définies par Wenz : a) inclusion complète, b) inclusion axiale, c) inclusion partielle, d) complexe 2 : 1, e) complexe 1 : 2, f) complexe 2 : 2, g) complexe « non spécifique »

Les molécules complexées peuvent être de nature très variables : acides ou amines, hydrocarbures aliphatiques ou substrats aromatiques, polymères, etc.

La géométrie de la molécule « hôte » et sa complémentarité avec la CD utilisée joue un rôle prépondérant dans la stabilisation du complexe. A titre d'exemples, l'affinité du 2,2-

⁷² G. Wenz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 803-822.

diméthylpropan-1-ol, un alcool ramifié, est meilleure avec la β -CD que l' α -CD, le résultat est inversé avec le pentan-1-ol⁷³ (**figure II-7**).

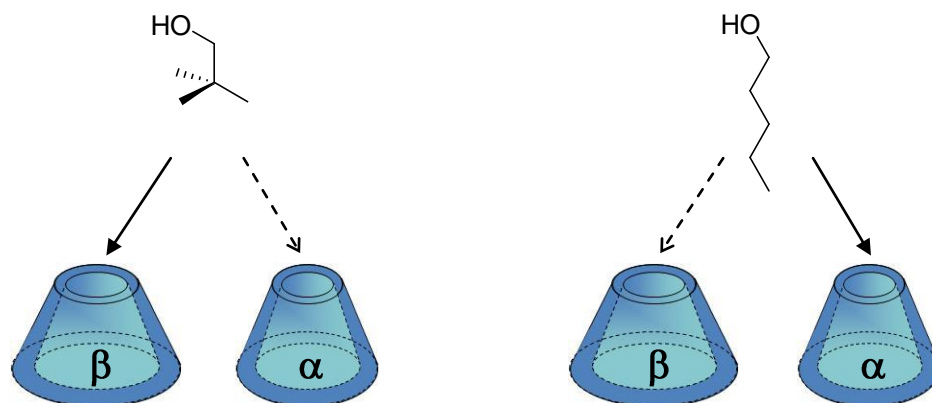


Figure II-7 : Exemples d'affinité sélective en fonction de la cyclodextrine

Dans certain cas, le complexe d'inclusion est isolable sous forme cristalline, ce qui est typiquement recherché dans le cadre d'applications industrielles ou thérapeutiques.

II.1.4.2. Caractérisation des complexes d'inclusion

La spectroscopie UV-visible, la RMN, l'HPLC, l'électrophorèse capillaire, l'ITC (Titration calorimétrie isotherme, en anglais : *Isothermal Titration Calorimetry*), la DSC (calorimétrie différentielle à balayage, en anglais : *Differential Scanning Calorimetry*) et la spectrométrie de masse sont des méthodes analytiques permettant de mettre en évidence, de mesurer et de caractériser plus ou moins précisément la stœchiométrie, la constantes d'association ainsi que les paramètres thermodynamiques (ΔH , ΔG , ...) de ces complexes. De plus, l'inclusion de l'invité par la cyclodextrine implique de nombreuses modifications des caractéristiques physico-chimiques des deux espèces considérées indépendamment, telles que :

- une modification des propriétés spectrales (UV, RMN,...) ;
- une modification de la solubilité (ex : du tosylé dans l'eau) ;
- une modification de la réactivité chimique en partie due à la CD (protection vis-à-vis de l'oxydation ou de la réduction, de Diels Alder,...) et en partie due à la molécule invitée (orientation de la régiosélectivité et de la stéréosélectivité) ;
- une diminution de la diffusion et de la volatilité des substances volatiles (terpènes...) ;
- une modification des propriétés chirales (formation de pseudo-diaстéréoisomères) ;
- une modification des propriétés biologiques (ex : le caractère hémolytique de la CD).

⁷³ Y. Matsui, K. Mochida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, 52, 2808-2814.

II.2. Applications des cyclodextrines

Les cyclodextrines sont produites en quantité industrielles depuis 40 ans. De nombreuses branches de l'industrie (pharmaceutique, cosmétique, agroalimentaire, etc.) utilisent régulièrement des CDs dans la formulation de leurs produits. Parallèlement à ces utilisations quotidiennes, les CDs font l'objet de recherches aussi bien dans le domaine public que privé.

II.2.1. Applications industrielles

En raison de leurs remarquables capacités à complexer un large éventail de molécules, les CDs s'ouvrent un vaste champ d'applications industrielles. Si les premières applications étaient essentiellement à visée thérapeutique, dorénavant les CDs sont utilisées dans de nombreuses branches comme l'industrie pharmaceutique, agroalimentaire, cosmétique mais également pour la séparation chirale en analytique comme en préparative.

II.2.1.1. Applications pharmaceutiques

L'industrie pharmaceutique par ses grandes entreprises européennes (Servier, Novartis, Pierre Fabre,...), américaines (Pfizer, CTP, NCI,...) ou japonaises (Takeda, Ono,...) utilisent depuis de nombreuses années les CDs en raison de leur applications multiples.⁷⁴

Les CDs entrent souvent dans la composition des médicaments comme excipient de formulation grâce à leurs nombreuses qualités :⁷⁵

- une structure bien définie ;
- une disponibilité de CDs de tailles et de substitutions différentes ;
- de faibles activités pharmacologiques et toxicologiques ;
- une bonne solubilité dans l'eau.

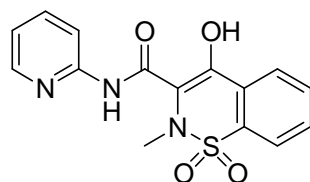
Les CDs, par la précipitation des complexes d'inclusion, permettent de transformer en solides (poudre, gélules, comprimés. . .) des principes actifs liquides. Les substances actives, souvent hydrophobes, peuvent voir leur biodisponibilité et leur stabilité vis-à-vis des dégradations causées par le stockage ou leur métabolisation précoce dans l'organisme (oxydation, hydrolyse,...) largement améliorés grâce à leur inclusion dans la cavité de la CD.⁷⁶ A titre d'exemple, le piroxicam (**figure II-8**), un anti-inflammatoire, présente une solubilité cinq fois

⁷⁴ T. Loftsson, D. Duchêne, *Int. J. Pharm.*, **2007**, 329, 1-11.

⁷⁵ K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 2045-2076.

⁷⁶ A. R. Hedges, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 2035-2044.

supérieure sous sa forme complexée que sous sa forme seul et peut être absorbé au niveau de la barrière intestinale ainsi protégé de toute dégradation gastrique. Le produit est alors plus efficace en raison de sa meilleur biodisponibilité et présence moins d'effet secondaire au niveau de l'estomac.⁷⁷ C'est d'ailleurs l'un des premiers produits pharmaceutiques européens contenant une cyclodextrine dans sa formulation.



Nom commercial : Cycladol, Brexin, Flogène
Commercialisé en France par Pierre Fabre

Figure II-8 : Structure de l'anti-inflammatoire Piroxicam

La majorité des applications pharmaceutiques utilise des β -CD natives ou modifiées, les applications avec des α - et γ -CD étant plus rares. En raison de ses propriétés hémolytiques, la β -CD native est généralement réservée aux spécialités administrables par les voies naturelles (sirops, comprimés, suppositoires,⁷⁸ ...) tandis que les spécialités administrables par voie nasale,⁷⁹ oculaire⁸⁰ ou intraveineuse⁷⁸ ont recours à des CDs modifiées (Me-CD, hydroxypropyle-CD (HP-CD) ou sulfobutyl- β -CD...).

La recherche pharmaceutique autour des CDs continue encore aujourd'hui et s'articule en particulier autour de thématiques comme le contrôle du relargage (drug delivery), le ciblage ou le passage contrôlé des membranes comme la barrière hémato-encéphalique.^{81,82}

II.2.1.2. Applications agroalimentaires

Depuis plus de 20 ans au Japon, et régulièrement en Europe, l'industrie agroalimentaire utilise les β -CDs comme exhausteur de goût. Les β -CDs permettent un ajout facile de composés gustatifs (sous forme complexés) ou de fixer des molécules trop volatiles comme les arômes⁸³

⁷⁷ I. A. Alsarra, M. O. Ahmed, F. K. Alanazi, K. E. H. ElTahir, A. M. Alsheikh, S. H. Neau, *Int. J. Med. Sci.*, **2010**, 7, 232-239.

⁷⁸ H. Matsuda, H. Arima, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1999**, 36, 81-99.

⁷⁹ F. W. H. M. Merkus, J. C. Verhoef, E. Martin, S. G. Romeijn, P. H. M. Van Der Kuy, W. A. J. J. Hermens, N. G. M. Schipper, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1999**, 36, 41-57.

⁸⁰ T. Loftsson, T. Järvinen, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1999**, 36, 59-79.

⁸¹ J. Li, X. J. Loh, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **2008**, 60, 1000-1017.

⁸² C. Gervaise, V. Bonnet, O. Wattraint, F. Aubry, C. Sarazin, P.-A. Jaffrès, F. Djedaïni-Pilard, *Biochimie*, **2012**, 94, 66-74.

⁸³ J. Szejtli, L. Szenté, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **2005**, 61, 115-125.

et les parfums et d'allonger leur période de relargage comme dans le cas des chewing-gums.^{76,84}

Inversement, les β -CDs peuvent également être utilisées pour ôter certaines molécules indésirables, comme le cholestérol dans les beurres allégés,⁸⁵ certains composés amers ou oxydables présents dans les plats cuisinés ou les jus de fruits.⁸⁶ Enfin, les β -CDs sont employées pour stabiliser des émulsions comme la mayonnaise ou les margarines ainsi que de nombreux plats déshydratés.⁸⁵

De manière générale, l'utilisation de cyclodextrines, classées comme émulsifiant avec les dérivés cellulosiques se traduit par l'inscription E459 dans la composition du produit.

II.2.1.3. Applications cosmétiques

Située à mi-chemin entre les exigences des industries pharmaceutiques et agroalimentaires, l'industrie cosmétique utilise régulièrement les CDs dans la formulation de leurs produits. Ainsi, les CDs sont utilisées pour stabiliser⁸⁷ (protection contre les réactions de décomposition induites par la lumière ou la chaleur par exemple) ou relarguer⁸⁸ (relargage lent des parfums par exemple) des substances actives.

II.2.1.4. Applications en chimie analytique

Les cyclodextrines sont largement utilisées en chimie analytique, notamment en HPLC et en électrophorèse capillaire, greffées à la phase stationnaire (ex : gamme *cyclobond* d'Interchim) ou diluées dans la phase mobile.⁸⁹ Les CDs permettent de modifier les temps de rétention des molécules analysées, y compris de différencier les énantiomères. Les CDs peuvent également complexer certaines molécules photosensibles, et ainsi exalter leur capacité de réponse à l'excitation (fluorimétrie notamment) par inhibition du quenching.

⁸⁴ G. Crini, M. Morcellet, N. Morin, *L'actualité Chimique*, **2001**, 247, 18-25.

⁸⁵ L. Szente, J. Szejtli, *Trends Food Sci. Technol.*, **2004**, 15, 137-142.

⁸⁶ K. B. Hicks, R. M. Haines, C. B. S. Tong, G. M. Sapers, Y. El-Atawy, P. L. Irwin, P. A. Seib, *J. Agric. Food Chem.*, **1996**, 44, 2591-2594.

⁸⁷ H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer, *J. Cosmet. Sci.*, **2002**, 53, 185-191.

⁸⁸ D. R. Bacon, T. Trinh, US PATENT, **1996**, US 5500154.

⁸⁹ W. Bi, S. Li, K. H. Row, *Phytochem. Anal.*, **2012**, 23, 308-314.

II.2.1.5. Autres applications

Les CDs sont utilisées par l'industrie du tabac pour retenir les arômes artificiels jusqu'à la combustion du tabac.⁷⁶ Elles sont également employées dans l'industrie du détergent pour éliminer les odeurs, dans la maison ou sur les textiles (febreze®).

Les CDs font partie du paysage de l'industrie textile depuis de nombreuses années : d'abord utilisée pour récupérer une partie des colorants présents dans les eaux de rinçage des usines de textile,^{90,91} les CDs sont maintenant également utilisées directement greffées au textile.^{92,93} Ces nouveaux matériaux peuvent à la fois relarguer des molécules de parfum ou de caféine et capter les molécules hydrophobes responsables des odeurs corporelles. Ces tissus de nouvelle génération sont vendus par de nombreuses marques sous des appellations telles que cyclofresh™ de Cognis⁹⁴ ou cavatex® de Wacker-Chemie.

II.2.2. Du côté de la recherche

Les CDs font toujours l'objet de recherche dans les différents domaines déjà cités (pharmaceutique, cosmétique ou agroalimentaire) mais également dans des domaines plus originaux (transfert génétique, dépollution des sols, catalyse et réacteurs moléculaires,...).

II.2.2.1. Transfert de matériel génétique

Depuis les années 70 et la mise en évidence de l'interaction entre les CDs et les acides nucléiques,⁹⁵ les CDs ont démontré leur capacité de reconnaissance des acides nucléiques, nucléosides et nucléotides. Les CDs sont de plus capables, surtout les dérivés cationiques, d'interagir avec les membranes, et leur utilisation pour la transfection, (*i.e.* l'introduction de matériel génétique extérieur dans une cellule) est vite apparue comme prometteuse et complémentaire des virus et liposomes, autres outils classiques de la transfection. Les approches envisagées sont très nombreuses et détaillées dans différentes revues.⁸¹ A ce titre, des polymères linéaires cationiques de β -CDs sont testés chez l'homme depuis 2006 (phase clinique I).^{96,97,98,99}

⁹⁰ R. De Lisi, G. Lazzara, S. Milioto, N. Muratore, *Chemosphere*, **2007**, 69, 1703-1712.

⁹¹ G. Crini, *Dyes Pigm.*, **2008**, 77, 415-426.

⁹² H. J. Buschmann, D. Knittel, E. Schollmeyer, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2001**, 40, 169-172.

⁹³ S. Scalia, R. Tursilli, A. Bianchi, P. L. Nostro, E. Bocci, F. Ridi, P. Baglioni, *Int. J. Pharm.*, **2006**, 308, 155-159.

⁹⁴ D. E. Todd, D. A. Brown, US PATENT, **2005**, US 6,861,520 B1.

⁹⁵ C. Formoso, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1973**, 50, 999-1005.

⁹⁶ H. Gonzalez, S. J. Hwang, M. E. Davis, *Bioconjugate Chem.*, **1999**, 10, 1068-1074.

II.2.2.2. Dépollution des sols

Les cyclodextrines présentent de bonnes caractéristiques pour être utilisées en dépollution des sols.¹⁰⁰ La stabilité, l'innocuité et la biodégradabilité ainsi qu'une large gamme chimiquement accessibles offrent la possibilité de choisir la CD la plus adaptée aux polluants à éliminer, pour un prix comparable aux surfactants usuels. Les cyclodextrines ont ainsi fait leur apparition dans les deux voies principales de dépollution que constituent :

- la **bioremédiation** qui consiste à faciliter et amplifier la dégradation naturelle des polluants par les microorganismes du sol. Les polluants sont généralement hydrophobes et toxiques quand les microorganismes vivent dans un milieu aqueux. Les CDs agissent comme des surfactants éco-compatibles en augmentant la biodisponibilité¹⁰¹ des contaminants sans altérer l'équilibre de la flore bactérienne.
- l'**extraction** qui consiste en un lavage des sols contaminés à l'aide de surfactants voire dans les cas les plus sévères de solvants organiques. Les recherches actuelles montrent l'efficacité de l'utilisation des CDs, composés biodégradables, sur les molécules comme les HAP (Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques),^{102,103} les PCB (PolyChloroBiphényles), les pesticides, les explosifs et probablement de manière générale les polluants hydrophobes, même en présence de co-contaminants comme des huiles¹⁰⁴ ou du diesel.¹⁰⁵

Toutefois, de nombreuses recherches restent à entreprendre pour ajuster au mieux les couples CD/polluants. Alors que les CDs perméthylées ou peracétylées présentent de meilleures capacités de complexation que l'hydroxypropyl- β -cyclodextrine (HP- β -CD)¹⁰⁶ pour de nombreux contaminants hydrogénéocarbonés, des composés comme les dibenzo-*p*-dioxines et dibenzo-furanes polychlorés sont mieux solubilisés par l'hydroxypropyl- γ -cyclodextrine (HP- γ -CD).¹⁰⁷

⁹⁷ T. M. Reineke, M. E. Davis, *Bioconjugate Chem.*, **2003**, *14*, 247-254.

⁹⁸ T. M. Reineke, M. E. Davis, *Bioconjugate Chem.*, **2003**, *14*, 255-261.

⁹⁹ S. R. Popielarski, S. Mishra, M. E. Davis, *Bioconjugate Chem.*, **2003**, *14*, 672-678.

¹⁰⁰ E. M. M. Del Valle, *Process Biochem.*, **2004**, *39*, 1033-1046.

¹⁰¹ K. T. Semple, A. W. J. Morriss, G. I. Paton, *Eur. J. Soil Sci.*, **2003**, *54*, 809-818.

¹⁰² B. Reid, J. Stokes, K. C. Jones, K. T. Semple, *Environ. Sci. Technol.*, **2000**, *34*, 3174-3179.

¹⁰³ J. Sabate, M. Vinas, A. M. Solanas, *Chemosphere*, **2006**, *63*, 1648-1659.

¹⁰⁴ K. J. Doick, P. Burauel, K. C. Jones, K. T. Semple, *Environ. Toxicol. Chem.*, **2005**, *24*, 2138-2144.

¹⁰⁵ A. L. Swindell, B. J. Reid, *Chemosphere*, **2007**, *66*, 332-339.

¹⁰⁶ N. Szaniszlo, E. Fenyvesi, J. Balla, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2005**, *53*, 241-248.

¹⁰⁷ S. J. Cathum, A. Dumouchel, M. Punt, C. E. Brown, *Soil Sediment Contam.*, **2007**, *16*, 15-27.

II.2.2.3. Catalyse et réacteurs moléculaires

Au cours de ces dernières années, les cyclodextrines ont contribué grandement au développement des procédés catalytiques en phase aqueuse. Ces molécules cages permettent en effet d'améliorer le transfert de matière dans des systèmes biphasiques eau/phase organique et de concevoir de nouveaux systèmes catalytiques. Les cyclodextrines modifiées chimiquement ou non ont ainsi permis :

- d'augmenter les vitesses et les sélectivités des réactions catalysées par des systèmes métal/ligand hydrosoluble ;
- de concevoir de nouveaux ligands ;
- de stabiliser des nanoparticules en milieu aqueux ;
- de favoriser les réactions catalysées par des catalyseurs supportés ou des poudres métalliques en milieu aqueux.¹⁰⁸

Cette partie sera développée dans le chapitre III.

II.3. Chimie des cyclodextrines

II.3.1. Généralités

La modification chimique des CDs offre à la fois d'énormes opportunités et de réels défis pour les chimistes en leur permettant ainsi d'améliorer leurs propriétés physicochimiques (augmenter leur solubilité dans un solvant donné) et/ou le pouvoir de complexation de leur cavité avec une molécule hôte. C'est également un moyen de créer des molécules originales avec des fonctions spécifiques, trouvant des applications variées au-delà des frontières de la chimie classique (une activité catalytique de type enzymatique, des propriétés de vectorisation, chimie supramoléculaire, etc.). Le défi posé aux chimistes organiciens est celui de développer des méthodes efficaces pour modifier de manière sélective les nombreuses fonctions hydroxyles portés par les CDs.

¹⁰⁸ F. Hapiot, A. Ponchel, S. Tilloy, E. Monflier, *C. R. Chimie*, **2011**, *14*, 149-166.

II.3.2. Sélectivité des modifications chimiques

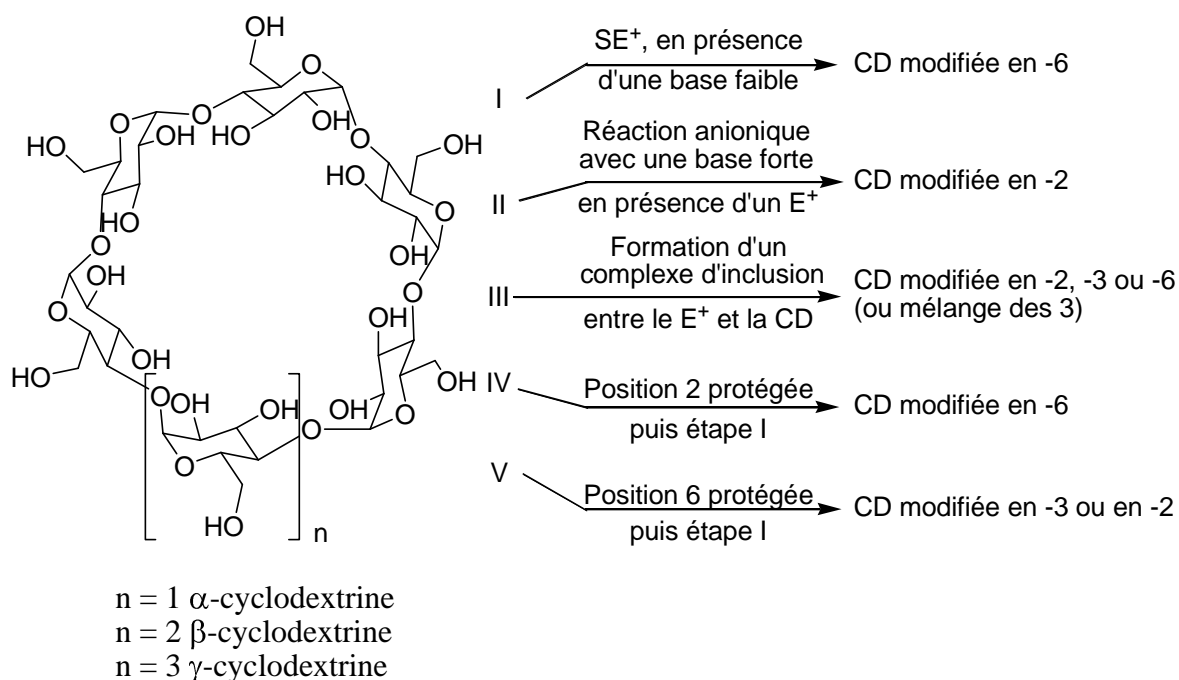


Schéma II-1 : Présentation générale des modifications sélectives des CDs¹⁰⁹

Les facteurs qui influencent les modifications sélectives d'une CD sont liés à sa nature structurale, les principaux étant la nucléophilie des groupements hydroxyles et la capacité de la cyclodextrine à former des complexes d'inclusion avec les réactifs et les solvants utilisés. En effet, les cyclodextrines possèdent trois types de groupes hydroxyles situés sur les positions 2, 3 et 6 des unités glucoses. Les hydroxyles en position 6 sont les hydroxyles primaires, ce sont les plus nucléophiles et les plus accessibles, ceux en position 2 sont les plus acides et ceux en position 3 sont les plus inaccessibles et donc les moins réactifs. La structure des CDs est, en partie, rigidifiée par les liaisons hydrogènes intramoléculaires établis entre les groupes hydroxyles en position 2 et 3 des unités glucose adjacentes.

La présence de nombreux hydroxyles et leurs différences de réactivité offrent de nombreuses possibilités de réaction (**schéma II-1**). En effet, ils existent des réactions de per-substitutions, de mono-substitutions, et de poly-substitutions, qui peuvent modifier un, deux ou trois hydroxyles.

¹⁰⁹ A. R. Khan, P. Forgo, K. J. Stine, V. T. D'Souza, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1977-1996.

II.3.3. Réactions de per-substitution

Les per-substitutions de CD peuvent s'effectuer :

- sur la face primaire par modification des OH-6 ;
- sur la face secondaire par modification des OH-2 et éventuellement des OH-3 ;
- sur les deux faces par modifications des OH-2 et 6 ou OH-2, 3 et 6.

II.3.3.1. Per-substitution de la face primaire

Les hydroxyles primaires situés en position 6 sont plus nucléophiles et réactifs que les OH-2 et OH-3. Ils peuvent donc être plus facilement modifiés sélectivement, par des groupements électrophiles comme les halogénures d'alkyles, de silyles ou sulfonyles. La per-activation régioselective des CDs sur la face primaire permet d'accéder à une large gamme de composés per-fonctionnalisés par substitutions nucléophiles de type S_N2 (schéma II-2). Ainsi, à partir des dérivés per-halogénés ou per-tosylés, d'autres dérivés comme les dérivés per-azido ou per-amido peuvent être obtenus.

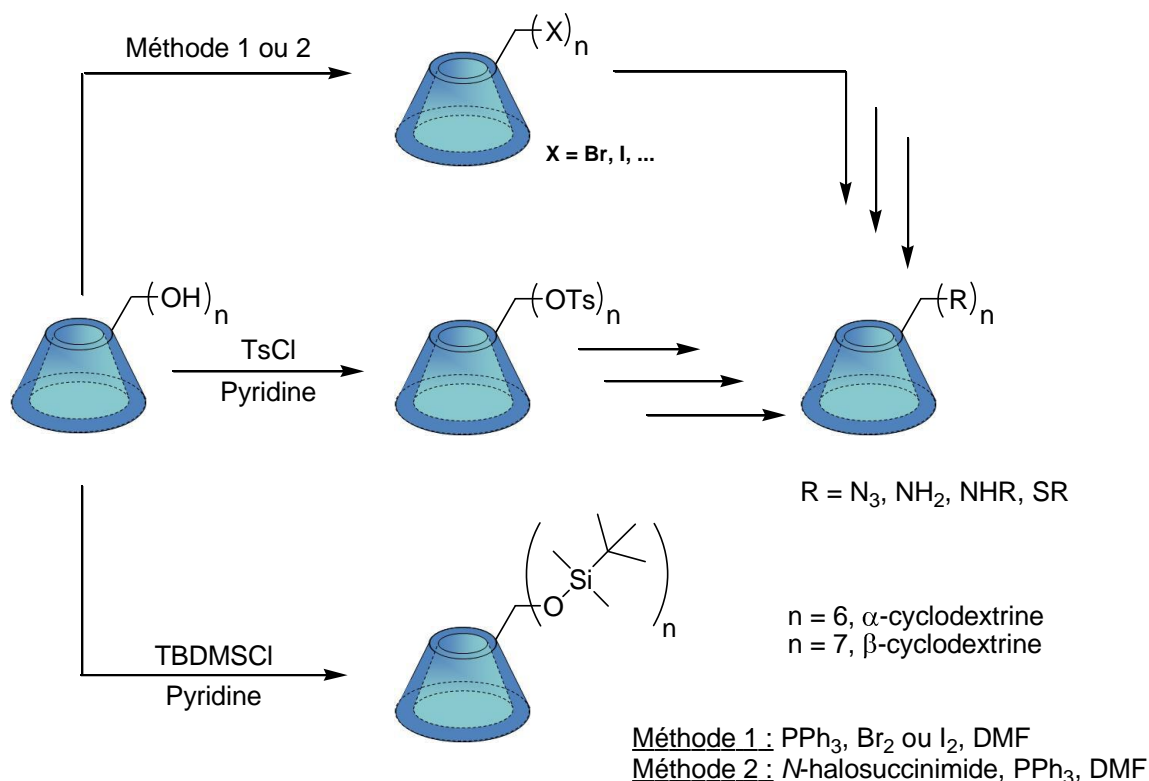


Schéma II-2 : Synthèses de cyclodextrines per-substituées par les intermédiaires per-tosylés, per-halogénés ou per-silylés

La **6-per-O-tosylation** est généralement réalisée directement à partir de CD natives en présence d'un large excès de chlorure sulfonyle dans la pyridine. Mais face au manque de sélectivité des réactions de per-tosylation, les réactions de per-halogénéation ont été privilégiées.

La **6-per-O-halogénéation** s'est révélée plus fiable que la 6-per-O-tosylation. Les premiers essais furent publiés par Takeo *et al.*¹¹⁰ en 1974 afin de former des α - et β -CDs 6-per-bromés par réaction du bromure de méthanesulfonyle dans le DMF à 80°C. La réaction se révéla être incomplète et polluée par des produits secondaires sulfonylés. En 1991, Gadelle *et al.*¹¹¹ ont réussi à halogéner directement les CDs naturelles à l'aide d'un réactif de type Vilsmeier-Haack généré *in-situ*, à partir du brome ou de l'iode en présence de triphénylphosphine et de DMF. Pour pallier aux différents problèmes rencontrés dans ce type de réaction, Khan *et al.*¹¹² ont utilisé un complexe de type Vilsmeier-Haack avec des chlorures d'alkylsulfonyles, tandis que Gorin *et al.*¹¹³ ont isolé le réactif de type Vilsmeier-Haack sous la forme d'un sel de bromure ($[\text{Me}_2\text{NCBr}^+]\text{Br}^-$) obtenu par action de la triphénylphosphine (PPh_3) et du dibrome (Br_2) (**schéma II-3**). La synthèse préalable de ce sel permet d'éviter la formation de l'oxyde de triphénylphosphine obtenu par action directe de PPh_3 , Br_2 sur la CD.

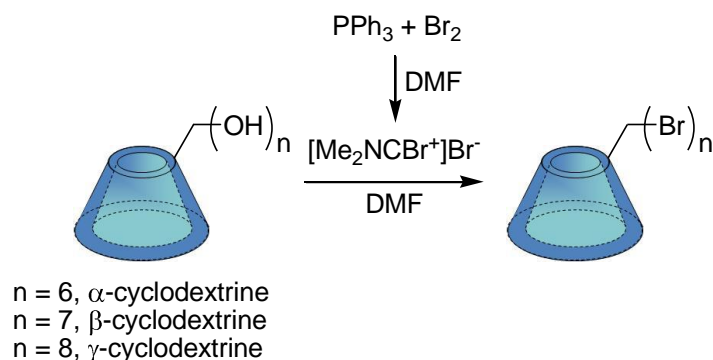


Schéma II-3 : Réaction de Vilsmeier-Haack, réaction de per-halogénéation¹¹³

Chmurski et Defaye ont également traités des cyclodextrines natives en présence de dérivés *N*-halosuccinimides commerciaux et de triphénylphosphine dans le DMF.¹¹⁴ L'inconvénient de cette méthode est le coût élevé des *N*-halosuccinimides.

¹¹⁰ K. Takeo, T. Sumimoto, T. Kuge, *Starch-Stärke*, **1974**, 26, 111-118.

¹¹¹ A. Gadelle, J. Defaye, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, 30, 78-80.

¹¹² A. R. Khan, V. T. D'Souza, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 7492-7495.

¹¹³ B. I. Gorin, R. J. Riopelle, G. R. Thatcher, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 4647-4650.

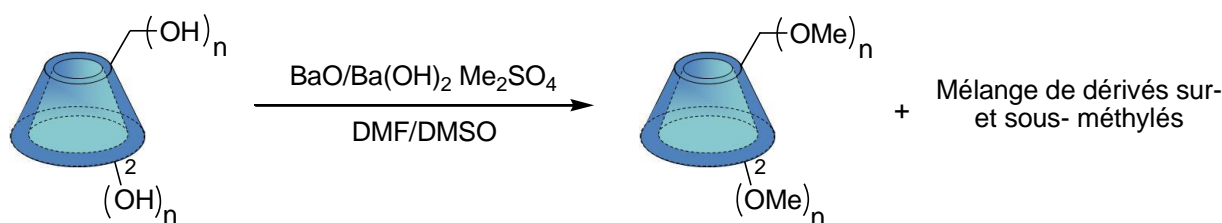
¹¹⁴ K. Chmurski, J. Defaye, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 7365-7368.

Ces dérivés 6-perhalogénés peuvent ensuite servir dans la synthèse des 6-perthioalkyl,^{115,116} 6-perazide^{117,118} ou 6-peraminoalkyl¹¹⁹ CDs par exemple.

La **6-per-O-silylation** s'effectue en présence du chlorure de *tert*-butyldiméthylsilyle (TBDMSCl), dans des conditions légèrement basiques à température ambiante. Ces réactions peuvent être réalisées soit dans la pyridine,¹²⁰ soit dans le DMF en présence d'imidazole.¹²¹ La 6-per-O-silylation peut être nécessaire pour modifier par la suite les alcools de la couronne secondaire.

II.3.3.2. Per-substitution en positions 2 et 6

Grâce à la différence de réactivité des différents hydroxyles, il est possible de per-modifier directement les CDs en positions 2- et 6- sans affecter les positions -3. Dans ce cas, les paramètres de la réaction, du choix du solvant (mélange DMF/DMSO), du réactif (généralement des sulfates de dialkyles), de la base (BaO et Ba(OH)₂) et du temps de réaction, doivent être rigoureusement contrôlés. Toutefois, un mélange de dérivés sous-alkylés et sur-alkylés (taux de substitution des hydroxyles compris entre 12 et 16) est généralement obtenu avec comme produit majoritaire, le composé attendu nécessitant une étape de purification délicate (**schéma II-4**). Ainsi, la DIMEB (CD per-méthylée en 2 et 6) est obtenue par cristallisation dans l'eau à 95°C, sa solubilité étant inversement proportionnelle à la température.¹⁰⁹



n = 6, α -cyclodextrine
n = 7, β -cyclodextrine

Schéma II-4 : Synthèse des per-2,6-O-diméthyl-CD : DIMEB

¹¹⁵ K. Chmurski, A. W. Coleman, J. Jurczak, *J. Carbohydr. Chem.*, **1996**, *15*, 787-796.

¹¹⁶ F. Ortega-Caballero, J. J. Gimenez-Martinez, L. Garcia-Fuentes, E. Ortiz-Salmeron, F. Santoyo-Gonzalez, A. Vargas-Berenguel, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 7786-7795.

¹¹⁷ H. Parrot-Lopez, C. C. Ling, P. Zhang, A. Baszkin, G. Albrecht, C. De Rango, A. W. Coleman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5479-5480.

¹¹⁸ S. Srinivasachari, K. M. Fichter, T. M. Reineke, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 4618-4627.

¹¹⁹ D. P. Parazak, A. R. Khan, V. T. D'Souza, K. J. Stine, *Langmuir*, **1996**, *12*, 4046-4049.

¹²⁰ P. Fügedi, *Carbohydr. Res.*, **1989**, *192*, 366-369.

¹²¹ K. Takeo, K. Ueraura, H. Mitoh, *J. Carbohydr. Chem.*, **1988**, *7*, 293-308.

La perallylation des positions 2- et 6- peut également être effectuée à partir de la β -CD et du bromure d'allyle en présence de BaO/Ba(OH)₂ dans un mélange DMF/DMSO avec un rendement de 17%.¹²² Fulton et *al.* ont ensuite utilisé la β -CD per-allylée pour réaliser des réactions de click-ène thiol.^{122,123}

II.3.3.3. Per-substitution en positions 2, 3 et 6

Les hydroxyles d'une CD peuvent être assez aisément tous convertis en fonctions esters (acétylation, benzylation) ou éthers (alkylation, silylation) en employant des réactifs et des conditions adaptées.

La per-*O*-acétylation et per-*O*-benzylation¹²⁴ complètes sont ainsi obtenues respectivement à partir de l'anhydride acétique et du chlorure de benzoyle en chauffant pour augmenter la vitesse et le rendement.

La per-éthérisation est effectuée en faisant réagir l'halogénure d'alkyle en présence d'une base forte de type hydrure de sodium (**schéma II-5**).

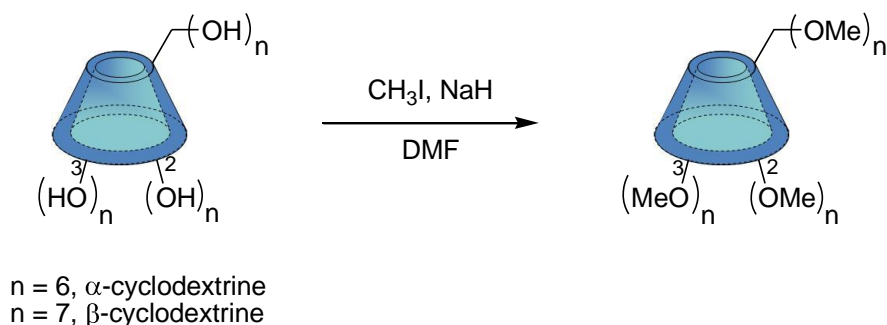


Schéma II-5 : Synthèse de la per-2,3,6-*O*-triméthyl-CD : TRIMEB

Toutes ces réactions conduisent aux produits per-modifiés avec très peu de produits de sous-substitution quand le temps de réaction est suffisamment long et la qualité des réactifs et solvants suffisante.

¹²² D. A. Fulton, J. F. Stoddart, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8309-8319.

¹²³ D. A. Fulton, J. F. Stoddart, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1113-1116.

¹²⁴ J. Boger, R. J. Corcoran, J. M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, **1978**, *61*, 2190-2218.

II.3.3.4. Autres per-modifications

Les per-modifications sur la face primaire ou sur les deux faces sont largement majoritaires dans la littérature. Toutefois quelques travaux ont été consacrés à la per-modification de OH-2 ou des OH-2 et 3. Si l'utilisation d'une base forte permet théoriquement d'alkyler ou de sulfonyler les OH-2 pour ensuite procéder à des substitutions nucléophiles,¹²⁵ l'augmentation de l'encombrement au cours de la réaction engendre une diminution de la réactivité, laissant la place à une réaction parasite sur la face primaire. Pour éviter ces problèmes une étape préalable de per-silylation s'avère donc nécessaire.¹²⁶ Cette per-silylation est également une des voies privilégiées pour per-estérifier¹²⁷ ou per-éthérifier¹²⁸ les OH-2 et OH-3.

Quant à la per-modification des positions 3, elle est impossible à achever de manière directe. Une protection préalable des OH-2 et OH-6 serait nécessaire mais les problèmes de migration des fonctions silyles n'ont pas permis l'obtention des dérivés attendus.

II.3.4. Réactions de mono-substitution

Les mono-substitutions peuvent s'effectuer :

- sur la face primaire, sur un des OH-6 ;
- sur la face secondaire, sur un des OH-2 ou 3.

II.3.4.1. Mono-substitutions en 6

Les hydroxyles de la face primaire sont les plus nucléophiles et sont donc les plus facilement modifiables par substitution nucléophile. Cependant, substituer un seul hydroxyle de la face primaire se révèle être une tâche plus difficile à mettre en œuvre que la per-modification des OH-6. La réaction de tosylation est souvent non sélective et conduit à la formation de dérivés mono-, di- et tri-substitués. Mais plusieurs méthodes ont été développées afin d'améliorer la sélectivité vers la mono-tosylation.

Ainsi, afin de limiter les réactions de poly-substitutions, Defaye et *al.*¹²⁹ ont réalisé la réaction de mono-tosylation de la β -CD en milieu aqueux en présence de chlorure de tosylo (TsCl) et de cuivre pentahydraté. Le complexe sandwich formé à pH légèrement alcalin en présence de

¹²⁵ D. Rong, V. T. D'Souza, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 4275-4278.

¹²⁶ A.W. Coleman, P. Zhang, H. Parrot-Lopez, C. C. Ling, M. Miocque, L. Mascrier, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 3997-3998.

¹²⁷ P. Zhang, L. Chang-Chun, A. W. Coleman, H. Parrot-Lopez, H. Galons, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, 32, 2769-2770.

¹²⁸ T. Carofiglio, M. Cordioli, R. Fornasier, L. Jicsinszky, U. Tonellato, *Carbohydr. Res.*, **2004**, 339, 1361-1366.

¹²⁹ J. Defaye, J. M. Garcia Fernandez, C. Ortiz Mellet, *Ann. Pharm. Fr.*, **2007**, 65, 33-49.

cuivre dirige l'inclusion du réactif vers la face primaire de la β -CD, limitant ainsi la possibilité d'une deuxième substitution. Le complexe est ensuite détruit à pH=7 par l'ajout d'HCl. La β -CD-OTs est ainsi obtenue avec un rendement de 48%.

De même, l'utilisation du chlorure de *p*-toluènesulfonyle et de son dérivé d'imidazole en milieu basique est particulièrement efficace pour limiter les réactions de poly-substitution.¹³⁰ En effet, il forme un complexe d'inclusion limitant la possibilité d'une seconde substitution. Le rendement de cette méthode est cependant plus faible (33%). Parallèlement aux méthodes classiques, cette réaction a été optimisée par Trotta *et al.*¹³¹ via une activation ultra-sons.

La mono-tosylation est une étape clé dans la mono-fonctionnalisation des cyclodextrines. En effet, la β -CD-OTs permet d'obtenir de nombreux composés mono-substitués par substitution nucléophile du tosylate par des groupements halogène, azido ou thio (**schéma II-6**).

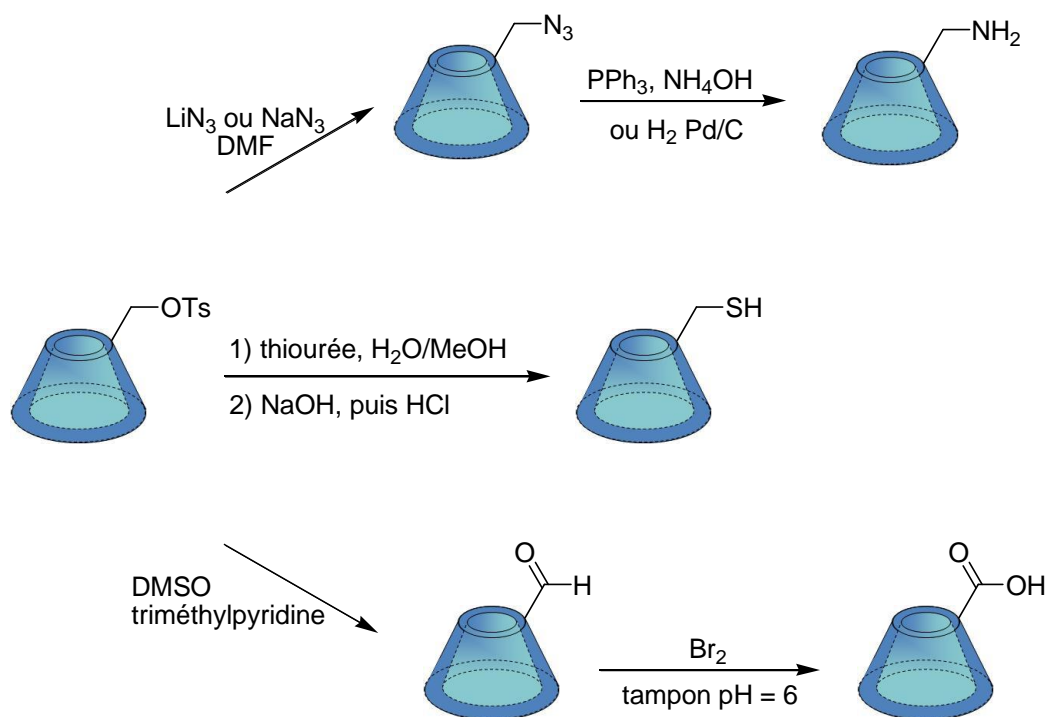


Schéma II-6 : Réactions de mono-fonctionnalisation de la face primaire

Classiquement, la monoazido-CD (CD-N₃) est synthétisée à partir du dérivé mono-tosylé en présence d'azoture de lithium ou de sodium dans le DMF à reflux^{132,133} ou par activation microonde.¹³¹

¹³⁰ C. Bertola, S. Rollin, B. Evrard, L. Pochet, B. Masereel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 1855-1858.

¹³¹ F. Trotta, K. Martina, B. Robaldo, A. Barge, G. Cravotto, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2007**, *57*, 3-7.

¹³² R. C. Petter, J. S. Salek, C. T. Sikorski, G. Kumaravel, F. T. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3860-3868.

Les dérivés monoamino-CDs (CD-NH₂) sont ensuite obtenus par réduction du dérivé CD-N₃ avec de la triphénylphosphine en présence d'ammoniaque¹³⁴ ou par hydrogénation catalytique sur palladium sur charbon par activation ultra-sons.¹³¹ La CD-NH₂ peut ensuite être largement utilisé dans de nombreuses synthèses de CDs modifiées sur la face primaire. La formation d'une liaison amide par action d'un acide carboxylique ou dérivé permet le greffage de molécules aussi variées que des dérivés des sucres, des peptides, des chaînes alkyles,...

Les dérivés de monothio-CD sont obtenus à partir de la CD-OTs en présence de thiourée dans un mélange eau-méthanol, *via* un sel d'isothiuronium. Celui-ci est traité en milieu basique pour conduire à la CD-SH.¹³⁵

La monoaldéhyde-CD est synthétisée par oxydation avec le DMSO en présence de triméthylpyridine (base non nucléophile). Celle-ci peut ensuite être oxydée pour conduire à des dérivés d'acide.¹³⁶

II.3.4.2. Mono-substitution de la face secondaire

La substitution sélective d'un seul des hydroxyle de la face secondaire est assez compliquée à mettre à œuvre, en particulier sur la position 3, les OH-3 étant moins accessibles et moins réactifs. L'intérêt de substituer la face secondaire est toutefois manifeste car c'est par cette face qu'un certain nombre d'invités entrent dans la cavité de la CD.

Mono-substitution de la position 2

Tout comme son homologue en position 6, la CD mono-tosylée en position 2 est un synthon clé pour accéder à différents dérivés mono-fonctionnalisés. Dans cette optique, seule la synthèse de la CD mono-tosylée en position 2 sera commentée ici.

¹³³ L. Jicsinszky, R. Iványi, *Carbohydr. Polym.*, **2001**, *45*, 139-145.

¹³⁴ I. W. Muderawan, T. T. Ong, T. C. Lee, D. J. Young, C. B. Ching, S. C. Ng, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 7905-7907.

¹³⁵ F. S. Damos, R. C. S. Luz, A. A. Sabino, M. N. Eberlin, R. A. Pilli, L. T. Kubota, *J. Electroanal. Chem.*, **2007**, *601*, 181-193.

¹³⁶ J. Yoon, S. Hong, K. A. Martin, A. W. Czarnik, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2792-2795.

Il existe plusieurs stratégies pour accéder à ce composé¹⁰⁹ (schéma II-7) :

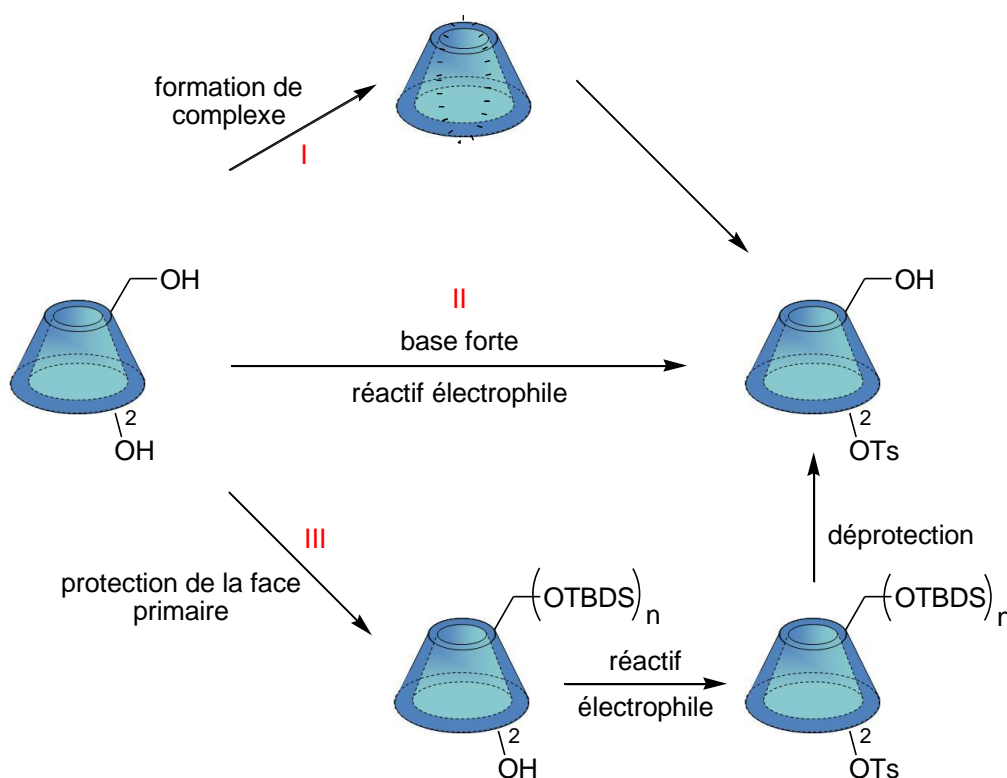


Schéma II-7 : Réactions de mono-tosylation des CDs en position 2

- **Voie I** : La réaction se fait *via* la formation d'un complexe. Le groupement réactionnel est orienté préférentiellement sur la position 2 en raison de l'orientation du réactif inclus dans la cavité. Cette méthode de mono-tosylation a été optimisée par Defaye *et al.*¹³⁷ pour la β -CD en utilisant le tosylimidazole en présence de NaH dans le DMF, contrairement à la mono-tosylation en position 6 où le complexe d'inclusion est dirigé vers la face primaire.

- **Voie II** : Les OH-2 étant plus acides que les OH-6. Cette caractéristique est exploitée pour attaquer sélectivement un OH-2 en présence d'une base forte et d'un réactif électrophile dans des conditions anhydres.¹²⁵

- **Voie III** : Les rendements obtenus avec la deuxième stratégie sont affectés par la réaction secondaire d'élimination du groupement tosyloxy en milieu basique qui conduit à la formation de la mono-manno-2,3-époxy-CD. Pour contourner ce problème, une étape de protection des OH-6 par des groupements silylés peut être effectuée avant la substitution nucléophile.^{138,139}

¹³⁷ H. Law, I. Baussanne, J. M. Garcia Fernandez, J. Defaye, *Carbohydr. Res.*, **2003**, 338, 451-453.

¹³⁸ E. V. Van Dienst, B. H. M. Snellink, I. Von Piekartz, M. H. B. G. Gansey, F. Venema, M. C. Feiters, R. J. M. Nolte, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 6537-6545.

Mono-substitution de la position 3

La mono-fonctionnalisation de la position 3 peut être réalisée à partir de la mono-manno-2,3-époxy-CD obtenue précédemment. L'attaque nucléophile conduit à un mélange de mono-2- et mono-3-CD qui peut être ensuite séparé par chromatographie.^{140,141}

De manière générale, les réactions de mono-substitutions permettant de fonctionnaliser un seul des hydroxyles de la CD représentent un réel enjeu pour les chercheurs. Quelques exemples, non exhaustifs, ont été présentés ici. En plus des réactions de per- et de mono-substitutions, il existe des réactions de poly-substitutions où il est possible de protéger totalement la face secondaire par des groupements méthyles ou benzyles et de di- ou tri-substituer la face primaire.

II.3.5. Réactions de poly-substitution

Les réactions de poly-substitution permettent d'accéder à des cyclodextrines di-, tri- ou tétra-substituées et élargissent le champ d'application de ces dernières.

II.3.5.1. Di-substitution sur la face primaire

Le challenge des réactions de di-substitution est de fonctionnaliser deux positions distinctes tout en évitant la formation d'isomères. En effet, ceci demande un contrôle précis de la régiosélectivité car l' α - et la β -CD peuvent conduire respectivement à 27 et 33 régioisomères.

Trois stratégies peuvent être mises en œuvre pour contrôler la di-substitution des CDs :¹⁴²

Les réactions de pontage : La première approche consiste à utiliser des réactifs rigides bis-fonctionnalisés permettant de réagir sur deux hydroxyles de la CD en fonction de la distance les séparant. Tabushi *et al.* ont ainsi proposé d'utiliser un bis-chlorure d'arènesulfonyle, qualifiés d'agrafes. Ces agrafes se lient à deux hydroxyles de la CD pour donner les bis-sulfonates 6^A, 6^X CD avec des rendements pouvant atteindre 40%.^{143,144,145} La substitution

¹³⁹ G. Yi, J. S. Bradshaw, B. E. Rossiter, S. L. Reese, P. Petersson, K. E. Markides, M. L. Lee, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2561-2565.

¹⁴⁰ R. Breslow, A. W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1390-1391.

¹⁴¹ N. Masurier, O. Lafont, R. Le Provost, D. Lesur, P. Masson, F. Djedaini-Pillard, F. Estour, *Chem. Commun.*, **2009**, 589-591.

¹⁴² M. Sollogoub, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, *2009*, 1295-1303.

¹⁴³ I. Tabushi, K. Yamamura, T. Nabeshima, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5267-5270.

¹⁴⁴ I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Yokota, L. C. Yuan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 711-712.

¹⁴⁵ I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Shimokawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1614-1615.

nucléophile de l'agrafe ou sa conversion en dérivé diiodé permet d'obtenir un dérivé difonctionnalisé, dont l'isomérisation de position sera conservée. Selon la taille et la géométrie du réactif (**schéma II-8**), il est alors possible d'obtenir les différents isomères AB, AC ou AD sur les hydroxyles 2, 3 et 6. Cette méthode fut longtemps la technique de référence pour bis-fonctionnaliser la β -CD.

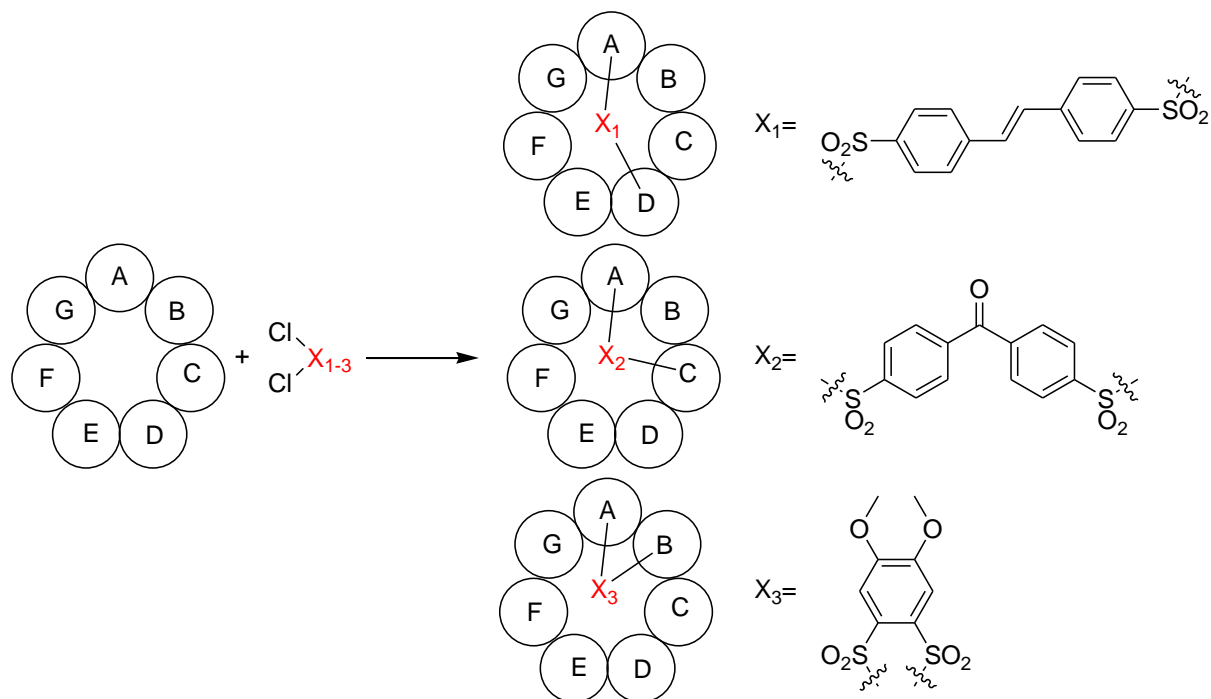


Schéma II-8 : Synthèse de composés di-substitués avec contrôle de la régiosélectivité par la géométrie des réactifs

Utilisation de réactifs encombrés : La deuxième stratégie est basée sur l'encombrement stérique des réactifs. Cette approche consiste à utiliser des réactifs encombrés capables d'orienter la réaction voire de procéder à des tri- ou tétra-substitutions. Après des premiers essais peu concluants avec le chlorure trityle,¹⁴⁶ Armspach *et al.* ont utilisé le chlorure de tris-(4-*tert*-butylphényl)méthyle (« super-trityle »), plus encombré, pour améliorer la sélectivité. Cette méthode a permis d'obtenir les α -CDs dont les positions 6 sont substituées en AB, AC et AD avec respectivement 8%, 27% et 30% de rendement (**schéma II-9**).¹⁴⁷

¹⁴⁶ O. Tanimoto, T. Sakaki, K. Koizumi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, *41*, 866-869.

¹⁴⁷ D. Armspach, D. Matt, *Carbohydr. Res.*, **1998**, *310*, 129-133.

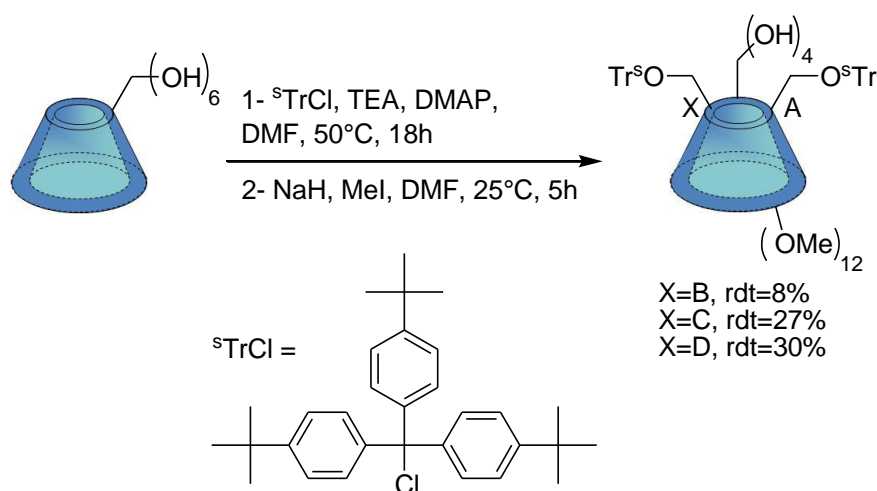
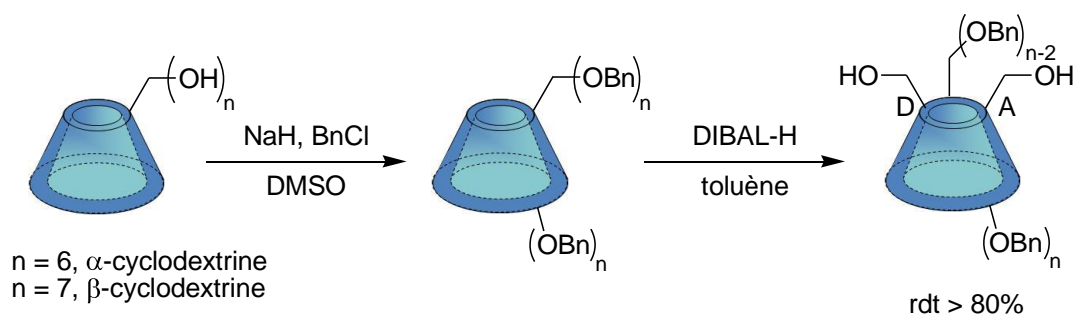


Schéma II-9 : Utilisation d'un réactif encombré : le « super-trityle »

Per-substitution/déprotection sélective : La troisième approche et la plus récente consiste à déprotéger sélectivement des α - et β -CDs per-benzylées ou per-méthylées. Ainsi, Pearce et *al.* ont réussi à effectuer une déprotection sélective de la position AD de la face primaire d'une α -CD et d'une β -CD per-benzylées avec d'excellents rendements en utilisant l'hydrure de diisobutylaluminium (DIBAL-H) (schéma II-10).¹⁴⁸

Schéma II-10 : Déprotection sélective de l' α - et la β -CD per-benzylée

Dans les mêmes conditions, cette même équipe a également réussi à effectuer la déprotection de deux, quatre et six hydroxyles de la face secondaire des α - et β -CD per-méthylées en utilisant 6 à 7 éq. de DIBAL-H avec des rendements compris entre 20 et 50%.^{149,150}

¹⁴⁸ A. Pearce, P. Sinaÿ, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, 39, 3610-3612.

¹⁴⁹ X. Luo, Y. Chen, J. G. Huber, Y. Zhang, P. Sinaÿ, *C. R. Chimie*, **2004**, 7, 25-28.

¹⁵⁰ B. Du Roizel, J. P. Baltaze, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2371-2373.

II.3.5.2. Tri- et tétra-substitution sur la face primaire

La synthèse de dérivés tri- et tétra-substitués de l' α - et de la β -CD peut être réalisée en utilisant des réactifs encombrants.^{151,152,153} Cependant, on observe généralement la formation des sous produits résultant de l'attaque sur la face secondaire. Des dérivés β -tri- et tétra-substitués ont également été préparés en utilisant la stratégie de per-substitution/déprotection sélective.^{131,154,155}

Conclusion

La structure particulière des cyclodextrines a suscité l'intérêt et la curiosité de nombreux chimistes depuis leur découverte. En effet, nous avons pu voir que les cyclodextrines pouvaient accueillir de nombreuses molécules à l'intérieur de leur cavité et sont donc appelées pour cela molécules cages ou hôtes. Dès lors, les propriétés d'inclusion et de solubilisation des cyclodextrines ont été mises à profit et ont été largement utilisées dans de nombreux domaines. De plus, les cyclodextrines offrent de nombreuses possibilités de modifications de leur structure, ce qui permet, d'une part d'améliorer l'inclusion et la solubilisation de molécules actives, et d'autre part d'élargir leur champ d'application vers de nouveaux domaines.

¹⁵¹ K. Fujita, T. Tahara, H. Yamamura, T. Imoto, T. Koga, T. Fujioka, K. Mihashi, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 877-880.

¹⁵² J. Boger, D. G. Brenner, J. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 7630-7631.

¹⁵³ R. Heck, L. Jicsinszky, A. Marsura, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5411-5413.

¹⁵⁴ O. Bistri, P. Sinaÿ, M. Sollogoub, *Chem. Commun.*, **2006**, *47*, 1112-1114.

¹⁵⁵ O. Bistri, P. Sinaÿ, M. Sollogoub, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 4137-4139.

Chapitre - III - Utilisation des cyclodextrines en catalyse

III.1. Introduction

Au cours de ces dernières années, les cyclodextrines ont grandement contribué au développement des procédés catalytiques.

Ces molécules cages ont été étudiées, en catalyse, pour trois propriétés majeures : (i) en tant que transporteurs moléculaires pour la catalyse en phase aqueuse afin de permettre le transfert de substrats (se situant dans la phase organique) vers le catalyseur (immobilisé dans la phase aqueuse) ; (ii) en tant que plates-formes moléculaires pour la synthèse de nouveaux catalyseurs ; (iii) en tant qu'espèce stabilisante des nanoparticules de métaux de transition.

III.2. Application des CDs comme agent de transfert de matière en catalyse

La première utilisation d'une cyclodextrine non-modifiée comme agent de transfert de matière dans une réaction catalysée par un métal fut décrite par Zahalka *et al.* en 1986.^{156,157} Ils décrivent successivement l'oxydation d'oléfines catalysée au palladium¹⁵⁶ et la réduction de composés carbonylés catalysée au rhodium (**schéma III-1**).¹⁵⁷

¹⁵⁶ H. A. Zahalka, K. Januszkiewicz, H. Alper, *J. Mol. Catal.*, **1986**, 35, 249-253.

¹⁵⁷ H. A. Zahalka, H. Alper, *Organometallics*, **1986**, 5, 1909-1911.

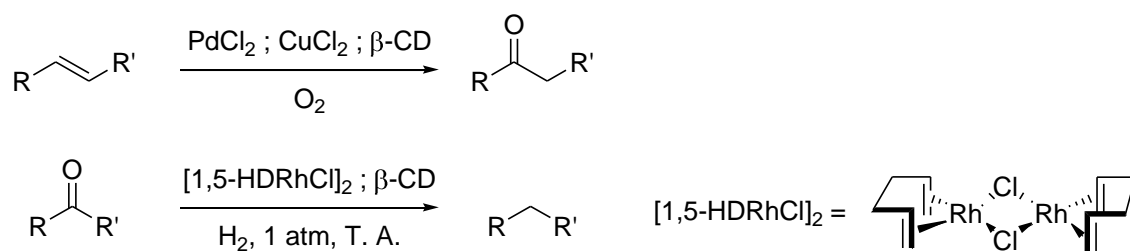


Schéma III-1 : Premières utilisations de CD comme agent de transfert de matière dans une réaction catalysée par un métal

Depuis, les cyclodextrines natives furent utilisées dans de nombreuses autres réactions catalysées par différents métaux de transition comme le cobalt (désoxygénation des alcools allyliques,¹⁵⁸ hydrogénation des acides α,β -insaturés,¹⁵⁹ hydrogénation des diènes conjugués¹⁶⁰), le nickel (alkylation d'aldéhydes^{161,162}) ou le rhodium (hydroformylation d'oléfines¹⁶³).

Les cyclodextrines interagiraient donc avec le système catalytique afin de faciliter la réaction. Néanmoins, il a été rapporté dans certaines publications que la présence de cyclodextrine pourrait entraîner une diminution importante de l'activité catalytique.¹⁶⁴

En 1994, Monflier et *al.* furent les premiers à utiliser des cyclodextrines chimiquement modifiées pour les réactions de catalyse organométallique en phase aqueuse.¹⁶⁵ Ils utilisèrent notamment la « Randomly Methylated β -cyclodextrin » (RAME- β -CD ou RAMEB) (β -CD partiellement méthylée : sur les 21 groupes hydroxyles, 12,6 en moyenne sont alkylés par un groupe méthyle) associée à des ligands hydrosolubles dans des réactions de d'oxydation d'oléfines,^{166,167} d'hydrogénation d'aldéhydes,^{168,169} de couplage de Suzuki,¹⁷⁰ d'hydroformylation^{163,171,172} ou d'hydrocarbonylation¹⁷³ d'oléfines. L'intérêt de la RAME- β -CD est qu'elle est très soluble dans l'eau (**tableau III-1**) et très facilement accessible

¹⁵⁸ J. T. Lee, H. Alper, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 4101-4104.

¹⁵⁹ J. T. Lee, H. Alper, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 1941-1942.

¹⁶⁰ J. T. Lee, H. Alper, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 1854-1856.

¹⁶¹ K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 1543-1546.

¹⁶² K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Commun.*, **2008**, 3234-3241.

¹⁶³ E. Monflier, S. Tilloy, G. Fremy, Y. Castanet, A. Mortreux, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 9481-9484.

¹⁶⁴ F. Hapiot, A. Ponchel, S. Tilloy, E. Monflier, *C. R. Chim.*, **2011**, 14, 149-166.

¹⁶⁵ E. Monflier, E. Blouet, Y. Barbaux, A. Mortreux, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 2100-2102.

¹⁶⁶ E. Monflier, S. Tilloy, E. Blouet, Y. Barbaux, A. Mortreux, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1996**, 109, 27-35.

¹⁶⁷ E. Monflier, S. Tilloy, G. Fremy, Y. Barbaux, A. Mortreux, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, 36, 387-388.

¹⁶⁸ S. Tilloy, H. Bricout, E. Monflier, *Green Chem.*, **2002**, 4, 188-193.

¹⁶⁹ E. Monflier, S. Tilloy, Y. Castanet, A. Mortreux, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 2959-2960.

¹⁷⁰ F. Hapiot, J. Lyskawa, H. Bricout, S. Tilloy, E. Monflier, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 83-89.

¹⁷¹ T. Mathivet, C. Méliet, Y. Castanet, A. Mortreux, L. Caron, S. Tilloy, E. Monflier, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2001**, 176, 105-116.

¹⁷² N. Badi, P. Guégan, F.-X. Legrand, L. Leclercq, S. Tilloy, E. Monflier, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2010**, 318, 8-14.

¹⁷³ S. Tilloy, F. Bertoux, A. Mortreux, E. Monflier, *Catal. Today*, **1999**, 48, 245-253.

industriellement en grande quantité. De plus les systèmes catalytiques contenant un métal, un ligand hydrosoluble et la RAME- β -CD sont très facilement recyclables et stables dans le temps.

Tableau III-1 : Caractéristiques structurales et physico-chimiques de CDs naturelles ou modifiées

	α -CD	β -CD	γ -CD	RAMEB
Nombre d'unité glucose	6	7	8	7
Nombre moyen de substituants par glucose	0	0	0	1,8
Solubilité dans l'eau (g.L ⁻¹)	145	18,5	232	> 500

En 1999, cette même équipe met en évidence, par des analyses UV-visible et RMN ¹H, le premier exemple de complexe d'inclusion entre la β -CD et un ligand hydrosoluble, le triphénylphosphine trisulfonate de sodium (TPPTS), utilisé en catalyse biphasique.¹⁷⁴ Elle mettra en évidence, par la suite, de nombreuses autres interactions entre différentes CDs modifiées ou non et différents ligands de type phosphine d'une part et différents systèmes catalytiques d'autre part.¹⁷⁵ A titre d'exemple, Monflier *et al.* ont montré l'interaction entre le ligand **1** (**figure III-1**) et la β -CD.¹⁷⁶

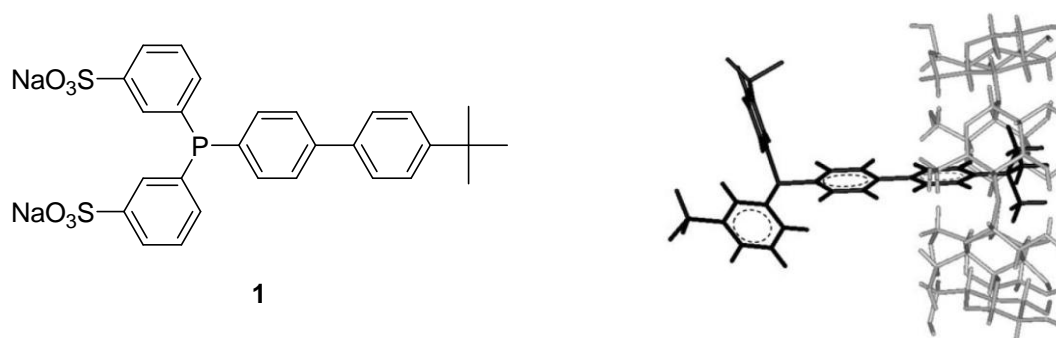


Figure III-1 : Structure du ligand 1 et représentation du complexe d'inclusion 1:1 entre 1 et la β -CD

Une autre approche élégante de la catalyse de transfert de phase consiste à greffer directement le ligand sur la cyclodextrine afin d'y complexer un métal.

¹⁷⁴ E. Monflier, S. Tilloy, C. Meliet, A. Mortreux, S. Fourmentin, D. Landy, G. Surpateanu, *New J. Chem.*, **1999**, 23, 469-472.

¹⁷⁵ C. Binkowski-Machut, M. Canipelle, H. Bricout, S. Tilloy, F. Hapiot, E. Monflier, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2006**, 2006, 1611-1619.

¹⁷⁶ L. Caron, H. Bricout, S. Tilloy, A. Ponchel, D. Landy, S. Fourmentin, E. Monflier, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 1449-1456.

III.3. Ligands dérivés de cyclodextrine modifiée

De nombreuses études sur les catalyseurs métalliques contenant une cyclodextrine ont été menées et ceux-ci se sont montrés très efficaces lors de réactions telles que l'hydrolyse des esters.¹⁷⁷ Deux types de cyclodextrine sont utilisées afin d'y greffer un ligand de manière covalente : l' α - et la β -CD.

III.3.1. Utilisation de dérivés de β -CD

Ce n'est qu'au milieu des années 1990, que Reetz et *al.* greffent sur des cyclodextrines modifiées, un fragment organométallique de type bisphosphine-Rhodium (**figure III-2**).¹⁷⁸ Le ligand bisphosphine-CD précurseur du catalyseur (**a**) est obtenu par phosphinométhylation de la β -CDNH₂ à l'aide de Ph₂P(CH₂OH)₂Cl. Les ligands précurseurs des catalyseurs (**b**) et (**c**) sont obtenus de la même manière à partir de β -CDNH₂ per-méthylée et de la thio- β -CD respectivement. Les catalyseurs (**a**), (**b**) et (**c**) sont ensuite obtenus par réaction entre le tétrafluoroborate de bis(1,5-cyclooctadiényl)rhodium ([Rh(cod)₂]BF₄) et les ligands correspondants.

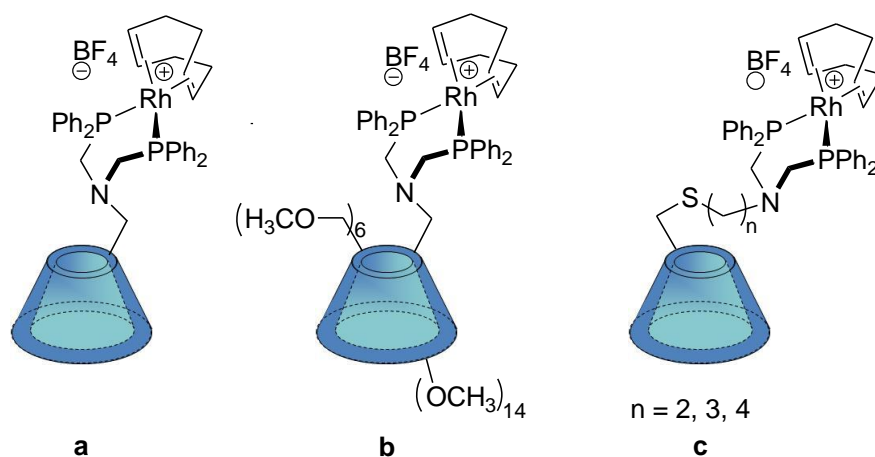
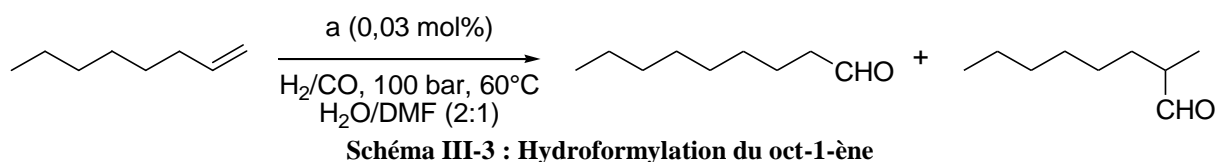


Figure III-2 : Catalyseurs organométalliques supramoléculaires à base de CD synthétisés par Reetz

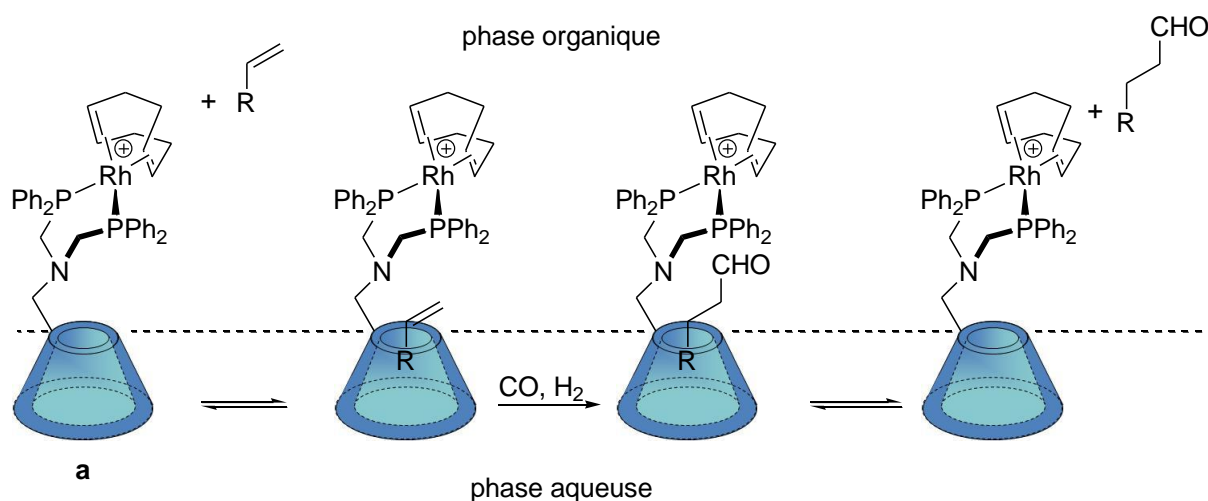
Ces catalyseurs organométalliques dérivés de rhodium permettent de réaliser, à l'échelle industrielle, des réactions catalytiques comme l'hydrogénation ou l'hydroformylation d'oléfines. Par exemple, les catalyseurs (**a**), (**b**) et (**c**) ont permis de réaliser la réaction d'hydrogénation de manière substrat sélective. En effet, la réaction d'hydrogénation catalytique a été réalisée sur un mélange déc-1-ène / 1-(but-3-ényl)benzène (1:1) dans un

¹⁷⁷ R. Breslow, S. D. Dong, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1997-2012.

¹⁷⁸ M. T. Reetz, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 865-867.



Cette sélectivité est expliquée par la participation du complexe hôte-invité dans le procédé catalytique. Lorsque le catalyseur se trouve à l'interface, l'oléfine peut facilement entrer à l'intérieur de la cavité hydrophobe de la cyclodextrine. Le site réactif et le site catalytique sont alors très proche spatialement et la réaction est favorisée pour conduire sélectivement à l'aldéhyde linéaire (**schéma III-4**).



Dans ce cas, le procédé catalytique peut être qualifié de supramoléculaire. En effet, c'est la cyclodextrine qui, par sa capacité à former des complexes d'inclusion, dirige les substrats vers le site catalytique où ils doivent être transformés.

Des systèmes catalytiques peuvent également être greffés sur des dérivés d' α -CD. Dans ce cas, contrairement à la β -CD, l' α -cyclodextrine ne forme pas de complexe d'inclusion avec les réactifs, mais sert de plate-forme moléculaire pour la synthèse des différents ligands.

III.3.2. Utilisation de dérivés d' α -CD

Armspach et Matt ont synthétisé plusieurs ligands dérivés d' α -CD per-méthylées capables de complexer des métaux tels que l'or, l'argent, le platine, le rhodium et le palladium.¹⁷⁹ La cyclodextrine constitue ici une plate-forme pré-organisée pour la synthèse de différents

¹⁷⁹ D. Armspach, D. Matt, *C. R. Chim.*, **2011**, *14*, 135-148.

ligands capables de positionner le métal au centre permettant ainsi à la CD d'agir à la fois comme première et seconde sphère de coordination.

A titre d'exemple, le catalyseur (**C1**), complexe de rhodium et de bisphosphine dérivée d' α -CD, est synthétisé en cinq étapes (**schéma III-5**). L'obtention de ce catalyseur nécessite d'abord la di-substitution de la face primaire par des groupements « super-trityles », puis la per-méthylation de l' α -CD (**voir chapitre II – schéma II-9**). Les groupements « super-trityles » sont ensuite substitués par des groupements iodoaryles. Une réaction de couplage pallado-catalysée de Stelzer¹⁸⁰ avec la diphenylphosphine permet d'obtenir le ligand bisphosphine dérivé d' α -CD. Le ligand ainsi synthétisé est enfin traité avec du $[\text{Rh}(\text{CO})_2\text{Cl}]_2$ pour donner le catalyseur (**C1**).

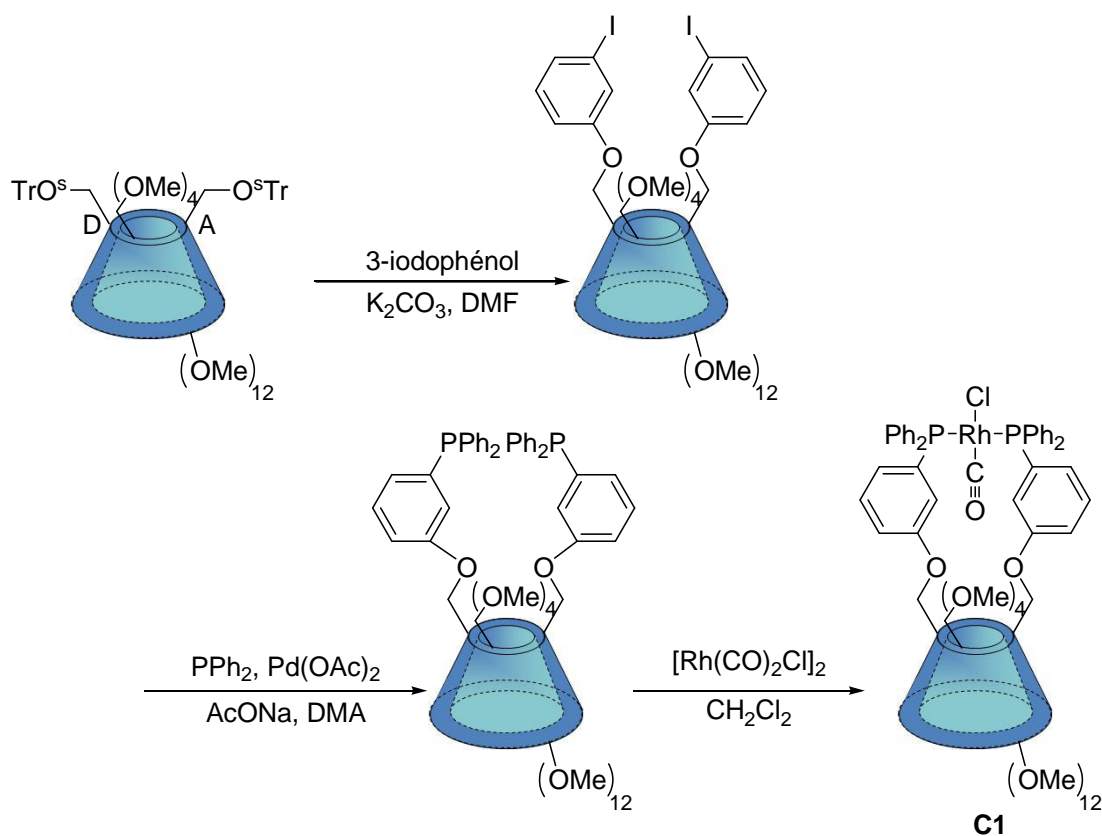


Schéma III-5 : Synthèse d'un complexe rhodium - bisphosphine dérivé d' α -CD

¹⁸⁰ O. Herd, A. Heßler, M. Hingst, M. Tepper, O. Stelzer, *J. Organomet. Chem.*, **1996**, 522, 69-76.

Ce catalyseur peut être utilisé dans des réactions catalysées par des métaux de transition. Par exemple, il a été testé dans la réaction d'hydroformylation de l'oct-1-ène en milieu biphasique aqueux (eau/méthanol : 60/40) (**schéma III-6**).¹⁸¹

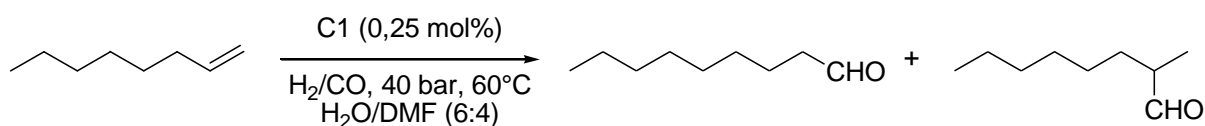


Schéma III-6 : Réaction d'hydroformylation de l'oct-1-ène avec C1

La conversion est supérieure à 99% après 18h de réaction. La sélectivité entre le composé linéaire et le composé ramifié (rapport n/i) est de l'ordre de 70:30, valeur qui reste faible pour un complexe rhodium(I) - bisphosphine. Cependant, la faible solubilité dans l'eau de ce catalyseur, l'empêche d'agir comme un catalyseur supramoléculaire. Et bien qu'il soit présent, dans un premier temps, dans la phase eau/méthanol, il est important de noter qu'une perte considérable du catalyseur a lieu durant la réaction.

Guieu et *al.* ont également greffé des groupements de type phosphine sur une α -CD afin de complexer du palladium pour une réaction de catalyse organométallique de type Tsuji-Trost.¹⁸² L'approche qu'elle a étudiée consiste à introduire deux diphénylphosphines sur la face primaire en position A et D de l' α -CD et différents substituants sur les positions B, C, E et F. Ces substituants permettent d'apporter aux deux ligands synthétisés (**L1** et **L2**) une chiralité inhérente (**figure III-3**).

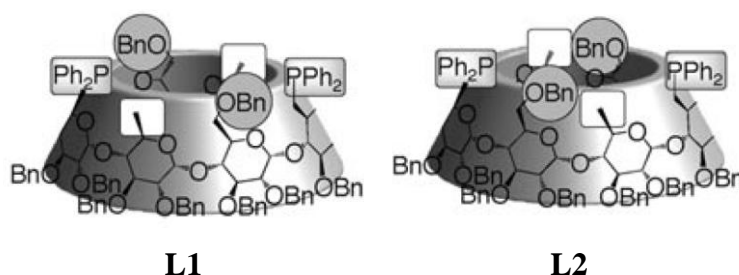


Figure III-3 : Structure des ligands L1 et L2

La synthèse du ligand L1 s'appuie sur la méthode de per-benzoylation puis déprotection sélective développée par Pearce et *al.* (**voir chapitre II – schéma II-10**). Le diol formé est substitué par des groupements mésylates qui sont ensuite réduits par le tétrahydruure de lithium et d'aluminium pour donner la cyclodextrine diméthylée (**x1**). Le composé est à

¹⁸¹ D. Armspach, D. Matt, *Chem. Commun.*, **1999**, 1073-1074.

¹⁸² S. Guieu, E. Zaborova, Y. Blériot, G. Poli, A. Jutand, D. Madec, G. Prestat, M. Sollogoub, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, 49, 2314-2318.

nouveau déprotégé sélectivement (composé **(x2)**) et substitué par des groupements mésylates qui sont, cette fois, substitués par des groupes diphénylphosphine pour donner le ligand **L1** (schéma III-7).

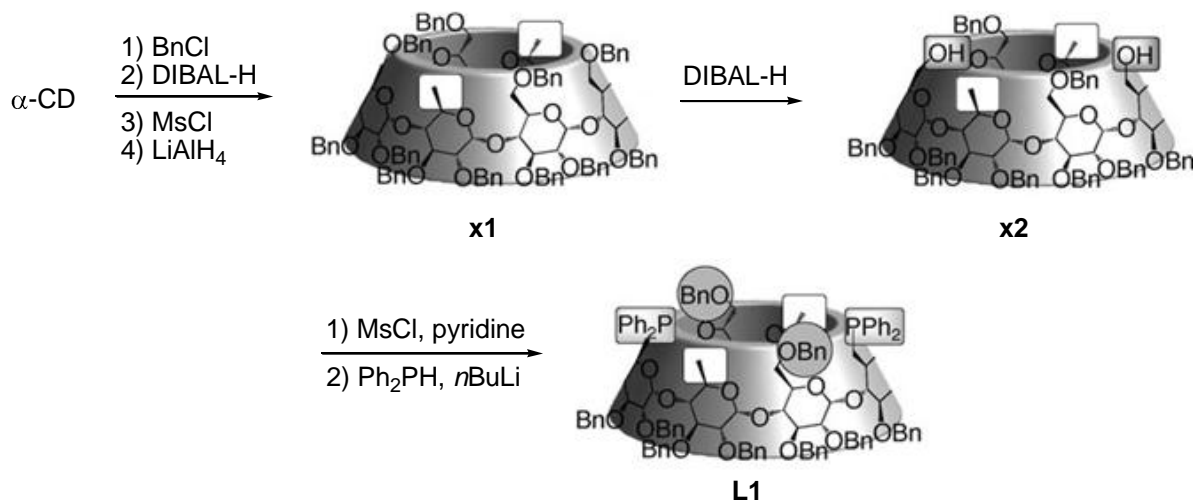


Schéma III-7 : Synthèse du ligand L1

Alors que la synthèse du ligand **L1** se déroule en sept étapes, il faut neuf étapes pour obtenir le ligand **L2** (schéma III-8). Le diol formé par la méthode de Pearce et *al.* subie une oxydation de Swern pour donner le dialdéhyde qui est alors transformé en divinyle (composé **(y1)**) par une réaction de type Wittig. La cyclodextrine est à nouveau déprotégée sélectivement (composé **(y2)**) puis mésylée et les mésylates réduits pour donner le diméthyle. Le divinyle est alors ozonolysé en conditions réductrices pour donner un nouveau diol (composé **(y3)**). Puis ce diol est mésylé, et enfin, les mésylates sont substitués par des groupements diphénylphosphines pour donner le ligand **L2**.

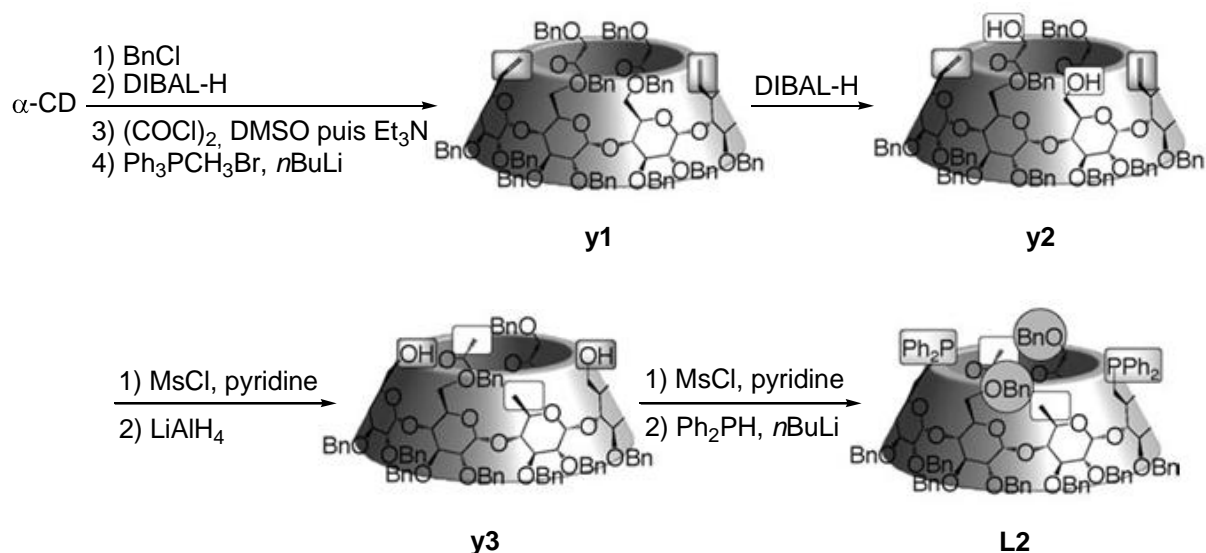
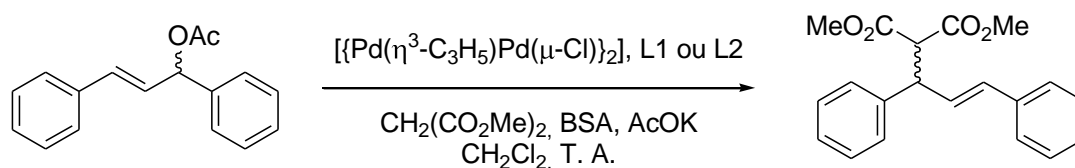


Schéma III-8 : Synthèse du ligand L2

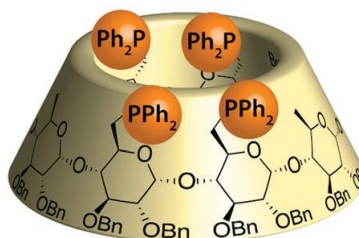
Ces deux ligands permettent de réaliser la réaction de Tsuji-Trost, à température ambiante dans le dichlorométhane, avec des énantiosélectivités opposées (schéma III-9).



BSA = N,O-bis(triméthylsilyl)acétamide

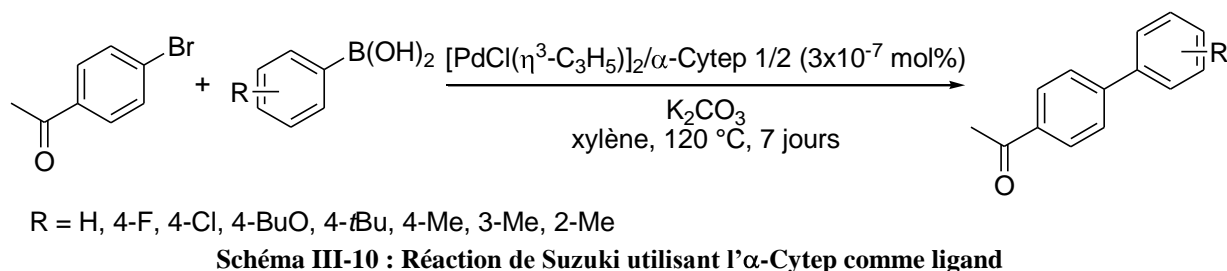
Schéma III-9 : Synthèse de Tsuji-Trost énantiosélective

En 2011, cette même équipe a synthétisé l' α -Cytep, un ligand tétraphosphine dérivé d' α -CD (figure III-4).¹⁸³ L'absence d'hydroxyle sur la phase primaire permet d'éviter la coordination des atomes d'oxygène avec le palladium.

Figure III-4 : Structure de l' α -Cytep¹⁸³

¹⁸³ E. Zaborova, J. Deschamp, S. Guieu, Y. Bleriot, G. Poli, M. Menand, D. Madec, G. Prestat, M. Sollogoub, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 9206-9208.

L' α -Cytep permet d'utiliser de très faibles charges en palladium pour la réaction de Suzuki (schéma III-10).



Elle a ainsi permis de coupler différents dérivés d'acide phénylboronique avec la bromoacétophénone avec des TON et des TOF exceptionnels (jusqu'à 340 000 000 000 et 1 000 000 000 h⁻¹ respectivement) pour l'acide phénylboronique (R = H). Cependant, du fait de la non-solubilité de ce ligand dans l'eau, la réaction a lieu dans le xylène à 120°C.

Qu'ils soient dérivés d' α - ou de β -CD, tous ces ligands ont été utilisés en présence d'un solvant organique dans les réactions de catalyse organométallique.

III.4. Stabilisation de nanoparticules en milieu aqueux

Le premier exemple de nanoparticules métalliques stabilisées par des CDs fut rapporté par Komiyana et *al.*¹⁸⁴ en 1983. Une solution aqueuse de chlorure de rhodium (III) et d' α - ou de β -CD a été chauffée à reflux puis plusieurs fois en présence d'éthanol, pour donner une dispersion colloïdale de particules de rhodium. Cette dispersion a donné une bonne activité catalytique pour l'hydrogénation d'oléfines à 30°C sous pression atmosphérique (schéma III-11).

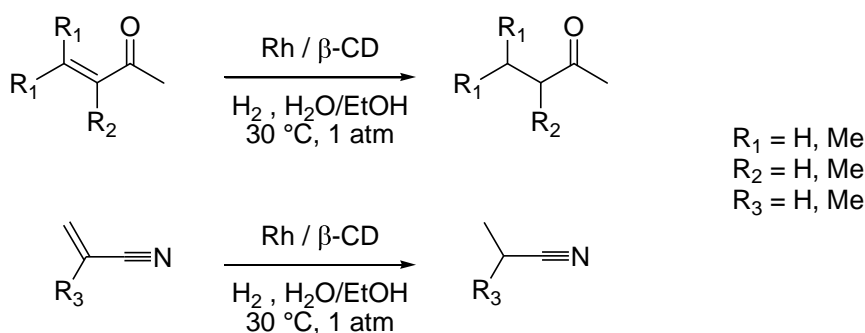


Schéma III-11 : Hydrogénation d'oléfines catalysées par des nanoparticules de Rh stabilisées par des CDs

¹⁸⁴ M. Komiyama, H. Hirai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, 56, 2833-2834.

Quatre ans plus tard, la capacité des CDs à stabiliser des nanoparticules de palladium fut observée par Mandler et *al.*¹⁸⁵ Depuis, de nombreux systèmes pallado-catalysés stabilisés par des cyclodextrines ont été décrits et notamment pour leur utilisation dans la réaction de Suzuki. Le couplage de Suzuki, assisté par une cyclodextrine a d'abord été reporté par Strimbu et *al.*¹⁸⁶ Une cyclodextrine perthiolée en position 6 (HS- β -CD) permet de stabiliser des nanoparticules de palladium à partir de Na_2PdCl_4 (**figure III-5**).

Ces nanoparticules de palladium permettent d'obtenir de bons rendements lors du couplage de différents iodures d'aryle avec l'acide phénylboronique dans un mélange eau / acétonitrile (**schéma III-12**). Il est également possible de recycler le catalyseur, bien qu'une perte d'activité soit constatée.

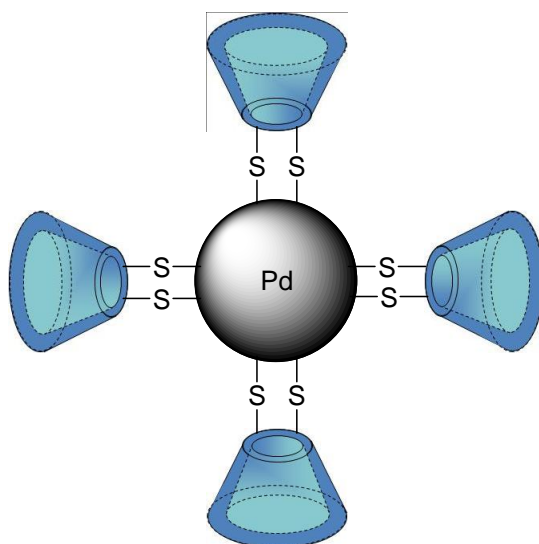


Figure III-5 : Représentation idéalisée de nanoparticules de palladium stabilisées par des HS- β -CD

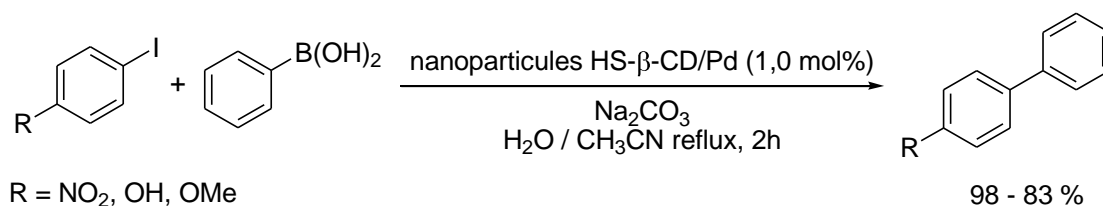


Schéma III-12 : Réaction de Suzuki catalysées par des nanoparticules HS- β -CD/Pd

En 2009, Senra et *al.* ont étudié une nouvelle approche dans la préparation de nanoparticules de palladium dans l'eau en présence d' α -cyclodextrine modifiée.¹⁸⁷ Les auteurs utilisent la 2-

¹⁸⁵ D. Mandler, I. Willner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 7884-7885.

¹⁸⁶ L. Strimbu, J. Liu, A. E. Kaifer, *Langmuir*, **2003**, *19*, 483-485.

¹⁸⁷ J. D. Senra, L. F. B. Malta, M. E. H. M. da Costa, R. C. Michel, L. C. S. Aguiar, A. B. C. Simas, O. A. C. Antunes, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, *351*, 2411-2422.

hydroxypropyl- α -CD (α -HPCD) (**figure III-6**) qui agit à la fois comme espèce réductrice et espèce stabilisante du palladium (PdCl_2).

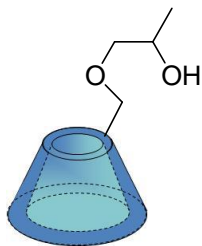


Figure III-6 : Représentation de l'HP- α -CD

Différentes analyses (IR, RMN ^1H , MALDI-TOF) ont permis de démontrer que le métal actif est le Pd (0). La réduction du palladium (II) est mise en évidence par l'oxydation du groupement alcool en position 2 de l'hydroxypropyle. Les spectres IR de l' α -HPCD et des nanoparticules de palladium sont assez similaires. Cependant, l'apparition d'une bande de faible intensité à 1726 cm^{-1} dans le cas des nanoparticules de palladium, indique que la réaction d'oxydo-réduction intervient par l'oxydation du groupe alcool secondaire de l' α -HPCD (**figure III-7**).

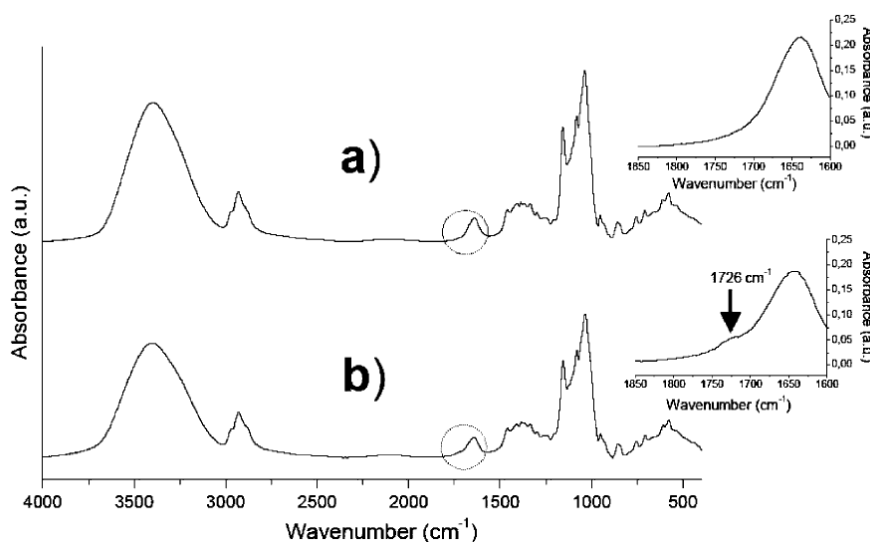


Figure III-7 : Spectres infra-rouge de a) α -HPCD et b) nanoparticules de palladium stabilisées par l' α -HPCD

Le spectre RMN ^1H des nanoparticules de palladium stabilisées par l' α -HPCD montre un singulet à $\delta = 2,13\text{ ppm}$ (**figure III-8**). Les auteurs ont attribué ce singulet au groupe méthyle des sites oxydés du 2-hydroxypropyle.

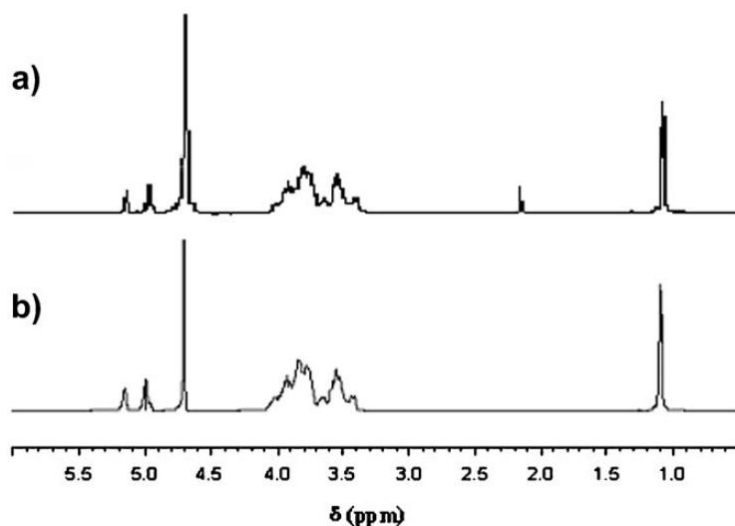
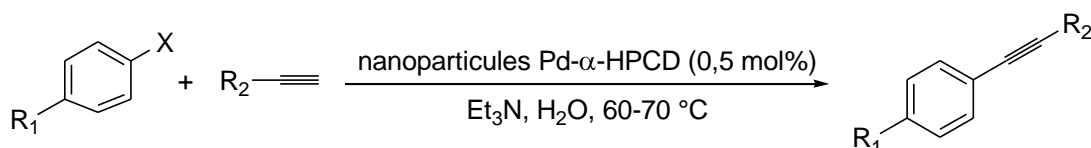


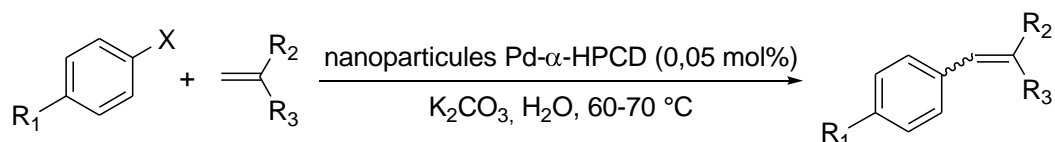
Figure III-8 : Spectre RMN ^1H (400 MHz, 25°C) dans D_2O de a) nanoparticules de palladium stabilisées par l' α -HPCD et b) α -HPCD

Ces nanoparticules permettent de catalyser des réactions organo-palladées de type, Sonogashira (schéma III-13) Heck (schéma III-14) et Suzuki (schéma III-15) dans l'eau avec de bons rendements et de bonnes sélectivités. De plus, elles sont très stables et peuvent être recyclées quatre fois.



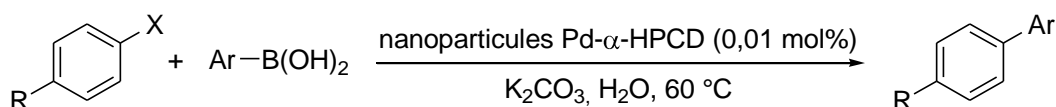
Entrée	X	R ₁	R ₂	Rendement / %	TON
1	I	H	Ph	93	186
2	Br	H	Ph	78	156
3	I	NO ₂	Ph	82	164
4	I	OMe	Ph	88	176
5	I	H	C ₆ H ₁₃	85	170
6	I	NO ₂	C ₆ H ₁₃	77	154
7	I	OMe	C ₆ H ₁₃	90	180
8	Br	H	C ₆ H ₁₃	72	144

Schéma III-13 : Réaction de Sonogashira utilisant des nanoparticules de Pd- α -HPCD



Entrée	X	R ₁	R ₂	R ₃	Rendement / % (ratio E/Z)	TON
1	I	H	Ph	H	100 (100/0)	2000
2	I	H	Ph	H	79 (100/0)	1580
3	I	H	Ph	H	71 (100/0)	1420
4	Br	H	Ph	H	81 (100/0)	1620
5	Br	H	Ph	Me	78 (91/9)	1560
6	Br	H	CO ₂ Bu	Me	71 (88/12)	1420
7	Br	H	Ph	H	74 (96/4)	1480
8	Cl	H	Ph	H	21 (100/0)	420
9	Br	CHO	CO ₂ Me	H	63 (100/0)	1260
10	I	OMe	CO ₂ Me	H	65 (100/0)	1300
11	I	NO ₂	CO ₂	H	55 (98/2)	1100
12	I	OMe	Ph	H	61 (100/0)	1220
13	I	NO ₂	Ph	H	52 (93/7)	1040

Schéma III-14 : Réaction de Heck utilisant des nanoparticules de Pd-α-HPCD



Entrée	X	R	Ar	Rendement / %	TON
1	I	H	Ph	100	10000
2	I	H	4-F-C ₆ H ₄	97	9700
3	I	H	2-thiophényle	89	8900
4	I	H	2-furyle	100	10000
5	I	NO ₂	Ph	100	10000
6	I	OMe	Ph	98	9800
7	Br	H	Ph	82	8200
8	Br	H	2-thiophényle	72	7200
9	Br	H	2-furyle	79	7900

Schéma III-15 : Réaction de Suzuki utilisant des nanoparticules de Pd-α-HPCD

Plus récemment, Liang et *al.* ont décrit la préparation de nanoparticules de palladium (**PdNPs**) (**figure III-9**).¹⁸⁸ Ces nanoparticules sont obtenues à partir d'adduits de β-CD native et de dérivés du ferrocène.

¹⁸⁸ L. Liang, A. K. Diallo, L. Salmon, J. Ruiz, D. Astruc, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2012**, 2012, 2950-2958.

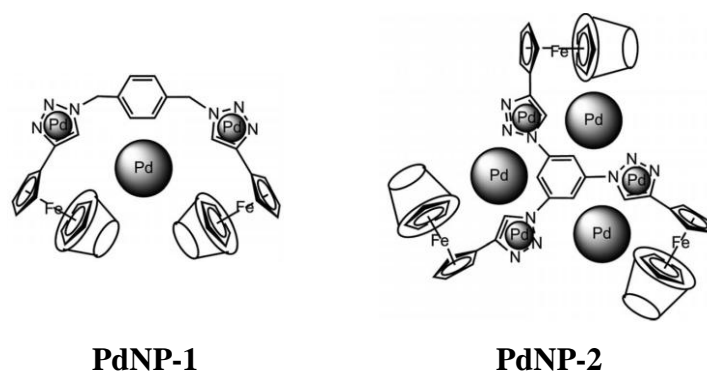
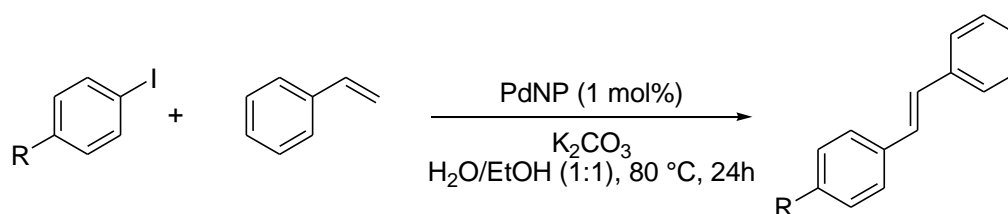


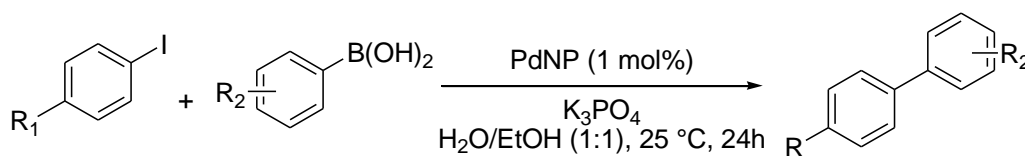
Figure III-9 : Représentation des différents PdNPs

Ces nouveaux catalyseurs ont ensuite été testés dans des réactions organo-palladées de type Heck (schéma III-16) et Suzuki (schéma III-17) et les PdNPs 1 et 2 ont montré une bonne activité pour le couplage d'iodoarène dans un mélange eau/éthanol.



Entrée	R	PdNP	Rendement / %
1	H	1	99,4
2	OMe	1	92,5
3	H	2	79
4	OMe	2	70,8

Schéma III-16 : Réaction de type Heck catalysée par des PdNPs



Entrée	R ₁	R ₂	PdNP	Rendement / %
1	H	H	1	98
2	OMe	H	1	100
3	OMe	2-Me	1	100
4	OMe	4-Me	1	80
5	OMe	4-OMe	1	100
6	H	H	2	99
7	OMe	H	2	99,7
8	OMe	2-Me	2	95
9	OMe	4-Me	2	99
10	OMe	4-OMe	2	99

Schéma III-17 : Réaction de type Suzuki catalysée par des PdNPs

Conclusion

Les cyclodextrines, modifiées chimiquement ou non, interagissent donc avec les systèmes catalytiques. Ces systèmes peuvent ainsi permettre d'augmenter les vitesses des réactions catalysées par des couples métal/ligand hydrosoluble que la cyclodextrine soit connectée au ligand par liaison covalente ou de manière supramoléculaire. Les propriétés d'inclusion des cyclodextrines ont également permis d'accroître les sélectivités, que se soit la substrat-sélectivité, la régio-sélectivité ou l'énantio-sélectivité. De plus, certains métaux ont pu être stabilisés grâce à des systèmes composés de cyclodextrines et leur recyclage a ainsi pu être facilité.

Problématique et objectifs

L'importance des réactions de couplage pallado-catalysées, dans des domaines autant industriels qu'académique, a été montrée dans cette partie. Depuis l'émergence du concept de chimie verte et de développement durable, ces réactions tendent à être conduites en milieu aqueux. Cependant, il existe toujours un verrou technologique à l'utilisation de l'eau comme unique solvant : celui de la non hydrosolubilité d'un grand nombre de substrats de départ de ces réactions.

L'un des leviers possibles afin de pallier à ce manque de solubilité dans l'eau est l'utilisation d'un agent de transfert de phase inverse tel que les cyclodextrines. En effet, leur solubilité dans l'eau et leur cavité hydrophobe en font une molécule de choix pour le transport de molécules hydrophobes vers la phase aqueuse.

L'objectif de ce travail de thèse sera tout d'abord de déterminer si la β -cyclodextrine peut être un bon agent de transfert de phase inverse pour la réaction de couplage pallado-catalysée de type Suzuki.

La suite de ce travail consistera à greffer sur la β -cyclodextrine, de manière covalente, des ligands capables de complexer le palladium. Le but de ce travail sera de former un complexe hydrosoluble avec le palladium, capable à la fois de catalyser la réaction de Suzuki et d'agir en tant qu'agent de transfert de phase inverse pour les substrats de départ de cette réaction. Le substrat de départ hydrophobe pourra être transporté vers la phase aqueuse par association supramoléculaire, le métal complexé au ligand sur la cyclodextrine, et donc proche de la cavité de celle-ci et donc du substrat, pourra ensuite permettre la réaction, enfin la molécule cible pourra être récupérée par extraction ou par précipitation (**figure A**). La phase aqueuse contenant le couple métal – cyclodextrine pourra alors être facilement recyclée.

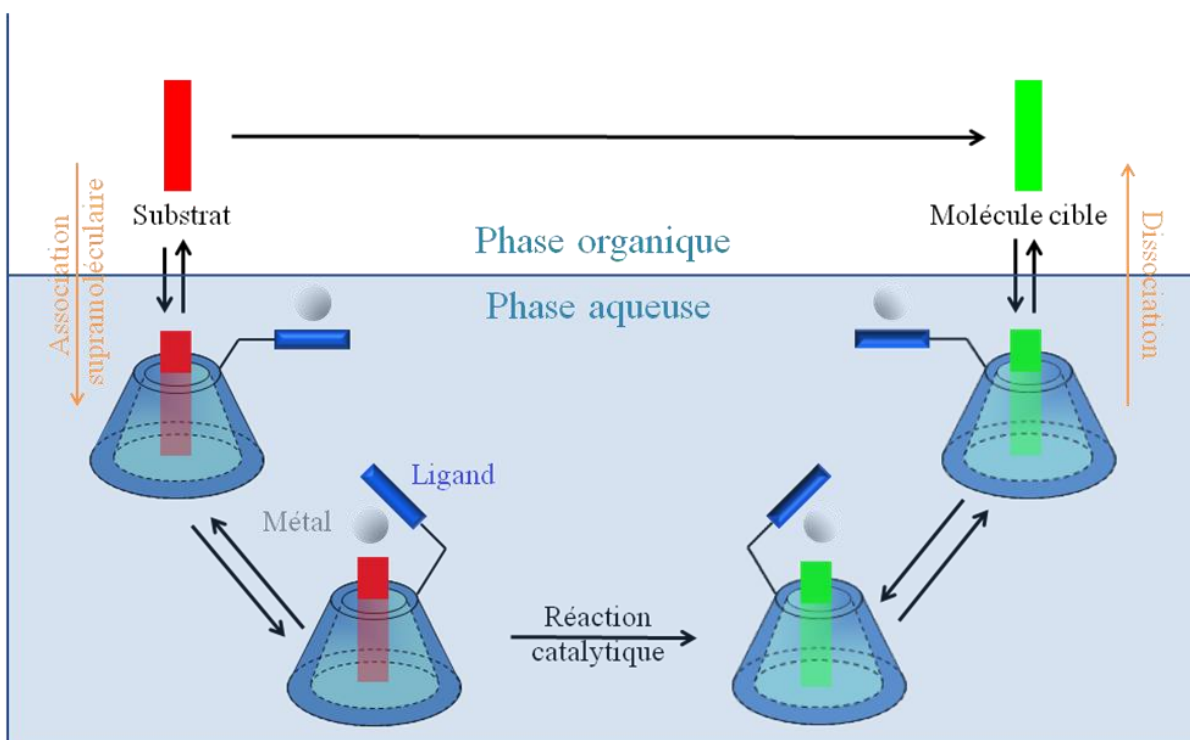


Figure A : Principe de la catalyse par transfert de phase inverse à l'aide d'une cyclodextrine modifiée

Partie résultats et discussions

Chapitre - I - Utilisation de β -CD native

Afin de déterminer si la β -CD pouvait être un bon agent de transfert de phase pour la réaction de Suzuki dans l'eau, une première étude a été menée sur cette réaction, en utilisant la β -CD native sans ligand.¹⁸⁹

L'étude des associations supramoléculaires hôte-invité peut être effectuée par expériences de spectroscopie UV-visible, de RMN (Résonance Magnétique Nucléaire), d'ITC (Isothermal Titration Calorimetry), de DSC (Differential Scanning Calorimetry) ou encore de spectrométrie de masse.¹⁹⁰

Dans notre cas, des études d'associations supramoléculaires par expériences RMN entre substrats de départ de la réaction de Suzuki et la β -CD d'une part et entre une molécule finale de cette réaction et la β -CD d'autre part ont d'abord été réalisées. Les constantes d'association des différents complexes ont ensuite été calculées par ITC.

Une étude méthodologique sur la réaction de type Suzuki a ensuite été réalisée en utilisant la β -CD native comme agent de transfert de phase.

¹⁸⁹ A. Decottignies, A. Fihri, G. Azemar, F. Djedaïni-Pilard, C. Len, *Catal. Commun.*, **2013**, 32, 101-107.

¹⁹⁰ S. Manuel, N. Azaroual, D. Landy, N. Six, F. Hapiot, E. Monflier, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 3949-3955.

I.1. Mise en évidence de l'association β -CD native – invités présents dans la réaction de type Suzuki

I.1.1. Etude RMN du couple β -CD – intermédiaires réactionnels de la réaction de type Suzuki

Afin de déterminer le rôle de la β -CD lors de la réaction de Suzuki, des études d'interactions supramoléculaires ont été réalisées par RMN du proton entre la β -CD et les différents composés intervenant dans une réaction de Suzuki modèle (**schéma I-1**).

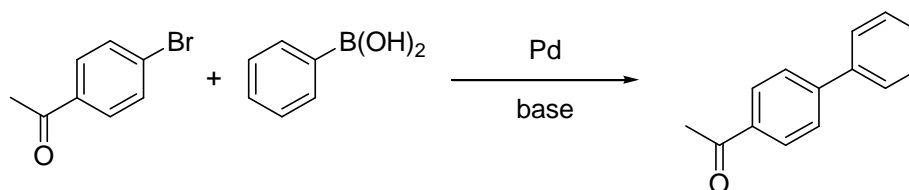


Schéma I-1 : Réaction modèle de type Suzuki entre la bromoacétophénone et l'acide phénylboronique

I.1.1.1. Interactions avec les substrats de départ

Interaction β -CD/4-bromoacétophénone

Le complexe d'inclusion entre la 4-bromoacétophénone (10 mM) et la β -CD native (10 mM) a été démontré par RMN du proton dans D_2O à 30 °C. En présence de 4-bromoacétophénone, les protons internes de la β -cyclodextrine native (H_3 et H_5) montrent des variations de déplacements chimiques importantes entre la forme libre et la forme complexée (**figure I-1**).

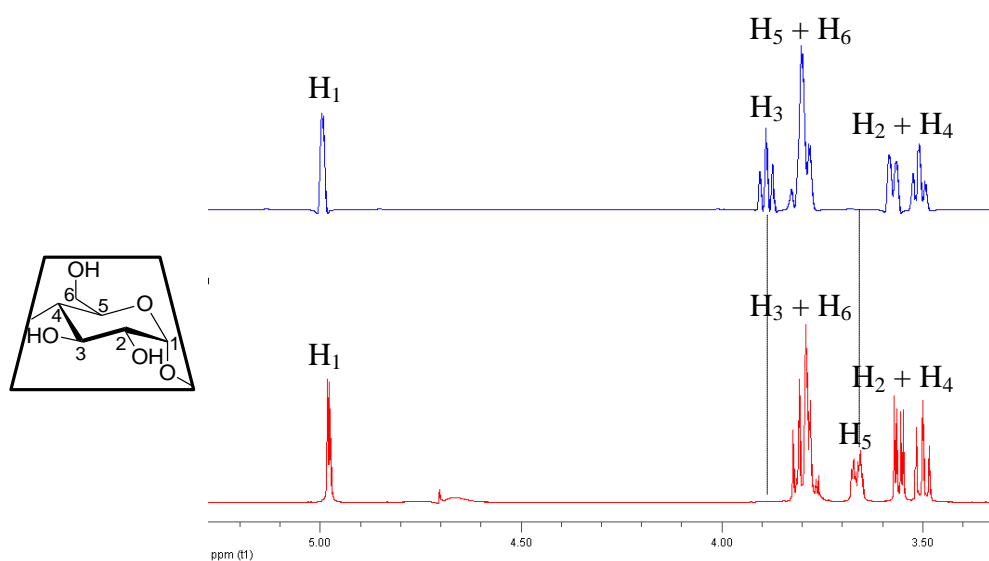


Figure I-1 : Spectres RMN 1H dans D_2O à 30°C de la β -CD native (en haut) et du complexe β -CD/4-bromoacétophénone (en bas) ($[\beta\text{-CD}] = [4\text{-bromoacétophénone}] = 10 \text{ mM}$)

Le spectre RMN 2D T-ROESY montre des couplages dipolaires intenses entre les protons internes (H_3 et H_5) de la β -CD (10 mM) et les protons aromatiques de la 4-bromoacétophénone (10 mM) dans D_2O à 30 °C (**figure I-2**). Ce résultat confirme bien l'inclusion de la 4-bromoacétophénone à l'intérieur de la cavité.

La 4-bromoacétophénone n'étant pas soluble dans l'eau, la constante d'association associée à ce complexe n'a pu être calculée par cette méthode.

Par contre, l'expérience RMN 2D T-ROESY n'a pas permis de connaître si la 4-bromoacétophénone pénètre la face primaire ou secondaire ni le sens de l'introduction (méthylcétone ou brome). Il est vraisemblable que différents complexes hôte-invité soient présents en solution.

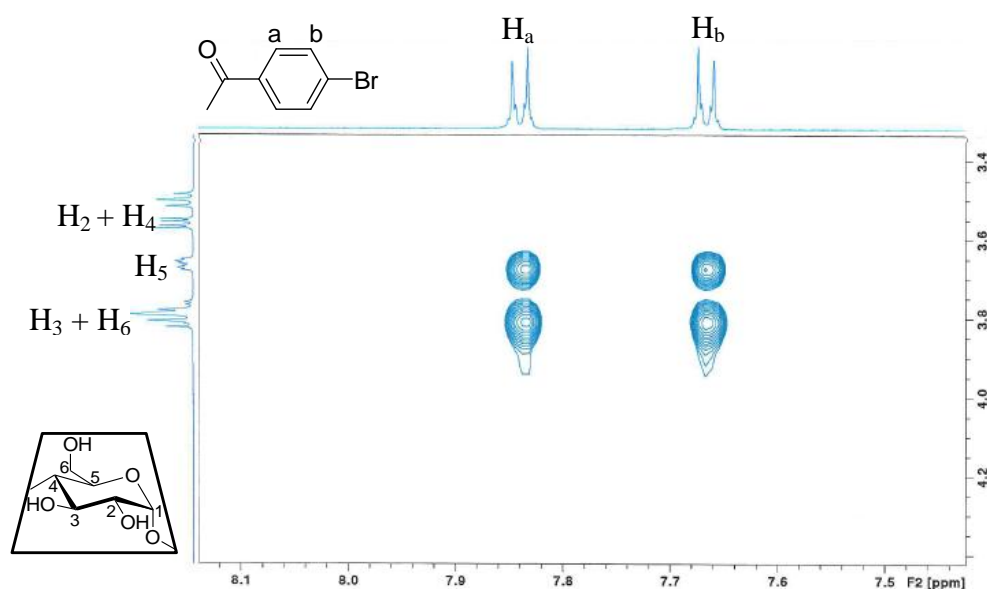


Figure I-2 : Spectre RMN 2D T-ROESY du complexe d'inclusion β -CD/4-bromoacétophénone dans D_2O à 30 °C ($[\beta\text{-CD}] = [4\text{-bromoacétophénone}] = 10 \text{ mM}$)

Interaction β -CD/acide phénylboronique

Le spectre RMN du proton d'un mélange de β -CD (10 mM) et d'acide phénylboronique (10 mM) met en évidence le complexe d'inclusion entre la β -CD native et l'acide phénylboronique dans D_2O à 30 °C (**figure I-3**). En effet, des modifications significatives des déplacements chimiques des protons situés à l'intérieur de la cavité (H_3 et H_5) de la β -CD sont observées sur le spectre RMN du proton correspondant au mélange β -CD/acide phénylboronique.

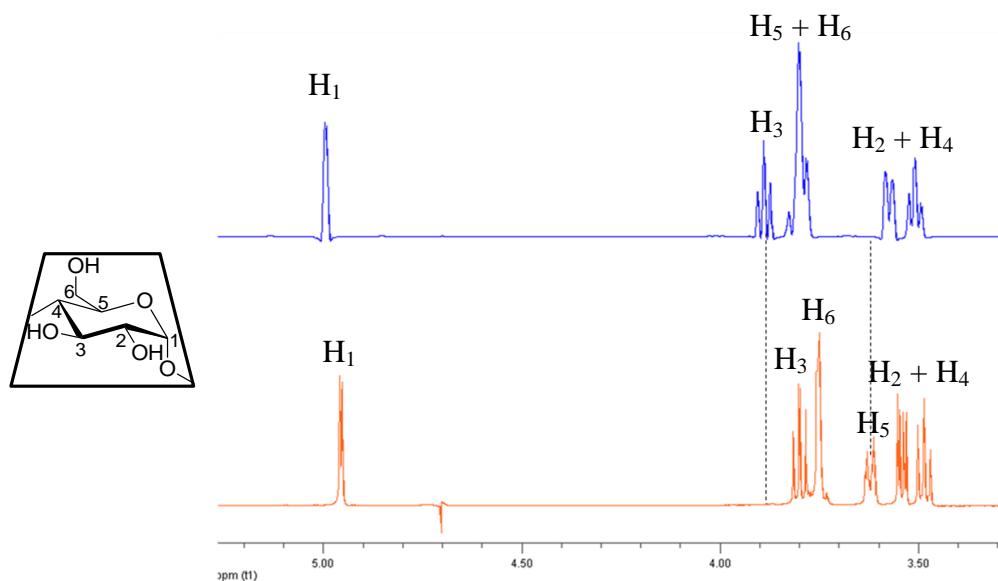


Figure I-3 : Spectres RMN ^1H dans D_2O à 30°C de la $\beta\text{-CD}$ native (en haut) et du complexe $\beta\text{-CD}$ /acide phénylboronique (en bas) ($[\beta\text{-CD}] = [\text{acide phénylboronique}] = 10 \text{ mM}$)

La $\beta\text{-CD}$ native est donc capable de former des complexes d'inclusion avec des substrats de départ de la réaction de Suzuki. Elle peut donc potentiellement agir comme agent de transfert de matière pour ces substrats.

I.1.1.2. Interactions avec la molécule cible

Selon le concept décrit précédemment, la $\beta\text{-CD}$ est un agent de transfert de phase inverse. En fin de réaction, il faut donc pouvoir extraire facilement les molécules cibles. Une affinité faible entre la $\beta\text{-CD}$ et les molécules cibles de la réaction de Suzuki est donc souhaitée. Les interactions entre la $\beta\text{-CD}$ native et une molécule cible de la réaction de Suzuki (la 4-phénylacétophénone) ont donc été étudiées.

Interaction $\beta\text{-CD}$ /4-phénylacétophénone

Le spectre RMN du proton d'un mélange de $\beta\text{-CD}$ (10 mM) et de 4-phénylacétophénone (10 mM) dans D_2O à 30°C ne montre pas de modification des déplacements chimiques des protons de la cyclodextrine (**figure I-4**).

Cette technique nous permet de mettre en évidence qu'il n'y a pas d'association forte entre l'hôte et l'invité dans ces conditions. Toutefois, la molécule cible a structurellement toutes les propriétés pour pénétrer la cavité de la $\beta\text{-CD}$ native. Dans ce cas, la technique utilisée est un verrou technologique puisqu'elle ne permet pas de mettre en évidence l'absence de formation

de complexe d'inclusion. Deux cas de figure sont envisageables soit il n'y a pas de complexe d'inclusion, soit le complexe d'inclusion formé précipite dans l'eau.

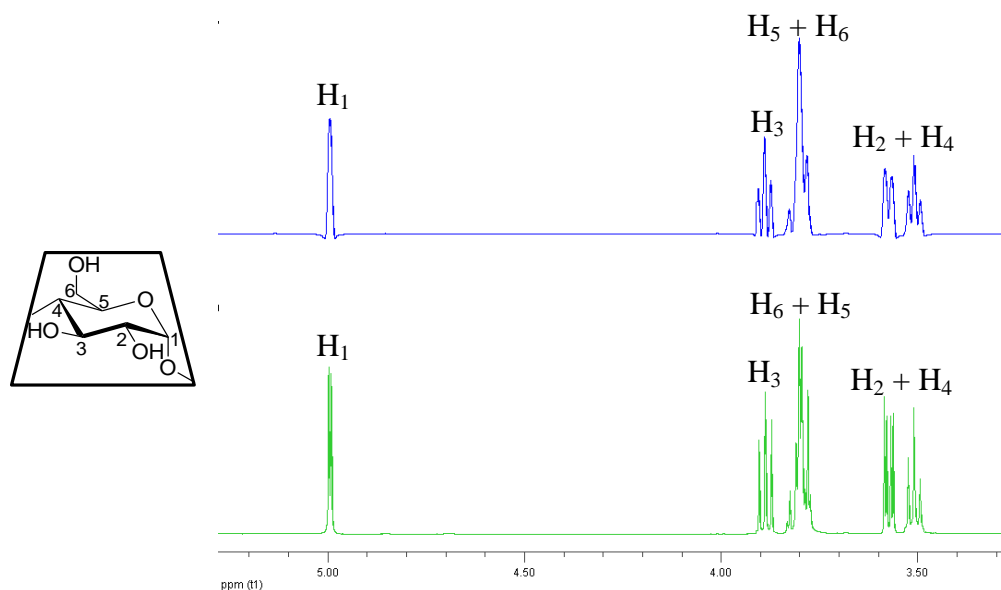


Figure I-4 : Spectres RMN ^1H dans D_2O à 30°C de la β -CD native (en haut) et d'un mélange β -CD/4-phénylacétophénone (en bas) ($[\beta\text{-CD}] = [4\text{-phénylacétophénone}] = 10 \text{ mM}$)

I.1.1.3. Interactions avec le palladium

Les cyclodextrines sont reconnues pour complexer les métaux¹⁹¹ et notamment le palladium.¹⁹² Dans l'optique d'utiliser la cyclodextrine comme agent de transfert de phase, l'inclusion du palladium à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine devait être évitée. Les interactions entre plusieurs sources de palladium et la β -CD native ont donc été étudiées.

Les déplacements chimiques des protons H_3 , H_5 et H_6 de la β -CD native (10 mM) sont faiblement modifiés en présence de PdCl_2 (10 mM) dans D_2O à 30°C (**figure I-5-d**). Ceci indique que le chlorure de palladium (II) est complexé à l'intérieur de la cavité. PdCl_2 n'apparaît donc pas comme un bon candidat pour l'utilisation de la cyclodextrine comme agent de transfert de phase. En effet, il pourrait entrer en compétition avec les substrats de la réaction et donc limiter le transfert de matière vers la phase aqueuse. Néanmoins, les complexes d'inclusion sont des équilibres thermodynamiques et PdCl_2 sera également testé dans la méthodologie développée dans la suite de ce chapitre (cf I.2).

En revanche, dans les mêmes conditions expérimentales, le palladium acétate et l'iodure de palladium (II) ne forme pas d'association forte avec la β -CD native puisqu'aucune variation

¹⁹¹ M. Komiyama, H. Hirai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, 56, 2833-2834.

¹⁹² D. Mandler, I. Willner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7884-7885.

des signaux des protons de la cyclodextrine n'est observée lors de l'ajout de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (**figure I-5-b**) ou de PdI_2 (**figure I-5-c**).

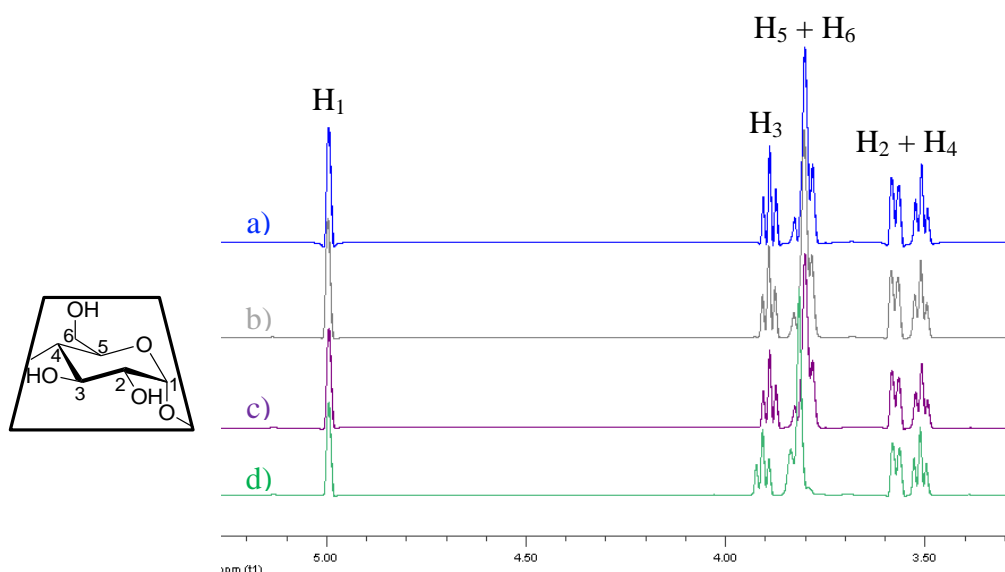


Figure I-5 : Spectres RMN ^1H dans D_2O à 30°C de (a) la $\beta\text{-CD}$ native, (b) du mélange $\beta\text{-CD}/\text{Pd}(\text{OAc})_2$, (c) du mélange $\beta\text{-CD}/\text{PdI}_2$ et (d) du complexe $\beta\text{-CD}/\text{PdCl}_2$ ($[\beta\text{-CD}] = [\text{Pd}(\text{OAc})_2] = [\text{PdI}_2] = [\text{PdCl}_2] = 10 \text{ mM}$)

I.1.2. Détermination des valeurs thermodynamiques d'inclusion par ITC

Les composés entrant en jeu lors de la réaction de type Suzuki sont insolubles dans l'eau aux concentrations utilisées lors des expériences par RMN (hormis pour l'acide phénylboronique), les constantes d'association des complexes entre la $\beta\text{-CD}$ d'une part et les deux substrats de départ d'autre part ont été déterminées par ITC. Cette méthode permet de travailler à des concentrations plus faibles que lors des expériences par RMN.

Une expérience de calorimétrie de titrage isotherme permet d'étudier l'interaction entre deux molécules lors de la formation d'un complexe d'inclusion. Elle permet de déterminer l'enthalpie de la formation du complexe (ΔH) et son entropie (ΔS), ainsi que la constante d'association (K) et la stœchiométrie du complexe (n).

Dans une expérience ITC, la molécule invitée, contenue dans une seringue, est titrée dans une solution de la molécule hôte, contenue dans la cellule (ou *vice versa*). L'expérience est réalisée à température constante. Après chaque ajout d'une petite quantité de l'invité, la chaleur libérée ou absorbée est mesurée par rapport à une cellule de référence remplie du même solvant. La différence de chaleur est exprimée comme la puissance électrique requise pour maintenir une température constante entre la cellule contenant l'échantillon et la cellule de référence, toutes deux placées dans un récipient adiabatique (**figure I-6**).

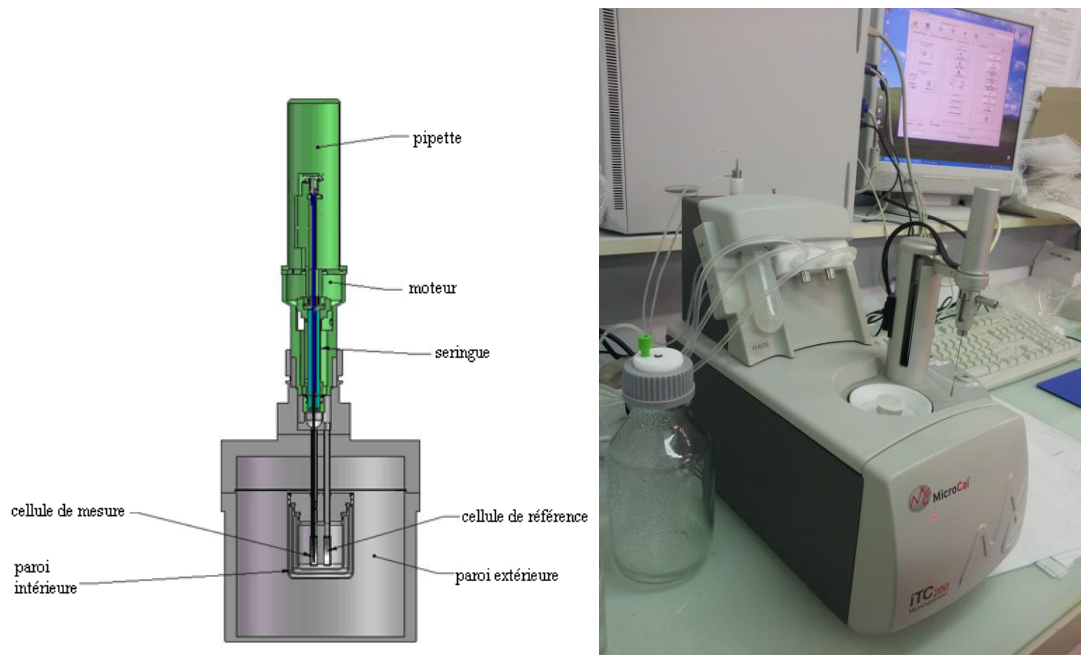
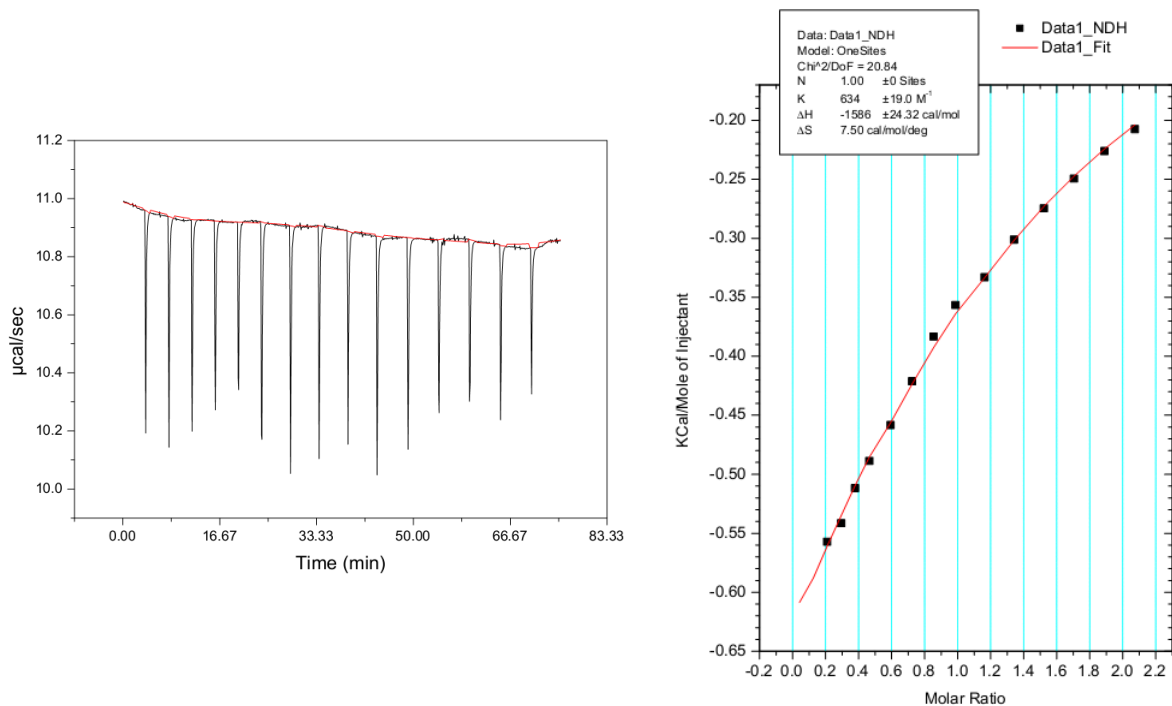


Figure I-6 : Appareil de mesure ITC

I.1.2.1. Association β -CD – 4-bromoacétophénone

Les valeurs thermodynamiques de l'association entre la β -CD et la 4-bromoacétophénone ont été déterminées par des mesures ITC. La 4-bromoacétophénone (1 mM) a été titrée par la β -CD native (16,9 mM) dans l'eau à 25 °C (figure I-7).

Figure I-7 : Enthalpogramme de la titration de la 4-bromoacétophénone (1 mM) par la β -CD native (16,9 mM) dans l'eau à 25 °C

La stœchiométrie pour le complexe β -CD – 4-bromoacétophénone est de 1:1, pour une constante d'association de $634 \pm 19 \text{ M}^{-1}$. La valeur négative de l'enthalpie (ΔH) implique des interactions favorables à la formation d'un complexe d'inclusion dans l'eau.

I.1.2.2. Association β -CD – acide phénylboronique

La titration de la β -CD (2,83 mM) par l'acide phénylboronique (38,3 mM) dans l'eau à 25 °C (**figure I-8**) révèle que la stœchiométrie du complexe d'inclusion formé est 1:1. La constante d'association de ce complexe a été déterminée à $206 \pm 11,7 \text{ M}^{-1}$.

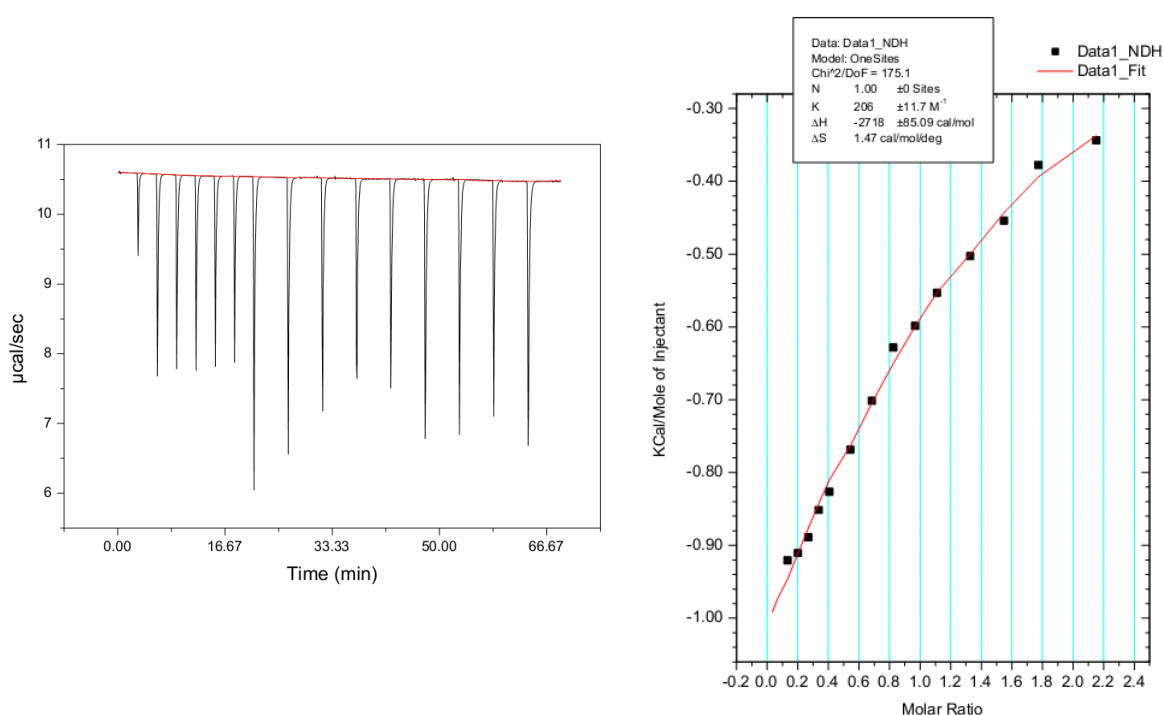


Figure I-8 : Enthalpogramme de la titration de la β -CD native (2,83 mM) par l'acide phénylboronique (38,3 mM) dans l'eau à 25 °C

I.1.2.3. Association β -CD – 4-phénylacétophénone

L'hydrophobie de la 4-phénylacétophénone a rendu la titration par ITC assez compliquée. En effet, il n'a pas été possible de solubiliser la 4-phénylacétophénone dans l'eau. Les mesures ont donc été effectuées dans un mélange eau/acétone (1:1). La valeur de la constante d'association pour la titration par ITC de la 4-phénylacétophénone (0,6 mM) par la β -CD (11,1 mM) à 25 °C est estimée à $155 \pm 36,3 \text{ M}^{-1}$ malgré la présence du co-solvant défavorable à la formation du complexe d'inclusion. Ceci conduit à un enthalpogramme difficilement interprétable (**figure I-9**).

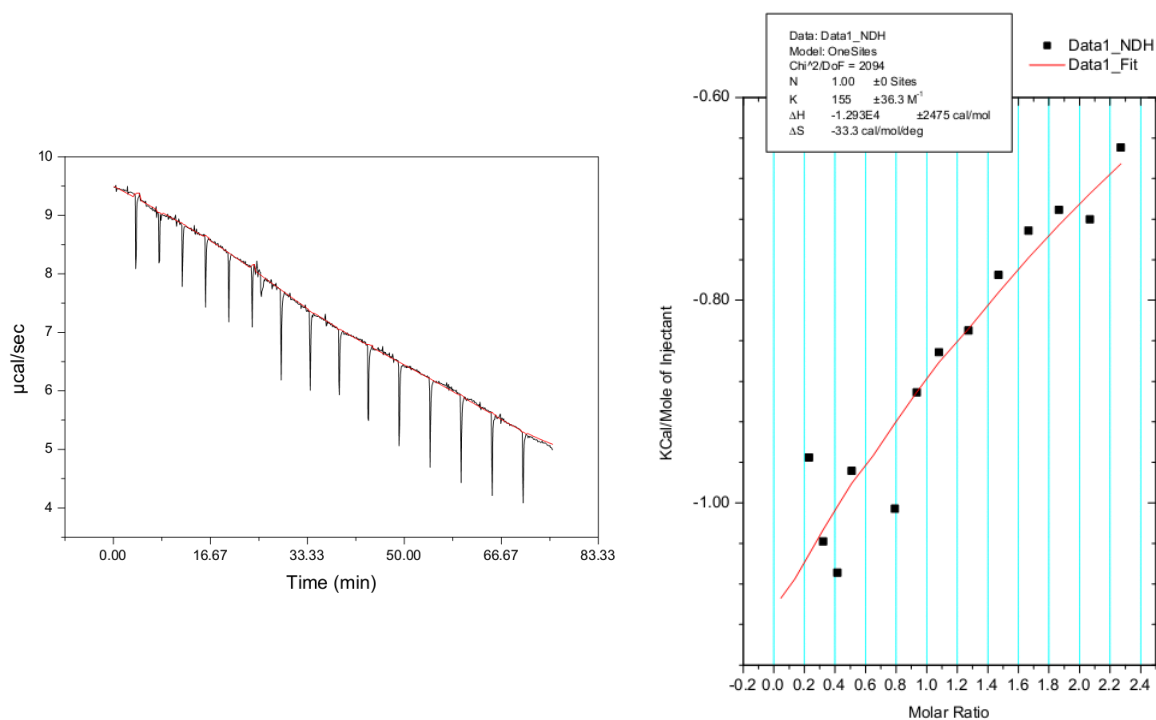


Figure I-9 : Enthalpogramme de la titration de la 4-phénylacétophénone (0,6 mM) par le β -CD native (11,1 mM) dans un mélange eau/acétone (1:1) à 25 °C

Conclusion

Ces études d'interactions supramoléculaires, entre la β -cyclodextrine native et les différents composés intervenant dans le couplage de type Suzuki, laissent penser que la β -cyclodextrine native peut jouer le rôle d'agent de transfert de phase pour la réaction de Suzuki dans l'eau.

En effet, les substrats forment des complexes d'inclusion avec la CD, ce qui laisse envisager une association au cours de la réaction. La molécule cible ne forme pas de complexe d'inclusion fort, ce qui laisse envisager une dissociation en fin de réaction. Cette dissociation permettrait une extraction aisée des molécules cibles.

Une source de palladium ne complexant pas avec l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou PdI_2 par exemple) semblerait permettre une meilleure efficacité lors du couplage croisé de type Suzuki. Les associations hôte-invité de type β -CD – halogénure d'aryle, β -CD – acide phénylboronique et β -CD – palladium sont en équilibre mais également en compétition. Afin de favoriser la réaction de type Suzuki, l'association β -CD – palladium devra être minimisée. Dans cet optique, l'utilisation de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou PdI_2 pourrait être privilégiée bien que d'autres sources de palladium II seront testées.

I.2. Etude méthodologique de la réaction Suzuki en présence de β -CD native

Afin d'optimiser les conditions de la réaction de Suzuki dans l'eau et utilisant une β -CD native comme agent de transfert de phase, une étude a été réalisée, dans un premier temps, sur la réaction modèle entre la 4-bromoacétophénone et l'acide phénylboronique, en utilisant l'acétate de palladium (II) comme source de palladium et le carbonate de potassium comme base (**schéma I-2**). Différentes quantités de catalyseur (allant de 0,01 à 1 mol%) et de β -CD (allant de 0,01 à 1 mol%) en quantité équimolaire ont été testées. Le temps de réaction (t) et la température (T) ont également été optimisés.

La cyclodextrine a été utilisée à la même concentration que le palladium, l'agent de transfert de phase est donc en quantité faible par rapport au substrat de départ (de 10^{-2} à 10^{-4} éq.). De plus, toutes les réactions ont également été effectuées sans utiliser de β -CD afin de confirmer l'utilité ou non de celle-ci pendant la réaction de couplage.

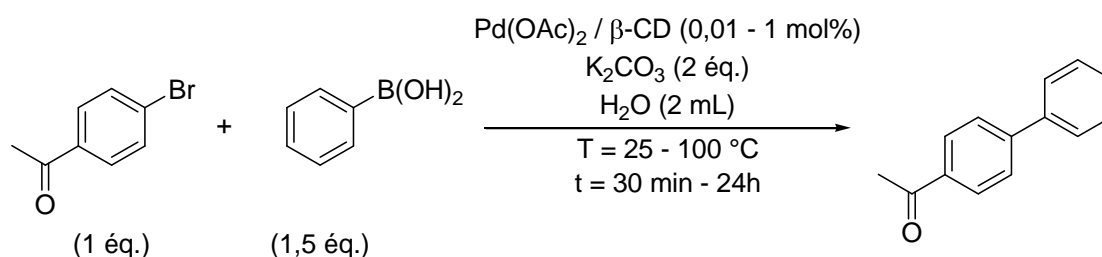


Schéma I-2 : Réaction modèle utilisée pour l'étude méthodologique

Il n'a pas été possible de faire un suivi cinétique de la réaction modèle puisque dans nos conditions le milieu réactionnel n'est pas homogène. En effet, la 4-bromoacétophénone est faiblement soluble dans l'eau à 100 °C. De plus, l'absence voulue de ligand ne permet pas de stabiliser le métal Pd(0) dans l'eau, ce qui contribue à la formation de nanoparticules non solubles. Pour pallier à l'hétérogénéité du milieu, les temps de réaction ont été fixés au départ et les bruts réactionnels ont été analysés par chromatographie phase gazeuse après arrêt de la réaction et extraction. Les rendements et les conversions ont ainsi été calculés.

I.2.1. Influence de la quantité de catalyseur

Dans un premier temps, la température a été fixée à $T = 100\text{ }^{\circ}\text{C}$ et la réaction a été effectuée pour des durées allant de 30 min à 24 h et en utilisant différentes quantités de catalyseur et de cyclodextrine (de 0,01 mol% à 1 mol%) (**tableau I-1**).

Tableau I-1 : Rendements pour différentes charges en catalyseur et en cyclodextrine à $100\text{ }^{\circ}\text{C}$

entrée	% Pd	% CD	Rendement / %									
			30 min	1h	2h	3h	4h	6h	8h	14h	17h	24h
1	0,01	0,01	4	9	17	18	18	18	18	19	19	20
2	0,01	-	5	9	16	17	17	17	17	18	19	19
3	0,1	0,1	44	68	89	98	99	100	100	100	100	100
4	0,1	-	31	36	41	45	49	56	64	79	84	86
5	0,5	0,5	89	99	100	100	100	100	100	100	100	100
6	0,5	-	48	60	65	69	72	76	81	87	87	88
7	1	1	97	100	100	100	100	100	100	100	100	100
8	1	-	61	69	76	82	85	87	87	88	89	90

Ces résultats démontrent l'apport bénéfique de la β -CD native pour la réaction de Suzuki dans l'eau. En effet, la présence de cyclodextrine permet, lorsque la quantité de catalyseur est suffisante (à partir de 0,1 mol%), d'obtenir des rendements quantitatifs au maximum du taux de conversion alors que les réactions sans cyclodextrine n'atteignent jamais de tels rendements (**tableau I-1**). Mis à part le cas des réactions où la quantité de catalyseur et de cyclodextrine est de 0,01 mol% pour lesquelles le rendement maximum est de l'ordre de 20 % avec et sans β -CD, les rendements maximums des réactions sans cyclodextrines sont compris entre 86 et 90 %. La cyclodextrine permet donc d'augmenter les rendements de la réaction de Suzuki dans l'eau de plus de 10 %.

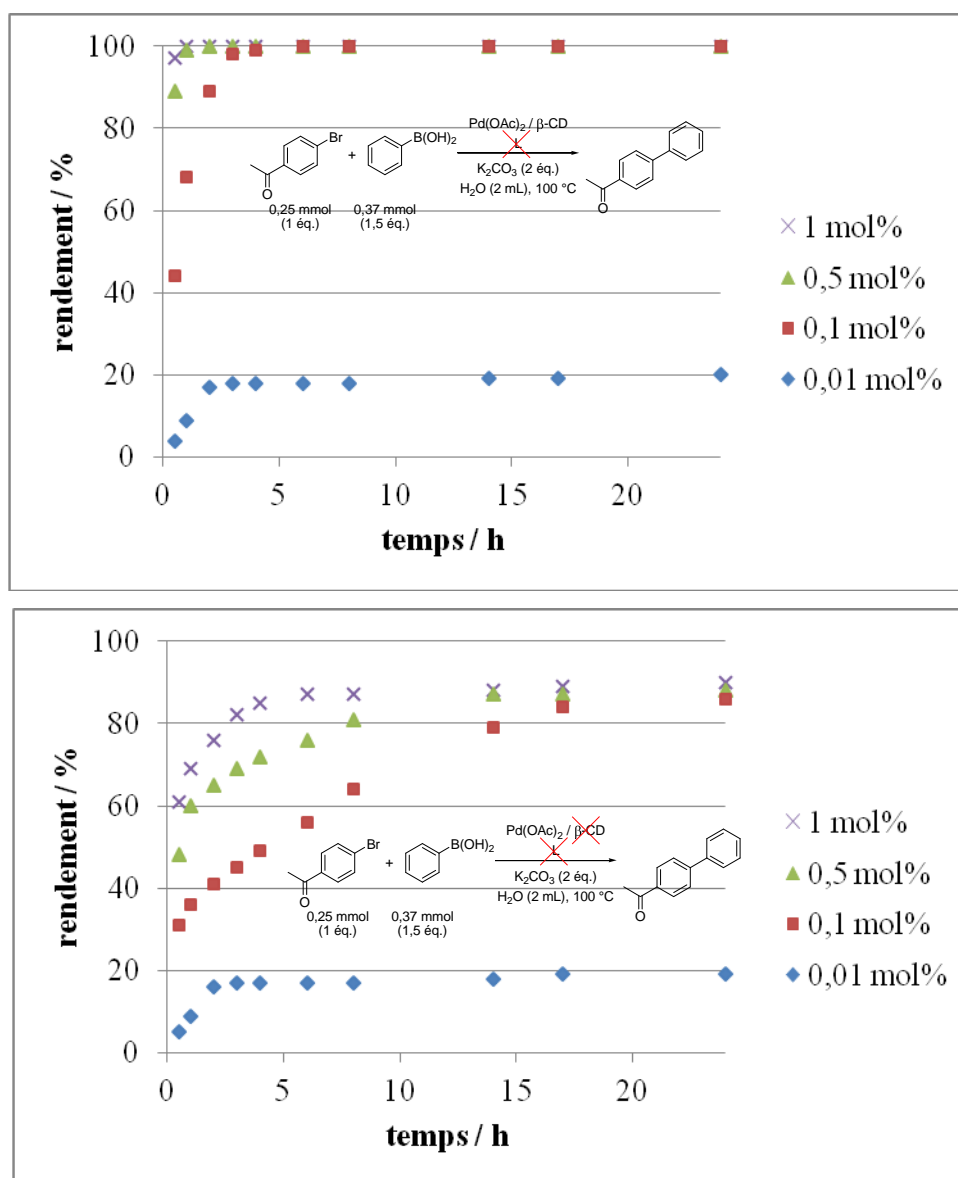


Figure I-10 : Réprésentation graphique du rendement de la réaction de Suzuki en fonction du temps pour différentes charges en catalyseur à 100 °C, avec cyclodextrine (en haut) et sans cyclodextrine (en bas)

La β-CD permet également, comme le montre les courbes cinétique (**figure I-10**), d'augmenter la vitesse de la réaction. En effet, sauf dans le cas où la quantité de catalyseur et des cyclodextrine est égale à 0,01 mol%, toutes les réactions contenant de la β-CD native se sont déroulé plus rapidement que les réactions sans β-CD. A titre d'exemple, avec une quantité de palladium et de cyclodextrine de 0,1 mol%, la conversion du substrat de départ est maximale en moins de 5h, alors que cette même réaction demande plus de 15h sans cyclodextrine. Il en est de même pour les réactions avec 0,5 et 1 mol% de catalyseur et de cyclodextrine (1h vs 14h et 45 min vs 6h respectivement).

La vitesse de la réaction dépend aussi de la quantité de catalyseur utilisée. En effet, plus la quantité de catalyseur est importante, moins la durée de la réaction est longue sauf dans le cas d'une quantité de catalyseur égale à 0,01 mol%. La **figure I-10** montre clairement qu'une quantité de catalyseur de 0,01 mol% est largement insuffisante pour la réaction de Suzuki dans l'eau. Les rendements commencent à être bons pour une charge de 0,1 mol%. Cependant, il faut attendre plus de 4h avant que la conversion soit totale. Avec 0,5 mol% de catalyseur, la réaction est terminée en un peu plus d'une heure, alors qu'avec une charge de 1 mol% la réaction dure moins d'une heure. Une quantité de catalyseur de 0,5 mol% apparait comme un bon compromis entre le coût de la réaction et la durée.

I.2.2. Influence de la température

Afin de mesurer l'influence de la température sur la réaction de Suzuki dans l'eau et utilisant une β -CD native comme agent de transfert de phase, la réaction a été effectuée à différentes température allant de 25 °C à 100 °C et en utilisant une quantité de catalyseur et de cyclodextrine 0,5 mol% (**tableau I-2**).

Tableau I-2 : Rendements pour différentes température pour une charge en catalyseur et en cyclodextrine de 0,5 mol%

entrée	T / °C	% CD	Rendement / %									
			30 min	1h	2h	3h	4h	6h	8h	14h	17h	24h
1	25	0,5	4	6	10	13	21	37	46	67	83	99
2	25	-	0	3	7	12	17	33	42	60	60	60
3	40	0,5	8	16	23	36	60	71	87	100	100	100
4	40	-	3	7	12	24	33	46	51	66	68	69
5	60	0,5	29	52	61	70	85	97	100	100	100	100
6	60	-	10	21	29	35	42	54	58	70	72	72
7	80	0,5	70	84	95	99	100	100	100	100	100	100
8	80	-	24	38	42	63	72	74	74	75	75	75
9	100	0,5	89	99	100	100	100	100	100	100	100	100
10	100	-	48	60	65	69	72	76	81	87	87	88

Ces résultats (**tableaux I-2**) montrent également l'importance de la β -CD native lors de la réaction de Suzuki dans l'eau et sans ligand. En effet, quelque soit la température de la réaction, les rendements sont quantitatifs dans le cas des réactions en présence de cyclodextrine native, alors que le rendement maximum obtenue en 24h pour les réactions sans cyclodextrine est de 88 % pour une température de 100 °C.

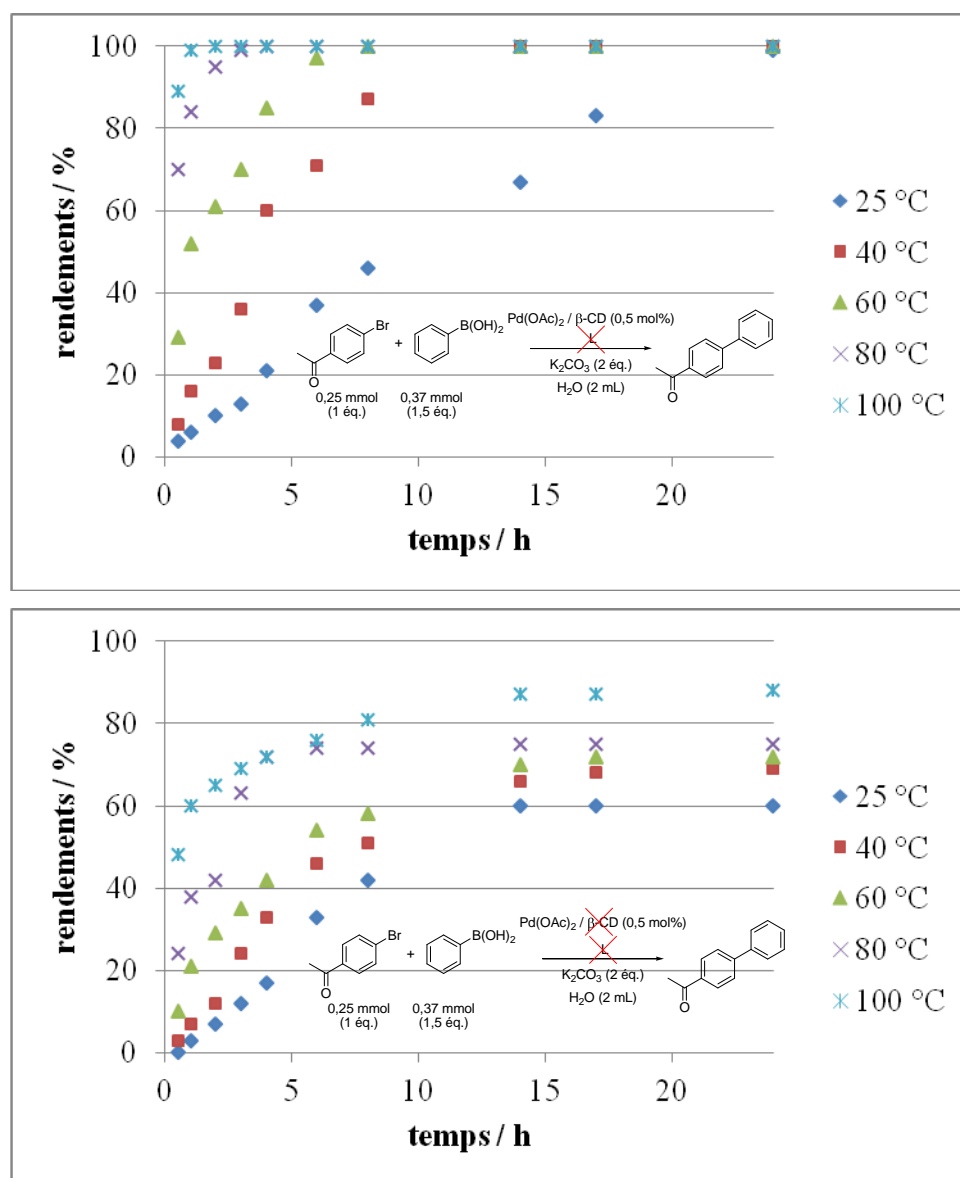


Figure I-11 : Réprésentation graphique du rendement de la réaction de Suzuki en fonction du temps à différentes températures pour 0,5 mol% de catalyseur, avec cyclodextrine (en haut) et sans cyclodextrine (en bas)

Cette étude montre aussi que la température influe sur la vitesse de la réaction (**figure I-11**). En effet, en présence de cyclodextrine, à 100 °C, la réaction est totale au bout de 1h, alors que à 25 °C, il faut 24h pour obtenir le même rendement. Un chauffage important permet donc de réduire le temps de réaction. Cependant, une réaction à 25 °C permet un gain d'énergie au niveau du chauffage. Un chauffage à 100 °C apparaît donc comme intéressant pour réaliser des réactions sur une durée plus courte, alors qu'une réaction à température ambiante possède l'avantage de la réduction d'énergie en chauffage.

De ces données, deux méthodes optimisées ont donc été déduites : la première (méthode A) en chauffant à 100 °C mais sur une durée de une heure, la seconde (méthode B) mais à

température ambiante (thermostatée à 25 °C) sur une durée de 24 heures. A ces deux méthodes optimisées, ont été ajoutées les méthodes A' et B' qui correspondent aux blancs sans β -cyclodextrine (**tableau I-3**).

Tableau I-3 : Récapitulatif des différentes méthodes optimisées pour la réaction de Suzuki dans l'eau

	méthodes			
	A	A'	B	B'
β -CD / mol%	0,5	-	0,5	-
T / °C	100	100	25	25
Temps / h	1	1	24	24

I.2.3. Influence de la nature de la base

A partir des quatre méthodes définies précédemment, une étude sur l'influence de la base utilisée dans la réaction de Suzuki a été réalisée. Huit bases de différentes natures ont donc été testées : K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 , CsF, K_3PO_4 , NaOH, KOH et Et_3N dans un rapport de 2/1 vis-à-vis de la bromoacétophénone (**tableau I-4**).

Tableau I-4 : Rendements de la réaction de Suzuki en utilisant les méthodes A, A', B et B' pour différentes bases

entrée	base	Rendements / %			
		A	A'	B	B'
1	K_2CO_3	99	60	99	60
2	Na_2CO_3	99	87	99	86
3	Cs_2CO_3	93	85	99	81
4	CsF	75	72	43	32
5	K_3PO_4	90	86	96	29
6	NaOH	95	91	99	94
7	KOH	85	83	94	93
8	Et_3N	95	94	60	7

A 100 °C et en présence de β -CD (méthode A), les différentes bases utilisées ont donné des rendements supérieurs à 85 %, à l'exception du fluorure de césium qui conduit à un rendement de 75 % et 72 % en présence ou non de β -CD (**tableau I-4 – entrée 4**).

Dans ces conditions, les rendements obtenus en présence de β -CD sont toujours supérieurs à ceux obtenus en absence de β -CD.

A 25 °C (méthode B et B'), la nature de la base a un rôle plus important sur le rendement de la réaction de Suzuki. En effet, en présence de cyclodextrine, seuls K_2CO_3 , Na_2CO_3 , Cs_2CO_3 ,

K_3PO_4 , NaOH et KOH ont permis d'obtenir le composé biaryle avec des rendements supérieurs à 94 %. Il est à noter que la chute de rendement obtenue avec la triéthylamine à 25 °C (95 % à 100 °C vs 60 % à 25 °C avec β -CD et 94 % à 100 °C vs 7 % à 25 °C sans β -CD) (**tableau I-4 - entrée 8**), peut être expliquée par la non-miscibilité de la triéthylamine dans l'eau à température ambiante.

De plus, à 25 °C, la différence de rendement entre la méthode avec cyclodextrine (méthode B) et la méthode sans cyclodextrine (méthode B') est beaucoup plus marquée qu'à 100 °C (méthodes A et A'). A 25 °C, les rendements en présence de β -CD sont comme à 100 °C supérieurs à ceux obtenus en absence de β -CD. L'écart entre les rendements en présence ou non de β -CD est plus accentué à 25 °C qu'à 100 °C. En effet, la constante d'association entre l'hôte et l'invité est plus grande à 25 °C qu'à 100 °C.

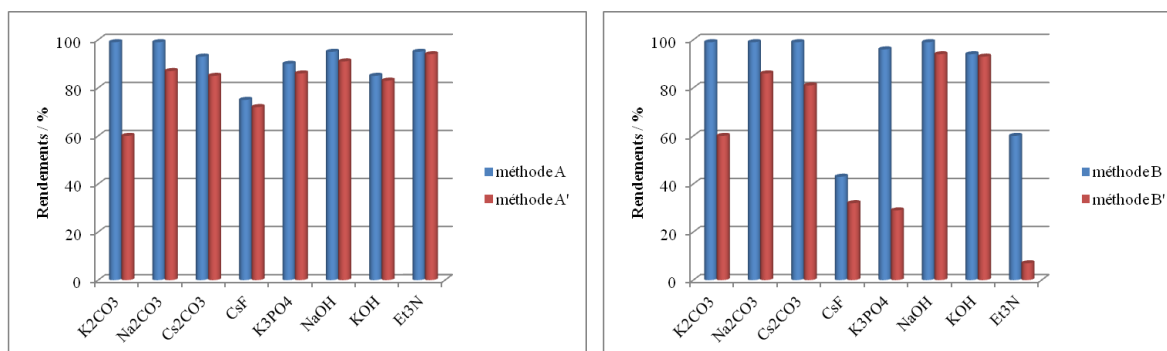


Figure I-12 : Réprésentation graphique du rendement de la réaction de Suzuki en utilisant différentes bases pour les méthodes optimisées

De manière générale, que se soit pour les méthodes à 100 °C ou les méthodes à 25 °C, les carbonates ont donné de meilleurs rendements que les autres bases. Pour des raisons économiques, le carbonate de potassium a été choisi comme base pour la suite de l'étude méthodologique (K_2CO_3 : 30,24 €/kg ; Na_2CO_3 : 36,32 €/kg ; Cs_2CO_3 : 944,24 €/kg - prix catalogue Acros).

I.2.4. Influence de la source de palladium

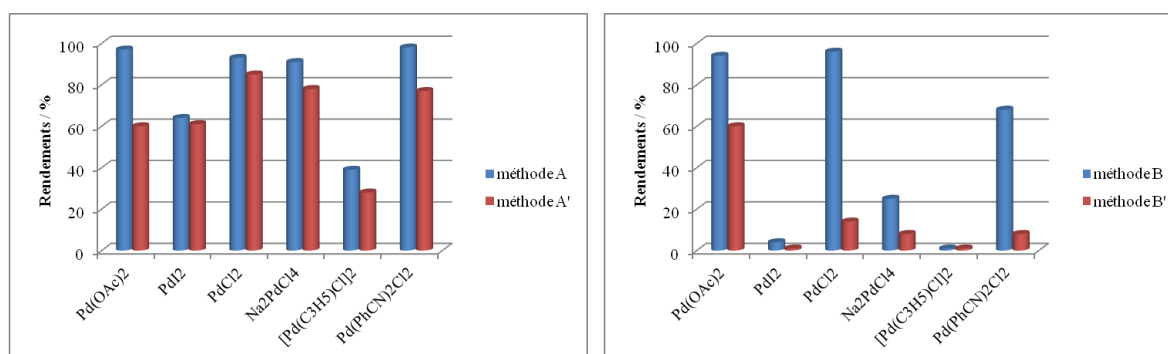
Une fois la nature de la base déterminée, l'influence de la source de palladium a été étudiée en utilisant les quatre méthodes optimisées. Plusieurs source de palladium (II) ont été étudiées : $Pd(OAc)_2$, PdI_2 , $PdCl_2$, Na_2PdCl_4 , $[Pd(C_3H_5)Cl]_2$ et $Pd(PhCN)_2Cl_2$ (**tableau I-5**).

Tableau I-5 : Rendements de la réaction de Suzuki en utilisant les méthodes A, A', B et B' pour différentes sources de palladium (II)

entrée	palladium	Rendements / %			
		A	A'	B	B'
1	Pd(OAc) ₂	99	60	99	60
2	PdI ₂	64	61	4	1
3	PdCl ₂	93	85	96	14
4	Na ₂ PdCl ₄	91	78	25	8
5	[Pd(C ₃ H ₅)Cl] ₂	39	28	1	1
6	Pd(PhCN) ₂ Cl ₂	98	77	68	8

De manière générale, les rendements à 100 °C sont plus importants que les rendements à 25 °C, sauf pour le chlorure de palladium (II) et l'acétate de palladium (II) en présence de β -CD qui ont des rendements similaires (**tableau I-5 – entrée 3**). De plus, quelque soit la source de palladium, les meilleurs résultats sont obtenus avec la β -CD plutôt que sans la β -CD, avec une différence plus accrue à 25 °C (**figure I-13**). La valeur ajoutée de la β -CD native est là encore démontré.

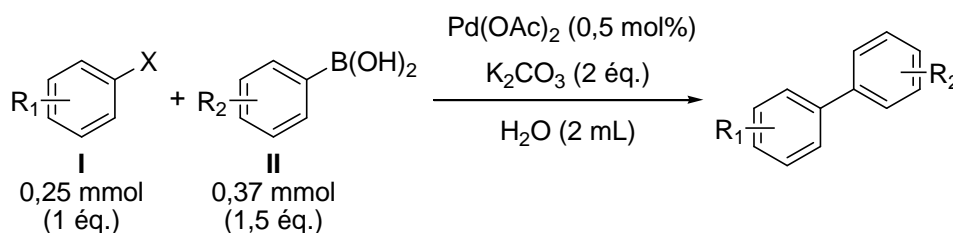
Hormis pour PdI₂ et pour [Pd(C₃H₅)Cl]₂, tous les palladiums ont permis d'obtenir le composé biaryle avec de bons rendements (supérieurs à 91 %) à 100 °C en présence de cyclodextrine (méthode A), mais seuls Pd(OAc)₂ et PdCl₂ ont donné de bons résultats (supérieurs à 93 %) à la fois pour la méthode A (100 °C) et pour la méthode B (25 °C) (**tableau I-5 – entrées 1 et 3**).

**Figure I-13 : Représentation graphique du rendement de la réaction de Suzuki en utilisant différentes sources de palladium pour les méthodes optimisées**

Les deux sources de palladium II donnant les meilleurs résultats en présence de β -CD à 25 °C et à 100 °C sont donc Pd(OAc)₂ et PdCl₂. L'étude de l'association β -CD native – Pd(OAc)₂ et β -CD native – PdCl₂ a été étudiée (**cf I.1.1.3**). Parmi ces deux sources de palladium II, il a été montré par expérience RMN ¹H que seul PdCl₂ avait une association forte avec la β -CD native. Au cours de la réaction de type Suzuki, l'association β -CD – substrat de départ doit

être favorisée. Pour notre part, vu le faible rendement obtenu pour la réaction de couplage croisé à 25 °C sans β -CD et en présence de PdCl_2 , l'utilisation de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ a été privilégiée.

Les conditions optimisées de la réaction de type Suzuki dans l'eau et sans ligand ont donc été déterminées (**schéma I-3**) par variation de la température et du temps de la réaction, de la quantité et de la nature du catalyseur et de la nature de la base.



	méthodes			
	A	A'	B	B'
β -CD / mol%	0,5	-	0,5	-
T / °C	100	100	25	25
Temps / h	1	1	24	24

Schéma I-3 : Conditions optimisées pour la réaction de Suzuki dans l'eau et sans ligand

I.2.5. Influence de la nature des substrats

Afin de réaliser une étude structure/activité, plusieurs dérivés d'acide phénylboronique et d'halogénure d'aryles ont été utilisés dans la réaction de Suzuki grâce aux méthodes optimisées.

Contrairement aux réactions d'optimisation des méthodes, où les rendements étaient calculés par chromatographie en phase gazeuse, les rendements de l'étude structure/activité ont été calculés après purification sur chromatographie sur gel de silice.

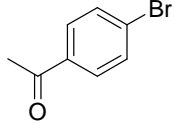
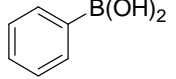
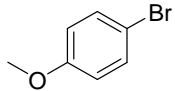
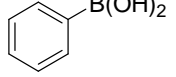
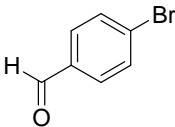
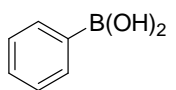
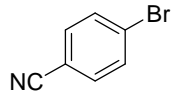
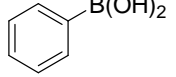
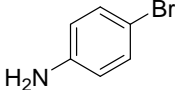
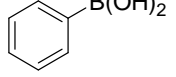
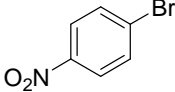
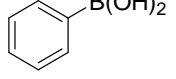
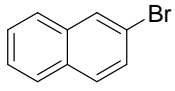
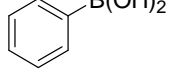
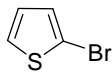
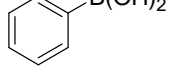
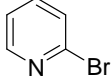
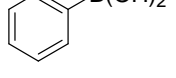
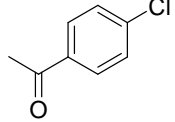
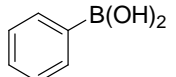
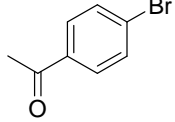
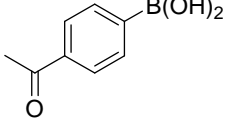
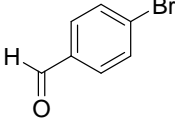
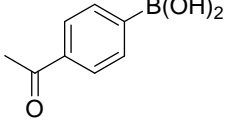
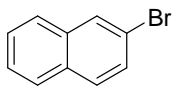
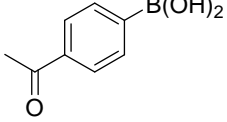
Deux dérivés d'acide phénylboronique ont été utilisés : l'acide phénylboronique et l'acide 4-acétylphénylboronique qui sont solubles dans l'eau (10 g/L et 25 g/L à 20 °C respectivement). Tous les dérivés d'halogénure d'aryle utilisés ne sont que très faiblement solubles dans l'eau. Ces halogénures d'aryle sont bromés ou chlorés et para-substitués par des groupements possédant différents effets électroniques (mésomère donneurs : OMe, NH_2 et mésomère attracteurs : COMe, COH, NO_2 , CN). Le 2-bromonaphtalène, qui est un composé plus hydrophobe que les dérivés bromophényles, a également été utilisé dans le but d'étudier si l'hydrophobicité du substrat induisait une différence notable de rendement entre les méthodes

avec cyclodextrine (méthodes A et B) et les méthodes sans cyclodextrine (méthodes A' et B'). Le 2-bromothiophène et la 2-bromopyridine ont également été testés afin de déterminer si la réaction de couplage de Suzuki était réalisable sur des hétérocycles dans nos conditions. Les résultats sont présentés dans le **tableau I-6**, la différence de rendement entre la méthode avec β -CD et la méthode sans β -CD est notée Δ .

Pour les différents substrats testés, la présence de β -CD native lors du couplage de Suzuki dans l'eau a permis d'obtenir de meilleurs rendements que pour les réactions sans β -CD, sauf dans le cas des hétérocycles (2-bromothiophène et 2-bromopyridine) et du dérivé chloré (la 4-chloroacétophénone) (**tableau I-6 – entrées 8, 9 et 10**). Pour ces derniers les différentes méthodes utilisées n'ont pas permis de réaliser la réaction de couplage avec de bons rendements (rendements inférieurs à 3 %).

Pour le couplage des dérivés de bromure de phényle avec l'acide phénylboronique en présence de cyclodextrine, la méthode A (100 °C pendant 1h) s'est révélée plus efficace que la méthode B (25 °C pendant 24h). Cette observation n'est pas applicable aux réactions sans β -CD (méthodes A' et B') pour lesquelles aucune conclusion ne peut être tirée quant à l'influence de la température sur la réaction de Suzuki. En effet, pour les dérivés substitués par OMe, NH₂ (mésomère donneurs) et CN (mésomère attracteur) c'est la méthode A' (100 °C pendant 1h) qui donne les meilleurs rendements, alors que pour les groupements COMe, CHO et NO₂ (mésomère attracteurs) c'est la méthode B' (25 °C pendant 24h) qui se révèle être la plus efficace.

Tableau I-6 : Rendements de la réaction de Suzuki en utilisant les méthodes A, A', B et B' pour différents substrats

entrée	I	II	cible	méthodes					
				A / %	A' / %	Δ / %	B / %	B' / %	Δ / %
1			I-1	99	58	41	99	59	40
2			I-2	97	68	29	22	10	12
3			I-3	99	55	44	90	84	6
4			I-4	91	76	15	84	34	50
5			I-5	60	51	9	8	3	5
6			I-6	17	1	16	17	15	2
7			I-7	41	18	23	62	1	61
8			I-8	3	0	3	2	1	1
9			I-9	2	1	1	1	1	0
10			I-1	2	1	1	1	1	0
11			I-10	62	58	4	46	42	4
12			I-11	80	78	2	83	36	47
13			I-12	31	27	4	12	1	11

La différence de rendement la plus élevée, obtenue grâce à la cyclodextrine, est observée pour le couplage entre le 2-bromonaphtalène et l'acide phénylboronique à 25 °C (**tableau I-6 – entrée 7**). Cette différence peut être expliquée par le fait que le 2-bromonaphtalène est insoluble dans l'eau à cette température. Sans agent de transfert de phase, il lui est impossible d'entrer en contact avec le catalyseur, et donc de réagir, et ce malgré une bonne agitation (rendement sans β -CD à 25 °C égal à 1 %). En revanche, la présence de cyclodextrine permet au 2-bromonaphtalène d'être transporté vers la phase aqueuse et donc d'augmenter le rendement de la réaction de Suzuki dans l'eau de plus de 60 %. A 100 °C, cette différence est moins marquée ($\Delta = 23$ %). En effet, le fait de chauffer permet de solubiliser en partie le 2-bromonaphtalène, ce qui explique les 18% de rendement obtenus sans β -CD. De plus, à cette température, les complexes d'inclusion avec les cyclodextrines ne sont pas favorisés, ce qui explique le rendement plus faible à 100 °C qu'à 25 °C dans le cas du 2-bromonaphtalène en présence de β -CD (41 % à 100 °C vs 62 % à 25 °C). Dans nos conditions, la β -CD native a donc un rôle bénéfique pour la réaction de Suzuki dans l'eau.

I.2.6. Recyclage

Dans l'optique d'une chimie verte et d'un développement durable, une étude de recyclage du catalyseur a été menée sur la réaction témoin entre la 4-bromoacétophénone et l'acide phénylboronique. A la fin de réaction, après extraction de la phase aqueuse, celle-ci est directement reprise et rechargée en 4-bromoacétophénone et acide phénylboronique puis la réaction est relancée.

Une perte significative d'activité est observée dès le deuxième cycle pour les réactions avec cyclodextrine (méthodes A et B) pour lesquelles les rendements passent de quasi-quantitatifs lors du premier cycle à de l'ordre de 10 % pour le cycle suivant (**figure I-14**). Dans le cas des réactions sans cyclodextrine (méthodes A' et B'), l'activité est inexistante après un cycle.

Le recyclage de la phase aqueuse n'est donc pas possible pour la réaction de Suzuki dans l'eau sans ligand que ce soit avec ou sans β -CD native.

	Méthodes			
	A	A'	B	B'
Cycle 1	99	55	99	58
Cycle 2	8	0	12	0

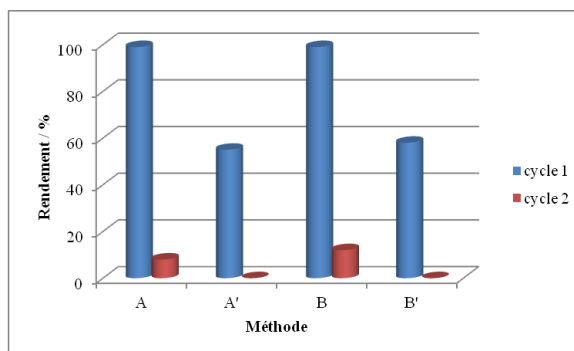


Figure I-14 : Activité catalytique de la phase aqueuse recyclée

En effet, dans le cas des quatre méthodes utilisées, on peut observer, lors de l'extraction, une proportion importante de palladium passer en phase organique, ce qui explique que les rendements du deuxième cycle soit si faible. La cyclodextrine native n'est donc pas capable de stabiliser le palladium en phase aqueuse en fin de réaction et donc ne permet pas le recyclage du catalyseur.

I.2.7. Test avec le D-glucose

Dans le but de démontrer que l'augmentation de rendement pouvait provenir de la cavité de la cyclodextrine et non d'éventuels effets des hydroxyles libres de celle-ci, la réaction témoin de Suzuki entre la 4-bromoacétophénone et l'acide phénylboronique a été menée en remplaçant la β -CD par du D-glucose dans différentes proportions :

- 1 mole de D-glucose par mole de β -CD ;
- 4,2 mole de D-glucose par mole de β -CD (même quantité d'hydroxyles libres) ;
- 7 mole de D-glucose par mole de β -CD (même quantité de motifs glucoses).

Tableau I-7 : Rendements de la réaction de Suzuki dans l'eau et sans ligand pour différentes quantité de D-glucose

éq. D-glucose	1	4,2	7
Méthode A	55	57	57
Méthode B	58	55	54

Les rendements des réactions avec le D-glucose sont du même ordre que ceux sans cyclodextrine. Tout comme ceux du D-glucose, les hydroxyles libres de la β -CD ne semblent pas responsables de l'augmentation de rendement de la réaction de Suzuki dans l'eau.

I.2.8. Influence de la taille de la cavité

La réaction témoin entre la 4-bromoacétophénone et l'acide phénylboronique a également été effectuée en utilisant des cyclodextrines de tailles différentes. Ainsi, l' α -CD et la γ -CD ont été utilisées pour la réaction de Suzuki dans l'eau et sans ligand en suivant les méthodes A et B. Ces cyclodextrines, de tailles différentes à celle de la β -CD, n'ont pas donné d'aussi bons résultats. Dans nos conditions, il semblerait que la taille de la cavité de la β -CD native est optimale pour accueillir un groupement de type phényle.

En effet, les résultats obtenus avec l' α - et la γ -CD (**tableau I-8**) sont de l'ordre de ceux obtenus sans cyclodextrine. Dans nos conditions, l' α - et la γ -CD n'ont donc pas d'effet positif pour la réaction de Suzuki dans l'eau et sans ligand.

Tableau I-8 : Rendements de la réaction de Suzuki dans l'eau et sans ligand pour différentes tailles de cyclodextrine

	α -CD	β -CD	γ -CD
Méthode A	69	99	64
Méthode B	57	99	59

I.2.9. Réduction du $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en Pd (0)

Au vu des résultats obtenus et des travaux déjà réalisés sur le sujet, il est possible de réaliser la réaction de Suzuki sans ligand avec l'eau comme unique solvant. L'acétate de palladium (II) est un palladium dont le degré d'oxydation est (II), or l'espèce active lors du cycle catalytique de Suzuki est un palladium au degré d'oxydation (0). Les sources de palladium à leur degré d'oxydation (II) sont généralement utilisés comme pré-catalyseurs lors de la réaction de Suzuki car ils sont plus stables que les palladiums à leur degré d'oxydation (0) et donc plus simples à manipuler. Un ligand est donc utilisé pour permettre leur réduction en palladium (0) et augmenter leur stabilité.

En l'absence de ligand, la détermination du degré d'oxydation du palladium en fin de réaction a été étudiée. Des études de spectrométrie photoélectronique par rayons X (XPS) ont donc été menées sur les bruts réactionnels sur la réaction test de Suzuki entre la 4-bromoacétophénone et l'acide phénylboronique pour chacune des méthodes A, A', B et B' (**figure I-15**).

L'XPS permet de connaître la composition élémentaire, l'état électronique et chimique des éléments contenus dans les 1 à 10 premiers nm de la surface d'un matériau par mesure du

nombre d'électrons émis dans un intervalle d'énergie en fonction de l'énergie de liaison des électrons. Chaque élément étant caractérisé par un spectre unique, cette technique permet d'analyser précisément la nature d'un matériau donné. Il est possible, grâce à cette technique, de déterminer le degré d'oxydation d'un métal.

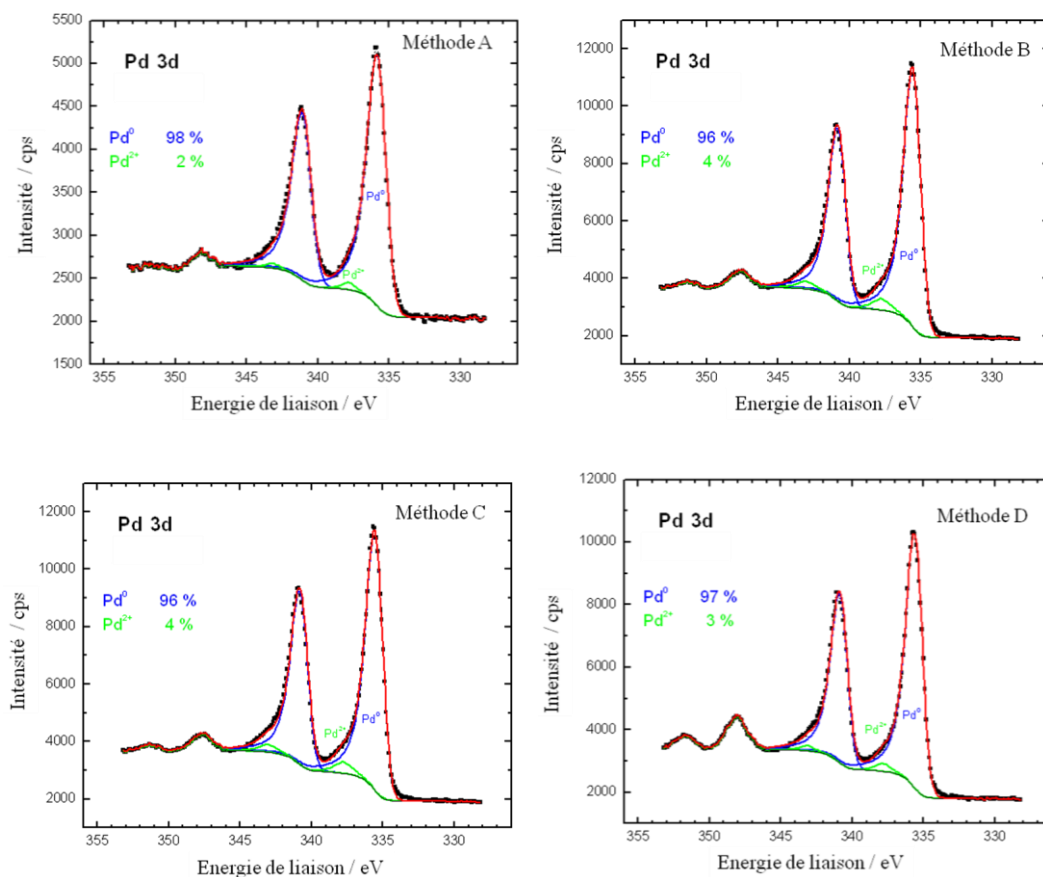


Figure I-15 : Analyse XPS pour les 4 méthodes

Les spectres correspondants aux analyses XPS ont ainsi permis de démontrer que le palladium présent dans le milieu en fin de réaction est majoritairement sous forme réduite (degré d'oxydation = 0). Le palladium introduit au départ, l'acétate de palladium II dont le degré d'oxydation est II a donc été réduit *in-situ* au cours de la réaction.

Il y a donc, dans le milieu, une espèce capable de réduire l'acétate de palladium II. Lorsque le Pd(OAc)₂ est solubilisé dans l'eau, il est de couleur jaune et son degré d'oxydation est alors II (**figure I-16-a**). En fin de réaction la solution est grise (couleur du palladium au degré d'oxydation 0).

En 2009, Senra *et al.*¹⁹³ ont démontré que l'hydroxypropyl- α -cyclodextrine était capable de réduire le chlorure de palladium II et de le stabiliser sous forme de nanoparticules (**cf partie bibliographique – III.4**). Nous avons donc voulu vérifier si c'était le cas de la β -CD native pour l'acétate de palladium II.

Un test visuel a donc été réalisé sur un mélange équimolaire de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ et de β -CD à la même concentration que dans la réaction témoin de Suzuki (0,625 mmol/L). Les solutions ont été photographiées 24h après leur préparation (**figure I-16**).

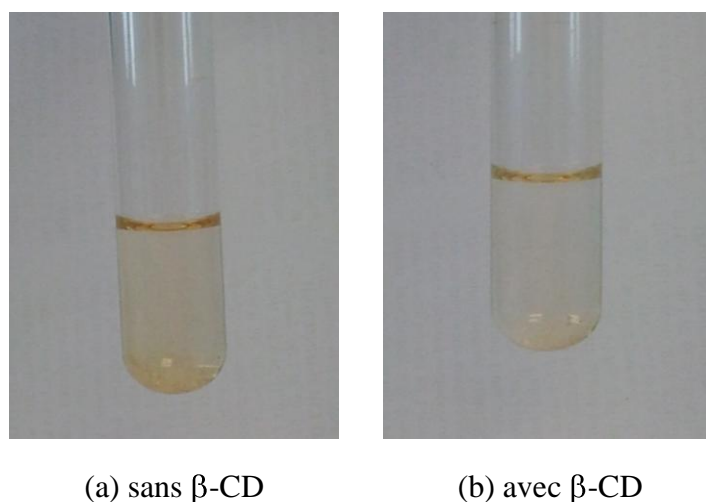


Figure I-16 : Solution de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ dans l'eau (0,625 mmol/L) : (a) sans β -CD ; (b) avec β -CD (0,625 mmol/L)

Visuellement aucun changement n'est observé. La couleur grise observée en fin de réaction ne provient donc pas de la présence de β -CD native. De plus, les études RMN de complexation β -CD/ $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ont permis de démontrer qu'il n'y avait aucune interaction entre la β -CD native et l'acétate de palladium II (**cf I.1.1.3**).

Un mélange de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,625 mmol/L) et d'acide phénylboronique (0,163 mol/L) a donc été préparé dans les mêmes conditions. Au bout de quelques minutes la solution devient grise puis, après quelques heures, un précipité noir apparaît (**figure I-17**).

¹⁹³ J. D. Senra, L. F. B. Malta, M. E. H. M. da Costa, R. C. Michel, L. C. S. Aguiar, A. B. C. Simas, O. A. C. Antunes, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 2411-2422.



Figure I-17 : Solution de Pd(OAc)₂ (0,625 mmol/L) et d'acide phénylboronique (0,163 mol/L) dans l'eau (2 mL) après 24h

L'acide phénylboronique dans l'eau apparaît donc comme responsable de la réduction de l'acétate de palladium II au cours de la réaction.

Le précipité noir obtenu par mélange de l'acide phénylboronique et de l'acétate de palladium II dans l'eau a été analysée par microscope électronique à transmission (TEM, en anglais : Transmission Electron Microscopy) (**figure I-18**).

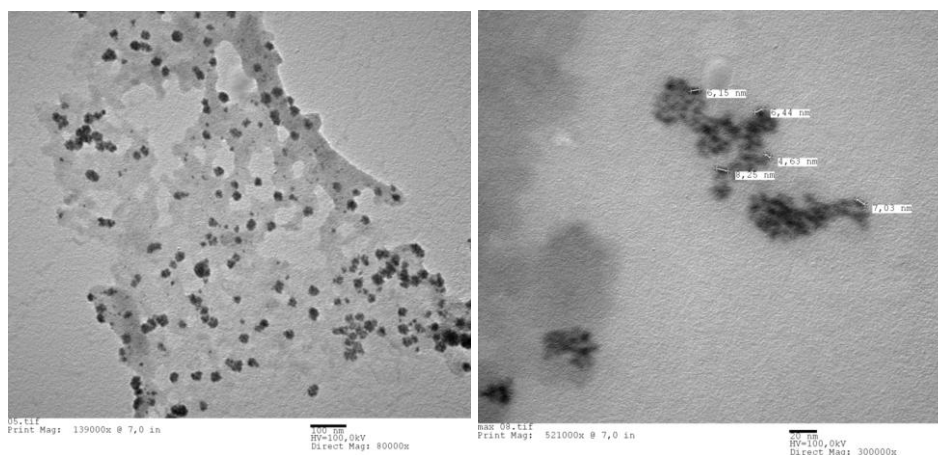


Figure I-18 : Images obtenue par TEM d'un mélange d'acide phénylboronique (0,163 mol/L) et de Pd(OAc)₂ (0,625 mmol/L) dans l'eau à 25 °C

Le précipité est composé de nanoparticules sphériques de 4,63 à 8,25 nm de diamètre.

Conclusion

Les différentes études menées ont permis de démontrer que la β -CD native est un bon agent de transfert de phase pour la réaction de Suzuki dans l'eau et sans ligand.

En effet, les études RMN d'interactions supramoléculaires entre la β -cyclodextrine et les différents constituants de cette réaction ont montré que la β -CD pouvait jouer ce rôle : par association des substrats non-hydrosoluble puis dissociation de la molécule cible. De plus, certaines sources de palladium (II) n'interagissent pas avec la β -CD, ce qui implique qu'il ne pourra pas y avoir de compétition entre la complexation de substrat et la complexation de palladium.

L'étude méthodologique sur une réaction témoin a démontré que l'utilisation de β -CD lors de la réaction de Suzuki dans l'eau permet d'augmenter la vitesse et le rendement global de la réaction. La quantité optimale de catalyseur (0,5 mol%) a également été déterminée et une étude de l'influence de la température sur le rendement de la réaction a permis d'obtenir deux méthodes optimisées, l'une sur une courte durée de réaction (1h) mais avec un chauffage important (100 °C), l'autre à température ambiante mais sur une durée beaucoup plus longue (24h).

Ces méthodes (associés à leurs blancs respectifs sans β -CD) ont permis d'obtenir une large gamme de composés biphényles, et dans chaque cas, la β -CD native a permis d'obtenir de meilleurs rendements. En particulier pour le 2-phénylnaphtalène pour lequel l'écart de rendement entre la méthode avec et sans cyclodextrine est de plus de 60%.

Cependant, l'utilisation de la β -CD native ne permet pas le recyclage du catalyseur car une part importante de palladium se retrouve en phase organique après extraction. C'est pourquoi le greffage, sur la β -cyclodextrine, de ligands capables de complexer le palladium à l'extérieur de la cavité paraît une solution intéressante pour d'une part stabiliser le palladium en phase aqueuse et permettre le recyclage de celle-ci, et d'autre part permettre le transport des substrats non-hydrosolubles vers la phase aqueuse grâce à la cavité de la β -cyclodextrine.

Chapitre - II - Ligands dérivés de β -CD

Dans le but de stabiliser le palladium en phase aqueuse, il a été envisagé de greffer des ligands sur la β -CD. Les composés à base de phosphine ou d'azote sont reconnus parmi les espèces capables de complexer le palladium, il a donc été envisagé de greffer ces deux types de motifs sur la β -CD.

II.1. β -CDs dérivées de phosphine

Les espèces à base de phosphine sont reconnues pour être des très bons ligands du palladium. A titre d'exemple, la triphénylphosphine trisulfonate de sodium (TPPTS) (**figure II-1**) est largement utilisée lors de réaction de type Suzuki. Ces deux dernières décennies, quelques exemples de cyclodextrines et de phosphines liées par liaison covalente ont été rapportés dans la littérature.

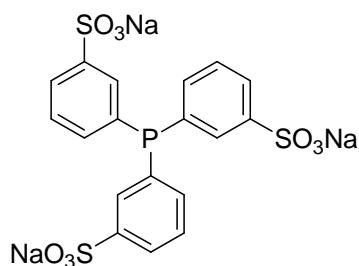


Figure II-1: Représentation de la TPPTS

Dans ce cadre, Reetz *et al.*¹⁹⁴ Décrivent en 1997 des ligands à base de phosphine et dérivés de β -CD. Ils utilisent alors ces ligands en présence de rhodium dans des réactions

¹⁹⁴ M. T. Reetz, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 865-867.

d'hydrogénation et d'hydroformylation (cf **partie bibliographique - III.3.1**) en phase aqueuse.

Parmi les différents ligands synthétisés par cette équipe, la 6¹-*N,N*-bis(diphénylphosphinométhyl)amino-6¹-désoxy-cyclomaltoheptaose (ou β -CDN(PPh₂)₂) (**figure II-2**) a retenu notre attention. En effet, ce ligand possède deux atomes de phosphore et un atome d'azote, capables de complexer le palladium, et une cavité, telle que celle de la β -CD, de taille idéale pour complexer les substrats de départ de la réaction de Suzuki.

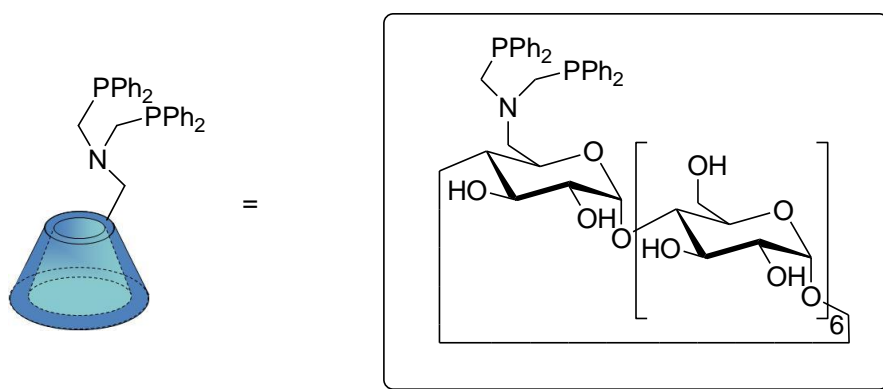


Figure II-2 : Représentation de la 6¹-*N,N*-bis(diphénylphosphinométhyl)amino-6¹-désoxy-cyclomaltoheptaose (ou β -CDN(PPh₂)₂)

Dans le but d'une étude structure-activité, la synthèse de ligands de type diphényle (β -CDN(PPh₂)₂), dicyclohexyle (β -CDN(PCy₂)₂) et ditertiobutyle (β -CDN(P*t*-Bu₂)₂) a été envisagée (**figure II-3**). La substitution des groupements aromatiques par des groupements cyclohexyles ou tertiobutyles de structure électronique différente pourrait avoir un rôle dans la complexation ligand-métal et donc dans l'efficacité de la réaction et du recyclage du catalyseur dans la phase aqueuse.

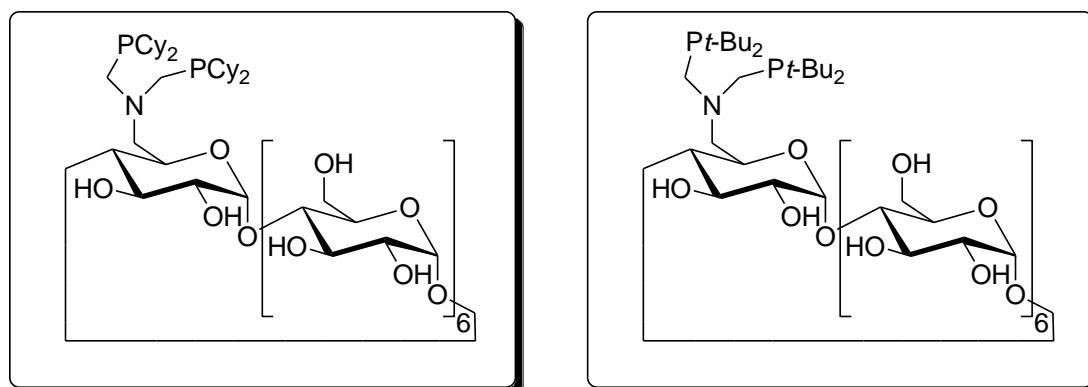


Figure II-3: Représentation de β -CDN(PCy₂)₂ (à gauche) et de β -CDN(P*t*-Bu₂)₂ (à droite)

II.1.1. Synthèse

Les ligands dérivés de phosphine ont été synthétisés à partir de la 6-amino- β -CD monofonctionnalisée (**II-4**), intermédiaire clé dans la chimie des cyclodextrines et dont la méthode de synthèse (**schéma II-1**) est décrite et maîtrisée au sein du laboratoire.¹⁹⁵

II.1.1.1. Synthèse de la β -CD-NH₂

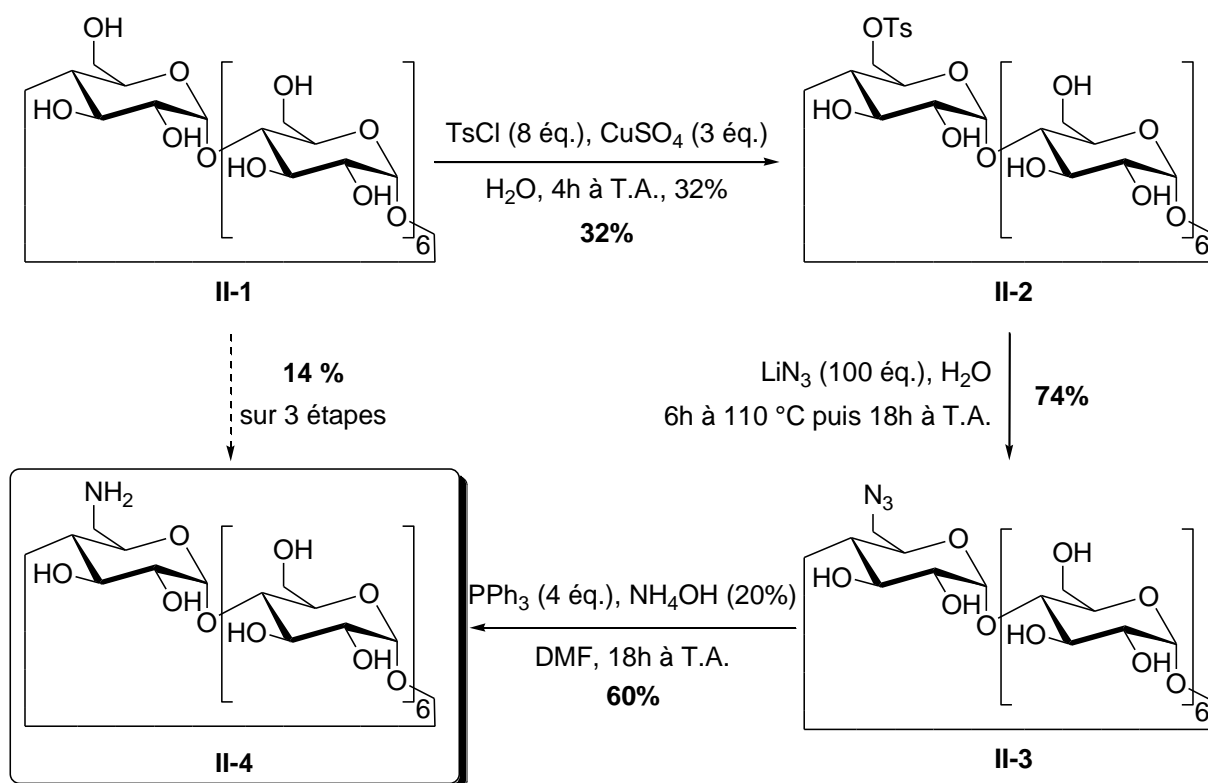


Schéma II-1 : Préparation de la β -CDNH₂

La première étape de cette synthèse est une étape importante: elle implique la monosubstitution régiosélective de la β -CD naturelle (**II-1**) (**schéma II-1**). Pour éviter des étapes de protections/déprotections sélectives, des méthodes régiosélectives d'activation de un ou plusieurs groupements hydroxyles ont été développées. Parmi elles, la mono-tosylation¹⁹⁶ peut conduire de manière exclusive à l'activation d'un seul groupement hydroxyle de la face primaire en utilisant les propriétés supramoléculaires de la β -CD dans l'eau. Ainsi, la β -CD naturelle (**II-1**) est solubilisée dans l'eau avec du sulfate de cuivre et de la soude. Le chlorure de *p*-toluènesulfonyle est solubilisé, quant à lui, dans l'acétonitrile puis ajouté goutte à goutte

¹⁹⁵A. Favrelle, Thèse de Doctorat, Université de Picardie Jules Verne (Amiens), Synthèses chimio-enzymatiques de cyclodextrines amphiphiles, **2008**.

¹⁹⁶J. Defaye, S. Crouzy, N. Evrard, H. Law, *Fr. Pat.*, WO 9961483, **1999**.

à température ambiante et sous agitation vigoureuse au mélange précédent. La complexation des hydroxyles secondaires de la β -CD par les ions cuivriques en milieu aqueux basique oriente l'approche du chlorure de *p*-toluènesulfonyle par la face primaire. La réaction met ensuite en jeu la formation d'un complexe de type 1:1 β -CD/TsCl, suivie d'une réaction entre un groupe alcoolate en position 6 et le chlorure de *p*-toluènesulfonyle (**schéma II-2**).¹⁹⁷

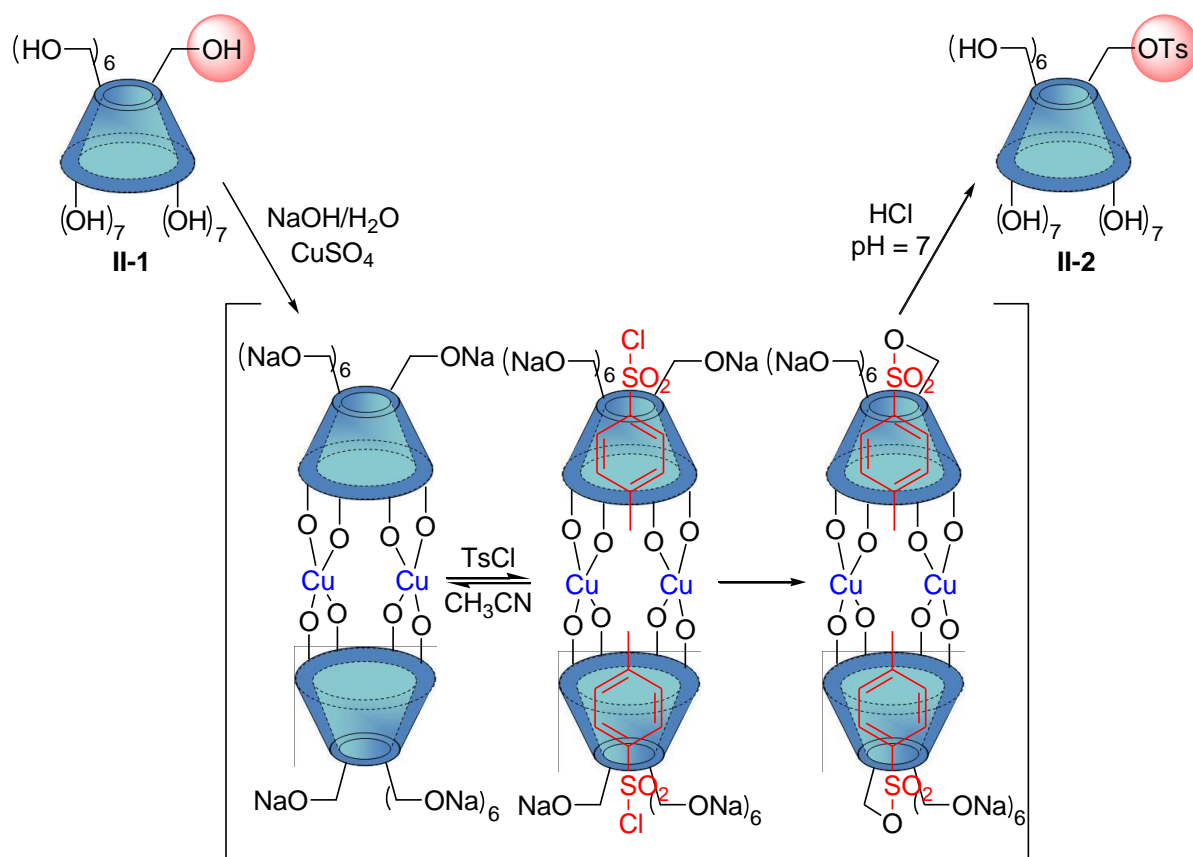


Schéma II-2 : Mono-fonctionnalisation régiosélective de la β -CD sur la face primaire.¹⁹⁷

Une fois le groupement tosylé greffé sur la CD, le complexe d'inclusion formé entre le cycle aromatique et la cavité hydrophobe de la CD persiste, empêchant tout risque de formation d'un nouveau complexe β -CD/TsCl. Le complexe est ensuite détruit à pH 7 par un traitement à l'acide chlorhydrique qui permet de neutraliser le mélange et d'éliminer le cuivre (II). L'inconvénient de cette méthode reste le faible rendement dû à l'hydrolyse du groupement tosylate entraînant une régénération partielle de la β -CD native (**II-1**). La β -CDOTs (**II-2**) est ainsi obtenue avec un rendement d'environ 34% après précipitation dans l'eau à froid.

¹⁹⁷ J. Defaye, J. M. Garcia Fernandez, C. Ortiz Mellet, *Ann. Pharm. Fr.*, **2007**, 65, 33-49.

La substitution nucléophile du groupement tosyle (bon groupement nucléofuge) de la β -CDOTs (**II-2**) par un anion azoture en milieu aqueux et à reflux permet d'accéder au dérivé β -CDN₃ (**II-3**) (**schéma II-1**). Le composé (**II-3**) est obtenu par précipitation dans l'acétone. Il n'est pas isolé à l'état pur mais sous la forme d'un mélange avec la β -CD naturelle (**II-1**) régénérée lors de la réaction.

Il est à noter que les dérivés de CDs non alkylés sont beaucoup trop polaires pour être purifiés par chromatographie sur gel de silice. Seules les techniques de précipitation (dans l'acétone par exemple) et les chromatographies échangeuses d'ions ou par exclusion stérique sont efficaces.

L'étape suivante consiste en une réduction du dérivé azidé (**II-3**) en présence de triphénylphosphine et d'ammoniaque selon une réaction de type Staudinger (**schéma II-1**). La 6^l-amino-6^l-désoxycyclomaltoheptaose (β -CDNH₂) (**II-4**) est isolée par précipitation dans l'acétone puis purifiée par chromatographie échangeuse de cations. Le dérivé aminé est ainsi obtenu avec un rendement de 60 %.

Le rendement global, à partir de la β -CD native, sur ces trois étapes (activation, azidation, réduction) est de 14 %.

II.1.1.2. Synthèse des β -CDs dérivées de phosphine

Les ligands de type phosphine (**II-8a**), (**II-8b**) et (**II-8c**) sont synthétisés à partir de la β -CDNH₂ (**II-4**) et d'un sel de phosphonium préalablement synthétisés selon la méthode décrite par Fawcett et *al.*¹⁹⁸ à partir d'une phosphine disubstituée par des groupements phényles, cyclohexyles ou tertiobutyles (**schéma II-3**).

¹⁹⁸ J. Fawcett, P. A. T. Hoye, R. D. W. Kemmitt, D. J. Law, D. R. Russell, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1993**, 2563-2568.

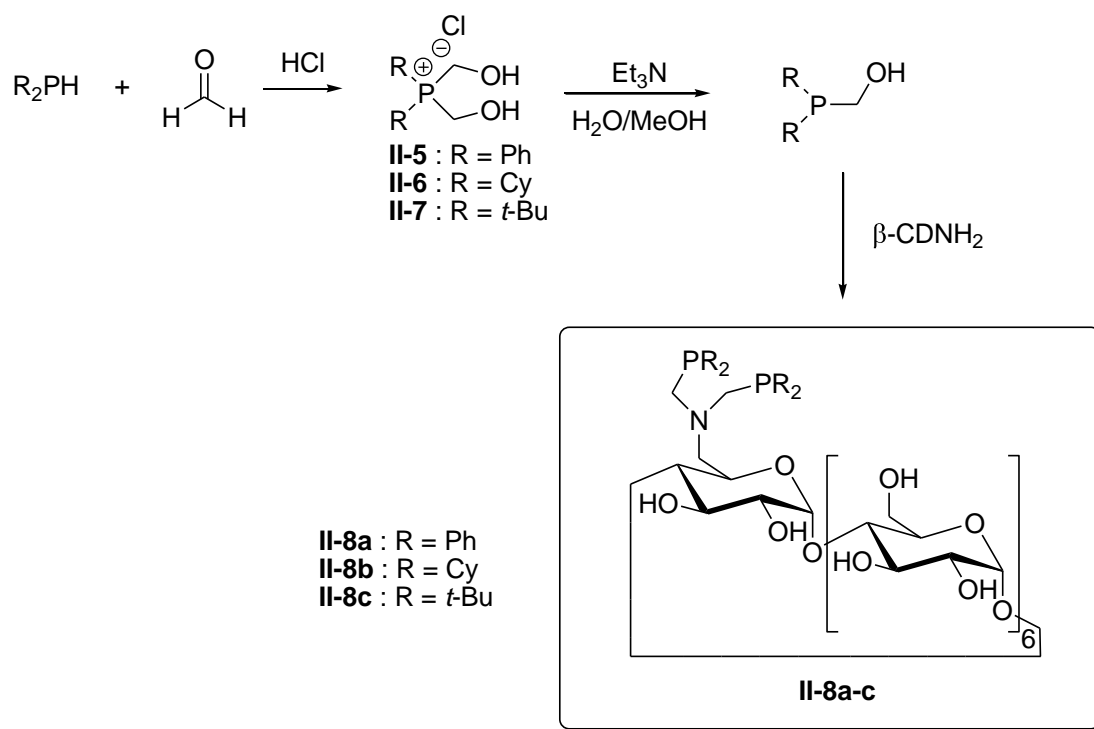


Schéma II-3 : Synthèse des ligands de type phosphine (II-8a), (II-8b) et (II-8c)

Les sels de chlorure de bis(hydroxyméthyl)phosphonium (II-5), (II-6) et (II-7) sont obtenus avec des rendements de 23 % à 52 %, par traitement respectivement d'une phosphine secondaire, PPh_2H , $P(C_6H_{11})_2H$ ou $P(C_4H_9)_2H$, avec une solution aqueuse de formaldéhyde et d'acide chlorhydrique concentré (schéma II-4). Cette réaction doit être menée sous atmosphère inerte (atmosphère d'azote) et nécessite l'utilisation d'un sac à gants pour la préparation des réactifs. En effet, les phosphines disubstituées de type R_2PH sont sensibles à l'air et peuvent très facilement former des oxydes de phosphine au contact de celui-ci.

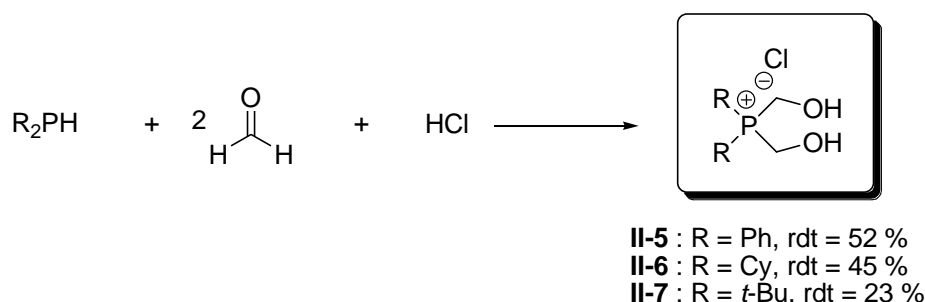


Schéma II-4 : Synthèse des sels de phosphonium (II-5), (II-6) et (II-7)

Les composés (II-5), (II-6) et (II-7) sont obtenus sous la forme de cristaux blancs après recristallisation dans le méthanol ou l'isopropanol.

Le sel de phosphonium est ensuite déprotégé *in-situ* avec la triéthylamine pour former l'hydroxyméthyl-diphénylphosphine ou l'hydroxyméthyl-dialkylphosphine qui réagit ensuite avec l'amine primaire *via* une condensation de Mannich modifiée (**schéma II-5**). Tout comme pour la synthèse des sels de phosphonium, la réaction se déroule sous atmosphère d'azote, les composés finaux étant sensibles à l'air.

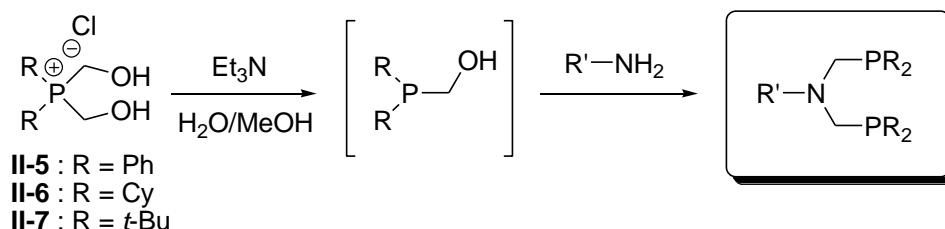


Schéma II-5 : Schéma général de la synthèse des aminophosphines

La manipulation étant très délicate, un premier test a été réalisé en utilisant le chlorure de bis(hydroxyméthyl)diphénylphosphonium (**II-5**) et une amine primaire commerciale de moindre coût que la β -CDNH₂ : la benzylamine (**schéma II-6**).

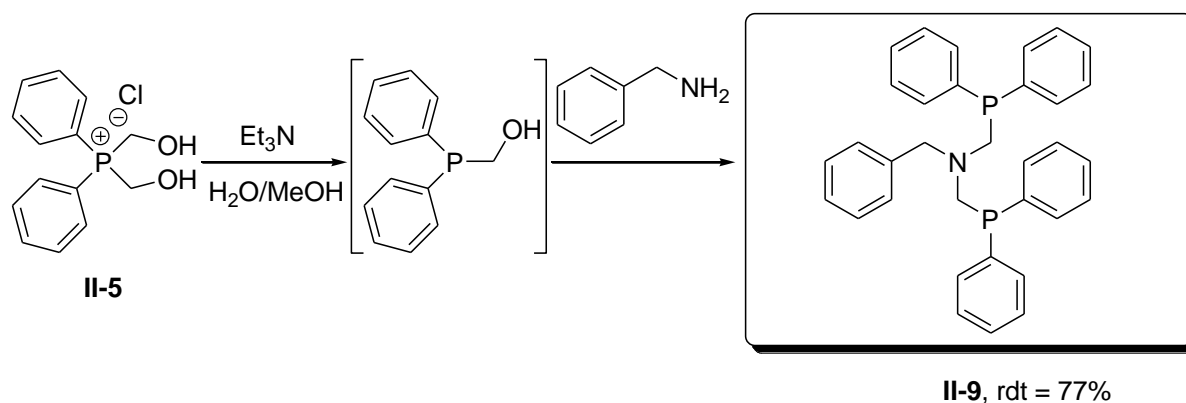


Schéma II-6 : Synthèse de la *N,N*-bis(diphénylphosphinométhyl)benzylamine (**II-9**)

La *N,N*-bis(diphénylphosphinométhyl)benzylamine (**II-9**) est obtenue avec un rendement de 77 % sous la forme d'une huile incolore et n'est que très peu oxydé comme le montre le spectre RMN du phosphore ³¹P (**figure II-4**). En effet, le spectre RMN ³¹P du composé (**II-9**) présente un pic ($\delta = -28,60$ ppm) largement majoritaire et correspondant au déplacement chimique des deux atomes de phosphore chimiquement équivalents du composé (**II-9**).

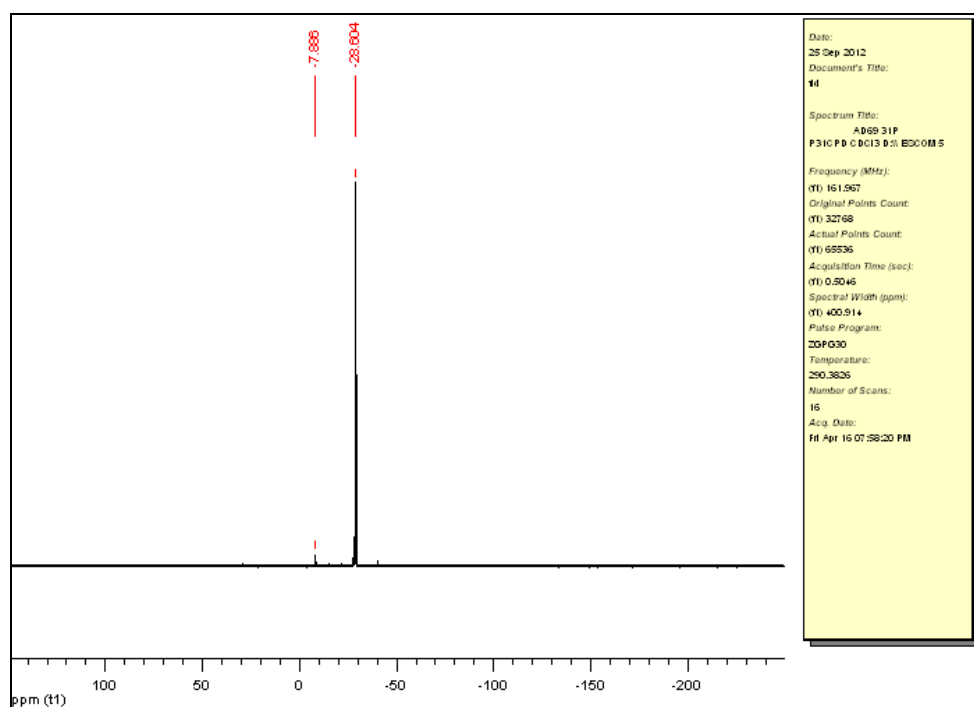


Figure II-4 : Spectre RMN du phosphore ^{31}P du composé (II-9) enregistré à 400 MHz dans le CDCl_3

Cette même méthode a permis d'obtenir le composé (II-8a) à partir du chlorure de bis(hydroxyméthyl)diphénylphosphonium (II-5) et de la β -CDNH $_2$ (II-4), avec un rendement de 65 % (schéma II-7).

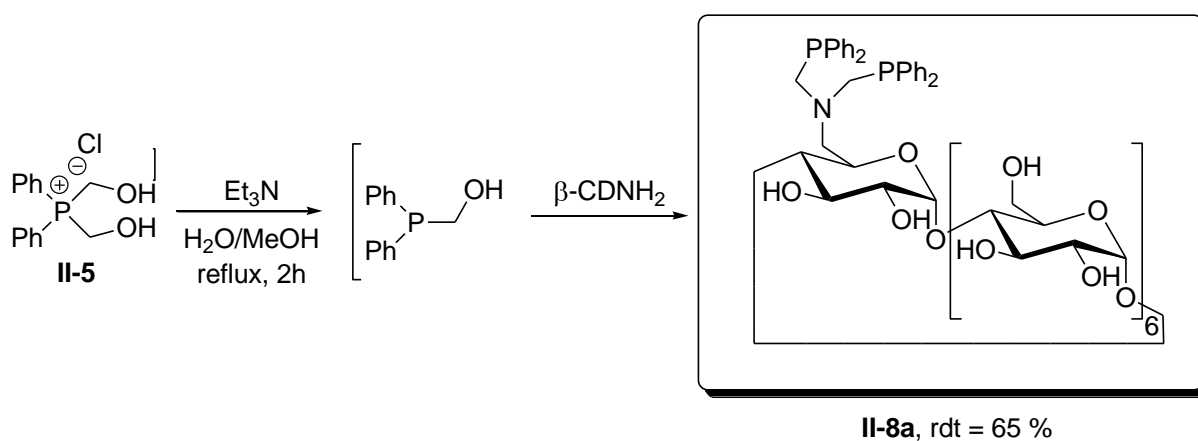


Schéma II-7 : Synthèse de la 6 1 -N,N-bis(diphénylphosphinométhyl)amino-6 1 -désoxy-cyclomaltoheptaose (ou β -CDN(PPh $_2$) $_2$) (II-8a)

Le spectre RMN du phosphore ^{31}P indique un pic majoritaire à un déplacement chimique $\delta = -31,65$ ppm. Ce pic correspond aux deux atomes de phosphore chimiquement équivalents du composé (II-8a). Cependant, un autre pic, d'intensité beaucoup plus faible, est également présent sur le spectre à $\delta = -16,19$ ppm (figure II-5).

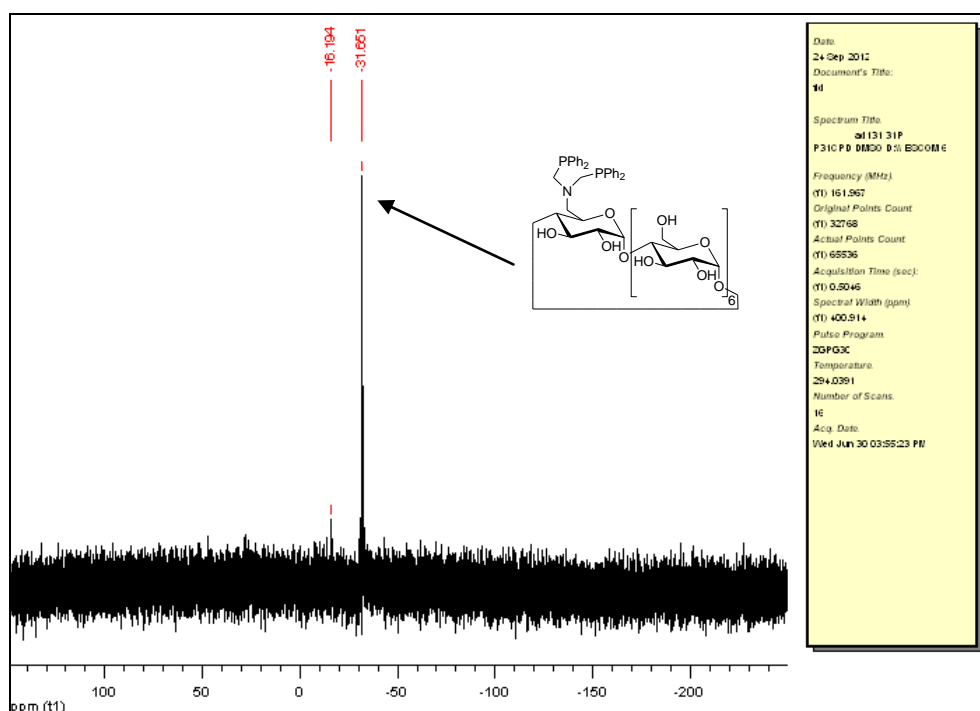


Figure II-5 : Spectre RMN du phosphore ^{31}P du composé (II-8a) enregistré à 400 MHz dans le DMSO- d_6

Le composé (II-8a) a donc été obtenu avec un rendement d'environ 10 % à partir de la β -CD native. Cependant celui-ci est très légèrement oxydé, ce qui à priori ne paraît pas poser de problème puisque des ligands de type phosphine largement utilisés, tant au niveau académique qu'industriel, sont commercialisés en mélange avec environ 10 % d'oxyde de phosphine (à l'exemple de la TPPTS).

La même méthode de synthèse a été appliquée pour les composés dérivés dicyclohexyle (II-8b) et ditertio-butyle (II-8c) (schéma II-8).

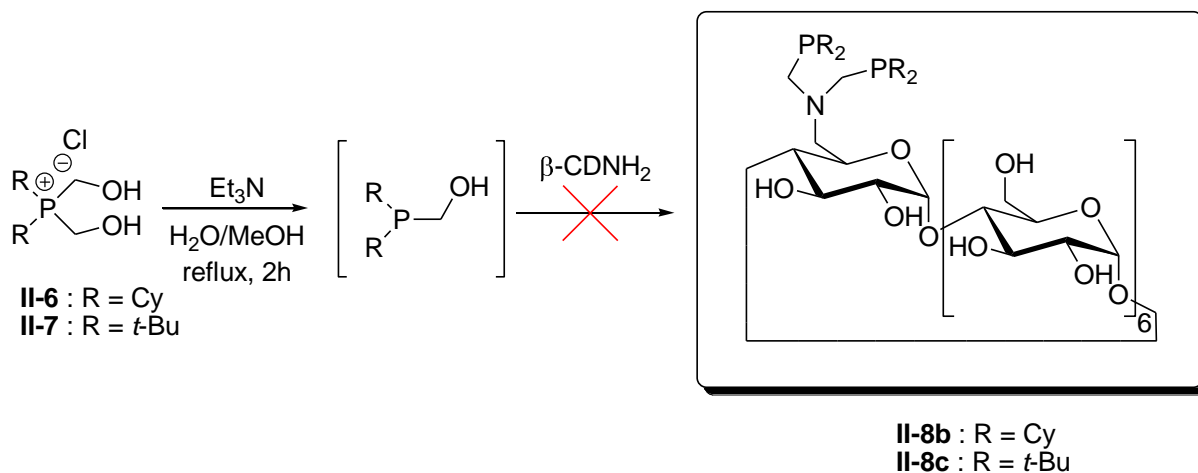


Schéma II-8 : Synthèse de la β -CDN(PCy) $_2$ (II-8b) et de β -CDN(*t*-Bu) $_2$ (II-8c)

Ces derniers étant beaucoup plus sensibles à l'air que le dérivé diphenyle, ils présentent des quantités importantes d'oxydes de phosphine de différentes natures (**figure II-6**). Au vu de ce mélange, la purification des composés cibles n'a pas été envisagée.

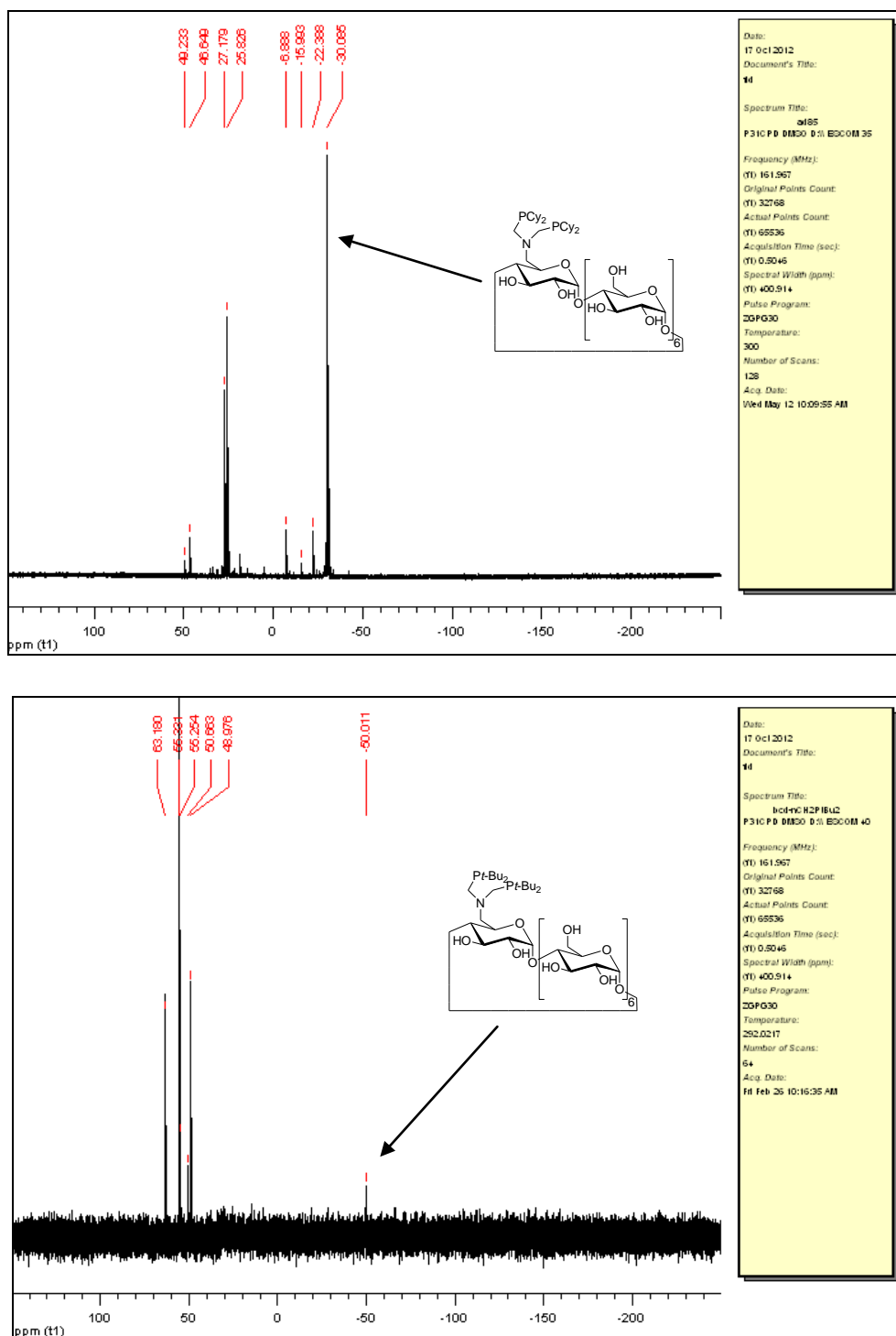


Figure II-6 : Spectres RMN du phosphore ^{31}P des composés (II-8b) (en haut) et (II-8c) (en bas) enregistrés à 400 MHz dans le DMSO- d_6

II.1.2. Tests de solubilité de β -CDN(PPh₂)₂ (II-8a)

Afin d'utiliser la β -CDN(PPh₂)₂ (II-8a) comme ligand du palladium dans la réaction de Suzuki dans l'eau, il faut que celui-ci soit hydrosoluble. Un test de solubilité de (II-8a) a donc été effectué dans la proportion utilisée lors de la réaction témoin de Suzuki (c'est-à-dire 0,5 mol% dans 2 mL d'eau). 1,9 mg de β -CDN(PPh₂)₂ ont donc été introduits dans 2 mL d'eau et mis sous agitation. Il apparaît que la β -CDN(PPh₂)₂ n'est pas soluble à température ambiante dans l'eau à cette concentration. Il est à noter que la pré-solubilisation par ultra-son n'a pas permis l'homogénéisation du milieu.

Ce résultat peut être expliqué par les quatre groupements phényles, très hydrophobes, présents sur la β -CDN(PPh₂)₂ (II-8a) et bien que la β -CD native (II-1) soit très hydrosoluble (18,5 g/L), la présence de ces phényles la rend insoluble dans l'eau à température ambiante.

Dans le but de solubiliser la β -CDN(PPh₂)₂ dans l'eau, la température a été augmentée. Il apparaît qu'après 10 minutes de chauffage à 80 °C, la β -CDN(PPh₂)₂ se solubilise dans l'eau. Cependant, l'étude par spectrométrie de masse de la solution de β -CDN(PPh₂)₂ dans l'eau met en évidence la dégradation de cette dernière. En effet, seules quelques traces de β -CDN(PPh₂)₂ ne sont détectées dans la solution (figure II-6). La β -CDN(PPh₂)₂ (II-8a) n'est donc pas stable au-delà de 80 °C.

L'ajout d'un co-solvant organique comme le DMF pourrait conduire à la solubilisation de ce ligand à l'exemple des travaux de Reetz. Cette approche n'a pas été étudiée car un des pré requis de ce travail de thèse est l'utilisation de l'eau comme seul solvant.

En perspectives, l'introduction sur les noyaux aromatiques de groupements permettant une meilleure hydrophilie pourrait être étudiée. A titre d'exemple, des groupements tels que les sulfonates ou les carboxylates, en position ortho, méta ou para, devraient permettre de lever ce verrou technologique.

L'utilisation de la β -CDN(PPh₂)₂ (II-8a) comme ligand du palladium et comme agent de transfert de phase dans la réaction de Suzuki dans l'eau pure paraît donc compromis. En effet, les études réalisées sur la réaction de Suzuki dans l'eau à l'aide de la β -CDN(PPh₂)₂ (II-8a) ont donné des résultats non reproductibles que se soit à température ambiante ou à 100 °C.

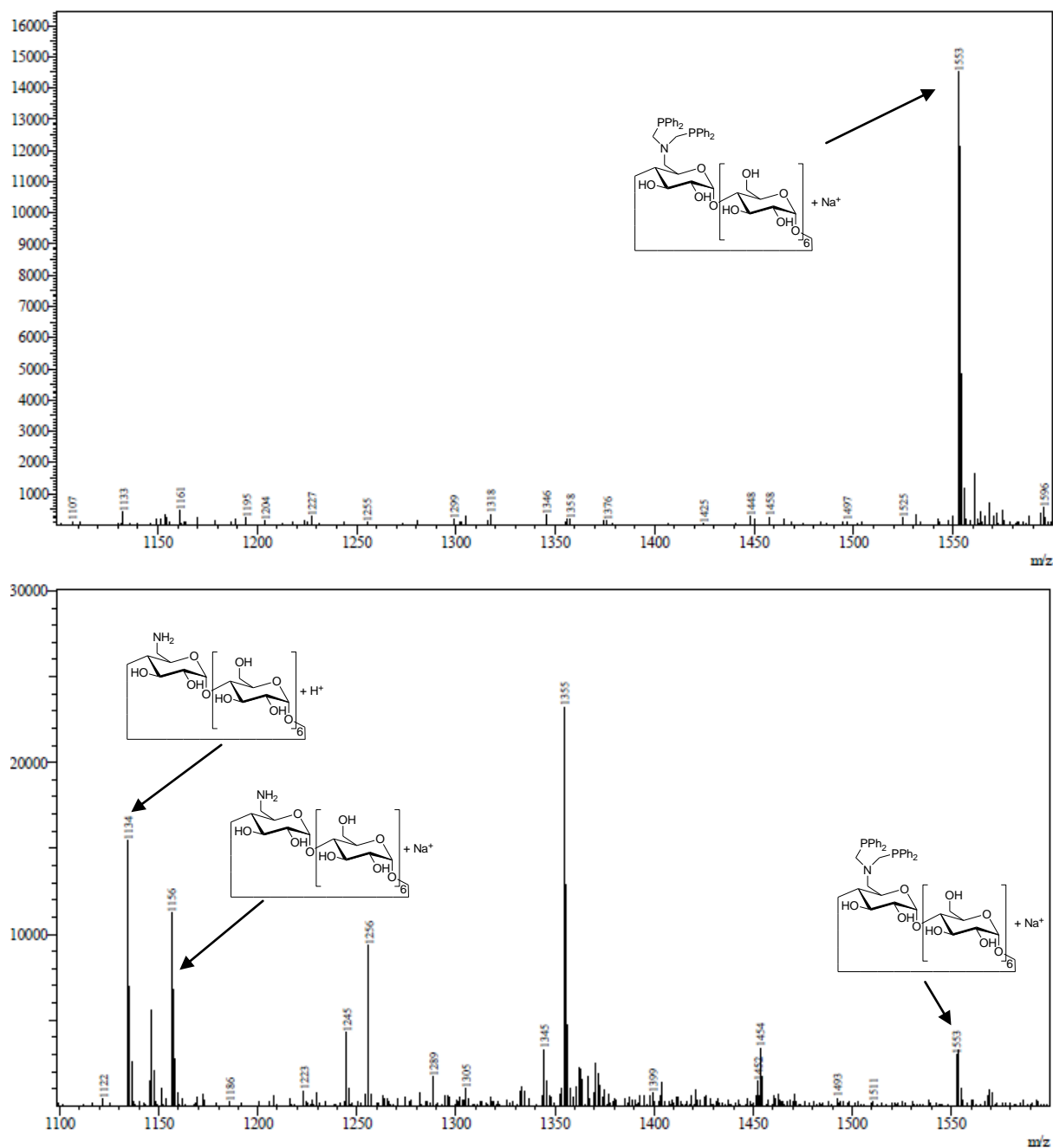


Figure II-6 : Spectres de masse de : la β -CDN(PPh_2)₂ (II-8a) dans l'eau à température ambiante (en haut) et de la β -CDN(PPh_2)₂ (II-8a) dans l'eau après 10 min de chauffage à 80 °C (en bas)

II.2. Ligands β -CDs dérivées d'azote

Les dérivés azotés sont reconnus comme potentiels complexants de métaux. Ainsi, des ligands de type azote-pyridine tel que la *N,N*-bis(pyridine-2-yl-méthyl)éthane-1,2-diamine (ENDIP) (**figure II-7**) sont décrits dans la littérature.¹⁹⁹ L'ENDIP est capable de former des complexes avec le cuivre ou le zinc.

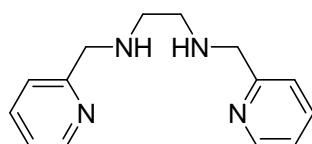


Figure II-7 : Structure de l'ENDIP

II.2.1. Ligand imino-pyridine

En 2011, Makhubela et *al.*²⁰⁰ greffent sur du chitosan une imino-pyridine capable de complexer du palladium (**figure II-8**), qu'ils utilisent ensuite comme catalyseur dans des réactions de Heck dans le DMF et de Suzuki dans le xylène.

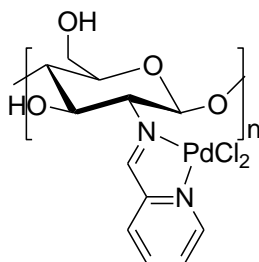
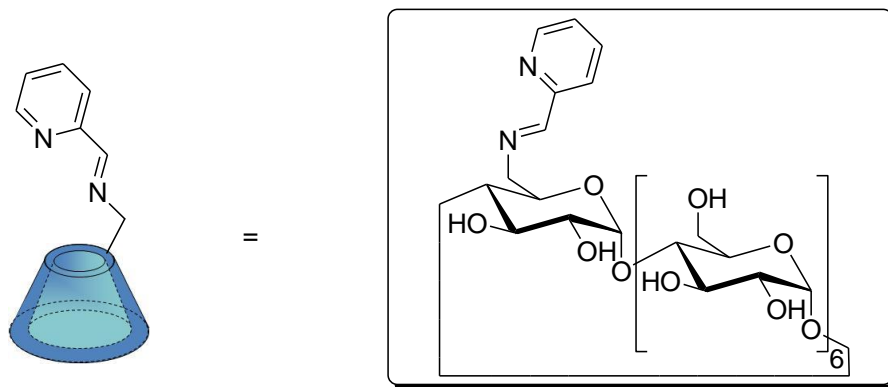


Figure II-8 : Catalyseur à base d'imino-pyridine supportée sur chitosan

Il a donc été envisagé, dans un premier temps, de greffer une imino-pyridine sur la β -CD afin de former la β -CDNpyr (**II-7**) (**figure II-9**).

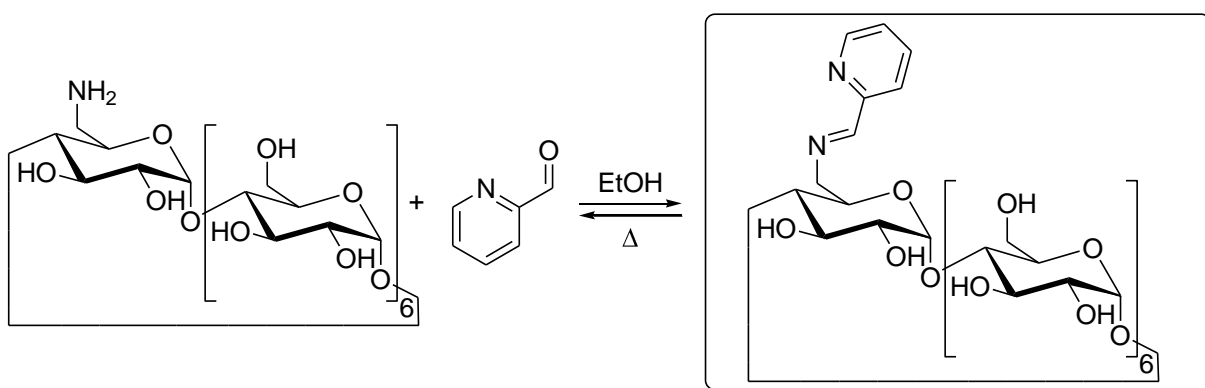
¹⁹⁹ A. Lakatos, E. Zsigo, D. Hollender, N. V. Nagy, L. Fulop, D. Simon, Z. Bozso, T. Kiss, *Dalton Trans.*, **2010**, 39.

²⁰⁰ B. C. E. Makhubela, A. Jardine, G. S. Smith, *Appl. Catal., A*, **2011**, 393, 231-241.

Figure II-9 : Structure de la β -CDNpyr (II-10)

II.2.1.1. Synthèse

La β -CDNpyr (II-10) est synthétisée à partir de la β -CDNH₂ (II-4) et de la 2-pyridine carboxaldéhyde dans l'éthanol à reflux (schéma II-9).

Schéma II-9 : Synthèse de la β -CDNpyr (II-10)

Après plusieurs heures de chauffage, et malgré la présence de tamis moléculaire dans la solution, la conversion de la β -CDNH₂ (II-4) n'est pas totale. Celle-ci semble provenir de l'hydrolyse de l'imine. Après extraction, la β -CDNpyr (II-10) et la β -CDNH₂ (II-4) n'ont pas pu être séparées par chromatographie sur gel de silice. En effet, la β -CDNpyr (II-10) n'est pas stable sur le gel de silice et est hydrolysée au cours de la purification. En fin de chromatographie sur colonne, seule β -CDNH₂ (II-4) est isolée. L'ajout de 5 % d'Et₃N n'a pas permis d'inhiber la formation réversible de la β -CDNH₂ (II-4).

Dans notre cas, au regard de l'équilibre imine-amine, le nouveau ligand β -CDNpyr (II-10) aurait été trop instable pour être utilisé en catalyse en milieu aqueux. Il est à noter que cette instabilité n'a pas été constatée par Makhubela et *al.*²⁰⁰ lors du greffage d'imino-pyridine sur chitosan.

II.2.1.2. Complexe β -CDNpyr / Pd(OAc)₂

Un complexe entre la β -CDNpyr (**II-10**) et l'acétate de palladium II a été mis en évidence par spectroscopie de masse. Lorsqu'on ajoute de l'acétate de palladium II au mélange de β -CDNH₂ (**II-4**) et de β -CDNpyr (**II-10**), des signaux dont la distribution isotopique est semblable à celle du palladium apparaissent sur le spectre de masse (**figure II-11**). En effet, il existe sept isotopes naturels du palladium dont six sont stables ¹⁰²Pd, ¹⁰⁴Pd, ¹⁰⁵Pd, ¹⁰⁶Pd, ¹⁰⁸Pd et ¹¹⁰Pd et dont les abondances naturelles sont respectivement de 1 %, 11 %, 22,2 %, 27,3 %, 26,7 % et 11,8 % (**figure II-10**). Cette distribution est retrouvée en spectroscopie de masse sur les signaux des molécules contenant du palladium.

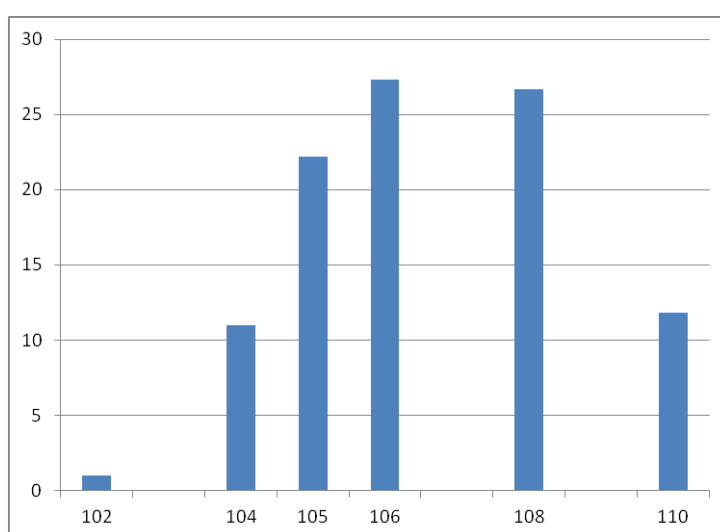


Figure II-10 : Distribution isotopique du palladium

Les valeurs du m/z des signaux dont l'allure est semblable à la distribution isotopique du palladium sont supérieures à celle d'une cyclodextrine (**figure II-11**), or la β -CDNH₂ (**II-4**) ne forme pas de complexe avec l'acétate de palladium II. Au vue de la masse et de la distribution isotopique des signaux, la β -CDNpyr (**II-10**) forme un complexe avec l'acétate de palladium II.

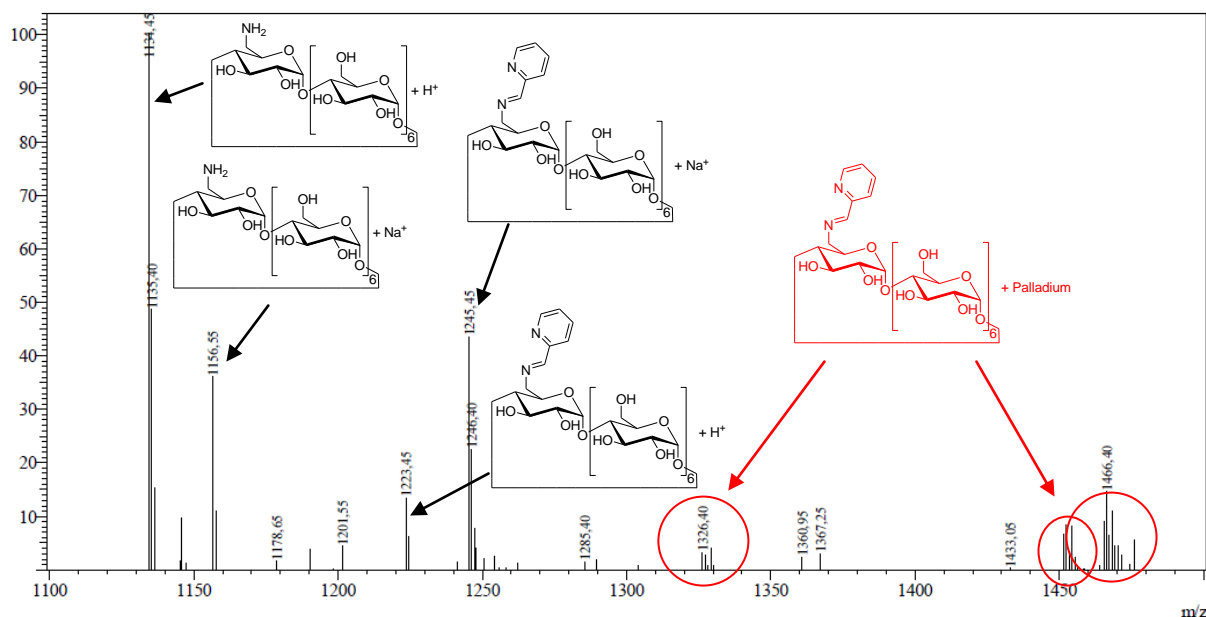
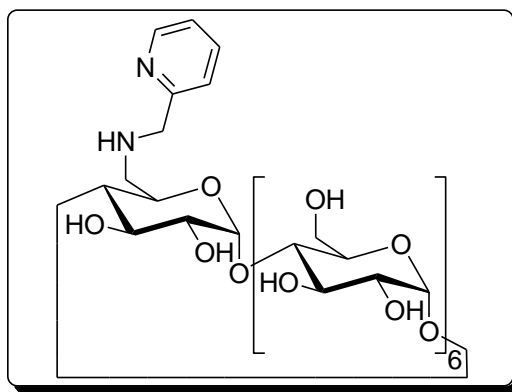


Figure II-11 : Spectre de masse du mélange β -CDNH₂ (II-4) - β -CDNpyr (II-10) en présence de Pd(OAc)₂ (1:1)

II.2.2. Ligands amino-pyridine

L'imine de la β -CDNpyr (II-7) n'étant pas stable lors de la purification par les techniques utilisées au laboratoire, la substitution de la fonction imine par une fonction amine a été envisagée. Ainsi, le composé β -CDNHpyr (II-11) (figure II-12) a été synthétisé.



II-11

Figure II-12 : Représentation de la β -CDNHpyr (II-11)

Dans l'optique d'une étude structure-activité, la fonctionnalisation de l'atome d'azote a été envisagée afin d'obtenir deux autres ligands potentiels de type bi- et tri-dentates. Deux molécules cibles ont donc été prédéfinies : la β -CDNMepyr (II-12) et la β -CDNpyr₂ (II-13) (figure II-13).

Dans le cas de la β -CDNMepyr (**II-12**), l'introduction d'un groupement méthyle sur l'azote permet l'obtention (i) d'une amine tertiaire plus riche en électrons que la β -CDNHpyr (**II-11**) (ii) un ligand potentiel plus réactif vis-à-vis du palladium.

Dans le cas de la β -CDNpyr₂ (**II-13**), la présence de deux groupements méthylpyridine permet d'élargir la gamme et l'obtention d'un ligand tri-dentate potentiel.

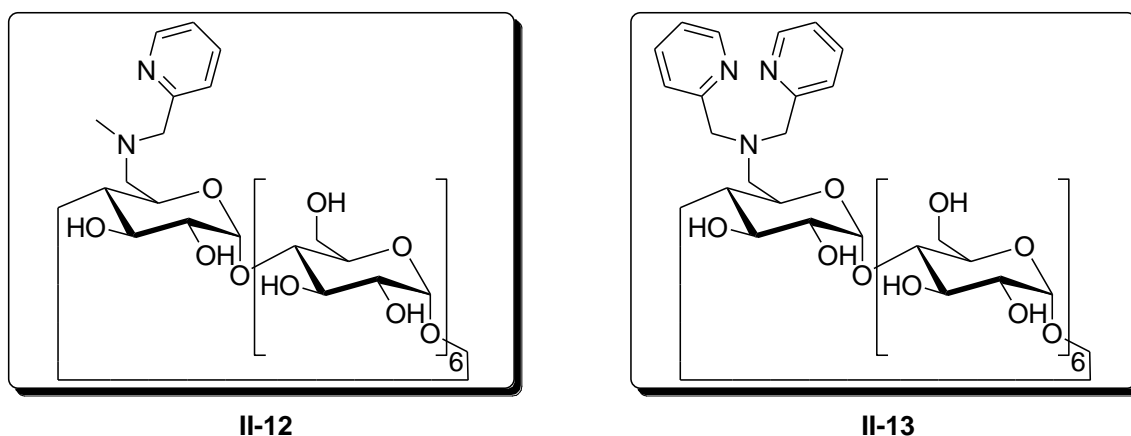


Figure II-13 : Structures de la β -CDNMepyr (**II-12**) (à gauche) et de la β -CDNpyr₂ (**II-13**) (à droite)

II.2.2.1. Synthèse

Synthèse du composé II-11

La β -CDNHpyr (**II-11**) est synthétisée selon une réaction de type substitution nucléophile d'ordre 2. Dans ce cas, le groupement tosylate de la β -CDOTs (**II-2**) est substitué par la 2-(aminométhyl)pyridine en excès à 70 °C pendant 4h sans solvant (schéma II-10).

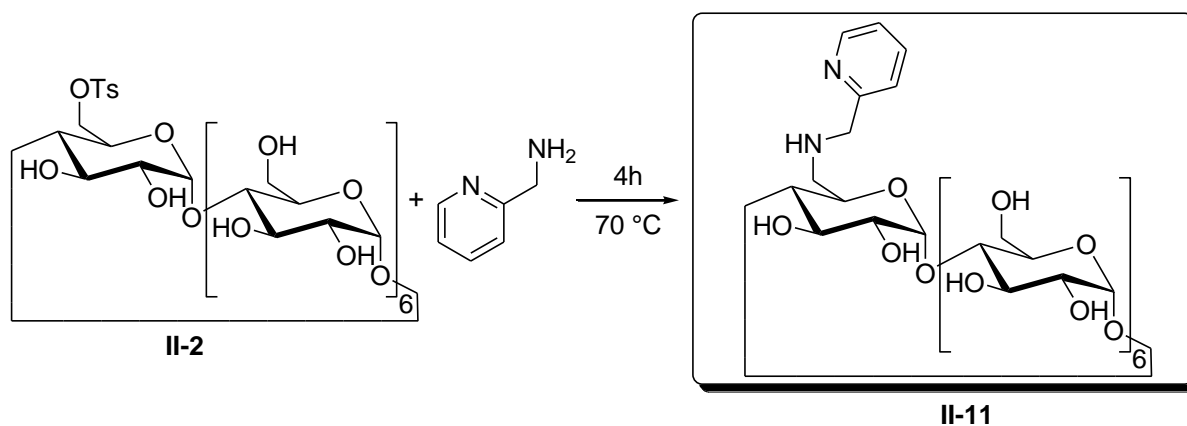


Schéma II-10 : Synthèse de la β -CDNHpyr (**II-11**)

La 2-(aminométhyl)pyridine est introduite en large excès (170 éq.) et joue également le rôle de solvant. A la fin de la réaction, l'ajout d'un minimum d'eau au milieu réactionnel permet d'obtenir la β -CDNHpyr (**II-11**) par précipitation dans l'acétone. Celui-ci est ensuite purifié par recristallisation dans l'eau. La β -CDNHpyr (**II-11**) est obtenu avec 23 % de rendement après lyophilisation. Ce rendement faible peut être expliqué par la méthode de purification. En effet, si la recristallisation est menée dans l'eau, la β -CDNHpyr (**II-11**) reste en partie hydrosoluble à froid. Et bien que le filtrat soit remplacé au frigo plusieurs fois pour précipitation, une partie de la β -CDNHpyr (**II-11**) subsiste dans celui-ci.

Malgré le procédé de purification, la β -CDNHpyr (**II-11**) est soluble dans l'eau à la concentration utilisée lors de la réaction de type Suzuki modèle (0,625 mmol/L). Les conditions ont été optimisées et déterminées dans le chapitre I.

*Synthèse de la β -CDNMepyr (**II-12**) et de la β -CDNpyr₂ (**II-13**)*

Il existe plusieurs voies de synthèse conduisant à la β -CDNMepyr (**II-12**) et à la β -CDNpyr₂ (**II-13**). La première voie étudiée pour la β -CDNMepyr (**II-12**) et la β -CDNpyr₂ (**II-13**) est une séquence réactionnelle dite « convergente ». Elle consiste à réaliser la substitution nucléophile du groupement tosylo de la β -CDOTs (**II-2**) par la *N*-méthyl-1-(pyridine-2-yl)-méthane amine (**II-14**) ou la *N,N*-bis(2-pyridylméthyl)amine (**II-15**) (**figure II-14**) pour obtenir la β -CDNMepyr (**II-12**) et la β -CDNpyr₂ (**II-13**) respectivement (**schéma II-11**).

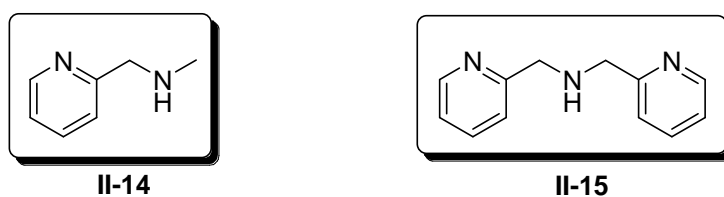


Figure II-14 : Structures de la *N*-méthyl-1-(pyridine-2-yl)-méthane amine (**II-14**) (à gauche) et de la *N,N*-bis(2-pyridylméthyl)amine (**II-15**) (à droite)

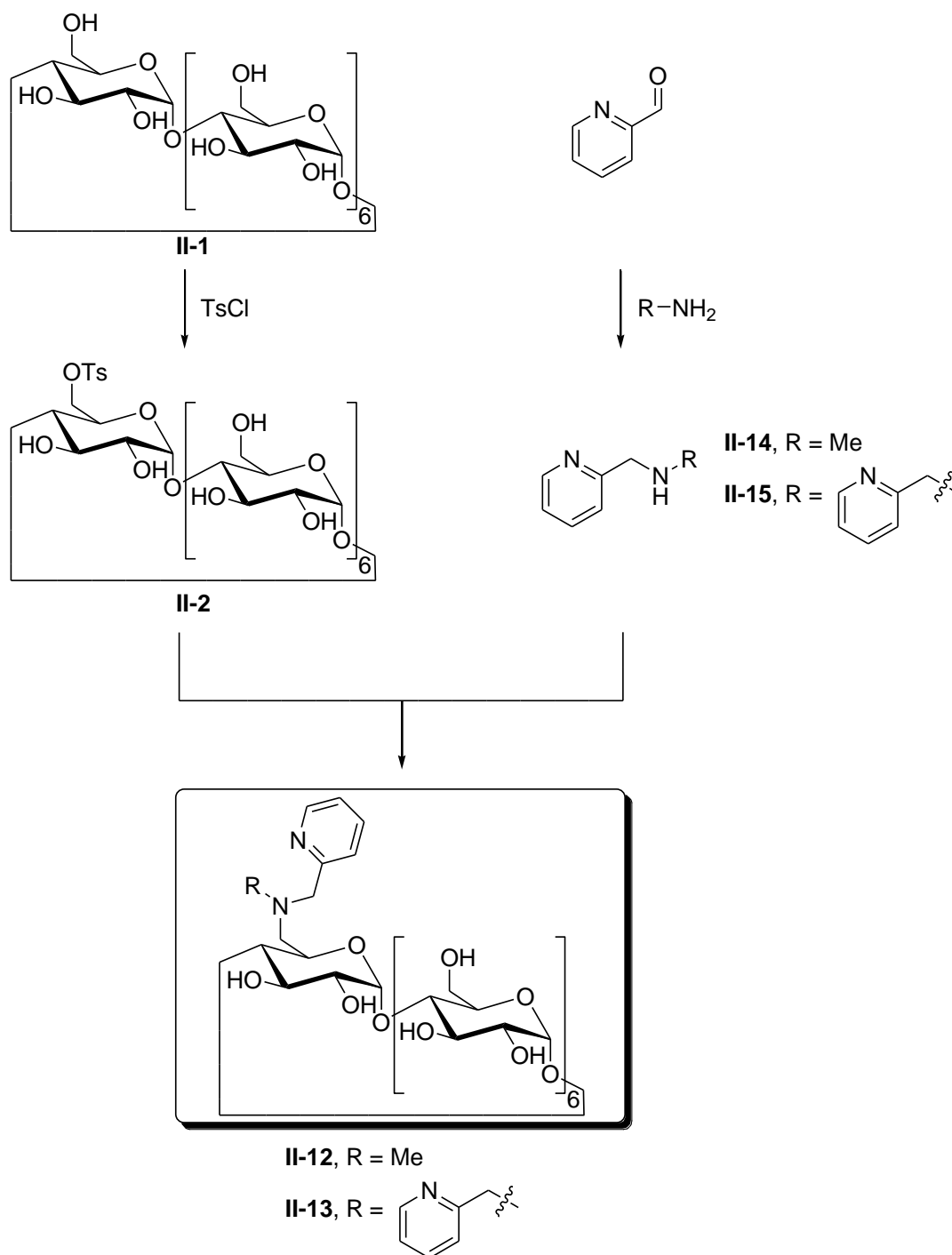


Schéma II-11 : Séquence réactionnelle conduisant à la β -CDNMeMepyr (II-12) et à la β -CDNpyr₂ (II-13)

La synthèse des composés intermédiaires (II-14) et (II-15) est réalisée par amination réductrice de la 2-pyridinecarboxaldéhyde (schéma II-12). La 2-pyridinecarboxaldéhyde réagit avec la méthylamine ou la 2-aminométhylpyridine pour donner l'imine correspondante qui est directement réduite par le borohydrure de sodium et conduit ainsi aux composés (II-14) ou (II-15). Après extraction et purification par recristallisation dans l'EtOH, les rendements en (II-14) et (II-15) sont respectivement de 24 % et de 98 %.

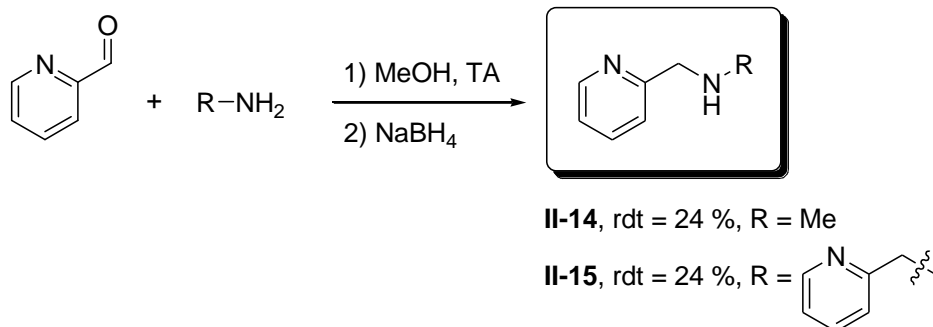


Schéma II-12 : Synthèse de la *N*-méthyl-1-(pyridine-2-yl)-méthane amine (**II-14**) et de la *N,N*-bis(2-pyridylméthyl)amine (**II-15**)

La β -CDOTs (**II-2**) est ensuite traitée par les amines secondaires (**II-14**) ou (**II-15**) dans le DMF à 70 °C pendant 24h pour conduire à la β -CDNMepyr (**II-12**) et à la β -CDNpyr₂ (**II-13**) respectivement (schéma II-13).

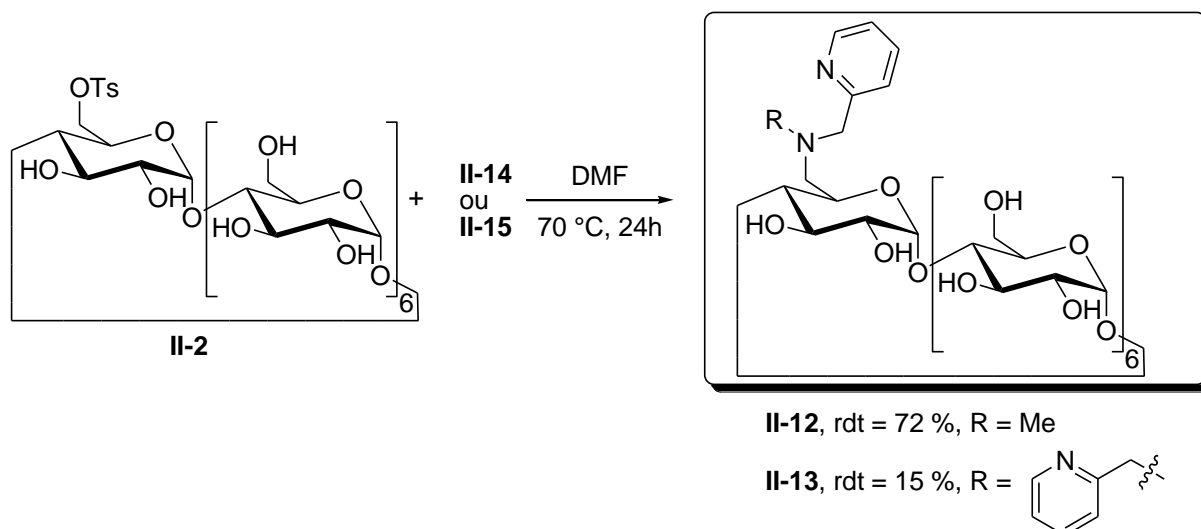


Schéma II-13 : Synthèse de la β -CDNMepyr (**II-12**) et de la β -CDNpyr₂ (**II-13**)

Cette voie de synthèse a permis d'obtenir la β -CDNMepyr (**II-12**) avec 72 % de rendement (23 % à partir de la β -CD native, deux étapes). Par contre, la β -CDNpyr₂ (**II-13**) n'a été obtenu qu'avec un rendement de 15 % par la même méthode (5 % à partir de la β -CD native, deux étapes). L'encombrement stérique semble être le facteur limitant permettant d'expliquer cette différence de réactivité. En effet, la *N,N*-bis(2-pyridylméthyl)amine (**II-15**) est plus encombrée que la *N*-méthyl-1-(pyridine-2-yl)-méthane amine (**II-14**) et le doublet non liant de l'azote y est donc moins disponible pour l'attaque nucléophile sur la β -CDOTs (**II-2**).

Afin d'améliorer le rendement global de la synthèse de la β -CDNpyr₂ (**II-13**) à partir de la β -CD native, une deuxième voie de synthèse a été envisagée. Cette dernière consiste à

introduire directement sur la β -CDNH₂ (**II-4**) les groupements méthylpyridine grâce à la 2-(bromométhyl)pyridine (**schéma II-14**).

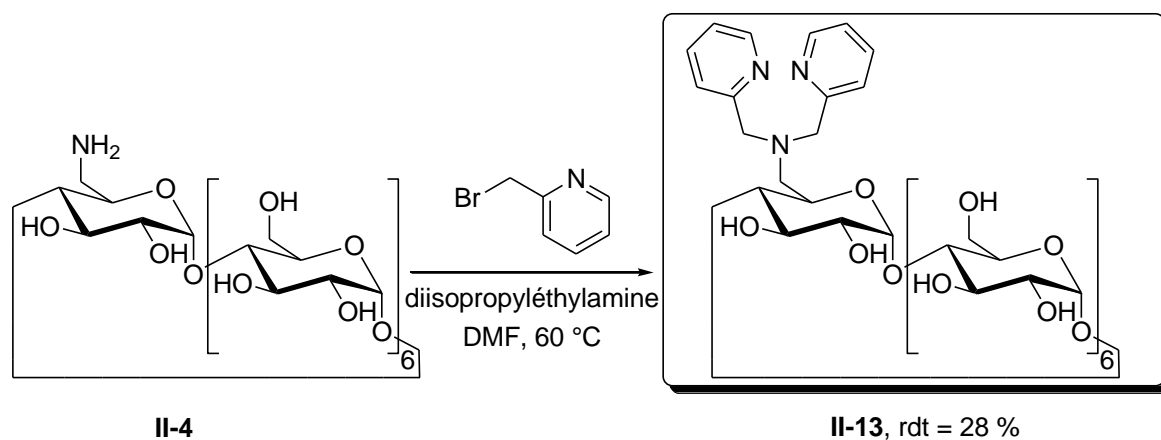


Schéma II-14 : Synthèse de la β -CDNpyr₂ (II-13)

Au cours de la réaction, la formation successive des composés mono-, di-, et tri-méthylpyridine est observée. Le composé di-méthylpyridine n'a pas pu être synthétisé sélectivement, malgré la présence de diisopropyléthylamine censée empêcher la réaction de quaternarisation de l'amine. Le composé tri-méthylpyridine est un ammonium quaternaire et possède donc une polarité plus importante que les composés mono- et di-méthylpyridine. Il nous a donc paru que le mélange di-/tri-méthylpyridine devait être plus aisé à séparer que le mélange mono-/bis-méthylpyridine. La réaction a donc été poursuivie jusqu'à disparition totale du mono-méthylpyridine. Après précipitation dans l'acétone, le mélange di-/tri-méthylpyridine a été filtré sur silice. La β -CDNpyr₂ (**II-13**) a ainsi été obtenu avec 28 % de rendement (4 % à partir de la β -CD native, 4 étapes). Le rendement en composé tri-méthylpyridine n'a pu être déterminé car le composé n'a pas été isolé.

La synthèse de la β -CDNpyr₂ (**II-13**) par cette deuxième voie n'est donc pas plus efficace que celle développée lors de la première voie.

Il est intéressant de remarquer qu'alors que le mélange di-/tri-méthylpyridine est soluble dans un minimum d'eau (100 mg du mélange peuvent être solubilisés dans 1 mL d'eau), la β -CDNpyr₂ (**II-13**) pure est moins hydrosoluble, mais reste soluble dans l'eau à la concentration utilisée lors de la réaction de type Suzuki modèle dont les conditions ont été déterminées dans le chapitre I (0,82 g/L). Le composé tri-méthylpyridine, de type ammonium quaternaire, semble donc être non seulement plus hydrosoluble que la β -CDNpyr₂ (**II-13**), mais également assister la solubilisation de ce dernier dans l'eau. Toutefois, la β -CDNpyr₂ (**II-13**) paraît

suffisamment hydrosoluble en vue de son utilisation en tant que ligand et agent de transfert de phase dans des réactions de type Suzuki.

II.2.2.2. Complexe métal-ligand

La β -CDNHpyr (**II-11**), la β -CDNMepyr (**II-12**) et la β -CDNpyr₂ (**II-13**) sont solubles dans l'eau à la concentration utilisée lors de la réaction de type Suzuki modèle (0,625 mmol/L) et dont les conditions ont été déterminées dans le chapitre I. Ils pourraient donc jouer le rôle de ligands hydrosolubles et d'agent de transfert de phase pour cette réaction. Leur capacité à former des complexes avec le palladium a donc été étudiée par spectrométrie de masse.

La β -CDNHpyr (**II-11**), la β -CDNMepyr (**II-12**) et la β -CDNpyr₂ (**II-13**) ont été mis en solution dans l'eau à une concentration de 0,625 mmol/L en présence de Pd(OAc)₂ à la même concentration (0,625 mmol/L).

β -CDNHpyr (**II-11**) + Pd(OAc)₂

Dans un premier temps, la β -CDNHpyr (**II-11**) a été analysé (**figure II-15**). Les massifs à $m/z = 1225,40$ ($[(\mathbf{II-11}) + \text{H}]^+$) et $m/z = 1247,45$ ($[(\mathbf{II-11}) + \text{Na}]^+$) correspondent à la β -CDNHpyr (**II-11**).

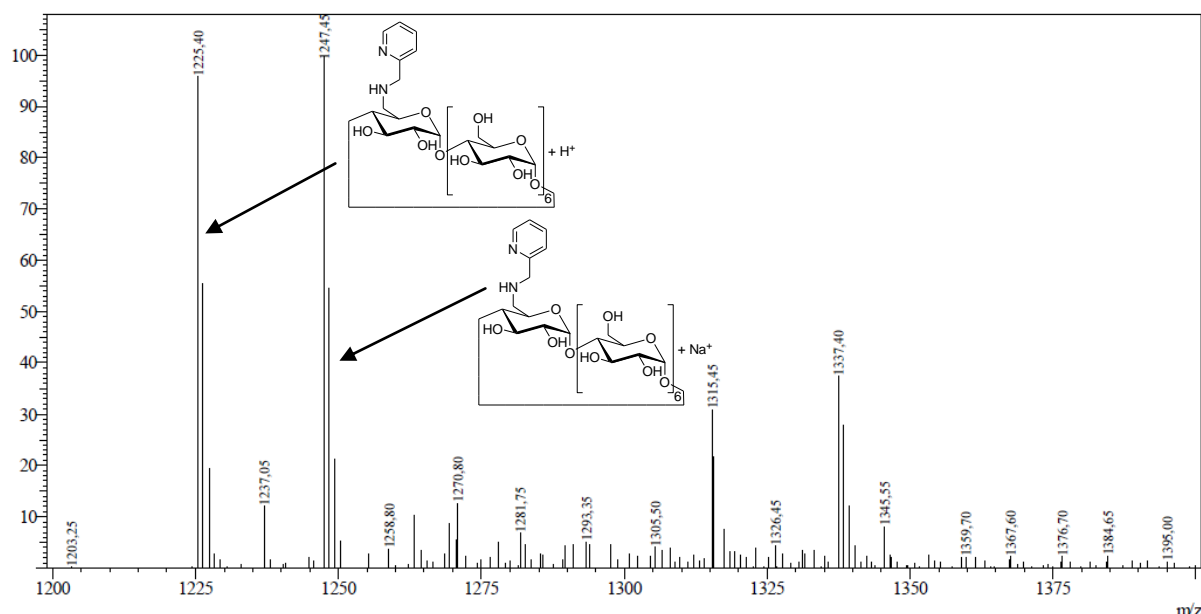


Figure II-15 : Spectre de masse de la β -CDNHpyr (**II-11**) dans l'eau (0,625 mmol/L)

Sur le spectre de masse du mélange équimolaire de la β -CDNHpyr (**II-11**) et de l'acétate de palladium II (0,625 mmol/L) (**figure II-16**), un massif dont la masse correspond à deux

molécules (**II-11**) et un atome de palladium ($m/z = 1277,85 [2(\mathbf{II-11}) + \text{Pd}]^{2+}$) et dont la distribution isotopique a l'allure de celle du palladium, a pu être identifié.

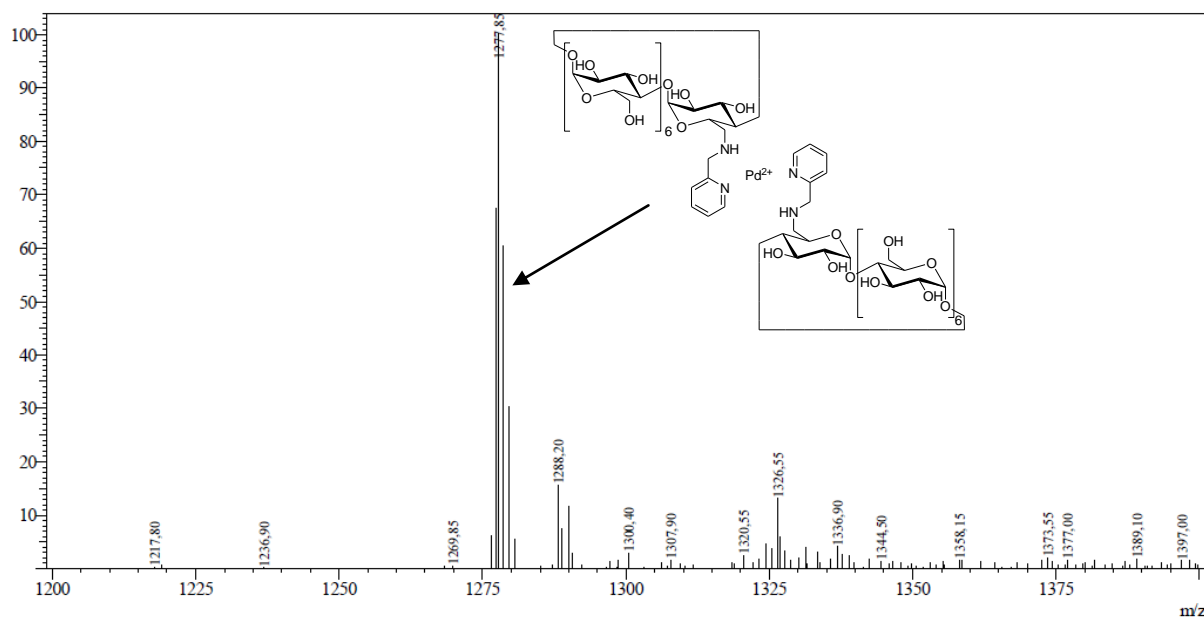


Figure II-16 : Spectre de masse d'un mélange 1:1 de β -CDNHpyr (**II-11**) et de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ dans l'eau (0,625 mmol/L)

Il apparait donc que la β -CDNHpyr (**II-11**) formerait un complexe 2 : 1 avec l'acétate de palladium II.

β -CDNMepyr (**II-12**) + $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

Le spectre de masse du mélange équimolaire de la β -CDNMepyr (**II-12**) et de l'acétate de palladium II (**figure II-17**) en solution dans l'eau fait apparaître un nouveau massif ($m/z = 1291,95$) par rapport au spectre de masse de la β -CDNMepyr (**II-12**) seul. La distribution isotopique de ce nouveau massif est semblable à la distribution isotopique théorique du palladium. Cette valeur correspond à un complexe 2 : 1 entre le ligand et le palladium ($[2(\mathbf{II-12}) + \text{Pd}]^{2+}$).

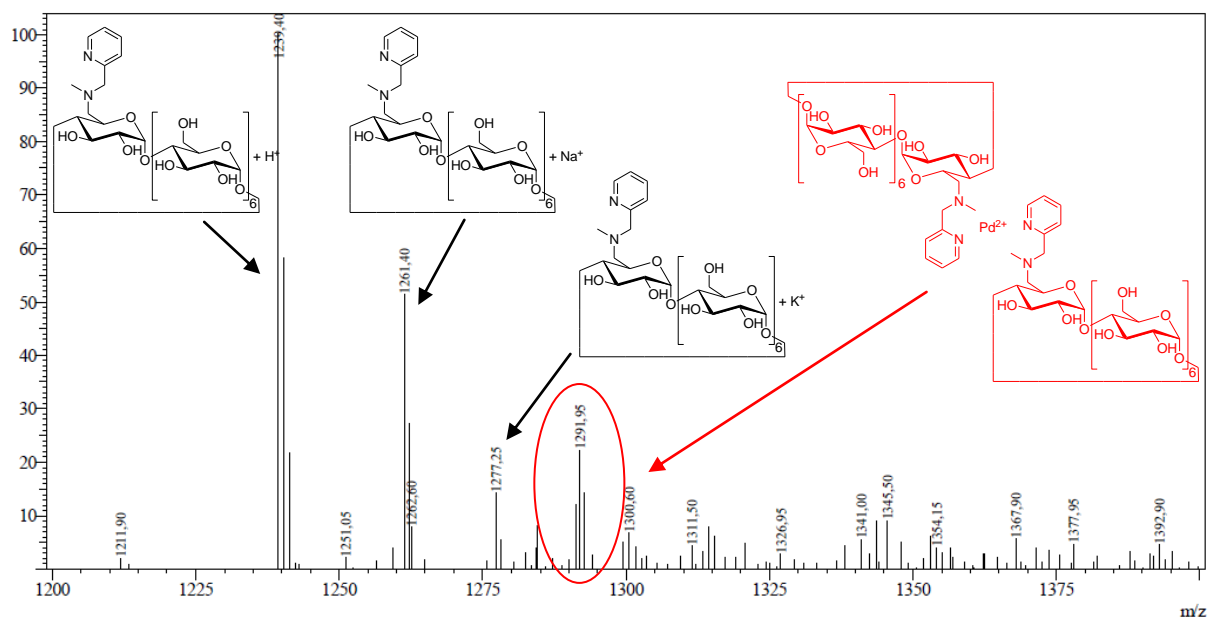
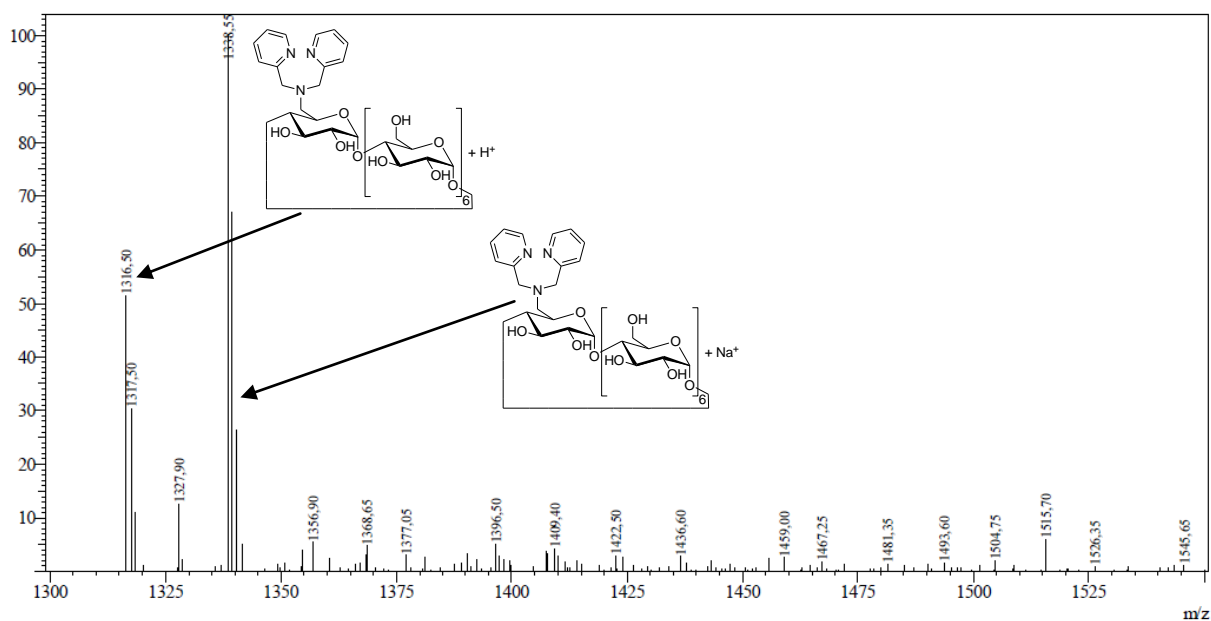


Figure II-17 : Spectre de masse du mélange 1 : 1 entre la β -CDNMePyr (II-12) et $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ dans l'eau (0,625 mmol/L)

β -CDNpyr₂ (II-13) + $\text{Pd}(\text{OAc})_2$

La même étude a été réalisée sur le mélange 1 : 1 de β -CDNpyr₂ (II-13) et de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (0,625 mmol/L) dans l'eau. Sur le spectre de masse du mélange entre la β -CDNpyr₂ (II-13) et l'acétate de palladium II, il apparaît de nouveaux massifs par rapport au spectre de la β -CDNpyr₂ (II-13) seul en solution dans l'eau (figure II-18).



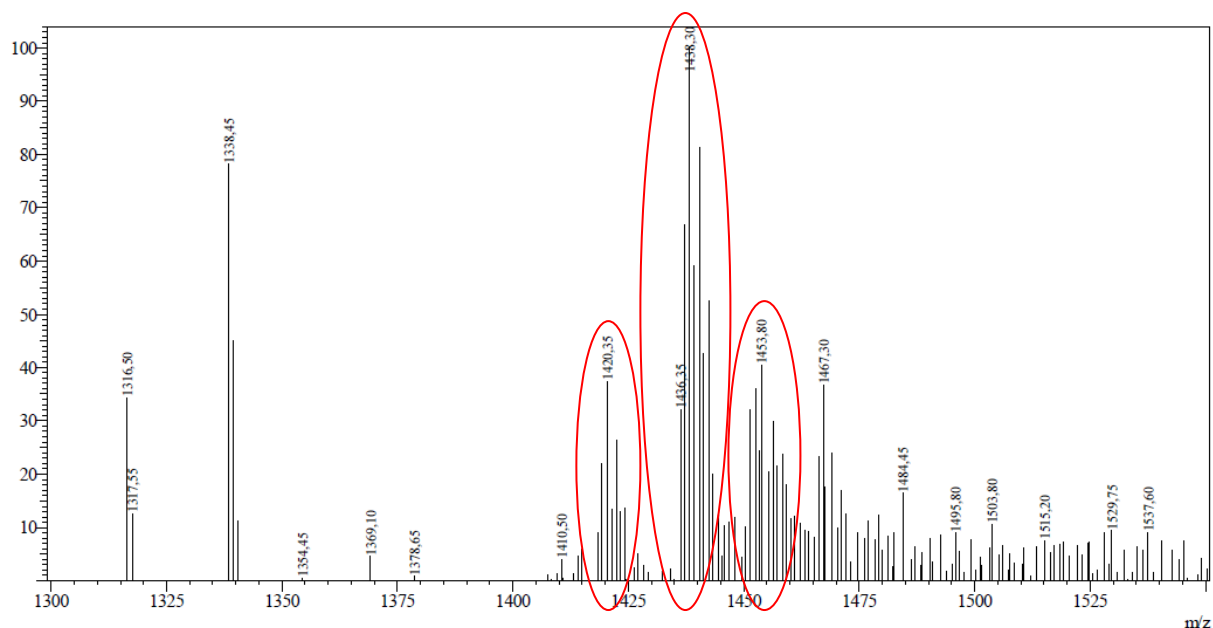


Figure II-18 : Spectre de masse de la β -CDNpyr₂ (II-13) dans l'eau (0,625 mmol/L) (en haut) et du mélange 1 : 1 entre la β -CDNpyr₂ (II-13) et Pd(OAc)₂ dans l'eau (0,625 mmol/L) (en bas)

Ces massifs procèdent une distribution isotopique proche de celle du palladium et leurs masses sont de l'ordre de celle d'une cyclodextrine. La β -CDNpyr₂ (II-13) et l'acétate de palladium forment donc un complexe.

II.2.2.3. Etude de l'activité catalytique sur la réaction de Suzuki

Dans un premier temps, seul la β -CDNpyr₂ (II-13) a été testé dans la réaction modèle de Suzuki. La réaction entre la 4-bromoacétophénone et l'acide phénylboronique a donc été conduite dans les conditions optimisées décrites dans le chapitre I (méthode A et méthode B) (figure II-19).

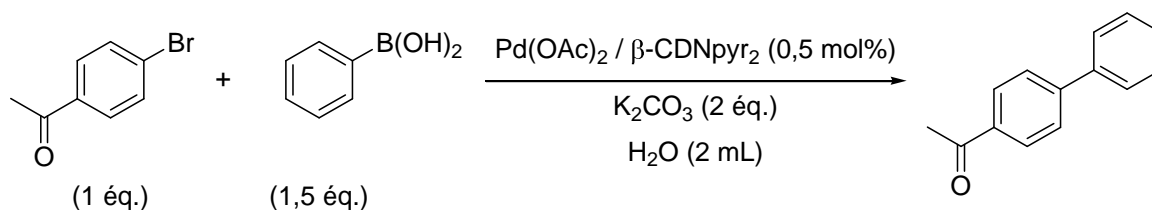


Figure II-19 : Réaction de type Suzuki témoin en présence de β -CDNpyr₂ (II-13)

Les rendements obtenus sont de 8 % pour la méthode A (1h à 100 °C) et de 11 % pour la méthode B (24h à 25 °C). Ces résultats sont moins bons que ceux obtenus dans les mêmes conditions d'une part avec la β -CD native (99% vs 8 % pour la méthode A et 99 % vs 11 %

pour la méthode B) et d'autre part sans cyclodextrine (58 % vs 8 % pour la méthode A et 59 % vs 11 % pour la méthode B) (**tableau II-1**).

Tableau II-1 : Récapitulatif des résultats obtenus pour la réaction de Suzuki modèle entre la 4-bromoacétophénone et l'acide phénylboronique en présence ou non de cyclodextrines

entrée	CD	méthode	Rendement / %
1	-	A	58
2	-	B	59
3	β -CD	A	99
4	β -CD	B	99
5	β -CDNpyr ₂	A	8
6	β -CDNpyr ₂	B	11

Alors que la β -CD native a un effet positif sur le rendement de la réaction de Suzuki pour les deux méthodes utilisées, la β -CDNpyr₂ (**II-13**) semble inhiber cette réaction dans les mêmes conditions.

Une quantité plus importante de catalyseur (palladium + cyclodextrine) n'a pas permis d'améliorer significativement les rendements de la réaction de type Suzuki dans les conditions de la méthode A et B. En effet, l'utilisation de 5 mol% de β -CDNpyr₂ (**II-13**) et d'acétate de palladium II a conduit à la formation du composé biphenyle avec des rendements de 12 % et 15 % pour les méthodes A (1h à 100 °C) et B (24h à 25 °C) respectivement.

Le composé (**II-13**) est donc non seulement inefficace pour la réaction de type Suzuki dans nos conditions mais semble également inhiber cette réaction quelque soit la quantité de catalyseur utilisée. Les complexes formés entre celui-ci et l'acétate de palladium II dans l'eau ne semblent pas permettre la mise en contact du métal avec les différents substrats de la réaction. Une étude par RMN pourrait être menée sur le mélange entre la β -CDNpyr₂ et le Pd(OAc)₂ dans D₂O afin d'étudier la manière dont le palladium est complexé.

En perspectives, la β -CDNHpyr (**II-11**) et la β -CDNMepyr (**II-12**) restent à être testées dans un premier temps dans la réaction de type Suzuki modèle. La présence d'une seule pyridine (donc deux atomes d'azote) pourrait permettre de rendre le palladium plus accessible pour la réaction catalytique et donc permettre d'obtenir de meilleurs rendements que sans cyclodextrine. La formation de complexes dans l'eau entre la β -CDNHpyr (**II-11**) et la β -CDNMepyr (**II-12**) d'une part et l'acétate de palladium II d'autre part devrait permettre la stabilisation du métal dans la phase aqueuse et donc le recyclage de celui-ci.

Conclusion générale

Les travaux qui ont été réalisés au cours de cette thèse se sont déroulés en deux parties :

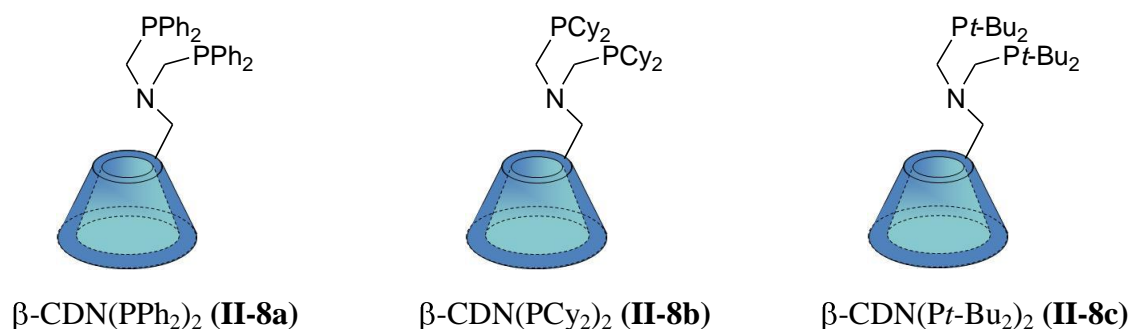
- L'utilisation de la β -cyclodextrine native dans la réaction de Suzuki dans l'eau et sans ligand ;
- La synthèse de ligands dérivés de β -cyclodextrine et leur utilisation dans la réaction de Suzuki dans l'eau.

Pour ce qui est de l'utilisation de la β -cyclodextrine native, les études d'interactions supramoléculaires, par RNM ^1H , entre la β -cyclodextrine native et les différents composés intervenant dans le couplage de type Suzuki, laissent penser que la β -cyclodextrine native peut jouer le rôle d'agent de transfert de phase pour la réaction de Suzuki dans l'eau. En effet, la formation de complexe d'inclusion entre la β -cyclodextrine et différents substrats de cette réaction peut laisser envisager que ce même complexe pourrait exister au cours de la réaction. L'absence de complexe d'inclusion fort entre la β -CD et la molécule cible permet de supposer que l'extraction de celle-ci sera aisée en fin de réaction.

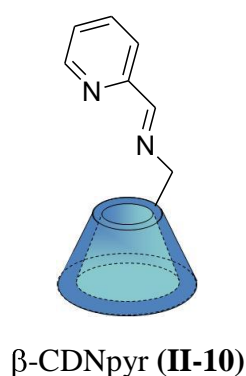
L'étude méthodologique qui a ensuite été réalisée sur la réaction de type Suzuki dans l'eau et sans ligand a révélé que la β -cyclodextrine permet d'augmenter la vitesse et le rendement global de cette réaction. Deux méthodes optimisées pour cette réaction ont été déterminées. Ces deux méthodes ont permis de synthétiser une large gamme de composés biaryles de différentes natures, avec à chaque fois un rendement meilleur dans le cas de l'utilisation de la β -cyclodextrine native.

Cependant, l'utilisation de la β -cyclodextrine native ne permet pas le recyclage du catalyseur. L'utilisation de ligands d'origine cyclodextrine devrait permettre le recyclage de la phase aqueuse. Plusieurs ligands d'origine β -cyclodextrine ont ainsi été synthétisés.

De la première famille de ligands envisagée, seule la β -CDN(PPh_2)₂ (**II-8a**) a été obtenue avec une pureté convenable (moins de 10 % d'oxyde de phosphine), les composés β -CDN(PCy_2)₂ (**II-8b**) et β -CDN(Pt-Bu_2)₂ (**II-8c**) étant beaucoup trop oxydés pour être purifiés. Cependant, ce ligand s'est révélé non-hydrosoluble et a donné des résultats non reproductibles pour la réaction de Suzuki dans l'eau.

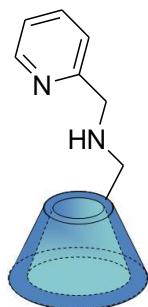


Une deuxième famille de ligands d'origine β -cyclodextrine a alors été synthétisée. Des dérivés imino- ou amino-pyridine ont été greffés sur la β -cyclodextrine. Le dérivé β -CDNpyr (**II-10**) n'a pas pu être purifié en raison de l'instabilité du groupement imine.

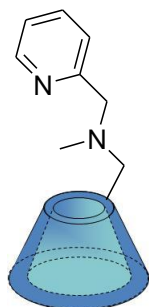


Les composés β -CDNHPyr (**II-11**), β -CDNMepyr (**II-12**) et β -CDNpyr₂ (**II-13**) ont quand à eux été synthétisés et semblent tous les trois former un complexe avec l'acétate de palladium (II) d'après l'étude par spectroscopie de masse réalisée. Dans un premier temps seul le composé (**II-13**) a été testé dans la réaction modèle de type Suzuki dans l'eau et celui-ci semble inhiber cette réaction. Ce résultat négatif pourrait provenir de l'encombrement du

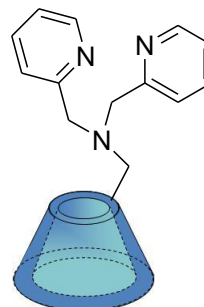
ligand et donc de la mauvaise mise en contact entre le métal et les différents substrats de la réaction.



β -CDNHpyr (**II-11**)



β -CDNMepyr (**II-12**)



β -CDNpyr₂ (**II-13**)

En perspectives, la modification du composé β -CDN(PPh₂)₂ (**II-8a**), en vue de le rendre hydrosoluble, pourra être envisagée par l'introduction sur les noyaux aromatiques de groupements tels que les sulfonates ou les carboxylates qui devraient permettre une meilleure hydrophilie.

Les composés β -CDNHpyr (**II-11**) et β -CDNMepyr (**II-12**) pourront être testés dans la réaction de type Suzuki modèle. Etant moins encombrés que le dérivé β -CDNpyr₂ (**II-13**), ils devraient permettre une meilleure meilleur accessibilité du palladium.

Partie expérimentale

Chapitre - I - Matériels et méthodes

I.1. Produits chimiques et solvants

La majorité des réactifs et des solvants proviennent de chez Acros Organics (division de Fischer Bioblock Scientific), Sigma-Aldrich, Strem et SDS Carlo-Erba et ont été utilisés sans traitements spécifiques. La β -cyclodextrine naturelle provient de chez Roquette frères SA.

L'eau utilisée lors des synthèses organiques est obtenue par distillation. L'eau utilisée pour les analyses est de l'eau Ultra Pure 18,2 M Ω purifiée sur un système VEOLIA Elga Purelab Flex.

Les cyclodextrines naturelles ou modifiées sont généralement lyophilisées avant réaction. Les solvants anhydres sont préparés selon les méthodes appropriées.

I.1. Lyophilisation

La majorité des réactions utilisant des cyclodextrines nécessite une étape préalable de lyophilisation. Pour cela, le dérivé de cyclodextrine est dissous dans quelques millilitres d'eau distillée puis congelé dans de l'azote liquide avant d'être mis sur un lyophilisateur Cryotec Cosmos-80 équipé d'une pompe Edwards RV12.

I.2. Chromatographie

I.2.1. Chromatographie sur Couche Mince (CCM)

La Chromatographie sur Couche Mince (CCM) de gel de silice est réalisée sur des plaques d'aluminium (Merck Kieselgel 60F₂₅₄, épaisseur de silice : 0,2 mm). Les composés sont révélés sous lumière UV ($\lambda = 254$ nm) puis par immersion de la plaque dans une solution de vanilline dans l'éthanol, séchage puis chauffage jusqu'à apparition de tâches persistantes.

I.2.2. Chromatographie flash

Les séparations chromatographiques flash sont effectuées par chromatographie phase liquide sur des colonnes en verre remplies de gel de silice (SDS, granulométrie : 40-63 μm).

Les purifications sur résine sont effectuées avec une résine échangeuse d'anions AG[®]MP-50 (Biorad, U.S.A).

I.2.3. Chromatographie Liquide (LC)

L'analyse de certains composés a été conduite par chromatographie liquide haute performance (HPLC) en utilisant un appareil Shimadzu équipé d'un détecteur à barrettes de diodes (SDP-M20A, Shimadzu), d'un ELSD-LTII (Shimadzu) et d'un spectromètre de masse (LCMS-2020, Shimadzu). Les absorbances ont été enregistrées entre 190 et 800 nm. Les échantillons (5 μl) ont été injectés sur une colonne Prevail C18 (GRACE). L'élution a été réalisée à un débit de 0,6 mL/min en utilisant un gradient d'eau (A) et de méthanol (B) avec la programmation suivante (A/B) : 50:50 (t = 0 min), 0:100 (t = 15 min) et 0:100 (t = 30 min). L'acquisition et le traitement des données ont été réalisés par le logiciel Labsolutions (Shimadzu).

I.2.4. Chromatographie Phase Gazeuse (GC)

Les analyses de chromatographie en phase gazeuse ont été effectuées sur un chromatographe HP 6890 Series à ionisation de flamme équipé d'une colonne capillaire HP5 (copolymère de diphényle (5%) et de diméthylsiloxane (95%) - 15 m x 0,53 mm ; épaisseur du film : 1,5 μm) et couplé un intégrateur MERCK HITACHI D-7500. Les échantillons (5 μl) ont été injectés selon les conditions suivantes :

- température de l'injecteur = température du détecteur = 250°C
- gaz vecteur = azote
- méthode : 1^{er} pallier = 50°C pendant 1 min
 gradient de température = 20°C/min
 2^{ème} pallier = 230°C pendant 5 min

I.3. Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) du proton et du carbone 13 ont été enregistrés soit respectivement à 400,17 MHz et 100,63 MHz sur un spectromètre Bruker UltraShield 400 MHz/54 mm Ultra long hold (UTC, Compiègne) soit à 400,13 MHz et 100,62 MHz sur un spectromètre Bruker UltraShield 400 MHz/54 mm Ultra long hold (Clariant, Trosly-Breuil) soit respectivement à 300,16 MHz et à 75 MHz sur un spectromètre Bruker DPX-300 (Plate Forme Analytique, Amiens). Les spectres RMN du phosphore 31 ont été enregistrés à 161,97 MHz sur un spectromètre Bruker UltraShield 400 MHz/54 mm Ultra long hold (Clariant, Trosly-Breuil). Les expériences de complexation entre cyclodextrine et substrat ^1H et 2D T-ROESY (ROESY : Rotating frame Overhauser Effect Spectroscopy) ont été réalisées à 600,17 MHz sur un spectromètre Bruker 600 MHz (Plate Forme Analytique, Amiens).

Les solvants deutérés proviennent de chez SDS Carlo-Erba.

Les déplacements chimiques (δ) sont notés en ppm et basés sur le signal du tétraméthylsilane (TMS) comme étalon interne. Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz. Les abréviations suivantes ont été utilisées pour décrire les signaux observés :

s : singulet	t : triplet
d : doublet	q : quadruplet
dd : doublet de doublet	sl : singulet large
dt : doublet de triplet	m : massif complexe
tt : triplet de triplet	H_{arom} : proton aromatique
dq : doublet de quadruplet	C_{arom} : carbone aromatique quaternaire
quint : quintuplet	CH_{arom} : carbone aromatique tertiaire

I.4. Spectrométrie de Masse (MS)

Les produits à analyser sont dissous ($0,01 \text{ mg}\cdot\text{mL}^{-1}$) dans de l'eau ultra pure ou du méthanol. La solution est filtrée sur filtre micropore. Les analyses de spectrométrie de masse ont été réalisées sur un spectromètre LCMS-2020 (Shimadzu) équipé d'une source electrospray (ESCI). Les spectres de masse ont été enregistrés sur un dans les modes d'ionisation positif et

négatif avec des tensions de capillaire et des tensions de cône optimisées avec le tune automatique. Le balayage en masse a été effectué en utilisant une gamme de 100-2000 Da. La température du gaz de désolvatation a été fixée à 250 °C. L'azote a été utilisé comme gaz de désolvatation et de nébulisation à des débits de 15 et 1,5 L/min, respectivement. L'acquisition et le traitement des données ont été réalisés par le logiciel Labsolutions (Shimadzu).

I.5. Point de fusion

Les points de fusion (p.f.) ont été réalisés sur un banc chauffant de KOFLER. Les substances d'étalonnages proviennent de chez MERCK Eurolab.

I.6. Spectrométrie Photoélectronique de rayons X (XPS)

Les analyses de spectrométrie photoélectronique de rayons X (XPS) ont été réalisées par l'intermédiaire du docteur Aziz Fihri (KAUST, Arabie Saoudite) sur un spectromètre Axis Ultra DLD (Kratos) équipé d'une source monochromatique Al K α -X-ray ($h\nu = 1486,6$ eV) opérant à 150 W, d'une pile de plaques multicanaux et d'un détecteur à ligne de délai (DLD). Les données ont été analysées avec des bases de données commerciales (CasaXPS).

I.7. Titration de calorimétrie isotherme (ITC)

Les expériences de titration par calorimétrie isotherme ont été effectuées avec un calorimètre ITC₂₀₀ (MicroCal Inc., USA). 16 injections (de 0,5 à 2 μ L) de la solution titrante (11,1 à 38,3 mM) sont effectuées dans la solution titrée (200 μ L, 0,38 à 2,83 mM) à 25 °C. L'analyse des données est effectuée par le logiciel Origin 7.

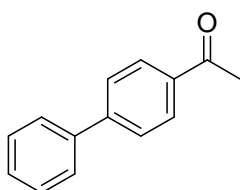
Chapitre - II - Synthèses

II.1. Procédure générale pour la réaction de type Suzuki

0,0125 mmol (0,5 mol%) de Pd et 0,0125 mmol (0,5 mol%) de CD (lorsque cela est nécessaire) sont dissous dans 20 mL d'eau distillée et dégazée.

Dans un schlenk de 10 mL, 0,25 mmol (1 éq.) de bromoaryle, 0,375 mmol (1,5 éq.) d'acide phénylboronique et 0,5 mmol (2 éq.) de base sont mis en suspension dans 2 mL de la solution de Pd/CD préalablement préparée. Le mélange est mis sous azote et placé dans un bain préchauffé. Le milieu réactionnel est maintenue sous agitation (1200 tours/min) pendant le temps spécifié et à la température spécifiée. Le produit de couplage est ensuite extrait à l'acétate d'éthyle (3x5 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄, filtrée puis évaporée sous pression réduite. Le produit brut est alors analysé par GC ou purifié sur colonne de silice.

4-acétylbiphényle (I-1)



Caractéristiques du produit :

Référence : V. Percec, G.M. Golding, J. Smidrkal, O. Weichold, *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 3447.

Formule brute : C₁₄H₁₂O, MM = 196,24 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

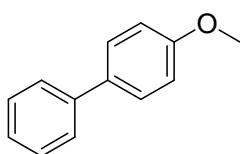
p.f.: 121-123°C

CCM : R_f = 0,18 (cyclohexane / acétate d'éthyle 95:5) - UV

RMN ^1H : (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 8,04 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 7,69 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 7,63 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 7,48 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 7,41 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H, H_{arom}), 2,64 (s, 3H, CH_3).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$: (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 197,7 (1C, CH_3CO), 145,7 (1C, C_{arom}), 139,8 (1C, C_{arom}), 135,8 (1C, C_{arom}), 128,9 (2C, CH_{arom}), 128,8 (2C, CH_{arom}), 128,2 (1C, CH_{arom}), 127,2 (2C, CH_{arom}), 127,1 (2C, CH_{arom}), 26,6 (1C, CH_3).

4-méthoxybiphényle (I-2)



Caractéristiques du produit :

Référence : E. Shirakawa, Y. Hayashi, K.I. Itoh, R. Watabe, N. Uchiyama, W. Konagaya, S. Masui, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51, 218.

Formule brute : $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{O}$, MM = 184,23 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

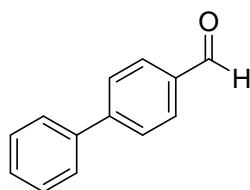
Aspect : solide blanc

p.f.: 87-89°C

CCM : $R_f = 0,31$ (cyclohexane / acétate d'éthyle 95:5) - UV

RMN ^1H : (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7,58-7,52 (m, 4H, H_{arom}), 7,43 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 7,31 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H, H_{arom}), 6,99 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 3,86 (s, 3H, CH_3).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$: (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 159,1 (1C, C_{arom}), 140,8 (1C, C_{arom}), 133,7 (1C, C_{arom}), 128,7 (2C, CH_{arom}), 128,1 (2C, CH_{arom}), 126,7 (1C, CH_{arom}), 126,6 (2C, CH_{arom}), 114,2 (2C, CH_{arom}), 55,3 (1C, CH_3).

4-biphénylcarboxaldéhyde (I-3)**Caractéristiques du produit :**

Référence : P. Dutta, A. Sarkar, *Adv. Synth. Catal.*, **2011**, 353, 2814.

Formule brute : C₁₃H₁₀O, MM = 182,22 g.mol⁻¹

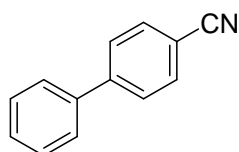
Aspect : solide blanc

p.f.: 58-60°C

CCM : R_f = 0,24 (cyclohexane / acétate d'éthyle 95:5) - UV

RMN ¹H : (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 9,97 (s, 1H, CHO), 7,93 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_{arom}), 7,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, H_{arom}), 7,63 (d, *J* = 6,8 Hz, 2H, H_{arom}), 7,48 (dd, *J* = 7,2 Hz and 6,8 Hz, 2H, H_{arom}), 7,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, H_{arom}).

RMN ¹³C{¹H} : (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) 192,6 (1C, CO), 147,5 (1C, C_{arom}), 140,0 (1C, C_{arom}), 135,5 (1C, C_{arom}), 130,5 (2C, CH_{arom}), 129,3 (2C, CH_{arom}), 128,7 (1C, CH_{arom}), 127,9 (2C, CH_{arom}), 127,6 (2C, CH_{arom}).

4-cyanobiphényle (I-4)**Caractéristiques du produit :**

Référence : V. Percec, G.M. Golding, J. Smidrkal, O. Weichold, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 3447.

Formule brute : C₁₃H₉N, MM = 179,22 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

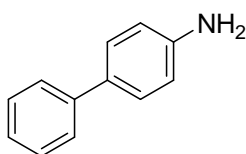
p.f.: 86-88°C

CCM : R_f = 0,24 (cyclohexane / acétate d'éthyle 95:5) - UV

RMN ^1H : (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7,73 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 7,69 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 7,59 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 7,49 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 7,43 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H, H_{arom}).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$: (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 145,6 (1C, C_{arom}), 139,1 (1C, C_{arom}), 132,6 (2C, CH_{arom}), 129,1 (2C, CH_{arom}), 128,6 (1C, CH_{arom}), 127,7 (2C, CH_{arom}), 127,2 (2C, CH_{arom}), 118,9 (1C, C_{arom}), 110,9 (1C, CN).

4-biphénylamine (I-5)



Caractéristiques du produit :

Référence : Y.M.A. Yamada, S.M. Sarkar, Y. Uozumi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 3190.

Formule brute : $\text{C}_{12}\text{H}_{11}\text{N}$, MM = 169,22 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide jaune

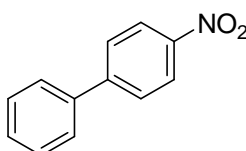
p.f.: 51-53°C

CCM : $R_f = 0,38$ (cyclohexane / dichlorométhane / triéthylamine 5:4:1) - UV

RMN ^1H : (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 7,56 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 7,46-7,39 (m, 4H, H_{arom}), 7,29 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H, H_{arom}), 6,77 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 3,73 (sl, 2H, NH_2).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$: (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 145,9 (1C, C_{arom}), 141,2 (1C, C_{arom}), 131,6 (1C, C_{arom}), 128,7 (2C, CH_{arom}), 128,1 (2C, CH_{arom}), 126,4 (2C, CH_{arom}), 126,3 (1C, CH_{arom}), 115,4 (2C, CH_{arom}).

4-nitrobiphényle (I-6)



Caractéristiques du produit :

Référence : R. Ghosh, N. N. Adarsh, A. Sarkar, *J. Org. Chem.*, **2010**, 75, 5320-5322.

Formule brute : $\text{C}_{11}\text{H}_9\text{N}$, MM = 199,21 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide jaune

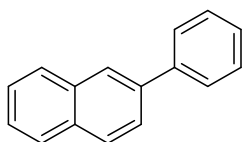
p.f.: 113-115°C

CCM : $R_f = 0,18$ (cyclohexane / acétate d'éthyle 98:2) - UV

RMN ^1H : (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 8,31 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 7,75 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 7,65 (d, $J = 7,4 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 7,55-7,46 (m, 3H, H_{arom}).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$: (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 147,6 (1C, C_{arom}), 147,0 (1C, C_{arom}), 138,7 (1C, C_{arom}), 129,1 (2C, CH_{arom}), 128,9 (2C, CH_{arom}), 127,7 (2C, CH_{arom}), 127,4 (1C, CH_{arom}), 124,1 (2C, CH_{arom}).

2-phénylnaphthalène (I-7)



Caractéristiques du produit :

Référence : E. Shirakawa, Y. Hayashi, K.I. Itoh, R. Watabe, N. Uchiyama, W. Konagaya, S. Masui, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 218.

Formule brute : $\text{C}_{16}\text{H}_{12}$, $\text{MM} = 204,27 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : solide blanc

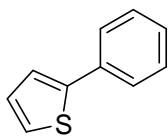
p.f.: 96-98°C

CCM : $R_f = 0,58$ (cyclohexane / dichlorométhane 95:5) - UV

RMN ^1H : (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 8,05 (s, 1H, H_{arom}), 7,94-7,86 (m, 3H, H_{arom}), 7,77-7,72 (m, 3H, H_{arom}), 7,54-7,47 (m, 4H, H_{arom}), 7,39 (t, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 1H, H_{arom}).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$: (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 141,1 (1C, C_{arom}), 138,5 (1C, C_{arom}), 133,6 (1C, C_{arom}), 132,6 (1C, C_{arom}), 128,8 (2C, CH_{arom}), 128,4 (1C, CH_{arom}), 128,2 (1C, CH_{arom}), 127,6 (1C, CH_{arom}), 127,4 (2C, CH_{arom}), 127,3 (1C, CH_{arom}), 126,3 (1C, CH_{arom}), 125,9 (1C, CH_{arom}), 125,8 (1C, CH_{arom}), 125,6 (1C, CH_{arom}).

2-phénylthiophène (I-8)



Caractéristiques du produit :

Référence : B. Basu, K. Biswas, S. Kundu, S. Ghosh, *Green. Chem.*, **2010**, *12*, 1734-1738.

Formule brute : C₁₀H₈S, MM = 160,24 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

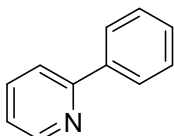
p.f.: 34-36 °C

CCM : R_f = 0,22 (cyclohexane / acétate d'éthyle 95:5) - UV

RMN ¹H : (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7,46 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H, H_{arom}), 7,39-7,31 (m, 5H, H_{arom}), 7,25 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, H_{arom}).

RMN ¹³C{¹H} : (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) 138,9 (1C, C_{arom}), 134,2 (1C, C_{arom}), 129,7 (2C, CH_{arom}), 128,1 (1C, CH_{arom}), 127,4 (1C, CH_{arom}), 126,9 (1C, CH_{arom}), 126,3 (2C, CH_{arom}), 125,4 (1C, CH_{arom}).

2-phénylpyridine (I-9)



Caractéristiques du produit :

Référence : R. Ghosh, N. N. Adarsh, A. Sarkar, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 5320-5322.

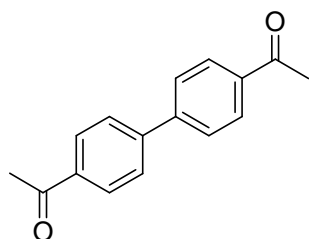
Formule brute : C₁₂H₁₁N, MM = 155,20 g.mol⁻¹

Aspect : liquide jaune

CCM : R_f = 0,25 (cyclohexane / acétate d'éthyle 95:5) - UV

RMN ¹H : (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 8,65 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H, H_{arom}), 7,95 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, H_{arom}), 7,73-7,66 (m, 2H, H_{arom}), 7,45-7,34 (m, 3H, H_{arom}), 7,20-7,17 (m, 1H, H_{arom}).

RMN ¹³C{¹H} : (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) 156,8 (1C, C_{arom}), 148,5 (1C, CH_{arom}), 138,3 (1C, CH_{arom}), 129,7 (1C, C_{arom}), 129,1 (2C, CH_{arom}), 127,5 (2C, CH_{arom}), 127,3 (1C, CH_{arom}), 122,6 (1C, CH_{arom}), 121,4 (1C, CH_{arom}).

4,4'-diacétylbiphényle (I-10)**Caractéristiques du produit :**

Référence : A. N. Marziale, D. Jantke, S.H. Faul, T. Reiner, E. Herdtweck, J. Eppinger, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 169.

Formule brute : C₁₆H₁₄O₂, MM = 238,28 g.mol⁻¹

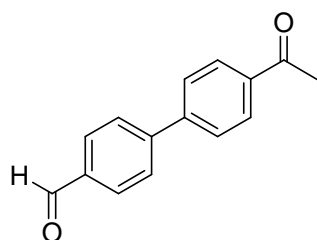
Aspect : solide blanc

p.f.: 192-194°C

CCM : R_f = 0,40 (cyclohexane / acétate d'éthyle 70:30) - UV

RMN ¹H : (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 8,04 (d, J = 8,4 Hz, 4H, H_{arom}), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 4H, H_{arom}), 2,63 (s, 6H, CH₃).

RMN ¹³C{¹H} : (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) 197,5 (2C, CH₃C=O), 144,2 (2C, C_{arom}), 136,5 (2C, C_{arom}), 128,9 (4C, CH_{arom}), 127,4 (4C, CH_{arom}), 26,6 (2C, CH₃).

4,4'-acétylbiphénylcarboxaldéhyde (I-11)**Caractéristiques du produit :**

Référence : A. N. Marziale, D. Jantke, S.H. Faul, T. Reiner, E. Herdtweck, J. Eppinger, *Green Chem.*, **2011**, *13*, 169.

Formule brute : C₁₅H₁₂O₂, MM = 224,25 g.mol⁻¹

Aspect : solide blanc

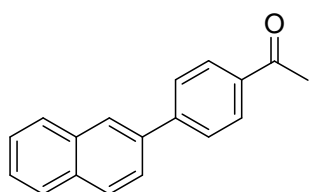
p.f.: 99-101°C

CCM : R_f = 0,18 (cyclohexane / acétate d'éthyle 90:10) - UV

RMN ^1H : (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 10,06 (s, 1H, CHO), 8,05 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 7,97 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 7,78 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 7,72 (d, $J = 7,6 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 2,64 (s, 3H, CH_3).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$: (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 197,5 (1C, CH_3CO), 191,7 (1C, CHO), 145,6 (1C, C_{arom}), 144,1 (1C, C_{arom}), 136,7 (1C, C_{arom}), 135,8 (1C, C_{arom}), 130,3 (2C, CH_{arom}), 129,0 (2C, CH_{arom}), 127,8 (2C, CH_{arom}), 127,5 (2C, CH_{arom}), 26,7 (1C, CH_3).

2-(4-acétylphényl)naphthalène (I-12)



Caractéristiques du produit :

Référence : E. Shirakawa, Y. Hayashi, K.I. Itoh, R. Watabe, N. Uchiyama, W. Konagaya, S. Masui, T. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 218.

Formule brute : $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{O}$, MM = 246,30 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Aspect : solide blanc

p.f.: 132-134 °C

CCM : $R_f = 0,19$ (cyclohexane / acétate d'éthyle 90:10) - UV

RMN ^1H : (CDCl_3 , 400 MHz) δ (ppm) 8,01 (s, 1H, H_{arom}), 7,99 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 7,85-7,79 (m, 3H, H_{arom}), 7,73 (d, $J = 8,4 \text{ Hz}$, 2H, H_{arom}), 7,68 (d, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 1H, H_{arom}), 7,45 (m, 2H, H_{arom}), 2,58 (s, 3H, CH_3).

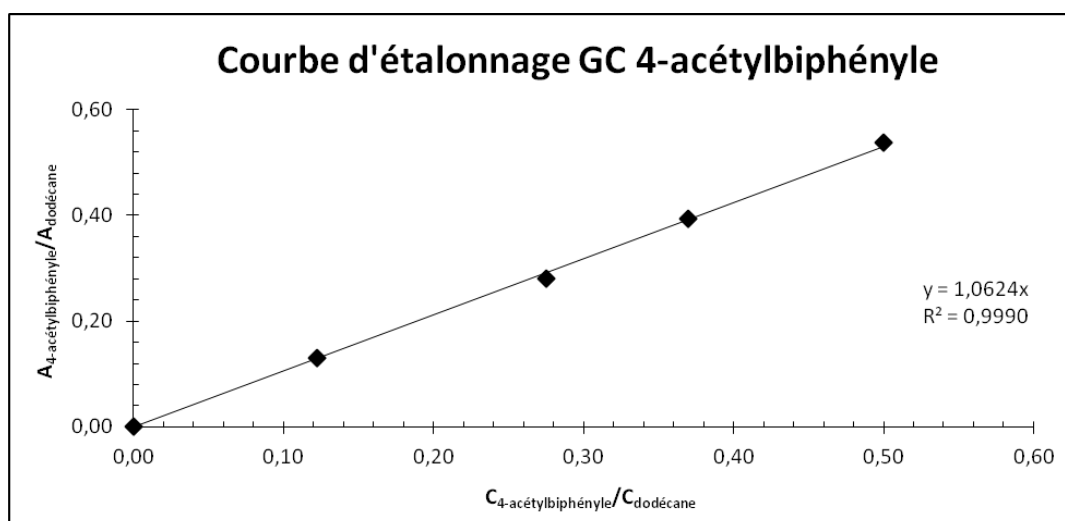
RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$: (CDCl_3 , 100 MHz) δ (ppm) 197,7 (1C, CH_3CO), 145,6 (1C, C_{arom}), 137,1 (1C, C_{arom}), 135,9 (1C, C_{arom}), 133,5 (1C, C_{arom}), 133,0 (1C, C_{arom}), 129,0 (2C, CH_{arom}), 128,7 (1C, CH_{arom}), 128,3 (1C, CH_{arom}), 127,7 (1C, CH_{arom}), 127,4 (2C, CH_{arom}), 126,5 (1C, CH_{arom}), 126,4 (1C, CH_{arom}), 126,3 (1C, CH_{arom}), 125,1 (1C, CH_{arom}), 26,7 (1C, CH_3).

II.2. Courbe d'étalonnage GC pour le 4-acétylbiphényle (I-1)

Une solution (E) de dodécane à 1 μ L/mL dans l'acétate d'éthyle est préparée dans une fiole jaugée de 100 mL.

Quatre solutions de concentration connue en 4-acétylbiphényle dans la solution (E) sont ensuite préparées dans des fioles jaugées de 20 mL et 5 μ L de chacune de ces solutions sont injectées en GC.

On trace enfin la courbe du rapport de l'aire du pic correspondant au 4-acétylbiphényle sur l'aire du pic correspondant au dodécane en fonction du rapport de la concentration en 4-acétylbiphényle sur la concentration en dodécane ($A_{4\text{-acétylbiphényle}}/A_{\text{dodécane}} = f([4\text{-acétylbiphényle}]/[\text{dodécane}])$).



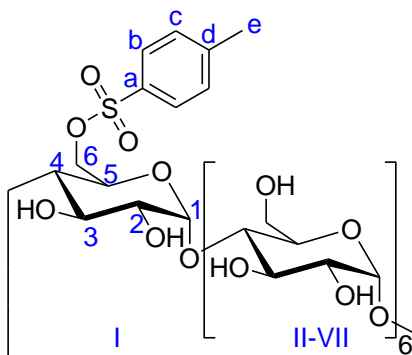
II.3. Utilisation de la courbe d'étalonnage GC pour le 4-acétylbiphényle (I-1)

A la fin de la réaction de type Suzuki (voir procédure générale), après évaporation de la phase organique, 10 mL d'acétate d'éthyle et 100 μ L de dodécane sont introduits dans le ballon contenant le produit de couplage. 1 mL de cette solution est prélevé et introduit dans une fiole jaugée de 10 mL complétée ensuite par de l'acétate d'éthyle jusqu'au trait de jauge. 5 μ L de cette solution fille sont injectés en GC selon les conditions décrites pour réaliser la courbe d'étalonnage.

Le chromatogramme donne les aires en dodécane et en 4-acétylbiphényle du rapport desquelles la concentration en 4-acétylbiphényle est déduite.

II.4. Synthèse des ligands

6^I-(O-*p*-toluènesulfonyl)-cyclomaltoheptaose (ou β-CDOTs) (II-2)



Dans un ballon de 2 L, 10,0 g (8,8 mmol; 1 éq.) de β-CD native (**II-1**) sont mis en suspension dans 450 mL d'eau sous agitation. Une solution aqueuse de CuSO₄ (6,6 g ; 26,4 mmol ; 3 éq. dans 450 mL d'eau) est ensuite ajoutée. Le pH de la solution est ensuite amené à 11-12 par ajout de 110 mL de soude 2M (la β-CD se solubilise). Le milieu réactionnel est laissé sous agitation 10 minutes. 13,2 g (70 mmol ; 8 éq.) de chlorure de *p*-toluènesulfonyl, dissous dans 88 mL d'acétonitrile, sont additionnés goutte à goutte pendant 30 minutes. On laisse sous agitation à température ambiante pendant 4h. Puis le milieu est acidifié avec 44 mL d'acide chlorhydrique 1M. Le précipité obtenu est filtré, lavé et le filtrat est stocké au réfrigérateur pendant 3 jours. Le précipité obtenu est filtré, lavé à l'acétone et séché 24h à l'étuve. On obtient 3,65 g du composé (**II-2**), sous forme d'une poudre blanche.

Caractéristiques du produit :

Formule brute : C₄₉H₇₆O₃₇S, MM = 1288 g.mol⁻¹

Rendement : 3,65 g (2,8 mmol, 32%)

Aspect : solide blanc

CCM : R_f = 0,4 (NH₄OH 6%/EtOH/BuOH 5:5:4 (v/v/v)) – UV, vanilline

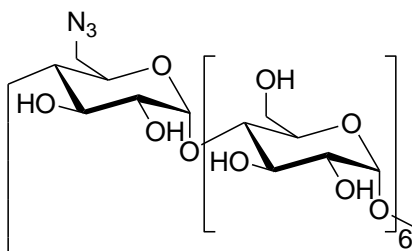
p.f.: 196°C

ESI-MS⁺: m/z pour C₄₉H₇₆O₃₇SNa [M+Na]⁺: calculé à 1311,4, mesuré à 1311,3

RMN ¹H : (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 7,87 (d, *J* = 6 Hz, 2H, H_b), 7,45 (d, *J* = 6 Hz, 2H, H_c), 5,86-5,65 (m, 14H, O_{2CD}H, O_{3CD}H), 4,86-4,79 (m, 7H, H^{I-VII}_{1CD}), 4,54- 4,43 (m, 8H, H^I_{6OTs}, H^I_{6'OTs}, O_{6CD}H), 3,66-3,30 (m, 40H, H^{I-VII}_{2CD}, H^{I-VII}_{3CD}, H^{I-VII}_{4CD}, H^{I-VII}_{5CD}, H^{II-VII}_{6CD}), 2,43 (s, 3H, C_eH₃).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$: (DMSO-*d*6, 75 MHz) δ (ppm) 145,3 (1C, C_{arom}), 131,3 (1C, C_{arom}), 130,4 (2C, CH_{arom}), 128,1 (2C, CH_{arom}), 102,4 (7C, $\text{C}^{\text{I-VII}}_{1\text{CD}}$), 81,6 (7C, $\text{C}^{\text{I-VII}}_{4\text{CD}}$), 73,5-72,5 (21C, $\text{C}^{\text{I-VII}}_{2\text{CD}}$, $\text{C}^{\text{I-VII}}_{3\text{CD}}$, $\text{C}^{\text{I-VII}}_{5\text{CD}}$), 60,4 (7C, $\text{C}^{\text{I-VII}}_{6\text{CD}}$), 21,7 (1C, C_eH_3).

6^I-azido-6^I-désoxy-cyclomaltoheptaose (ou β -CDN₃) (II-3)



Dans un ballon de 250 mL, 3,4 g (2,7 mmol, 1 éq.) du composé (II-2) sont mis en suspension dans 100 mL d'eau distillé sous agitation. 18 mL (74 mmol, 27 éq.) d'une solution d'azoture de lithium à 20% (m/v) sont ensuite ajoutés. Le milieu réactionnel est maintenu à 90°C, sous agitation, pendant 4h puis 14h à température ambiante. La β -CDN₃ est ensuite récupérée par précipitation dans 200 mL d'acétone. Le solide ainsi obtenu est filtré, lavé à l'acétone (3x20 mL) puis séché à l'étuve. On obtient une fine poudre blanche.

Caractéristiques du produit :

Formule brute : $\text{C}_{42}\text{H}_{69}\text{N}_3\text{O}_{34}$, MM = 1159 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$

Rendement : 2,35 g (2,0 mmol, 74%)

Aspect : solide blanc

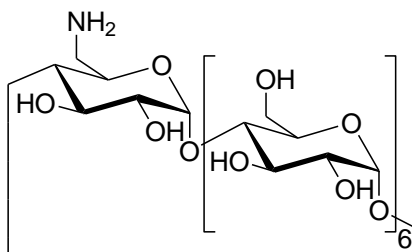
CCM : $R_f = 0,3$ (NH_4OH 6%/EtOH/BuOH 5:5:4 (v/v/v)) - vanilline

p.f.: 277°C

ESI-MS+: m/z pour $\text{C}_{42}\text{H}_{69}\text{N}_3\text{O}_{34}\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: calculé à 1182,4, mesuré à 1182,4

RMN ^1H : (DMSO-*d*6, 300 MHz) δ (ppm) 5,76-5,70 (m, 14H, $\text{O}_{2\text{CD}}\text{H}$, $\text{O}_{3\text{CD}}\text{H}$), 4,90-4,84 (m, 7H, $\text{H}^{\text{I-VII}}_{1\text{CD}}$), 4,54-4,47 (m, 6H, $\text{O}_{6\text{CD}}\text{H}$), 3,65-3,30 (m, 42H, $\text{H}^{\text{I-VII}}_{2\text{CD}}$, $\text{H}^{\text{I-VII}}_{3\text{CD}}$, $\text{H}^{\text{I-VII}}_{4\text{CD}}$, $\text{H}^{\text{I-VII}}_{5\text{CD}}$, $\text{H}^{\text{I-VII}}_{6\text{CD}}$).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$: (DMSO-*d*6, 75 MHz) δ (ppm) 102,4 (7C, $\text{C}^{\text{I-VII}}_{1\text{CD}}$), 82,0 (7C, $\text{C}^{\text{I-VII}}_{4\text{CD}}$), 73,5-72,5 (21C, $\text{C}^{\text{I-VII}}_{2\text{CD}}$, $\text{C}^{\text{I-VII}}_{3\text{CD}}$, $\text{C}^{\text{I-VII}}_{5\text{CD}}$), 60,4 (6C, $\text{C}^{\text{II-VII}}_{6\text{CD}}$), 31,2 (1C, $\text{C}^{\text{I}}_{6\text{CD}}$).

6^I-amino-6^I-désoxy-cyclomaltoheptaose (ou β-CDNH₂) (II-4)

Dans un ballon de 500 mL, 2,3 g (2,0 mmol, 1 éq.) du composé (II-3) sont dissous dans 60 mL de DMF sous agitation. On additionne ensuite 1,1 g (3,0 mmol, 2 éq.) de triphénylphosphine. Après 2h sous agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est refroidi à 0°C dans un bain de glace et 60 mL d'ammoniaque (solution à 20% (v/v)) sont lentement additionnés. La réaction est maintenue 16h sous agitation à température ambiante. L'ajout de 500 mL d'acétone fait précipiter la β-CDNH₂ qui est filtrée puis lavée à l'acétone (3x20 mL). Le composé (II-4) est repris dans un minimum d'eau et on ajuste le pH à 1 par ajout de quelques gouttes d'HCl (1M). Cette solution est passée sur une colonne de résine échangeuse d'anions AG[®]MP-50 (Biorad, U.S.A), préalablement régénérée par deux cycles de lavages successifs alternant eau distillée et HCl (1M). La β-CDNH₂ (II-4) est fortement retenue sur la colonne, tandis que les impuretés présentes sont éluées avec de l'eau. Le produit (II-4) est à son tour élué avec une solution d'ammoniaque à 10%. L'éluat basique est évaporé à sec sous vide (40°C), repris dans un minimum d'eau puis lyophilisé. On isole ainsi 1,32 g du composé (II-4), sous forme d'une poudre blanche.

Caractéristiques du produit :

Formule brute : C₄₂H₇₁NO₃₄, MM = 1133 g.mol⁻¹

Rendement : 1,32 g (1,2 mmol, 60%)

Aspect : solide blanc

CCM : R_f = 0,28 (NH₄OH 6%/EtOH/BuOH 5:5:4 (v/v/v)) - vanilline

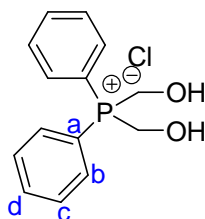
p.f.: 270°C

ESI-MS⁺: m/z pour C₄₂H₇₁NO₃₄Na [M+Na]⁺ : calculé à 1156,4, mesuré à 1156,4

RMN ¹H : (DMSO-*d*₆, 300 MHz) δ (ppm) 5,73 (m, 14H, O_{2CD}H, O_{3CD}H), 4,91-4,84 (m, 7H, H^{I-VII}_{1CD}), 4,47 (sl, 2H, NH₂), 3,65-3,56 (m, 33H, H^{I-VII}_{2CD}, H^{I-VII}_{3CD}, H^{I-VII}_{5CD}, H^{II-VII}_{6CD}), 3,37-3,31 (m, 7H, H^{I-VII}_{4CD}), 2,91 (s, 1H, H^I_{6CD}), 2,75 (s, 1H, H^I_{6CD}).

RMN ¹³C{¹H} : (DMSO-*d*₆, 75 MHz) δ (ppm) 102,4 (7C, C^{I-VII}_{1CD}), 81,9 (7C, C^{I-VII}_{4CD}), 73,5-72,5 (21C, C^{I-VII}_{2CD}, C^{I-VII}_{3CD}, C^{I-VII}_{5CD}), 60,4 (6C, C^{II-VII}_{6CD}), 40,2 (1C, C^I_{6CD}).

Chlorure de bis(hydroxyméthyl)diphénylphosphonium (II-5)



A l'intérieur d'un sac à gants sous atmosphère d'azote, 4,7 mL (27 mmol, 1 éq.) de diphénylphosphine sont introduits dans un schlenk équipé d'un barreau magnétique. Le schlenk est ensuite placé dans un bain de glace à 0 °C, puis 2 mL (54 mmol, 2 éq.) de formaldéhyde (solution à 37%) et 1 mL (32 mmol, 1,2 éq.) d'acide chlorhydrique (solution à 37%) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à température ambiante. Le liquide restant est ensuite évaporé sous vide et le solide obtenu est recristallisé dans 3 mL de MeOH à reflux. On obtient 3,97 g du composé (II-5) sous la forme de cristaux blancs.

Caractéristiques du produit :

Référence : J. Fawcett, P.A.T. Hoye, R.D.W. Kemmitt, D.J. Law, D.R. Russell, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.*, **1993**, 17, 2563-2568.

Formule brute : C₁₄H₁₆ClO₂P, MM = 282,7 g.mol⁻¹

Rendement : 3,97 g (14 mmol, 52%)

Aspect : cristaux blancs

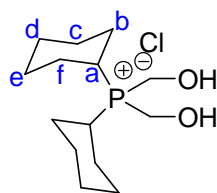
p.f.: 162°C

ESI-MS+: m/z pour C₁₄H₁₆O₂P [M-Cl]⁺ : calculé à 247,09, mesuré à 247,00

RMN ¹H : (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 7,94-7,89 (m, 4H, H_b), 7,87-7,82 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H, H_d), 7,74-7,69 (m, 4H, H_c), 6,84 (sl, 2H, OH), 5,16 (s, 4H, CH₂).

RMN ¹³C{¹H} : (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm) 134,7 (1C, C_d), 134,6 (1C, C_{d'}), 133,6 (2C, C_b), 133,5 (2C, C_{b'}), 129,9 (2C, C_c), 129,7 (2C, C_{c'}), 116,9 (1C, C_a), 116,1 (1C, C_{a'}), 53,3 (1C, CH₂), 52,8 (1C, CH₂).

RMN ³¹P{¹H} : (DMSO-*d*₆, 162 MHz) δ (ppm) 16,38.

Chlorure de bis(hydroxyméthyl)dicyclohexylphosphonium (II-6)

A l'intérieur d'un sac à gants sous atmosphère d'azote, 0,6 mL (2,7 mmol, 1 éq.) de dicyclohexylphosphine sont introduits dans un schlenk équipé d'un barreau magnétique. Le schlenk est ensuite placé dans un bain de glace à 0°C, puis 0,5 mL (5,4 mmol, 2 éq.) de formaldéhyde (solution à 37%) et 0,3 mL (3,2 mmol, 1,2 éq.) d'acide chlorhydrique (solution à 37%) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité pendant 15 minutes à température ambiante. Le liquide restant est ensuite évaporé sous vide et le solide obtenu est recristallisé dans 2 mL d'isopropanol à reflux. On obtient 0,355 g du composé **(II-6)** sous la forme de cristaux blancs.

Caractéristiques du produit :

Référence : J. Fawcett, P.A.T. Hoye, R.D.W. Kemmitt, D.J. Law, D.R. Russell, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.*, **1993**, 17, 2563-2568.

Formule brute : C₁₄H₂₈ClO₂P, MM = 294,8 g.mol⁻¹

Rendement : 0,355 g (1,2 mmol, 45%)

Aspect : cristaux blancs

p.f.: 172°C

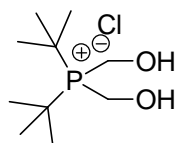
ESI-MS+: m/z pour C₁₄H₂₈O₂P [M-Cl]⁺ : calculé à 259,18, mesuré à 259,15

RMN ¹H : (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 6,43 (sl, 2H, OH), 5,16 (d, *J*_{H-P} = 5,2 Hz, 4H, CH₂), 2,56 (tt, *J* = 12,4 Hz, 2,8 Hz, 2H, H_a), 1,94-1.51 (m, 12H, H_b, H_d, H_f), 1,35-1,21 (m, 8H, H_c, H_e).

RMN ¹³C{¹H} : (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm) 49,3 (1C, CH₂), 48,8 (1C, CH₂), 27,1 (1C, C_d), 26,7 (1C, C_{d'}), 25,8 (2C, C_c), 25,7 (2C, C_e), 25,2 (2C, C_b), 25,2 (2C, C_f), 25,0 (2C, C_a).

RMN ³¹P{¹H} : (DMSO-*d*₆, 162 MHz) δ (ppm) 28,16.

Chlorure de bis(hydroxyméthyl)ditertiobutylphosphonium (II-7)



A l'intérieur d'un sac à gants sous atmosphère d'azote, 2,6 mL (2,7 mmol, 1 éq.) de ditertiobutylphosphine (solution à 10% (m/v) dans l'hexane) sont introduits dans un schlenk équipé d'un barreau magnétique. Le schlenk est ensuite placé dans un bain de glace à 0°C, puis 0,5 mL (5,4 mmol, 2 éq.) de formaldéhyde (solution à 37%) et 0,3 mL (3,2 mmol, 1,2 éq.) d'acide chlorhydrique (solution à 37%) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est agité pendant 45 minutes à température ambiante. Le liquide restant est ensuite évaporé sous vide et le solide obtenu est recristallisé dans 2 mL d'isopropanol à reflux. On obtient 0,152 g du composé (II-7) sous la forme de cristaux blancs.

Caractéristiques du produit :

Référence : J. Fawcett, P.A.T. Hoye, R.D.W. Kemmitt, D.J. Law, D.R. Russell, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.*, **1993**, 17, 2563-2568.

Formule brute : C₁₀H₂₄ClO₂P, MM = 242,72 g.mol⁻¹

Rendement : 0,152 g (0,62 mmol, 23%)

Aspect : cristaux blancs

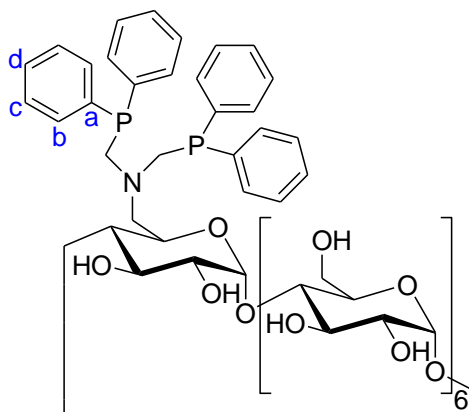
ESI-MS⁺ : m/z pour C₁₀H₂₄O₂P [M-Cl]⁺ : calculé à 207,15, mesuré à 207,20

RMN ¹H : (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 6,52 (sl, 2H, OH), 4,60 (d, *J*_{H-P} = 5,2 Hz, 4H, CH₂), 1,48 (s, 9H, *t*-Bu), 1,46 (s, 9H, *t*-Bu).

RMN ¹³C{¹H} : (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm) 50,8 (1C, CH₂), 50,3 (1C, CH₂), 33,0 (1C, C(CH₃)₃), 32,7 (1C, C(CH₃)₃), 26,4 (6C, CH₃).

RMN ³¹P{¹H} : (DMSO-*d*₆, 162 MHz) δ (ppm) 34,92.

**6^I-N,N-bis(diphénylphosphinométhyl)amino-6^I-désoxy-cyclomaltoheptaose
(ou β-CDN(PPh₂)₂) (II-8)**



Dans un ballon de 50 mL sous atmosphère d'azote, 0,100 g (0,09 mmol, 1 éq.) de β-CDNH₂ (II-4) et 0,057 g (0,20 mmol, 2,2 éq.) du composé (II-5) sont dissous dans 2 mL d'eau et 3 mL de MeOH préalablement dégazés. 0,05 mL (0,35 mmol, 3,9 éq.) de triéthylamine sont ensuite additionnés. Le milieu réactionnel est chauffé à reflux, sous agitation, pendant 2h. 4 mL d'eau distillée dégazée sont ensuite ajoutés, puis la solution est stockée au réfrigérateur pendant 18h. Le précipité obtenu est filtré, puis lavé à l'acétone dégazée (2x2 mL) et séché sous rampe à vide. On obtient 0,090 g du composé (II-8), sous forme d'une poudre blanche.

Caractéristiques du produit :

Référence : M.T. Reetz, S.R. Waldvogel, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 865-867.

Formule brute : C₆₈H₉₃NO₃₄P₂, MM = 1530,4 g.mol⁻¹

Rendement : 0,090 g (0,059 mmol, 66%)

Aspect : solide blanc

ESI-MS⁺: m/z pour C₆₈H₉₃NO₃₄P₂Na [M+Na]⁺ : calculé à 1552,49, mesuré à 1552,60

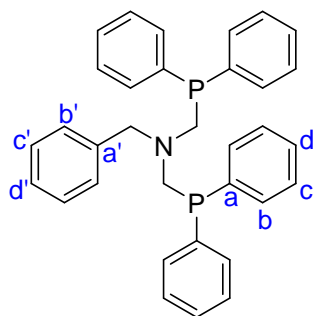
ESI-MS⁻: m/z pour C₆₈H₉₂NO₃₄P₂ [M-H]⁻ : calculé à 1528,50, mesuré à 1529,05

m/z pour C₆₈H₉₁NO₃₄P₂ [M-2H]²⁻ : calculé à 763,75, mesuré à 763,90

RMN ¹H : (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 7,31-7,29 (m, 20H, H_{arom}), 5,79-5,76 (m, 14H, O_{2CD}H, O_{3CD}H), 4,85-4,78 (m, 7H, H^{I-VII}_{1CD}), 4,54-4,53 (m, 6H, O_{6CD}H), 3,65-3,34 (m, 46H, H^{I-VII}_{2CD}, H^{I-VII}_{3CD}, H^{I-VII}_{4CD}, H^{I-VII}_{5CD}, H^{I-VII}_{6CD}, NCH₂P).

RMN ¹³C{¹H} : (MeOD, 100 MHz) δ (ppm) 140,2-139,7 (4C, C_a), 134,5-133,9 (8C, C_b), 130,0-129,7 (12C, C_c, C_d), 104,3-103,8 (6C, C^{II-VII}_{1CD}), 102,6 (1C, C^I_{1CD}), 86,1 (1C, C^I_{4CD}), 83,6-81,4 (6C, C^{II-VII}_{4CD}), 75,9-72,8 (20C, C^{I-VII}_{2CD}, C^{I-VII}_{3CD}, C^{II-VII}_{5CD}), 70,0 (10C, C^I_{5CD}), 62,0-61,5 (7C, C^{I-VII}_{6CD}), 60,3 (2C, NCH₂P).

RMN ³¹P{¹H} : (DMSO-*d*₆, 162 MHz) δ (ppm) -31,7.

***N,N*-bis(diphénylphosphinométhyl)benzylamine (II-9)**

Dans un ballon de 25 mL sous atmosphère d'azote, 0,100 mg (0,36 mmol, 2,1 éq.) de chlorure de bis(hydroxyméthyl)diphénylphosphonium (**II-5**) sont dissous dans 0,6 mL d'eau et 0,3 mL de MeOH préalablement dégazés. 0,05 mL (0,35 mmol, 2 éq.) de triéthylamine et 0,02 mL (0,17 mmol, 1 éq.) de benzylamine sont ensuite additionnés. 0,9 mL de toluène dégazée sont ensuite ajoutés, puis le milieu réactionnel est chauffé à reflux, sous agitation, pendant 1h. Après retour à température ambiante, deux phases se forment. La phase organique est extraite, séchée sur Na₂SO₄ et évaporée pour donner le composé (**II-9**) sous la forme d'une huile incolore.

Caractéristiques du produit :

Référence : C. J. Weiss, A. N. Groves, M. T. Mock, W. G. Dougherty, W. S. Kassel, M.L. Helm, D. L. Dubois, R. M. Bullock, *Dalton Trans.*, **2012**, 41, 4517-4529.

Formule brute : C₃₃H₃₁NP₂, MM = 503,55 g.mol⁻¹

Rendement : 0,066 g (0,13 mmol, 77%)

Aspect : huile incolore

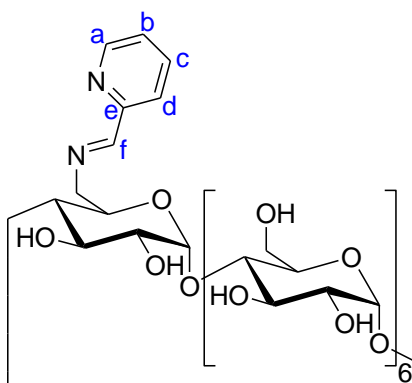
ESI-MS⁺: m/z pour C₃₃H₃₂NP₂ [M+H]⁺ : calculé à 504,20, mesuré à 504,26

RMN ¹H : (CDCl₃, 400 MHz) δ (ppm) 7,22-7,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 8H, H_b), 7,12-7,08 (m, 15H, H_c, H_d, H_{c'}, H_{d'}), 7,07-7,04 (m, 2H, H_{b'}), 3,88 (s, 2H, NCH₂Ph), 3,46 (d, *J*_{H-P} = 2,8 Hz, 4H, NCH₂P).

RMN ¹³C{¹H} : (CDCl₃, 100 MHz) δ (ppm) 137,4 (4C, C_a), 136,2 (1C, C_{a'}), 134,9 (2C, C_{b'}), 134,4 (8C, C_b), 130,4 (4C, C_d), 130,1 (2C, C_{c'}), 129,9 (1C, C_{d'}), 129,7 (8C, C_c), 61,4 (1C, NCH₂), 60,6 (2C, NCH₂P).

RMN ³¹P{¹H} : (CDCl₃, 162 MHz) δ (ppm) -28,60.

6^I-N-(2-méthyliminopyridine)-6^I-désoxy-cyclomaltoheptaose (ou β-CDNpyr)
(II-10)



Dans un ballon de 25 mL, 0,500 g (0,45 mmol, 1 éq.) de β-CDNH₂ (**II-4**) sont dissous dans 7 mL d'éthanol. La suspension blanche est agitée pendant 5 min puis 0,43 μL (0,45 mmol, 1 éq.) de 2-pyridin-carboxyaldéhyde sont ajoutés au milieu réactionnel. La solution est portée à reflux et maintenue sous agitation. Malgré l'ajout par portions de 3 éq. de 2-pyridin-carboxyaldéhyde, il reste toujours un mélange de β-CDNpyr (**II-10**) et de β-CDNH₂ (**II-4**) qui n'a pas pu être séparé.

Caractéristiques du produit :

Référence : E. Deunf, O. Buriez, E. Labbé, J. N. Verpeaux, C. Amatore, *Electrochem. Commun.*, **2009**, *11*, 114-117.

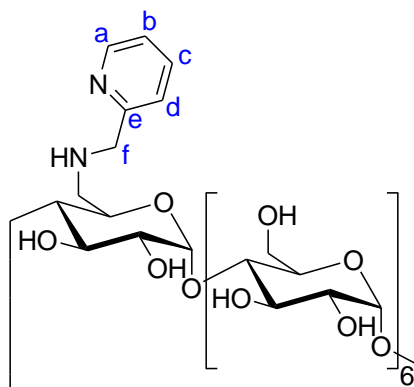
Formule brute : C₄₈H₇₄N₂O₃₄, MM = 1223,09 g.mol⁻¹

CCM : R_f = 0,88 (NH₄OH 6%/EtOH/BuOH 5:5:4 (v/v/v)) – UV , vanilline

ESI-MS+: m/z pour C₄₈H₇₅N₂O₃₄ [M+H]⁺ : calculé à 1223,42, mesuré à 1223,55
 m/z pour C₄₈H₇₄N₂O₃₄Na [M+Na]⁺ : calculé à 1245,40, mesuré à 1245,45
 m/z pour C₄₈H₇₄N₂O₃₄K [M+K]⁺ : calculé à 1261,38, mesuré à 1261,40

ESI-MS-: m/z pour C₄₈H₇₃N₂O₃₄ [M-H]⁻ : calculé à 1221,41, mesuré à 1221,38

6^I-N-(2-méthylpyridine)amino-6^I-désoxy-cyclomaltoheptaose (ou β-CDNHpyr) (II-11)



Dans un ballon de 25 mL, 0,500 g (0,39 mmol, 1 éq.) de β-CDOTs (**II-2**) sont dissous dans 6,9 mL (66,8 mmol, 170 éq.) de 2-(aminométhyl)pyridine sous agitation. Le milieu réactionnel est placé sous atmosphère d'azote et chauffé à 70°C, sous agitation, pendant 4h. Après retour à température ambiante, 2 mL d'eau distillée sont ajoutées. La β-CDNHpyr (**II-11**) est ensuite récupérée par précipitation dans 250 mL d'acétone. Le solide blanc obtenu est filtré, lavé à l'acétone (3x20 mL) puis recristallisé dans l'eau et enfin lyophilisé. On isole ainsi 0,108 g de β-CDNHpyr (**II-12**) sous la forme d'une poudre blanche.

Caractéristiques du produit :

Formule brute : C₄₈H₇₆N₂O₃₄, MM = 1225,11 g.mol⁻¹

Rendement : 0,108 g (0,28 mmol, 23 %)

Aspect : solide blanc

ESI-MS+: m/z pour C₄₈H₇₇N₂O₃₄ [M+H]⁺ : calculé à 1225,44, mesuré à 1225,45

m/z pour C₄₈H₇₆N₂O₃₄Na [M+Na]⁺ : calculé à 1247,42, mesuré à 1247,50

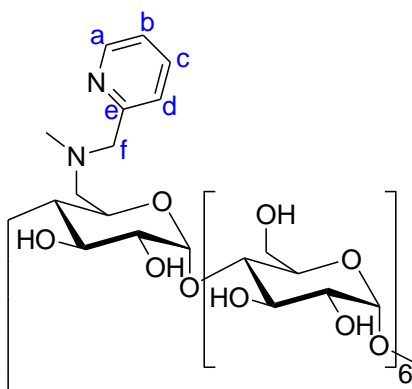
ESI-MS-: m/z pour C₄₈H₇₅N₂O₃₄ [M-H]⁻ : calculé à 1223,42, mesuré à 1223,45

m/z pour C₄₈H₇₄N₂O₃₄Na [M-2H+Na]⁻ : calculé à 1245,40, mesuré à 1245,40

RMN ¹H : (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 8,47 (d, *J* = 4 Hz, 1H, H_a), 7,72 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, H_c), 7,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H_d), 7,22 (t, *J* = 4 Hz, 1H, H_b), 5,82-5,68 (m, 14H, O_{2CD}H, O_{3CD}H), 4,83 (m, 7H, H^{I-VII}_{1CD}), 4,58-4,46 (m, 6H, O_{6CD}H), 3,63-3,33 (m, 42H, H^{I-VII}_{2CD}, H^{I-VII}_{3CD}, H^{I-VII}_{4CD}, H^{I-VII}_{5CD}, H^{I-VII}_{6CD}), 2,75 (s, 2H, NCH₂pyr).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$: (DMSO-*d*6, 100 MHz) δ (ppm) 160,2 (1C, C_e), 148,4 (1C, C_a), 136,2 (1C, C_c), 120,9 (1C, C_d), 120,9 (1C, C_b), 101,6 (7C, C^{II-VII}_{1CD}), 83,7 (1C, C^I_{4CD}), 81,1 (6C, C^{II-VII}_{4CD}), 72,7-71,7 (21C, C^{I-VII}_{2CD}, C^{I-VII}_{3CD}, C^{I-VII}_{5CD}), 70,6 (1C, C^I_{6CD}), 59,6 (6C, C^{II-VII}_{6CD}), 53,7 (1C, NCH₂pyr).

6^I-N,N-(2-méthylpyridine)méthylamino-6^I-désoxy-cyclomaltoheptaose (ou β -CDNMepyr) (II-12)



Dans un ballon de 25 mL, 0,500 g (0,39 mmol, 1 éq.) de β -CDOTs (**II-2**) et 0,485 g (3,9 mmol, 10 éq.) de 2-[(méthylamino)méthyl]pyridine (**II-14**) sont dissous dans 5 mL de DMF sous agitation. Le milieu réactionnel est placé sous atmosphère d'azote et chauffé à 70°C, sous agitation, pendant 24h. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le solide obtenu est solubilisé dans 2 mL d'eau distillée. Le β -CDNMepyr (**II-12**) est ensuite récupérée par précipitation dans 150 mL d'acétone. Le solide blanc obtenu est filtré, lavé à l'acétone (3x20 mL) et lyophilisé. On isole ainsi 0,350 g de β -CDNMepyr (**II-12**) sous la forme d'une poudre blanche.

Caractéristiques du produit :

Formule brute : C₄₉H₇₈N₂O₃₄, MM = 1239,14 g.mol⁻¹

Rendement : 0,350 g (0,28 mmol, 72%)

Aspect : solide blanc

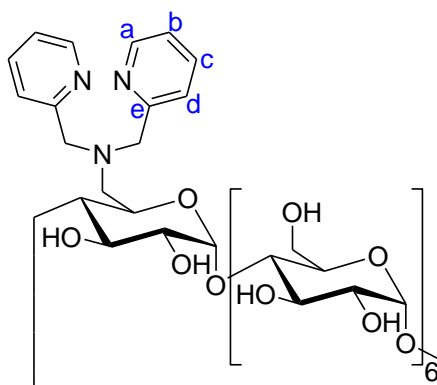
ESI-MS+: m/z pour C₄₉H₇₉N₂O₃₄ [M+H]⁺ : calculé à 1239,45, mesuré à 1239,45
m/z pour C₄₉H₇₉N₂O₃₄K [M+H+K]²⁺ : calculé à 639,21, mesuré à 639,40

ESI-MS-: m/z pour C₄₉H₇₇N₂O₃₄ [M-H]⁻ : calculé à 1237,44, mesuré à 1237,35
m/z pour C₅₄H₈₁N₂O₃₆ [M-H+2H₂O]⁻ : calculé à 1273,46, mesuré à 1273,35

RMN ^1H : (DMSO-*d*6, 400 MHz) δ (ppm) 8,44 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H, H_a), 7,74 (t, $J = 7,6$ Hz, 1H, H_c), 7,48 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H, H_d), 7,22 (t, $J = 6,4$ Hz, 1H, H_b), 5,79-5,68 (m, 14H, $\text{O}_{2\text{CDH}}$, $\text{O}_{3\text{CDH}}$), 4,83 (m, 7H, $\text{H}^{\text{I-VII}}_{1\text{CD}}$), 4,54-4,46 (m, 6H, $\text{O}_{6\text{CDH}}$), 3,78-3,30 (m, 42H, $\text{H}^{\text{I-VII}}_{2\text{CD}}$, $\text{H}^{\text{I-VII}}_{3\text{CD}}$, $\text{H}^{\text{I-VII}}_{4\text{CD}}$, $\text{H}^{\text{I-VII}}_{5\text{CD}}$, $\text{H}^{\text{I-VII}}_{6\text{CD}}$), 2,75 (s, 2H, NCH_2pyr), 2,15 (s, 3H, CH_3).

RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$: (DMSO-*d*6, 100 MHz) δ (ppm) 159,5 (1C, C_e), 148,4 (1C, C_a), 136,4 (1C, C_c), 122,4 (1C, C_d), 121,8 (1C, C_b), 101,9 (7C, $\text{C}^{\text{II-VII}}_{1\text{CD}}$), 83,9 (1C, $\text{C}^{\text{I}}_{4\text{CD}}$), 81,7 (6C, $\text{C}^{\text{II-VII}}_{4\text{CD}}$), 73,0-71,9 (21C, $\text{C}^{\text{I-VII}}_{2\text{CD}}$, $\text{C}^{\text{I-VII}}_{3\text{CD}}$, $\text{C}^{\text{I-VII}}_{5\text{CD}}$), 64,0 (1C, $\text{C}^{\text{I}}_{6\text{CD}}$), 59,8 (6C, $\text{C}^{\text{II-VII}}_{6\text{CD}}$), 43,3 (1C, NCH_2pyr), 30,6 (1C, NCH_3).

6^I-*N,N*-bis(diméthylpyridine)amino-6^I-désoxy-cyclomaltoheptaose (ou β -CDNpyr₂) (II-13)



Dans un ballon de 25 mL, 0,500 g (0,44 mmol, 1 éq.) de β -CDNH₂ (**II-4**) et 0,225 g (0,89 mmol, 2 éq.) de 2-(bromométhyl)pyridine sont dissous dans 5 mL de DMF sous agitation. 0,300 mL (1,78 mmol, 4 éq.) de *N,N*-diisopropyléthylamine sont ensuite additionnés. Le milieu réactionnel est maintenu à 60°C, sous agitation, pendant 1h. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le solide obtenu est solubilisé dans 2 mL d'eau distillée. La β -CDNpyr₂ (**II-13**) est ensuite récupérée par précipitation dans 150 mL d'acétone. Le solide ainsi obtenu est filtré, lavé à l'acétone (3x20 mL) puis filtré sur gel de silice (éluant : EtOH). Après évaporation de l'EtOH, le solide blanc est lyophilisé. On isole ainsi 0,160 g de β -CDNpyr₂ (**II-13**) sous la forme d'une poudre blanche.

Caractéristiques du produit :

Formule brute : C₅₄H₈₁N₃O₃₄, MM = 1316,22 g.mol⁻¹

Rendement : 0,160 g (0,012 mmol, 28%)

Aspect : solide blanc

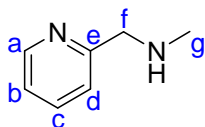
ESI-MS+: m/z pour $C_{54}H_{82}N_3O_{34}$ $[M+H]^+$: calculé à 1316,48, mesuré à 1316,40
 m/z pour $C_{54}H_{81}N_3O_{34}Na$ $[M+Na]^+$: calculé à 1338,46, mesuré à 1338,40
 m/z pour $C_{54}H_{82}N_3O_{34}K$ $[M+H+K]^{2+}$: calculé à 677,72, mesuré à 677,95

ESI-MS-: m/z pour $C_{54}H_{80}N_3O_{34}$ $[M-H]^-$: calculé à 1314,46, mesuré à 1314,40
 m/z pour $C_{54}H_{84}N_3O_{36}$ $[M-H+2H_2O]^-$: calculé à 1350,48, mesuré à 1350,30

RMN 1H : (DMSO-*d*6, 400 MHz) δ (ppm) 8,45 (d, $J = 3,6$ Hz, 2H, H_a), 7,75 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H_c), 7,54 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, H_d), 7,24 (t, $J = 5,6$ Hz, 2H, H_b), 5,83-5,71 (m, 14H, $O_{2CD}H$, $O_{3CD}H$), 4,91-4,71 (m, 7H, H^{I-VII}_{1CD}), 4,56 (m, 6H, $O_{6CD}H$), 3,89-3,31 (m, 42H, H^{I-VII}_{2CD} , H^{I-VII}_{3CD} , H^{I-VII}_{4CD} , H^{I-VII}_{5CD} , H^{I-VII}_{6CD}), 2,92 (s, 2H, NCH_2pyr), 2,85 (s, 2H, NCH_2pyr).

RMN $^{13}C\{^1H\}$: (DMSO-*d*6, 100 MHz) δ (ppm) 159,0 (2C, C_e), 148,5 (2C, C_a), 136,5 (2C, C_c), 122,6 (2C, C_d), 122,0 (2C, C_b), 102,0 (6C, C^{II-VII}_{1CD}), 101,5 (1C, C^I_{1CD}), 81,7 (6C, C^{II-VII}_{4CD}), 80,8 (1C, C^I_{4CD}), 73,3-71,8 (21C, C^{I-VII}_{2CD} , C^{I-VII}_{3CD} , C^{I-VII}_{5CD}), 59,9 (6C, C^{II-VII}_{6CD}), 59,6 (1C, C^I_{6CD}), 55,0 (2C, NCH_2pyr).

***N*-méthyl-1-(pyridine-2-yl)-méthylamine (II-14)**



Dans un ballon de 250 mL, 4,5 mL de 2-pyridinecarboxaldéhyde (47 mmol, 1 éq.) sont dilués dans 25 mL de MeOH. La solution est refroidie à 0°C, puis 65 mL (130 mmol, 2,8 éq.) d'une solution de méthylamine (2M dans le THF) sont additionnés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 1h. La solution est de nouveau refroidi à 0°C, et 5,25 g (140 mmol, 3 éq.) de borohydrure de sodium sont lentement ajoutés par portions. Le solvant est ensuite évaporé sous vide et le résidu est repris dans 100 mL de soude 2M et extrait au toluène (3x80 mL). L'ensemble des phases organiques sont combinées, séchées sur $MgSO_4$ puis évaporées. L'huile jaune ainsi obtenue est reprise dans 250 mL d'isopropanol et le composé (II-14) est précipité par ajout d'HCl (solution à 37%) sous forme de sel. Le solide blanc ainsi obtenu est ensuite recristallisé dans 150 mL d'EtOH à 96%, filtré et séché sous vide. On obtient 1,36 g du composé (II-14) sous la forme d'une poudre blanche.

Caractéristiques du produit :

Référence : A. Lakatos, E. Zsigo, D. Hollender, N.V. Nagy, L. Fulop, D. Simon, Z. Bozso, T. Kiss, *Dalton Trans.*, **2010**, 39, 1302-1315.

Formule brute : C₇H₁₀N₂, MM = 122,17 g.mol⁻¹

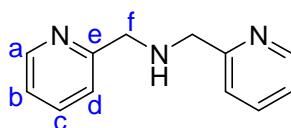
Rendement : 1,36 g (11 mmol, 24%)

Aspect : solide blanc

ESI-MS⁺: m/z pour C₇H₁₁N₂ [M+H]⁺ : calculé à 123,09, mesuré à 123,20

RMN ¹H : (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ (ppm) 8,75 (d, *J* = 4,4 Hz, 1H, H_a), 8,17 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H, H_c), 7,89 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H, H_d), 7,66 (dd, *J* = 7,6, 4,4 Hz, 1H, H_b), 4,39 (s, 2H, H_f), 2,59 (s, 3H, H_g).

RMN ¹³C{¹H} : (DMSO-*d*₆, 100 MHz) δ (ppm) 150,0 (1C, C_e), 146,4 (1C, C_a), 140,5 (1C, C_c), 125,1 (1C, C_d), 124,9 (1C, C_b), 49,9 (1C, C_f), 32,4 (1C, C_g).

***N,N*-bis(pyridin-2-ylméthyl)amine (II-15)**

Dans un ballon de 250 mL, 2,2 mL de 2-aminométhylpyridine (21 mmol, 1 équ.) sont dilués dans 25 mL de MeOH. La solution est refroidie à 0°C, puis 2 mL (21 mmol, 1 équ.) de 2-pyridinecarboxaldéhyde sont additionnés goutte à goutte. Le milieu réactionnel est placé sous atmosphère d'azote et maintenu sous agitation à température ambiante pendant 12h. La solution est de nouveau refroidi à 0 °C, et 1,58 g (42 mmol, 2 équ.) de borohydrure de sodium sont lentement ajoutés par portions. Le solvant est ensuite évaporé sous vide. Le résidu est repris dans 40 mL d'eau distillée, neutralisé avec une solution de HCl (solution à 37%) et extrait à l'aide de CH₂Cl₂ (3x80 mL). L'ensemble des phases organiques sont combinées, séchées sur MgSO₄ puis évaporées pour donner une huile jaune correspondant au composé (II-15).

Caractéristiques du produit :

Référence : Y.L. Wong, C.Y. Mak, H.S. Kwan, H.K. Lee, *Inorganica Chimica Acta*, **2010**, 363, 1246-1253.

Formule brute : C₁₂H₁₃N₃, MM = 199,25 g.mol⁻¹

Rendement : 4,12 g (20,6 mmol, 98%)

Aspect : huile jaune

ESI-MS+: m/z pour $C_{12}H_{14}N_3$ $[M+H]^+$: calculé à 200,12, mesuré à 200,15

RMN 1H : ($CDCl_3$, 400 MHz) δ (ppm) 8,56 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H, H_a), 7,64 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H_c), 7,35 (d, $J = 7,6$ Hz, 2H, H_d), 7,15 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H, H_b), 3,98 (s, 4H, H_f), 2,54 (sl, 1H, NH).

RMN $^{13}C\{^1H\}$: ($CDCl_3$, 100 MHz) δ (ppm) 159,5 (2C, C_e), 149,1 (2C, C_a), 136,3 (2C, C_c), 122,1 (2C, C_d), 121,7 (2C, C_b), 54,6 (2C, C_f).

Références

- 1 - K. Tamao, K. Sumintani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, *94*, 4374-4376.
- 2 - E. Thiery, S. Vincent, *Revue des Questions Scientifiques*, **2011**, *182*, 119-130.
- 3 - R. F. Heck, J. P. Jr. Nolley, *J. Org. Chem.*, **1972**, *37*, 2320-2322.
- 4 - T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **1971**, *44*, 581-581.
- 5 - C. Y. Hong, N. Kado, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115*, 11028-11029.
- 6 - S. J. Danishefsky, J. J. Masters, W. B. Young, J. T. Link, L. B. Snyder, T. V. Magee, D. K. Jung, R. C. A. Isaacs, W. G. Bornmann, C. A. Alaimo, C. A. Coburn, M. J. Di Grandi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118*, 2843-2859.
- 7 - E. Negishi, S. Baba, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1976**, *15*, 596b-597b.
- 8 - S. Baba, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, *98*, 6729-6731.
- 9 - E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.*, **1977**, *42*, 1821-1823.
- 10 - E. Negishi, N. Okukado, A. O. King, D. E. Van Horn, B. I. Spiegel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1978**, *100*, 2254-2256.
- 11 - A. O. King, E. Negishi, *J. Org. Chem.*, **1978**, *43*, 358-360.
- 12 - E. Negishi, « Slective Carbon-Carbon Bond Formation via Transition Metal Catalysis : Is Nickel or Palladium Better than Copper ? » in *Aspects of Mechanism and Organometallic Chemistry*, Ed. J. H. Brewster, Plenum Press, New York, **1978**, pp. 285-317.
- 13 - D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 4992-4998.
- 14 - N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, *20*, 3437-3440.
- 15 - N. Miyaura, A. Suzuki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1979**, 866-867.
- 16 - N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 2457-2483.
- 17 - S. R. Chemler, D. Trauner, S. J. Danishefsky, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2001**, *40*, 4544-4568.
- 18 - T. Okamoto, Y. Jiang, F. Qu, A. C. Mayer, J. E. Parmer, M. D. McGehee, Z. Bao, *Macromolecules*, **2008**, *41*, 6977-6980.

- 19 - J. Magano, J. R. Dunetz, *Chem. Rev.*, **2011**, *111*, 2177-2250.
- 20 - S. P. Stanforth, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 263-303.
- 21 - Z. Xu, J. Singh, M. D. Schwinden, B. Zheng, T. P. Kissick, B. Patel, M. J. Humora, F. Quiroz, L. Dong, D.-M. Hsieh, J. E. Heikes, M. Pudipeddi, M. D. Lindrud, S. K. Srivastava, D. R. Kronenthal, R. H. Mueller, *Org. Process Res. Dev.*, **2002**, *6*, 323-328.
- 22 - K. Daïri, Y. Yao, M. Faley, S. Tripathy, E. Rioux, X. Billot, D. Rabouin, G. Gonzalez, J.-F. Lavallée, G. Attardo, *Org. Process Res. Dev.*, **2007**, *11*, 1051-1054.
- 23 - N. E. Leadbeater, S. M. Resouly, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 11889-11894.
- 24 - D. Zim, A. L. Monteiro, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 4009-4011.
- 25 - T. E. Barder, S. D. Walker, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 4685-4696.
- 26 - S. D. Walker, T. E. Barder, J. R. Martinelli, S. L. Buchwald, *Angew. Chem.*, **2004**, *116*, 1907-1912.
- 27 - G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hughes, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 8151-8156.
- 28 - A. L. Casado, P. Espinet, *Organometallics*, **1998**, *17*, 954-959.
- 29 - N. Miyaura, K. Yamada, H. Suginome, A. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 972-980.
- 30 - A. Gillie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, *102*, 4933-4941.
- 31 - A. F. Littke, C. Dai, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 4020-4028.
- 32 - A. F. Littke, G. C. Fu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2002**, *41*, 4176-4221.
- 33 - Z. Lu, G. C. Fu, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 6676-6678.
- 34 - N. E. Leadbeater, M. Marco, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 1407-1409.
- 35 - N. E. Leadbeater, M. Marco, *J. Org. Chem.*, **2003**, *68*, 5660-5667.
- 36 - C. J. Li, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 4856-4858.
- 37 - R. M. Kellog, *ChemTracts*, **2004**, *17*, 451-455.
- 38 - T. Tran, A. Thompson, *ChemTracts*, **2005**, *18*, 246-250.
- 39 - R. K. Arvela, N. E. Leadbeater, M. S. Sangi, V. A. Williams, P. Granados, R. D. Singer, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 161-168.
- 40 - F. Alonso, I. P. Beletskaya, M. Yus, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 3047-3101.
- 41 - I. P. Beletskaya, *J. Organomet. Chem.*, **1983**, *250*, 551-564.
- 42 - T. Jeffery, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1287-1289.
- 43 - T. Jeffery, *Tetrahedron Lett.*, **1985**, *26*, 2667-2670.
- 44 - X. Tao, Y. Zhao, D. Shen, *Synlett*, **2004**, 359-361.
- 45 - W. J. Liu, Y. X. Xie, Y. Liang, J. H. Li, *Synthesis*, **2006**, 860-864.
- 46 - M. Mondal, U. Bora, *Green Chem.*, **2012**, *14*, 1873-1876.

- 47 - R. A. Sheldon, *Green Chem.*, **2005**, 7, 267-278.
- 48 - R. D. Rogers, K. R. Seddon, *Ionic Liquids as Green Solvents : Progress and Prospects*, **2003**, ACS, Washington DC.
- 49 - M. J. Earle, J. M. S. S. Esperança, M. A. Gilea, J. N. Canongia Lopes, L. P. N. Rebelo, J. W. Magee, K. R. Seddon, J. A. Widegren, *Nature*, **2006**, 439, 831-834.
- 50 - C. J. Mathews, P. J. Smith, T. Welton, *Chem. Commun.*, **2000**, 1249-1250.
- 51 - H. Song, N. Yan, Z. Fei, K. J. Kilpin, R. Scopelliti, X. Li, P. J. Dyson, *Catal. Today*, **2012**, 183, 172-177.
- 52 - W. Leitner, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 746-756.
- 53 - M. A. Carroll, A. B. Holmes, *Chem. Commun.*, **1998**, 1395-1396.
- 54 - V. Polshettivar, A. Decottignies, C. Len, A. Fihri, *ChemSusChem.*, **2010**, 3, 502-522.
- 55 - C. Liu, Q. Ni, P. Hu, J. Qiu, *Org. Biomol. Chem.*, **2011**, 9, 1054-1060.
- 56 - B. H. Lipshutz, T. B. Petersen, A. R. Abela, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 1333-1336.
- 57 - B. H. Lipshutz, A. R. Abela, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 5329-5332.
- 58 - B. H. Lipshutz, S. Ghorai, *Aldrichim. Acta*, **2012**, 45, 3-16.
- 59 - L. Monnereau, D. Sémeril, D. Matt, *Eur. J. Org. Chem.*, **2012**, 2012, 2786-2791.
- 60 - L. Monnereau, D. Sémeril, D. Matt, *L'actualité Chimique*, **2012**, 359, 8-12.
- 61 - A. Villiers, *C. R. Acad. Sci.*, **1981**, 112, 536.
- 62 - F. Z. Schardinger, *Unters. Nahr. U. Genussm.*, **1903**, 6, 865.
- 63 - H. Pringsheim, *Chemistry of the Saccharides* ; McGraw-Hill : New York, **1932** ; p 280.
- 64 - K. Freudenberg, G. Blomquist, L. Ewald, K. Soff, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, **1936**, 69, 1258.
- 65 - K. Freudenberg, F. Z. Cramer, *Z. Naturforsch.*, **1948**, 3b, 464.
- 66 - K. Freudenberg, F. Z. Cramer, H. Pringsheim, *Ger. Patent 895-769*, **1953**.
- 67 - J. Szejtli, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1743-1753.
- 68 - J. Szejtli, *J. Mater. Chem.*, **1997**, 7, 575.
- 69 - K. Gessler, I. Usón, T. Takaha, N. Krauss, S. M. Smith, S. Okada, G. M. Sheldrick, W. Saenger, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **1999**, 96, 4246-4251.
- 70 - W. Saenger, J. Jacob, K. Gessler, T. Steiner, D. Hoffmann, H. Sanbe, K. Koizumi, S. M. Smith, T. Takaha, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1787-1802.
- 71 - K. Harata, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 1803-1828.
- 72 - G. Wenz, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 803-822.
- 73 - Y. Matsui, K. Mochida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, 52, 2808-2814.
- 74 - T. Loftsson, D. Duchêne, *Int. J. Pharm.*, **2007**, 329, 1-11.
- 75 - K. Uekama, F. Hirayama, T. Irie, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 2045-2076.

- 76 - A. R. Hedges, *Chem. Rev.*, **1998**, 98, 2035-2044.
- 77 - I. A. Alsarra, M. O. Ahmed, F. K. Alanazi, K. E. H. ElTahir, A. M. Alsheikh, S. H. Neau, *Int. J. Med. Sci.*, **2010**, 7, 232-239.
- 78 - H. Matsuda, H. Arima, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1999**, 36, 81-99.
- 79 - F. W. H. M. Merkus, J. C. Verhoef, E. Marttin, S. G. Romeijn, P. H. M. Van Der Kuy, W. A. J. J. Hermens, N. G. M. Schipper, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1999**, 36, 41-57.
- 80 - T. Loftssona, T. Järvinen, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **1999**, 36, 59-79.
- 81 - J. Li, X. J. Loh, *Adv. Drug Delivery Rev.*, **2008**, 60, 1000-1017.
- 82 - C. Gervaise, V. Bonnet, O. Wattraint, F. Aubry, C. Sarazin, P.-A. Jaffrès, F. Djedaini-Pilard, *Biochimie*, **2012**, 94, 66-74.
- 83 - J. Szejtli, L. Szente, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, **2005**, 61, 115-125.
- 84 - G. Crini, M. Morcellet, N. Morin, *L'actualité Chimique*, **2001**, 247, 18-25.
- 85 - L. Szente, J. Szejtli, *Trends Food Sci. Technol.*, **2004**, 15, 137-142.
- 86 - K. B. Hicks, R. M. Haines, C. B. S. Tong, G. M. Sapers, Y. El-Atawy, P. L. Irwin, P. A. Seib, *J. Agric. Food Chem.*, **1996**, 44, 2591-2594.
- 87 - H.-J. Buschmann, E. Schollmeyer, *J. Cosmet. Sci.*, **2002**, 53, 185-191.
- 88 - D. R. Bacon, T. Trinh, US PATENT, **1996**, US 5500154.
- 89 - W. Bi, S. Li, K. H. Row, *Phytochem. Anal.*, **2012**, 23, 308-314.
- 90 - R. De Lisi, G. Lazzara, S. Milioto, N. Muratore, *Chemosphere*, **2007**, 69, 1703-1712.
- 91 - G. Crini, *Dyes Pigm.*, **2008**, 77, 415-426.
- 92 - H. J. Buschmann, D. Knittel, E. Schollmeyer, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2001**, 40, 169-172.
- 93 - S. Scalia, R. Tursilli, A. Bianchi, P. L. Nostro, E. Bocci, F. Ridi, P. Baglioni, *Int. J. Pharm.*, **2006**, 308, 155-159.
- 94 - D. E. Todd, D. A. Brown, US PATENT, **2005**, US 6,861,520 B1.
- 95 - C. Formoso, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **1973**, 50, 999-1005.
- 96 - H. Gonzalez, S. J. Hwang, M. E. Davis, *Bioconjugate Chem.*, **1999**, 10, 1068-1074.
- 97 - T. M. Reineke, M. E. Davis, *Bioconjugate Chem.*, **2003**, 14, 247-254.
- 98 - T. M. Reineke, M. E. Davis, *Bioconjugate Chem.*, **2003**, 14, 255-261.
- 99 - S. R. Popielarski, S. Mishra, M. E. Davis, *Bioconjugate Chem.*, **2003**, 14, 672-678.
- 100 - E. M. M. Del Valle, *Process Biochem.*, **2004**, 39, 1033-1046.
- 101 - K. T. Semple, A. W. J. Morriss, G. I. Paton, *Eur. J. Soil Sci.*, **2003**, 54, 809-818.
- 102 - B. Reid, J. Stokes, K. C. Jones, K. T. Semple, *Environ. Sci. Technol.*, **2000**, 34, 3174-3179.
- 103 - J. Sabate, M. Vinas, A. M. Solanas, *Chemosphere*, **2006**, 63, 1648-1659.

- 104 - K. J. Doick, P. Burauel, K. C. Jones, K. T. Semple, *Environ. Toxicol. Chem.*, **2005**, *24*, 2138-2144.
- 105 - A. L. Swindell, B. J. Reid, *Chemosphere*, **2007**, *66*, 332-339.
- 106 - N. Szaniszló, E. Fenyvesi, J. Balla, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2005**, *53*, 241-248.
- 107 - S. J. Cathum, A. Dumouchel, M. Punt, C. E. Brown, *Soil Sediment Contam.*, **2007**, *16*, 15-27.
- 108 - F. Hapiot, A. Ponchel, S. Tilloy, E. Monflier, *C. R. Chimie*, **2011**, *14*, 149-166.
- 109 - A. R. Khan, P. Forgo, K. J. Stine, V. T. D'Souza, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1977-1996.
- 110 - K. Takeo, T. Sumimoto, T. Kuge, *Starch-Stärke*, **1974**, *26*, 111-118.
- 111 - A. Gabelle, J. Defaye, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1991**, *30*, 78-80.
- 112 - A. R. Khan, V. T. D'Souza, *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 7492-7495.
- 113 - B. I. Gorin, R. J. Riopelle, G. R. Thatcher, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, *37*, 4647-4650.
- 114 - K. Chmurski, J. Defaye, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 7365-7368.
- 115 - K. Chmurski, A. W. Coleman, J. Jurczak, *J. Carbohyd. Chem.*, **1996**, *15*, 787-796.
- 116 - F. Ortega-Caballero, J. J. Gimenez-Martinez, L. Garcia-Fuentes, E. Ortiz-Salmeron, F. Santoyo-Gonzalez, A. Vargas-Berenguel, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 7786-7795.
- 117 - H. Parrot-Lopez, C. C. Ling, P. Zhang, A. Baszkin, G. Albrecht, C. De Rango, A. W. Coleman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 5479-5480.
- 118 - S. Srinivasachari, K. M. Fichter, T. M. Reineke, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 4618-4627.
- 119 - D. P. Parazak, A. R. Khan, V. T. D'Souza, K. J. Stine, *Langmuir*, **1996**, *12*, 4046-4049.
- 120 - P. Fügedi, *Carbohyd. Res.*, **1989**, *192*, 366-369.
- 121 - K. Takeo, K. Ueraura, H. Mitoh, *J. Carbohyd. Chem.*, **1988**, *7*, 293-308.
- 122 - D. A. Fulton, J. F. Stoddart, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 8309-8319.
- 123 - D. A. Fulton, J. F. Stoddart, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 1113-1116.
- 124 - J. Boger, R. J. Corcoran, J. M. Lehn, *Helv. Chim. Acta*, **1978**, *61*, 2190-2218.
- 125 - D. Rong, V. T. D'Souza, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4275-4278.
- 126 - A.W. Coleman, P. Zhang, H. Parrot-Lopez, C. C. Ling, M. Miocque, L. Mascrier, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 3997-3998.
- 127 - P. Zhang, L. Chang-Chun, A. W. Coleman, H. Parrot-Lopez, H. Galons, *Tetrahedron Lett.*, **1991**, *32*, 2769-2770.
- 128 - T. Carofiglio, M. Cordioli, R. Fornasier, L. Jicsinszky, U. Tonellato, *Carbohyd. Res.*, **2004**, *339*, 1361-1366.
- 129 - J. Defaye, J. M. Garcia Fernandez, C. Ortiz Mellet, *Ann. Pharm. Fr.*, **2007**, *65*, 33-49.
- 130 - C. Bertola, S. Rollin, B. Evrard, L. Pochet, B. Masereel, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18*, 1855-1858.

- 131 - F. Trotta, K. Martina, B. Robaldo, A. Barge, G. Cravotto, *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, **2007**, *57*, 3-7.
- 132 - R. C. Petter, J. S. Salek, C. T. Sikorski, G. Kumaravel, F. T. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 3860-3868.
- 133 - L. Jicsinszky, R. Iványi, *Carbohydr. Polym.*, **2001**, *45*, 139-145.
- 134 - I. W. Muderawan, T. T. Ong, T. C. Lee, D. J. Young, C. B. Ching, S. C. Ng, *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46*, 7905-7907.
- 135 - F. S. Damos, R. C. S. Luz, A. A. Sabino, M. N. Eberlin, R. A. Pilli, L. T. Kubota, *J. Electroanal. Chem.*, **2007**, *601*, 181-193.
- 136 - J. Yoon, S. Hong, K. A. Martin, A. W. Czarnik, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 2792-2795.
- 137 - H. Law, I. Baussanne, J. M. Garcia Fernandez, J. Defaye, *Carbohydr. Res.*, **2003**, *338*, 451-453.
- 138 - E. V. Van Dienst, B. H. M. Snellink, I. Von Piekartz, M. H. B. G. Gansey, F. Venema, M. C. Feiters, R. J. M. Nolte, J. F. J. Engbersen, D. N. Reinhoudt, *J. Org. Chem.*, **1995**, *60*, 6537-6545.
- 139 - G. Yi, J. S. Bradshaw, B. E. Rossiter, S. L. Reese, P. Petersson, K. E. Markides, M. L. Lee, *J. Org. Chem.*, **1993**, *58*, 2561-2565.
- 140 - R. Breslow, A. W. Czarnik, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105*, 1390-1391.
- 141 - N. Masurier, O. Lafont, R. Le Provost, D. Lesur, P. Masson, F. Djedaini-Pilard, F. Estour, *Chem. Commun.*, **2009**, 589-591.
- 142 - M. Sollogoub, *Eur. J. Org. Chem.*, **2009**, *2009*, 1295-1303.
- 143 - I. Tabushi, K. Yamamura, T. Nabeshima, *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 5267-5270.
- 144 - I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Yokota, L. C. Yuan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1981**, *103*, 711-712.
- 145 - I. Tabushi, Y. Kuroda, K. Shimokawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 1614-1615.
- 146 - O. Tanimoto, T. Sakaki, K. Koizumi, *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, *41*, 866-869.
- 147 - D. Armspach, D. Matt, *Carbohydr. Res.*, **1998**, *310*, 129-133.
- 148 - A. Pearce, P. Sinaÿ, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, 3610-3612.
- 149 - X. Luo, Y. Chen, J. G. Huber, Y. Zhang, P. Sinaÿ, *C. R. Chimie*, **2004**, *7*, 25-28.
- 150 - B. Du Roizel, J. P. Baltaze, P. Sinaÿ, *Tetrahedron Lett.*, **2002**, *43*, 2371-2373.
- 151 - K. Fujita, T. Tahara, H. Yamamura, T. Imoto, T. Koga, T. Fujioka, K. Mihashi, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 877-880.
- 152 - J. Boger, D. G. Brenner, J. R. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 7630-7631.
- 153 - R. Heck, L. Jicsinszky, A. Marsura, *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 5411-5413.
- 154 - O. Bistri, P. Sinaÿ, M. Sollogoub, *Chem. Commun.*, **2006**, *47*, 1112-1114.
- 155 - O. Bistri, P. Sinaÿ, M. Sollogoub, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 4137-4139.
- 156 - H. A. Zahalka, K. Januszkiewicz, H. Alper, *J. Mol. Catal.*, **1986**, *35*, 249-253.
- 157 - H. A. Zahalka, H. Alper, *Organometallics*, **1986**, *5*, 1909-1911.

- 158 - J. T. Lee, H. Alper, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 4101-4104.
- 159 - J. T. Lee, H. Alper, *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31*, 1941-1942.
- 160 - J. T. Lee, H. Alper, *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 1854-1856.
- 161 - K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, *348*, 1543-1546.
- 162 - K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Commun.*, **2008**, 3234-3241.
- 163 - E. Monflier, S. Tilloy, G. Fremy, Y. Castanet, A. Mortreux, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 9481-9484.
- 164 - F. Hapiot, A. Ponchel, S. Tilloy, E. Monflier, *C. R. Chim.*, **2011**, *14*, 149-166.
- 165 - E. Monflier, E. Blouet, Y. Barbaux, A. Mortreux, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, *33*, 2100-2102.
- 166 - E. Monflier, S. Tilloy, E. Blouet, Y. Barbaux, A. Mortreux, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1996**, *109*, 27-35.
- 167 - E. Monflier, S. Tilloy, G. Fremy, Y. Barbaux, A. Mortreux, *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 387-388.
- 168 - S. Tilloy, H. Bricout, E. Monflier, *Green Chem.*, **2002**, *4*, 188-193.
- 169 - E. Monflier, S. Tilloy, Y. Castanet, A. Mortreux, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 2959-2960.
- 170 - F. Hapiot, J. Lyskawa, H. Bricout, S. Tilloy, E. Monflier, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 83-89.
- 171 - T. Mathivet, C. Méliet, Y. Castanet, A. Mortreux, L. Caron, S. Tilloy, E. Monflier, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2001**, *176*, 105-116.
- 172 - N. Badi, P. Guégan, F.-X. Legrand, L. Leclercq, S. Tilloy, E. Monflier, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2010**, *318*, 8-14.
- 173 - S. Tilloy, F. Bertoux, A. Mortreux, E. Monflier, *Catal. Today*, **1999**, *48*, 245-253.
- 174 - E. Monflier, S. Tilloy, C. Meliet, A. Mortreux, S. Fourmentin, D. Landy, G. Surpateanu, *New J. Chem.*, **1999**, *23*, 469-472.
- 175 - C. Binkowski-Machut, M. Canipelle, H. Bricout, S. Tilloy, F. Hapiot, E. Monflier, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2006**, *2006*, 1611-1619.
- 176 - L. Caron, H. Bricout, S. Tilloy, A. Ponchel, D. Landy, S. Fourmentin, E. Monflier, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 1449-1456.
- 177 - R. Breslow, S. D. Dong, *Chem. Rev.*, **1998**, *98*, 1997-2012.
- 178 - M. T. Reetz, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, *36*, 865-867.
- 179 - D. Armspach, D. Matt, *C. R. Chim.*, **2011**, *14*, 135-148.
- 180 - O. Herd, A. Heßler, M. Hingst, M. Tepper, O. Stelzer, *J. Organomet. Chem.*, **1996**, *522*, 69-76.
- 181 - D. Armspach, D. Matt, *Chem. Commun.*, **1999**, 1073-1074.
- 182 - S. Guieu, E. Zaborova, Y. Blériot, G. Poli, A. Jutand, D. Madec, G. Prestat, M. Sollogoub, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2010**, *49*, 2314-2318.

- 183 - E. Zaborova, J. Deschamp, S. Guieu, Y. Bleriot, G. Poli, M. Menand, D. Madec, G. Prestat, M. Sollogoub, *Chem. Commun.*, **2011**, 47, 9206-9208.
- 184 - M. Komiyama, H. Hirai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, 56, 2833-2834.
- 185 - D. Mandler, I. Willner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7884-7885.
- 186 - L. Strimbu, J. Liu, A. E. Kaifer, *Langmuir*, **2003**, 19, 483-485.
- 187 - J. D. Senra, L. F. B. Malta, M. E. H. M. da Costa, R. C. Michel, L. C. S. Aguiar, A. B. C. Simas, O. A. C. Antunes, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 2411-2422.
- 188 - L. Liang, A. K. Diallo, L. Salmon, J. Ruiz, D. Astruc, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2012**, 2012, 2950-2958.
- 189 - A. Decottignies, A. Fihri, G. Azemar, F. Djedaïni-Pilard, C. Len, *Catal. Commun.*, **2013**, 32, 101-107.
- 190 - S. Menuel, N. Azaroual, D. Landy, N. Six, F. Hapiot, E. Monflier, *Chem. Eur. J.*, **2011**, 17, 3949-3955.
- 191 - M. Komiyama, H. Hirai, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1983**, 56, 2833-2834.
- 192 - D. Mandler, I. Willner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7884-7885.
- 193 - J. D. Senra, L. F. B. Malta, M. E. H. M. da Costa, R. C. Michel, L. C. S. Aguiar, A. B. C. Simas, O. A. C. Antunes, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 2411-2422.
- 194 - M. T. Reetz, S. R. Waldvogel, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 865-867.
- 195 - A. Favrelle, Thèse de Doctorat, Université de Picardie Jules Verne (Amiens), Synthèses chimio-enzymatiques de cyclodextrines amphiphiles, **2008**.
- 196 - J. Defaye, S. Crouzy, N. Evrard, H. Law, *Fr. Pat.*, WO 9961483, **1999**.
- 197 - J. Defaye, J. M. Garcia Fernandez, C. Ortiz Mellet, *Ann. Pharm. Fr.*, **2007**, 65, 33-49.
- 198 - J. Fawcett, P. A. T. Hoye, R. D. W. Kemmitt, D. J. Law, D. R. Russell, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.*, **1993**, 2563-2568.
- 199 - A. Lakatos, E. Zsigo, D. Hollender, N. V. Nagy, L. Fulop, D. Simon, Z. Bozso, T. Kiss, *Dalton Trans.*, **2010**, 39.
- 200 - B. C. E. Makhubela, A. Jardine, G. S. Smith, *Appl. Catal., A*, **2011**, 393, 231-241.

Depuis quelques années, les acteurs du secteur de la chimie se sont donnés pour mission prioritaire de concevoir des produits et des procédés chimiques plus respectueux de l'environnement afin de répondre aux préoccupations environnementales. Ainsi, les douze principes du concept de la chimie verte sont nés. L'un de ces principes est de substituer, lors des synthèses, les solvants organiques, généralement toxiques, par des solvants plus éco-compatibles comme l'eau et d'un point de vue plus général, la catalyse joue un rôle majeur dans cette politique de chimie verte puisqu'elle permet de réduire la consommation d'énergie, de diminuer la quantité des réactifs utilisés ainsi que les procédés de séparation par augmentation de la sélectivité. Cependant, la faible solubilité dans l'eau des substrats organiques ne permet pas l'obtention de bons rendements. Afin de pallier ce problème, la catalyse par transfert de phase inverse peut être utilisée. La synthèse de nouveaux catalyseurs organométalliques solubles dans l'eau a donc été envisagée. Ces catalyseurs seront dérivés de cyclodextrine et pourront également assurer le transport du substrat en phase aqueuse par reconnaissance supramoléculaire.

Mots clés : Catalyse, Cyclodextrine, Eau, Suzuki, Chimie Verte

For a few years, the priority task for actors of the chemical field has been the design of greener products and greener chemical processes to meet the environmental concerns. Thus, the twelve principles of the green chemistry were set. One of them is to substitute toxic organic solvents for more eco-compatible solvents, such as water, during chemical synthesis. More generally speaking, catalysis plays a significant role in this green chemistry policy as it enables to enhance energy saving, to reduce the quantity of the used compounds and to reduce as well the separation processes by increasing the selectivity. However, the low solubility of organic substrates in water prevents from having profitable yields. To tackle the issue, the catalysis by inverse phase transfer can be used. Therefore, the synthesis of new water soluble organometallic catalysts was considered. These catalysts will be derivatives of cyclodextrin and will allow carrying the substrate in aqueous phase by supramolecular recognition.

Key words : Catalysis, Cyclodextrin, Water, Suzuki, Green Chemistry