

N° d'ordre : 4626

THESE

PRESENTEE A

L'UNIVERSITE BORDEAUX 1

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPECIALITE : CHIMIE ORGANIQUE

PAR

Lydie HARMAND

**Nouveaux systèmes catalytiques au cuivre pour la
cycloaddition de Huisgen : synthèse et étude de la
réactivité de catalyseurs supramoléculaires
photoactivables pour la chimie « click »**

Soutenue le 7 décembre 2012 devant la commission d'examen :

| | | |
|------------------------|---------------------------------------|---------------------|
| Eric MONFLIER | Professeur, Lens | Rapporteur |
| Arnaud GAUTIER | Chargé de recherche, Clermont-Ferrand | Rapporteur |
| Olivia REINAUD | Professeur, Paris | Examinatrice |
| Eric FOUQUET | Professeur, Bordeaux | Président |
| Jean-Marc VINCENT | Directeur de recherche, Bordeaux | Directeur de thèse |
| Dominique LASTECOUERES | Maître de conférence, Bordeaux | Directrice de thèse |

N° d'ordre : 4626

THESE

PRESENTEE A

L'UNIVERSITE BORDEAUX 1

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

POUR OBTENIR LE GRADE DE

DOCTEUR

SPECIALITE : CHIMIE ORGANIQUE

PAR

Lydie HARMAND

**Nouveaux systèmes catalytiques au cuivre pour la
cycloaddition de Huisgen : synthèse et étude de la
réactivité de catalyseurs supramoléculaires
photoactivables pour la chimie « click »**

Soutenue le 7 décembre 2012 devant la commission d'examen :

| | | |
|------------------------|---------------------------------------|---------------------|
| Eric MONFLIER | Professeur, Lens | Rapporteur |
| Arnaud GAUTIER | Chargé de recherche, Clermont-Ferrand | Rapporteur |
| Olivia REINAUD | Professeur, Paris | Examinatrice |
| Eric FOUQUET | Professeur, Bordeaux | Président |
| Jean-Marc VINCENT | Directeur de recherche, Bordeaux | Directeur de thèse |
| Dominique LASTECOUERES | Maître de conférence, Bordeaux | Directrice de thèse |

Remerciements

Ces travaux de thèse sont le fruit de trois années de travail réalisés à l'Université de Bordeaux 1 dans les laboratoires de l'Institut des Sciences Moléculaires (ISM) de Bordeaux (UMR CNRS 5255) au sein du groupe Nanostructures Organiques (NEO). Ils ont été rendus possibles grâce à une bourse de Docteur Ingénieur offerte par le CNRS et la région Aquitaine.

Je tiens dans un premier temps à remercier sincèrement mes directeurs de thèse Dr Jean-Marc Vincent et Dr Dominique Lastécouères pour m'avoir fait confiance, pour leur disponibilité, leur soutien, leurs conseils au quotidien mais aussi pour leur convivialité.

Je tiens à remercier les membres du jury, Dr Gautier Arnaud, Pr Monflier Eric, Pr Renaud Olivia et Pr Fouquet Eric, d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

Je remercie toutes les personnes avec qui j'ai pu collaborer pendant ces trois années :

- Pr Jean-Michel Léger et Dr Stéphane Massip pour la structure du ligand et Dr Brice Kauffmann pour les structures des complexes. Mais aussi Dr Jean-Pierre Desvergne pour la cristallisation des complexes supramoléculaires.
- Dr Mathieu Duttine pour les études RPE mais aussi pour ses conseils et explications.
- Mme Marie-Hélène Lescure pour les études GC-MS mais aussi pour ses conseils et ses bons plans.
- Dr Nathan D. McClenaghan pour les études d'absorption transitoire avec Dr Gediminas Jonusauskas et Dr Pinar Batat, mais aussi pour les études de voltammétrie cyclique avec Dr Luca Scarpantonio.
- Dr Eric Amigues pour m'avoir fourni certains substrats et m'avoir aidé pour la synthèse des sucres.
- Mme Clotilde Davies pour son aide au laboratoire et sa bonne humeur.
- Toute l'équipe du CESAMO, Dr Isabelle Pianet, M. Noël Pineau, M. Jean-Michel Lasnier, Mme Christelle Absalon, Mme Christiane Vitry, Melle Claire Mouche, Mme Castel Patricia et Mme Lacoudre Aline pour leurs analyses RMN, spectrométrie de masse et les cristallisations, mais surtout pour m'avoir toujours accueilli avec le sourire.
- Les étudiants, Melle Sarah Cadet (L3), M. Romain Lambert (L3-M1) et Melle Angélique Lair (L3), pour m'avoir aidé à avancer dans mes travaux et pour leur bonne humeur pendant ces quelques mois que nous avons passé ensemble.

Un grand merci à tous les membres du groupe NEO avec qui j'ai passé trois merveilleuses années. Grâce à vous je suis toujours venue travailler avec plaisir et votre soutien m'a énormément aidé. Je garderai des souvenirs inoubliables de chacun de vous et j'espère de tout cœur que ce n'est qu'un au revoir.

Merci à tous les post-docs et thésards que j'ai côtoyé pendant ces trois années :

- Sylvain et Martine pour l'aide que vous m'avez toujours apportée, même après votre départ, et ce à n'importe quelle heure. Les soirées belotte resteront inoubliables.
- Aurélie pour m'avoir toujours soutenue et conseillée, tu as été la meilleure voisine.
- Coralie, Min-Tzu, Chi-Kai et Aurélien la tribu des cinq va me manquer.
- Cédric et Damien pour vos aides en informatique mais aussi pour les soirées.
- Christian, Carlo, Peter, Laura, Arnaud, Robin, Luca, Guillaume, HP, Hélène et Gyuri pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble.
- Sans oublier les deux nouveaux Hugo et Quentin pour vos blagues.

Je remercie tout spécialement Damien pour avoir toujours été là dans les bons comme dans les mauvais moments.

Mes pensées vont aussi vers ma famille et ma belle-famille qui ont toujours cru en moi et m'ont toujours soutenue, tout particulièrement un grand merci à Papa et Brigitte, Isabelle et Olivier, William, Claire, Delphine, Christian et Dominique, Sylvain, Vincent, sans oublier les cousins et cousines.

J'ai aussi une pensée particulière à tous les enfants (Lucien, Clément, Marie, Tom, Ethan, Johan, Enzo, Evan, Sélène, Pénélope et Gaultier) qui grâce à leur insouciance m'ont toujours donnée le sourire.

Un immense merci aussi aux Méchouillats, aux Dijonnais et aux trois frères pour les merveilleux week-ends passés avec vous. Merci aussi à Magalie et Cédric pour nous avoir toujours reçus les bras ouverts pour votre soutien et votre amitié.

Je finirai par un merci tout particulier à la famille Jobert : Didier et Michèle merci d'avoir toujours cru en moi et ce depuis toutes ces années, mais aussi de m'avoir toujours très bien accueillie chez vous. Merci aussi aux filles et plus particulièrement à toi Maude pour ton amitié et ton soutien que les kilomètres n'ont jamais réussi à empêcher.

| | |
|---|---|
| Listes des sigles et abréviations | 1 |
| Introduction générale | 3 |

Chapitre 1 : Bibliographie

| | |
|---|----|
| 1.1. Introduction..... | 5 |
| 1.2. Cycloaddition de Huisgen..... | 6 |
| 1.3. Systèmes catalytiques sans ligand..... | 8 |
| 1.3.1. Réduction in situ des sels de cuivre(II) | 8 |
| 1.3.2. Introduction de cuivre(I)..... | 9 |
| 1.3.3. Médiatisation du cuivre..... | 10 |
| 1.4. Systèmes catalytiques avec ligand | 11 |
| 1.4.1. Ligands azotés..... | 11 |
| 1.4.1.1. Ligands amines N(sp ³)..... | 11 |
| 1.4.1.2. Ligands imines N(sp ²)..... | 13 |
| 1.4.2. Ligands phosphorés..... | 19 |
| 1.4.3. Ligands carbéniques | 21 |
| 1.4.4. Ligands oxygénés..... | 26 |
| 1.4.5. Ligands phosphorés..... | 27 |
| 1.5. Conclusion..... | 28 |

Chapitre 2 : Synthèse et étude de la réactivité des complexes [Cu(C18₆-tren)]

| | |
|---|----|
| 2.1. Introduction..... | 31 |
| 2.2. Synthèse..... | 37 |
| 2.2.1. Synthèse du ligand C18 ₆ -tren 1 | 37 |
| 2.2.2. Synthèse des complexes [Cu(C18 ₆ -tren)]X _n 3-6 | 37 |
| 2.3. Etude de la réactivité du complexe 3 | 39 |
| 2.3.1. Optimisation des conditions réactionnelles avec le complexe 3 | 39 |
| 2.3.2. Cinétiques de réaction avec le complexe 3 | 40 |

| | | |
|----------|--|----|
| 2.3.3. | Réaction à partir du phénylacétylène deutéré | 42 |
| 2.3.4. | Désactivation du complexe 3 par l'oxygène moléculaire..... | 43 |
| 2.3.4.1. | Désactivation à l'état solide | 43 |
| 2.3.4.2. | Désactivation en solution..... | 44 |
| 2.4. | Réactivité du complexe de cuivre(II) 4 | 45 |
| 2.4.1. | Application du complexe 4 pour la CuAAC..... | 45 |
| 2.4.1.1. | Optimisation des conditions réactionnelles pour le complexe 4 | 45 |
| 2.4.1.2. | Comparaison des cinétiques de réaction..... | 46 |
| 2.5. | Activité des catalyseurs 3-6 | 46 |
| 2.6. | Etude de la réduction in situ du complexe 4 | 49 |
| 2.6.1. | UV-visible..... | 49 |
| 2.6.2. | RPE..... | 50 |
| 2.6.3. | GC-MS | 52 |
| 2.7. | Conclusion | 53 |

Chapitre 3 : Synthèse et réactivité des complexes supramoléculaires [Cu(tBuBz₃tren)]X₂/Cyclodextrines

| | | |
|----------|--|----|
| 3.1. | Introduction..... | 55 |
| 3.2. | Synthèse..... | 62 |
| 3.2.1. | Synthèse du ligand 2 | 62 |
| 3.2.2. | Synthèse des complexes 7-9 | 64 |
| 3.3. | Solubilisation des complexes 7-9 dans l'eau en présence de cyclodextrines | 65 |
| 3.3.1. | Solubilisation suivie par spectroscopie UV-visible | 66 |
| 3.3.2. | Etude des interactions supramoléculaires avec les cyclodextrines suivie par RMN . | 68 |
| 3.3.2.1. | Etude des interactions cyclodextrines/ligands | 69 |
| 3.3.2.2. | Etude des interactions cyclodextrines/complexes | 73 |
| 3.3.3. | Cristallisation | 75 |
| 3.3.4. | Caractérisation des complexes supramoléculaires par spectrométrie de masse | 76 |

| | | |
|--------|--|----|
| 3.4. | Réactivité des complexes 7-9 en CuAAC | 78 |
| 3.4.1. | Substrats non miscibles avec l'eau | 78 |
| 3.4.2. | Substrats miscibles avec l'eau | 80 |
| 3.5. | Conclusion..... | 81 |

Chapitre 4 : Catalyseurs photoactivables pour la CuAAC

| | | |
|----------|---|-----|
| 4.1. | Introduction..... | 83 |
| 4.2. | Synthèse des complexes 10 et 11 | 89 |
| 4.3. | Solubilisation du complexe 11 dans l'eau en présence de cyclodextrines | 93 |
| 4.4. | Photoréduction des complexes 10 et 11 | 95 |
| 4.4.1. | Suivi de la photoréduction par UV-visible | 95 |
| 4.4.1.1. | Photoreduction du complexe 11 | 95 |
| 4.4.1.2. | Photoreduction du complexe 10 | 105 |
| 4.4.2. | Suivi de la photoréduction par RMN | 106 |
| 4.4.3. | Suivi de la photoréduction par RPE | 108 |
| 4.5. | Etudes du mécanisme de photoréduction | 109 |
| 4.5.1. | Absorption transitoire | 109 |
| 4.5.2. | Voltammétrie cyclique | 110 |
| 4.5.3. | Proposition de mécanisme | 111 |
| 4.6. | Application pour la CuAAC | 113 |
| 4.6.1. | Réactions dans le méthanol et l'eau | 113 |
| 4.6.2. | Réactions dans le toluène..... | 116 |
| 4.7. | Conclusion..... | 117 |

| | |
|--------------------------|-----|
| Conclusion générale..... | 119 |
|--------------------------|-----|

Chapitre 5 : partie expérimentale

| | | |
|------|---------------------------|-----|
| 5.1. | Techniques générales..... | 121 |
|------|---------------------------|-----|

| | | |
|------------|---|-----|
| 5.1.1. | Solvants et réactifs | 121 |
| 5.1.2. | Dégazage des solutions..... | 121 |
| 5.1.3. | Résonance magnétique nucléaire (RMN)..... | 121 |
| 5.1.4. | Microanalyses | 121 |
| 5.1.5. | Spectrométrie de masse | 122 |
| 5.1.6. | Chromatographie..... | 122 |
| 5.1.6.1. | Chromatographie en phase gazeuse (CPG) | 122 |
| 5.1.6.2. | Chromatographie sur couche mince (CCM) et sur colonne | 122 |
| 5.1.7. | Voltammétrie cyclique | 123 |
| 5.1.8. | Spectroscopie d'absorption UV-visible..... | 123 |
| 5.1.9. | Absorption transitoire | 123 |
| 5.1.10. | Résonance paramagnétique électronique (RPE)..... | 123 |
| 5.1.11. | Spectroscopie infra rouge (IR)..... | 124 |
| 5.2. | Synthèse..... | 124 |
| 5.2.1. | Synthèse des ligands..... | 124 |
| 5.2.2. | Synthèse des complexes | 125 |
| 5.2.3. | Synthèse des azotures | 128 |
| 5.2.4. | Synthèse des triazoles..... | 130 |
| 5.2.4.1. | Synthèse générale des triazoles avec les complexes 3-6 | 130 |
| 5.2.4.2. | Synthèse générale des triazoles avec les complexes 7-9 | 130 |
| 5.2.4.3. | Synthèse des triazoles avec le complexe 11 | 131 |
| 5.2.4.3.1. | Réaction suivie par RMN ¹ H dans le méthanol | 131 |
| 5.2.4.3.2. | Réaction suivie par RMN ¹ H dans l'eau..... | 131 |
| 5.2.4.3.3. | Préparation des triazoles dans le méthanol..... | 131 |
| 5.2.4.3.4. | Préparation des triazoles dans le toluène | 132 |
| 5.2.4.4. | Caractérisation des triazoles | 132 |
| | Publications | 141 |

Listes des sigles et abréviations

Solvants et Réactifs :

Ar : Argon

OAc : Acétate

DMSO : Diméthylsulfoxyde

RAME- β -CD : β -cyclodextrine méthylée

tren : Tris(2-aminoethyl)amine

CD : Cyclodextrines

OTf : Triflate

NaAsc : Ascorbate de sodium

THF : Tétrahydrofurane

Techniques de caractérisation :

CCM : Chromatographie sur couche mince

GC-MS : Chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse

IR : Infra-rouge

RMN Résonance magnétique nucléaire

RPE : Résonance paramagnétique électronique

RX : Rayon X

UV-visible : Ultraviolet-visible

Unités :

$^{\circ}\text{C}$: Degré Celsius

Hz : Hertz

min : Minute

ppm : Partie par million

cm : Centimètre

K : Kelvin

mL : Millilitre

μL : Microlitre

eV : Electronvolt

mg : Milligramme

mM : Millimolaire

V : Volt

h : Heure

MHz : Méga Hertz

nm : Nanomètre

Abréviation et symboles :

Conv : Conversion

CuAAC : Cycloaddition entre un alcyne et un azoture catalysée par du cuivre(I)

ECS : Electrode au calomel saturé

NHC : N-hétérocycliques

t.a. : Température ambiante

Introduction générale

Le développement durable est « un développement qui répond aux besoins du présent sans compromettre la possibilité, pour les générations à venir, de pouvoir répondre à leurs propres besoins ». Dans ce contexte, l'utilisation de la catalyse, un des piliers de la chimie verte (9^{ème} principe), requiert une importance toute particulière lorsque l'on considère les quantités phénoménales de molécules, polymères et matériaux produits chaque année par l'industrie via des réactions chimiques. Le développement de catalyseurs toujours plus réactifs et sélectifs, faciles d'accès, évitant l'emploi de métaux précieux, est donc un domaine de recherche d'actualité. En lien direct avec les principes de la chimie verte et en s'inspirant des réactions trouvées dans la nature, Sharpless en 2001, introduit le concept de « chimie click »,¹ qui propose de développer et favoriser l'emploi de réactions les plus efficaces et sélectives possibles, en particulier celles ne générant pas de sous-produits.

La réaction de cycloaddition de Huisgen catalysée par le cuivre(I), découverte en 2002 indépendamment par les groupes de Sharpless,² et de Meldal,³ est à ce jour la réaction « click » la plus performante et la plus utilisée. Cette réaction, catalysée par le cuivre(I), permet de lier deux molécules par un lien triazole extrêmement stable via une réaction de cycloaddition [3+2] entre un azoture et un alcyne terminal. La présence du cuivre permet d'accélérer la réaction de manière considérable mais également d'obtenir sélectivement le triazole-1,4, un des deux isomères possibles. Du fait de sa simplicité de mise en œuvre, de son efficacité et de l'absence de sous-produits, cette réaction est rapidement devenue l'une des réactions les plus utilisées dans tous les domaines des sciences chimiques et biologiques.⁴ Depuis leur parution en 2002, les publications de Sharpless² et Meldal³ ont été citées respectivement plus de 3 400 et 2 500 fois, montrant clairement l'importance de cette réaction.

L'ajout de ligands du cuivre permet en général d'accélérer cette réaction. Néanmoins, les complexes de cuivre(I) obtenus peuvent s'avérer plus sensibles à l'oxygène et donc se dégrader rapidement à l'air, via la formation d'adduits Cu(II)-superoxo et/ou -peroxo.

L'objectif de cette thèse était de développer de nouveaux catalyseurs au cuivre pour la cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne et un azoture. Ces catalyseurs doivent, si possible, respecter tous les critères suivants :

- Synthèse, stockage et manipulation à l'air.
- Utilisation en conditions douces (faible charge en catalyseur et actif à température ambiante).
- Actifs dans la plupart des solvants organiques ainsi que dans l'eau.

¹ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

² Rostovtsev, V. V.; Grenn, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

³ Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

⁴ Voir numéro spécial : (a) Finn, M. G.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1231. (b) Binder, W. H. *Macromol. Rapid Commun.* **2008**, *29*, 943.

- Pas d'ajout de réducteur sacrificiel externe.
- Produits isolés sans chromatographie.
- Recyclables.

Le premier chapitre de ce manuscrit est une étude bibliographique donnant un aperçu des catalyseurs développés et utilisés depuis 2002 pour la cycloaddition de Huisgen. Le deuxième chapitre décrit l'optimisation des conditions réactionnelles pour le catalyseur [Cu(C18₆-tren)]Br **3** développé au laboratoire, notamment en étudiant l'influence de l'oxygène sur sa réactivité. La réactivité des complexes de cuivre(II) [Cu(C18₆-tren)]X_n **4-6**, sans réducteur sacrificiel externe, est ensuite décrite, ainsi que des études spectroscopiques clarifiant le processus de réduction du cuivre(II). Le troisième chapitre détaille la synthèse et la réactivité pour la CuAAC de nouveaux complexes supramoléculaires [Cu(*t*BuBz₃tren)]²⁺⊂3β-CD. La solubilisation de ces complexes dans l'eau, en présence de cyclodextrines, est démontrée. Dans le quatrième chapitre sont présentées la synthèse et la caractérisation du complexe photolatent [Cu(*t*BuBz₃tren)kétoprofénate]kétoprofénate **11**, le premier exemple de catalyseur photoactivable par transfert d'électron photoinduit pour la chimie click. La photoréduction et la réactivité du précatalyseur est mise en évidence, et des études mécanistiques préliminaires sont réalisées. Le cinquième chapitre précise les détails expérimentaux.

Chapitre 1 : Bibliographie

Chapitre 1 : Bibliographie

| | | |
|----------|---|----|
| 1.1. | Introduction | 5 |
| 1.2. | Cycloaddition de Huisgen | 6 |
| 1.3. | Systèmes catalytiques sans ligand..... | 8 |
| 1.3.1. | Réduction in situ des sels de cuivre(II)..... | 8 |
| 1.3.2. | Introduction de cuivre(I)..... | 9 |
| 1.3.3. | Médiamutation du cuivre | 10 |
| 1.4. | Systèmes catalytiques avec ligand | 11 |
| 1.4.1. | Ligands azotés | 11 |
| 1.4.1.1. | Ligands amines N(sp ³) | 11 |
| 1.4.1.2. | Ligands imines N(sp ²)..... | 13 |
| 1.4.2. | Ligands phosphorés | 19 |
| 1.4.3. | Ligands carbéniques | 21 |
| 1.4.4. | Ligands oxygénés | 26 |
| 1.4.5. | Ligands soufrés..... | 27 |
| 1.5. | Conclusion..... | 28 |

1.1. Introduction

En s'inspirant des réactions développées par la nature, Sharpless a proposé, en 2001, le concept de « chimie click ».¹ Ce concept vise à développer et à exploiter des réactions extrêmement performantes qui permettent de lier entre elles deux molécules par un lien carbone-hétéroatome-carbone (C-X-C). Pour qu'une réaction puisse être qualifiée de « click » elle doit respecter un certain nombre de critères:

- Grande modularité permettant des applications dans des domaines variés.
- Rendements élevés.
- Pas de sous-produits ou les sous-produits générés sont inoffensifs.
- Produits isolés facilement par cristallisation ou distillation; Pas de chromatographies.
- Réactions stéréospécifiques, mais pas nécessairement énantiosélectives.
- Conditions réactionnelles « standards »: réactifs insensibles à l'oxygène et à l'eau.
- Réactions sans solvant, ou avec des solvants bénins (comme l'eau), ou faciles à éliminer.
- Produit de réaction stable dans les conditions physiologiques.

Il est important que les « réactions clicks » aient une force motrice thermodynamique élevée, le plus souvent supérieure à 20 kcal.mol⁻¹. De telles réactions sont rapides et sont généralement très sélectives.

Les « réactions clicks » sont classées en quatre catégories:

- Cycloadditions d'espèces insaturées, en particulier les réactions de cycloaddition 1,3-dipolaire mais aussi les cycloadditions de Diels-Alder.
- Les substitutions nucléophiles, en particulier les réactions par ouverture d'hétérocycles tendus tels que les époxydes, les aziridines, les ions aziridiniums et épisulfoniums.
- La chimie des carbonyles non énolisables, comme la formation d'urées, de thiourées, d'hétérocycles aromatiques et d'amides.
- Les additions sur des liaisons carbone-carbone multiples, en particulier les réactions d'oxydations telles que l'époxydation, la dihydroxylation, l'aziridination, mais aussi les additions de Michaël.

Depuis sa découverte en 2002, la cycloaddition 1,3-dipolaire entre un alcyne et un azoture catalysée par du cuivre(I), notée CuAAC, est devenue une des réactions majeures de l'arsenal du chimiste.

L'objectif de ma thèse est de développer des catalyseurs au cuivre très performants pour cette transformation. Nous décrirons dans ce chapitre, après avoir rappelé ce qu'est la CuAAC, les différents systèmes catalytiques développés depuis 2002, notamment les ligands utilisés afin d'améliorer l'activité catalytique, mais également les divers mécanismes proposés pour cette réaction.

¹ Kolb, H. C.; Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

1.2. Cycloaddition de Huisgen

La réaction de Huisgen est une cycloaddition entre un alcyne terminal et un azoture pouvant produire potentiellement deux triazoles régioisomères (figure 1).² Les alcynes et les azotures sont des fonctions chimiques relativement inertes dans la plupart des conditions biologiques et organiques. En général ces fonctions peuvent être introduites dans les synthèses multi-étapes car elles sont tolérantes à un grand nombre de transformations.

La cycloaddition de Huisgen non-catalysée est, pour la grande majorité des alcynes et des azotures, une réaction peu efficace nécessitant des temps de réaction et des températures relativement élevées (> 80 °C). De plus, elle est peu sélective, conduisant en général à la formation d'un mélange stœchiométrique des triazoles-1,4 et -1,5 (Figure 1).

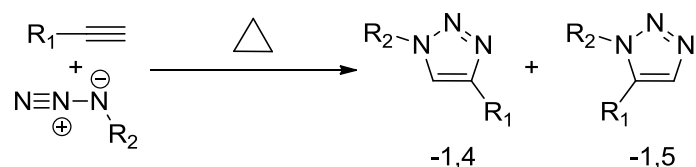


Figure 1 : Cycloaddition d'Huisgen non catalysée.

Il est à noter que l'utilisation de cyclooctyne permet de réaliser la cycloaddition de manière efficace sans cuivre.³ Cette réaction est maintenant fréquemment utilisée pour le marquage de molécules biologiques *in vivo* (Figure 2).

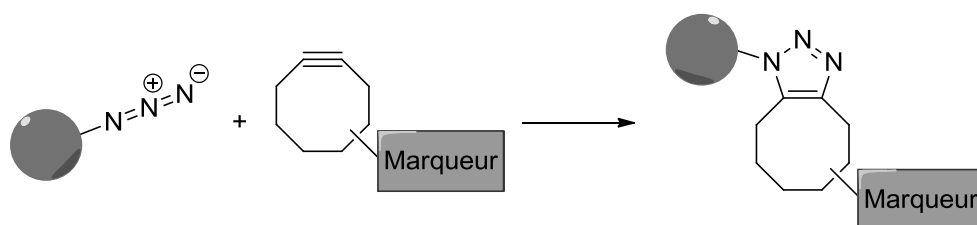


Figure 2 : Cycloaddition avec le cyclooctyne sans catalyseur.³

En 2002, les groupes de Sharpless et Meldal ont découvert indépendamment que cette réaction peut être catalysée par le cuivre(I) pour donner exclusivement l'isomère-1,4 (Figure 3).⁴ Le cuivre(I) permet

² Huisgen, R. *Pure. Appl. Chem.* **1989**, *61*, 613.

³ (a) Dehnert, K. W.; Baskin, J. M.; Laughlin, S. T.; Beahm, B. J.; Naidu, N. N.; Amacher, S. L.; Bertozzi, C. R. *ChemBioChem* **2012**, *13*, 353. (b) de, A. G.; Sletten, E. M.; Nakamura, H.; Palaniappan, K. K.; Bertozzi, C. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 2443. (c) Dehnert, K. W.; Baskin, J. M.; Laughlin, S. T.; Beahm, B. J.; Naidu, N. N.; Amacher, S. L.; Bertozzi, C. R. *ChemBioChem* **2012**, *13*, 353.

d'améliorer les conversions, diminuer les temps de réaction et de réaliser la réaction à température ambiante. Depuis cette découverte, les principaux avantages de cette cycloaddition sont devenus clairs. Cette réaction tolère une grande variété de groupes fonctionnels, elle est très sélective, permet de former un lien rigide et très stable entre deux molécules, nécessite peu de purification car ne génère pas de sous-produits (100 % économe en atomes). Tous ces avantages rendent cette réaction très pratique, utilisée dans tous les domaines des sciences chimiques et biologiques,⁵ avec de nombreux systèmes catalytiques développés et étudiés.⁶

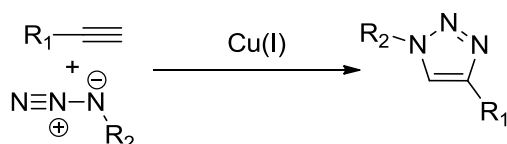


Figure 3 : Cycloaddition d'Huisgen catalysée au Cu(I).

Le mécanisme proposé en 2002 par Sharpless est présenté figure 4.^{4a}

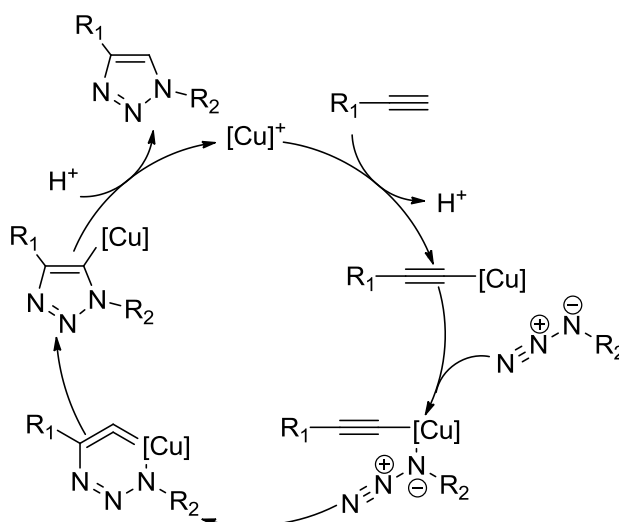


Figure 4 : Mécanisme proposé en 2002 par Sharpless et Fokin pour la CuAAC.^{4a}

⁴ (a) Rostovtsev, V. V.; Green, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

(b) Tornøe, C. W.; Christensen, C.; Meldal, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3057.

⁵ Sélection de numéros spéciaux de journaux et revues : (a) Finn, M. G.; Fokin, V. V. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1231. (b) Struthers, H.; Mindt, T. L.; Schibli, R. *Dalton trans.* **2010**, *39*, 675. (c) Lutz, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1018. (d) Najera, C.; Sansano, J. M. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4567. (e) Dondoni, A. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 700.

⁶ (a) Díez-González, S. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 166. (b) Meldal, M.; Tornøe, C. W. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2952. (c) Bock, V. D.; Hiemstra, H.; van Maarseveen, J. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *51*. (d) Liang, L.; Astruc, D. *Coord. Chem. Rev.* **2011**, *255*, 2933.

Dans un premier temps, il y a déprotonation de l'alcyne et formation d'un complexe cuivre-acétylure. L'azoture se lie ensuite au cuivre(I) via l'azote interne, le rapprochement des réactifs favorisant la cycloaddition et la formation d'un métallacycle vinylidène. Une contraction de cycle suivie d'une protonation conduit au triazole désiré. Le cuivre est formellement au degré d'oxydation +III dans l'intermédiaire cyclique.

D'autres études proposent un mécanisme impliquant un dimère de cuivre (Figure 5), en particulier quand il n'y a pas de ligand pour encombrer le cuivre et limiter la formation du dimère.⁷

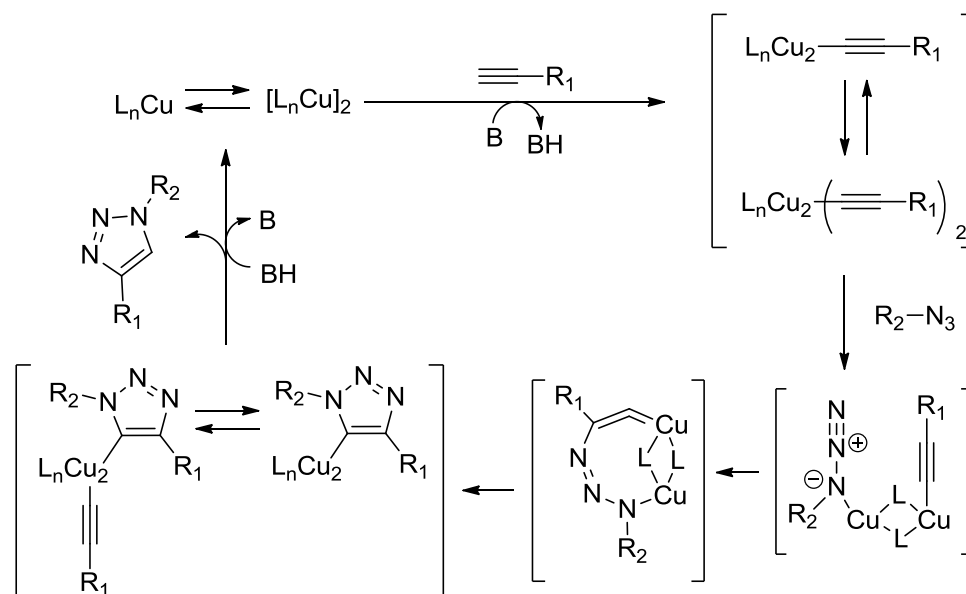


Figure 5 : Mécanisme impliquant un dimère de cuivre.

Au vu de l'importance de cette réaction click, un des enjeux de ce domaine de recherche est de développer des systèmes catalytiques toujours plus performants, simples d'utilisation et pouvant fonctionner dans des conditions réactionnelles « larges », notamment dans l'eau.

La suite du chapitre présentera les principaux systèmes catalytiques au cuivre développés à ce jour pour la CuAAC.

1.3. Systèmes catalytiques sans ligand

1.3.1. Réduction in situ des sels de cuivre(II)

Le système catalytique développé initialement par Sharpless et collaborateurs est sûrement, encore aujourd'hui, le plus utilisé.^{4a} Il consiste à réduire in situ CuSO_4 en présence d'ascorbate de sodium en excès (typiquement 5 équivalents) comme réducteur (Figure 6), dans un mélange eau/*tert*-butanol (1/1) et à

⁷ (a) Rodionov, V. O.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2210. (b) Straub, B. F. *Chem. Commun.* **2007**, 3868.

température ambiante. Les triazoles sont en général isolés avec de bons rendements, en 12-24 heures par simple filtration. Ce système catalytique est efficace, peu coûteux et simple à mettre en œuvre, mais il requiert souvent des charges catalytiques élevées (> 10 mol%), et se limite aux réactions en milieu aqueux. D'autres réducteurs peuvent aussi être utilisés pour réduire les sels de cuivre(II), telle que la tris(carboxyéthyl)phosphine (TCEP),⁸ ou l'hydroquinone.⁹

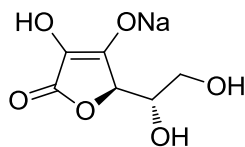


Figure 6 : Structure de l'ascorbate de sodium

Un désavantage notable est que le cuivre non ligandé peut être piégé par les triazoles formés au cours de la réaction, nécessitant éventuellement une étape de lavage à l'ammoniaque pour éliminer le cuivre du produit. Ce problème est particulièrement important lors de la synthèse de polytriazoles (dendrimères, polymères...) qui vont posséder une grande affinité pour le cuivre et qui peuvent nécessiter l'utilisation de 100 mol% de cuivre par fonction triazole formée.

1.3.2. Introduction de cuivre(I)

Une autre possibilité est d'introduire directement des sels ou complexes de cuivre(I) dans le milieu réactionnel.

Le cuivre(I) supporté sur zéolite possède une bonne activité.¹⁰ Les triazoles sont obtenus avec de bons rendements, dans le toluène à température ambiante au bout de 15 heures. Néanmoins, une charge catalytique élevée de 10 mol% est requise. Les études mécanistiques réalisées à partir d'un alcyne deutéré semblent montrer qu'avec ce catalyseur le mécanisme ne passe pas par un intermédiaire acétylure de cuivre, mais plutôt par un complexe π cuivre-alcyne (Figure 7).¹¹

Il est à noter que dans les intermédiaires cycliques proposés (Figure 4 et ci-dessous), le cuivre est formellement au degré d'oxydation III.

⁸ (a) Speers, A. E.; Adam, G. C.; Cravatt, B. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4686. (b) Lin, P.-C.; Ueng, S.-H.; Tseng, M.-C.; Ko, J.-L.; Huang, K.-T.; Yu, S.-C.; Adak, A. K.; Chen, Y.-J.; Lin, C.-c. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4286. (c) Beatty, K. E.; Liu, J. C.; Xie, F.; Dieterich, D. C.; Schuman, E. M.; Wang, Q.; Tirrell, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7364.

⁹ Devaraj, N. K.; Decreau, R. A.; Ebina, W.; Collman, J. P.; Chidsey, C. E. D. *J. Phys. Chem. B.* **2006**, *110*, 15955.

¹⁰ Chassaing, S.; Kumarraja, M.; Sani Souna Sido, A.; Pale, P.; Sommer, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 883.

¹¹ Chassaing, S.; Sani Souna Sido, A.; Alix, A.; Kumarraja, M.; Pale, P.; Sommer, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6713.

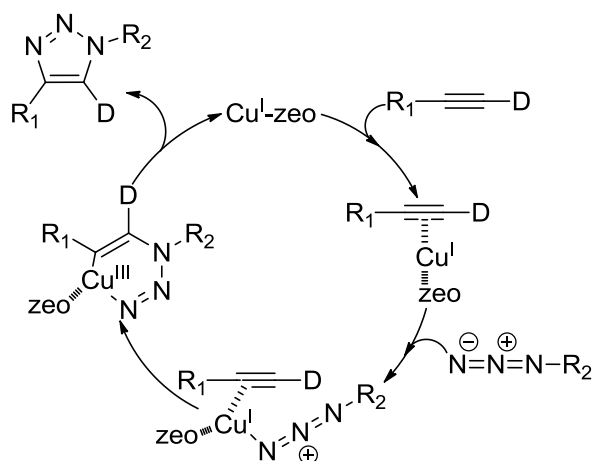


Figure 7 : Cycle catalytique proposé pour le cuivre(I) supporté sur zéolite.¹¹

En 2008, il a été montré que les nanoparticules de cuivre(I) (Cu_2O), immobilisées sur des fibres d'oxyhydroxyde d'aluminium,¹² sont actives pour la CuAAC en utilisant 3-6 mol% de catalyseur et à température ambiante dans l'hexane.¹³ De plus, le catalyseur a pu être recyclé quatre fois sans diminution d'activité significative. Les nanoparticules d'oxyde de cuivre (Cu_2O) déposées sur de la polyvinylpyrrolidone sont également actives à 37 °C dans l'eau en conditions aérobies avec une charge en cuivre de 0,9 mol%.¹⁴

1.3.3. Médiamutation du cuivre

Une autre façon de générer des espèces actives cuivre(I) est la médiamutation du cuivre(II) et du cuivre(0). En 2004, Fokin et collaborateurs ont montré que des réactions à trois composants (générant l'azoture in situ à partir d'un halogénure et d'azoture de sodium) peuvent être catalysées par du cuivre(0) et CuSO_4 dans un mélange eau/*tert*-butanol (Figure 8).¹⁵ De plus, les réactions sont conduites sous micro-ondes ce qui permet de diminuer les temps de réaction à moins de 15 minutes.

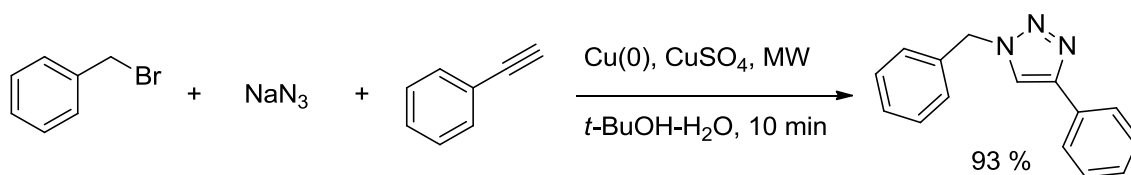


Figure 8 : Synthèse à trois composants de triazole assistée par micro-ondes.¹⁶

¹² Oxyhydroxyde d'aluminium : $\text{AlO}(\text{OH})$

¹³ Park, I. S.; Kwon, M. S.; Kim, Y.; Lee, J. S.; Park, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 197.

¹⁴ Zhang, Z.; Dong, C.; Yang, C.; Hu, D.; Long, J.; Wang, L.; Li, H.; Chen, Y.; Kong, D. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1600.

¹⁵ Appukkuttan, P.; Dehaen, W.; Fokin, V. V.; Eycken, E. V. D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4223.

Ce même système, utilisé également pour la synthèse de carbanucléosides, s'est avéré plus réactif que $[\text{Cu}(\text{MeCN})_4]\text{PF}_6$ et que le complexe carbénique $[\text{Cu}(\text{SiMes})]\text{Cl}$ (Figure 18). Comme précédemment, les micro-ondes ont permis de diminuer les temps de réaction.¹⁶

1.4. Systèmes catalytiques avec ligand

L'ajout d'un ligand du cuivre judicieusement choisi permet en général d'améliorer l'activité catalytique, ce qui permet de réduire la charge en cuivre et d'utiliser des conditions plus douces qui seront applicables à un plus grand nombre de systèmes. Cependant, comme décrit par la suite, les familles de ligands utilisées ont des structures très variées, et les conditions réactionnelles utilisées sont souvent très différentes ce qui rend difficile la comparaison des systèmes développés.

1.4.1. Ligands azotés

Les ligands azotés sont très fréquemment utilisés pour améliorer la réactivité des complexes de cuivre(I), ils sont aussi les plus populaires pour la CuAAC. Ils peuvent être simplement ajoutés pour jouer le rôle de base afin de faciliter la formation de l'acétylure, mais leur affinité pour le cuivre(I) permet aussi d'améliorer la solubilité et la réactivité de l'espèce cuivre(I) active.

1.4.1.1. Ligands amines $\text{N}(\text{sp}^3)$

Les amines tertiaires lorsqu'elles sont associées à des ligands plus coordinants, jouent le rôle de base.¹⁷ Utilisées seules, elles peuvent jouer à la fois le rôle de base et de ligand.¹⁸ La première amine tertiaire à avoir été utilisée est la diisopropyléthylamine (DIPEA) (Figure 10).^{4b}

Une version supportée sur résine (Amberlyst A-21¹⁹), de la N,N-diméthylbenzylamine, a aussi été utilisée pour la CuAAC en combinaison avec l'iodure de cuivre.²⁰ La meilleure proportion amine/cuivre obtenue est 2,4/1. Le polymère a été utilisé comme catalyseur hétérogène (Figure 9). Il a été montré qu'il peut être recyclé trois fois sans perte d'activité significative. La bonne stabilité de ce catalyseur permet de

¹⁶ Broggi, J.; Díez-González, S.; Petersen, J. L.; Berteina-Raboin, S.; Nolan, S. P.; Agrofoglio, L. A. *Synthesis* **2008**, 141.

¹⁷ Lipshutz, B. H.; Taft, B. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 8235.

¹⁸ (a) Wu, Y.-M.; Deng, J.; Fang, X.; Chen, Q.-Y. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1415. (b) Yan, Z.-Y.; Zhao, Y.-B.; Fan, M.-J.; Liu, W.-M.; Liang, Y.-M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9331.

¹⁹ Amberlyst A-21 : polystyrène portant un groupement diméthylaminométhyle.

²⁰ Girard, C.; Onen, E.; Aufort, M.; Beauvière, S.; Samson, E.; Herscovici, J. *J. Org. Lett.* **2006**, *8*, 1689.

l'utiliser dans un système continu.²¹ Le complexe est immobilisé dans une colonne et les produits, solubilisés dans le dichlorométhane, sont injectés avec une vitesse de 100 $\mu\text{L}/\text{min}$. Ainsi, 1,5 g du triazole (1-Benzyl-1*H*-1,2,3-triazol-4-yl)méthanol a pu être obtenu en 3 heures avec un rendement de 85 % (Figure 9). Il est à noter cependant que deux équivalents d'alcool propargylique par rapport à l'azoture sont nécessaires, mettant en évidence la réactivité modérée du catalyseur.

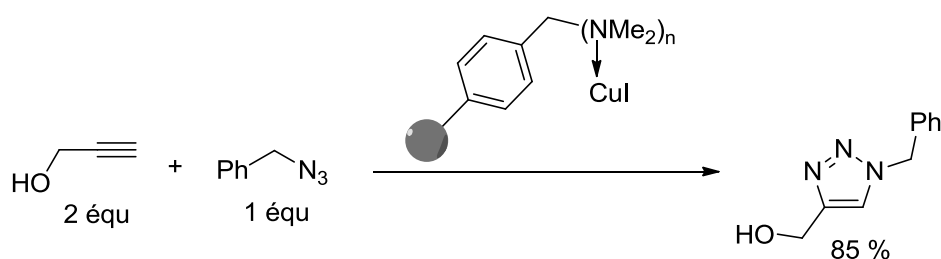


Figure 9 : Synthèse d'un triazole en continu avec un catalyseur supporté.²¹

Des ligands diamines comme la *N,N'*-diméthyléthylènediamine²² ou la 1,2-phénylènediamine²³ ont aussi été employés dans la CuAAC (Figure 10) pour synthétiser, dans l'eau, des polypeptides fonctionnalisés²² et des dérivés du glucose.²³ La triamine, *N,N',N''*-pentaméthyléthylènetriamine (PMDETA) (Figure 10) est également très souvent employée pour la CuAAC.²⁴

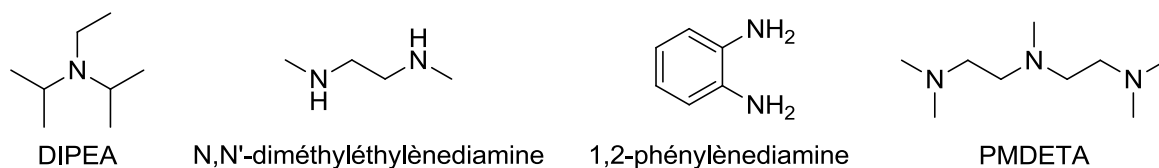


Figure 10 : Exemples de ligands amines utilisés pour la CuAAC.

Les nanoclusters de cuivre(0) stabilisés par des molécules de tétraoctylammonium présentent aussi une bonne activité pour la CuAAC.²⁵ Les auteurs ont montré qu'à 0,1 mol% de cuivre à 25 °C, la cinétique est plus rapide avec leur système, qu'avec de la poudre ou des copeaux de cuivre(0), ou encore le système $\text{CuSO}_4/\text{NaAsc}$. Quand l'espèce active est éliminée du milieu réactionnel, par simple filtration, la réaction s'arrête, et elle peut être réactivée en introduisant à nouveau le cuivre avec les réactifs. Ces résultats montrent bien que la réaction se fait à la surface des nanoclusters et non par solubilisation d'une partie du complexe. La réaction est donc bien hétérogène.

²¹ Smith, C. D.; Baxendale, I. R.; Lanners, S.; Hayward, J. J.; Smith, S. C.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1559.

²² Hartwig, S.; Hecht, S. *Macromolecules* **2010**, 43, 242.

²³ Baron, A.; Bleriot, Y.; Sollogoub, M.; Vauzeilles, B. *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 1898.

²⁴ Bonami, L.; Van, C. W.; Van, R. D.; Du, P. F. E. *Macromol. Rapid Commun.* **2009**, 30, 34.

²⁵ Durán Pachón, L.; van Maarseveen, J. H.; Rothenberg, G. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 811.

1.4.1.2. Ligands imines N(sp²)

L'ajout des ligands imines, N-alkyl-2-pyridylméthylimine (Figure 12), améliore l'activité du cuivre(I) pour la cycloaddition de Huisgen.²⁶ Ces ligands ont été utilisés pour effectuer avec le même catalyseur en « un seul pot » les réactions de polymérisation radicalaire par transfert d'atomes (ATRP) et CuAAC.²⁷ L'inconvénient majeur de ces ligands est leur instabilité, car ils doivent être conservés à 0°C sous atmosphère inerte. De plus, le complexe de cuivre(I) doit être généré in situ.

Les dérivés bis(oxazoliny)pyridine (pybox) (Figure 12), ajoutés comme ligand de CuI, permettent d'induire une sélectivité cinétique modérée ($s = 1-6$) dans la formation des triazoles, à partir d'azotures α -chiraux.²⁸ Les réactions sont conduites dans le dichlorométhane à température ambiante avec 10 mol% de CuI et 2 équivalents de pybox (Figure 11).

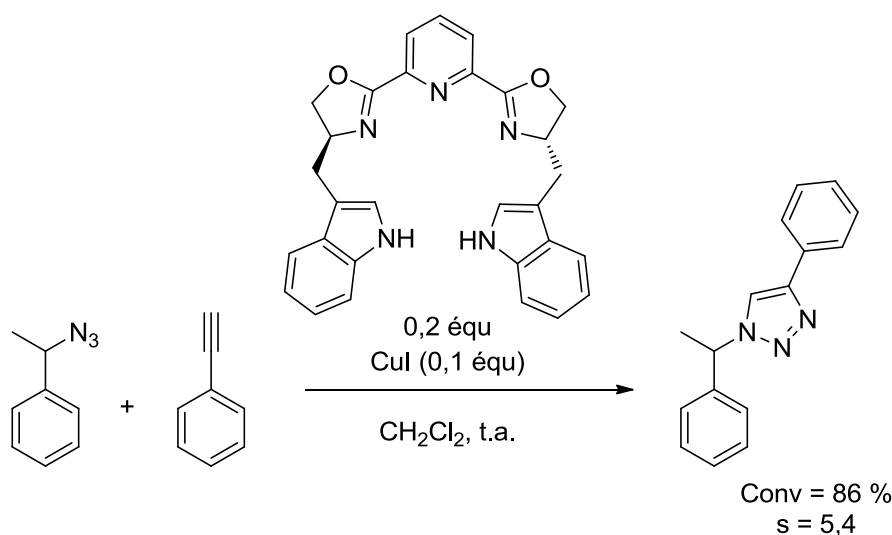


Figure 11 : Influence d'un ligand chiral sur la sélectivité de la réaction.²⁸

Les ligands imidazoles sont aussi utilisés pour la cycloaddition de Huisgen (Figure 12). Il a été constaté que la présence d'une longue chaîne alkyle sur les imidazoles accélère davantage la réaction.²⁹ Les auteurs expliquent que l'encombrement dû à la longue chaîne alkyle va limiter les multiples coordinations du cuivre. De plus, l'excès d'imidazole pourra servir de base pour déprotoner l'alkyne. En présence du 1-décylimidazole (3 équivalents/cuivre), des triazoles potentiellement très encombrés peuvent être préparés dans l'eau ou sans solvant avec 0,5 mol% de CuI et les rendements obtenus sont très bons.

²⁶ Mantovani, G.; Ladmiral, V.; Tao, L.; Haddleton, D. M. *Chem. Commun.* **2005**, 2089.

²⁷ Geng, J.; Lindqvist, J.; Mantovani, G.; Haddleton, D. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4180.

²⁸ Meng, J.-c.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 4543.

²⁹ Asano, K.; Matsubara, S. *Org. Lett.* **2010**, 12, 4988.

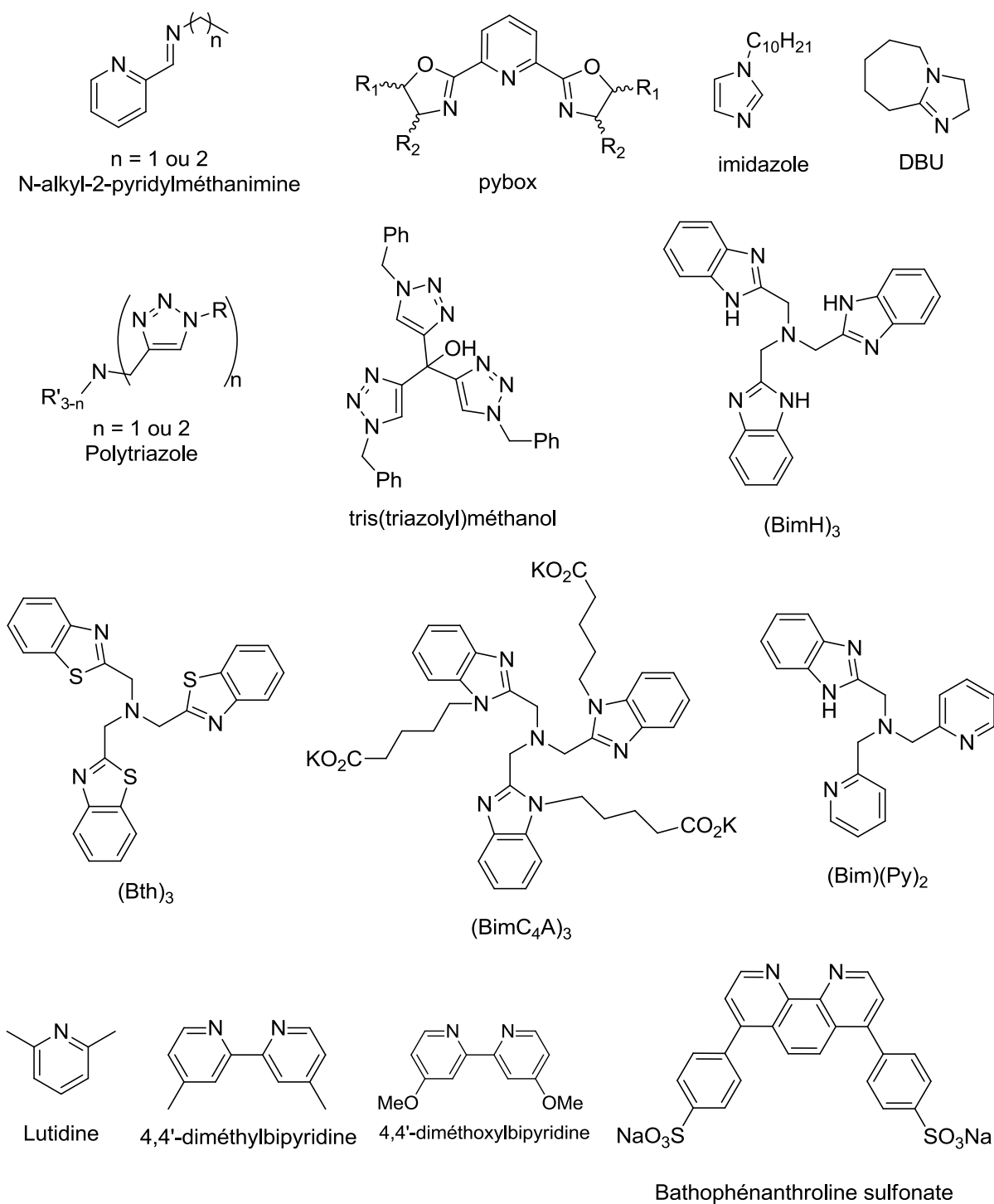


Figure 12 : Exemples de ligands $N(sp^2)$ utilisés pour la CuAAC

Le 1,8-diazabicycloundec-7-ène (DBU) (Figure 12) avec CuI a été utilisé pour la synthèse de copolymère par un lien triazole.³⁰

³⁰ (a) Opsteen, J. A.; van, H. J. C. M. *Chem. Commun.* **2005**, 57. (b) Urien, M.; Erothu, H.; Cloutet, E.; Hiorns, R. C.; Vignau, L.; Cramail, H. *Macromolecules* **2008**, 41, 7033.

Les imines cycliques les plus couramment utilisées pour la CuAAC sont sans aucun doute les polytriazoles (Figure 12). Dès 2003, il a été observé que la vitesse de réaction augmente pendant leurs préparations.^{8a,31} Ces ligands sont particulièrement utilisés sur les systèmes biologiques, en particulier pour la modification des protéines.^{8a, 32-33}

Un an après la première application des polytriazoles comme additifs dans les CuAAC, une étude comparative a été effectuée (Tableau 1).³³ Des mono-, bis- et tris-triazoles ont été testés avec comme substituant des amines primaires, des diamines ou des dérivés de la pyridine. Les bis-triazoles (Entrée 3-4) sont les ligands qui permettent d'accélérer le mieux la réaction. Ces ligands laissent plus de sites accessibles sur le cuivre, comparé au TBTA, ce qui peut expliquer leurs meilleures activités.

Bien qu'il soit moins efficace, le tris-(benzyltriazolylmethyl)amine (TBTA) (Entrée 5) est aussi un ligand intéressant pour améliorer la réactivité du cuivre(I). Les tris-triazoles, en particulier le TBTA, sont pratiquement devenus les seuls triazoles utilisés comme ligands dans la CuAAC.

Une version TBTA/CuPF₆ supportée sur polymère a également été décrite.³⁴ Le mode de coordination du ligand au cuivre n'a pas été étudié. Bien que les réactions soient lentes, jusqu'à 2 jours avec 1 mol% de cuivre, cette résine peut être réutilisée dix fois consécutivement sans voir de diminution significative de l'activité.

Le complexe Cu(I)-TBTA a été caractérisé par diffraction des rayons X.³⁵ A l'état solide le complexe possède une structure dinucléaire avec deux triazoles pontants. Les atomes de cuivre sont dans un environnement tétraédrique distordu, les amines tertiaires n'étant pas coordonnées au métal (Figure 13).

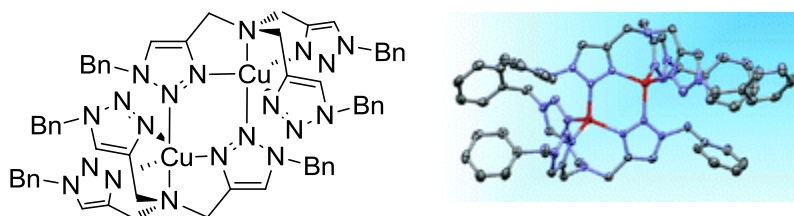


Figure 13 : Structure du complexe TBTA-Cu(I), adaptée de la référence 35.

De bonnes performances catalytiques ont aussi été observées avec le complexe Cu(I)-tris(triazolyl)méthanol, un complexe relativement stable à l'air (Figure 12).³⁶ Une variété de triazoles peut être efficacement préparée dans l'eau (« on water ») ou sans solvant à « température ambiante » avec une

³¹ (a) Wang, Q.; Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3192. (b) Link, A. J.; Tirrell, D. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11164.

³² (a) Fazio, F.; Bryan, M. C.; Blixt, O.; Paulson, J. C.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14397. (b) Clark, T. P.; Landis, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11792.

³³ Chan, T. R.; Hilgraf, R.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2853.

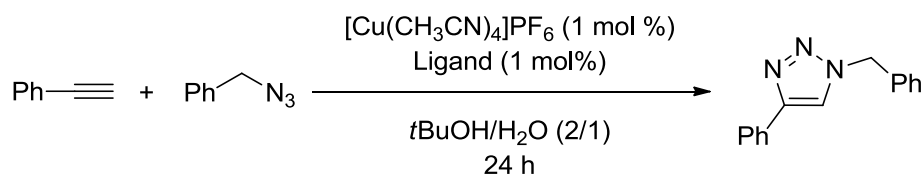
³⁴ Chan, T. R.; Fokin, V. V. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1274.

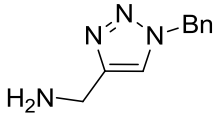
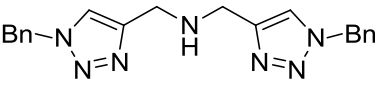
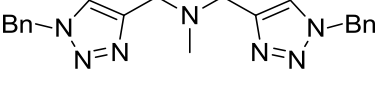
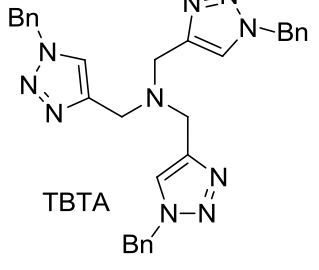
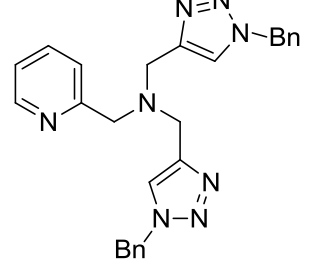
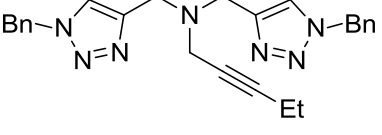
³⁵ Donnelly, P. S.; Zanatta, S. D.; Zammit, S. C.; White, J. M.; Williams, S. J. *Chem. Commun.* **2008**, 2459.

³⁶ Özçubukçu, S.; Ozkal, E.; Jimeno, C.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4680.

charge catalytique de 0,5 mol%. Il est important de noter que la présence d'amines libres dans les produits de départ réduit considérablement la conversion de la réaction.

Tableau 1 : Comparaison des ligands triazoles pour la réaction entre le phénylacétylène et l'azoture de benzyle dans un mélange *t*BuOH/H₂O.³³



| Entrée | Ligand | Rendement (%) |
|--------|---|---------------|
| 1 | - | 1 |
| 2 |  | 4 |
| 3 |  | 94 |
| 4 |  | 98 |
| 5 |  | 84 |
| 6 |  | 39 |
| 7 |  | 21 |

D'autres ligands avec une amine tertiaire centrale, entourée par des benzimidazoles et benzothiazoles, ont été testés dans la CuAAC (Figure 12).³⁷ Les études avec ces ligands ont été réalisées en rajoutant le ligand au milieu réactionnel contenant les sels de cuivre(I), et non pas à partir de complexes isolés et caractérisés.

Même si ces ligands ont des structures proches, ils ont des réactivités très différentes selon les conditions réactionnelles. Avec le ligand (BimH)₃, l'activité catalytique chute fortement, pour l'ajout du ligand, quand le pH passe de 8 à 7. A température ambiante la charge catalytique peut être diminuée à 0,01 mol% avec le ligand (BimC₄A)₃, ce qui n'est pas le cas avec le ligand (BimH)₃ qui à 0,1mol% donne une réaction incomplète. Ces résultats peuvent être expliqués par la meilleure solubilité du ligand (BimC₄A)₃ dans l'eau.

Il a été montré que les ratios métal/ligand optimaux pour les ligands (BimH)₃ et (BimC₄A)₃ sont de 1/1 et 2/1, alors que pour le ligand (Bim)(Py)₂ plus fortement coordinant, la meilleure proportion trouvée est de 3/1. Une diminution du rapport métal/ligand conduit donc à la désactivation du catalyseur. Cette désactivation peut être limitée en utilisant des solvants fortement coordinants, comme le DMSO ou le NMP, ou en utilisant une concentration plus élevée en alcyne.

Toutes ces observations, ainsi que les différentes données cinétiques obtenues selon les conditions réactionnelles, reflètent un mécanisme complexe. Il semble raisonnable que les propriétés chélatantes de ces ligands, combinées à la diversité de la chimie de coordination du cuivre, augmentent la complexité des études mécanistiques, l'étape limitante pouvant différer facilement en fonction des conditions de réaction.

Les auteurs proposent le mécanisme présenté figure 14. Le cuivre(I) sans ligand **I** est relativement inactif. Il est en équilibre avec le complexe **II** lui-même en équilibre avec le complexe **III**. Le complexe **III** est inactif car il n'a pas de site de coordination vacant, il se forme principalement quand le ligand est fortement coordinant ou quand il est en excès. Le complexe **II** est aussi en équilibre avec le complexe **IV**. Le complexe dinucléaire **IV** est plus réactif que le complexe **II**, c'est donc lui qui va initier le cycle catalytique. Il y aura en premier formation de l'acétylure **V**, puis, coordination de l'azoture afin d'obtenir l'intermédiaire **VI**. Ce dernier réagira rapidement afin d'obtenir l'intermédiaire **VII**. Puis il y a libération du triazole pour revenir à l'intermédiaire **IV**. Ou, si le solvant est fortement coordinant, il y a formation de l'intermédiaire **VIII**, puis, libération du triazole et retour au complexe **I** sans ligand.

Des dérivés de pyridine, comme la lutidine (Figure 12), sont aussi utilisés pour la CuAAC. Elle a notamment été utilisée comme additif pour la fonctionnalisation de l'ADN codant pour l'hormone de croissance,³⁸ ou pour la stabilisation d'organogels.³⁹

³⁷ (a) Rodionov, V. O.; Presolski, S. I.; Gardinier, S.; Lim, Y. H.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12696. (b) Rodionov, V. O.; Presolski, S. I.; Diaz, D.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12705. (c) Presolski, S. I.; Hong, V.; Cho, S.-H.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14570.

³⁸ Sirivolu, V. R.; Chittepudi, P.; Seela, F. *ChemBioChem* **2008**, *9*, 2305.

³⁹ Diaz, D. D.; Rajagopal, K.; Strable, E.; Schneider, J.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6056.

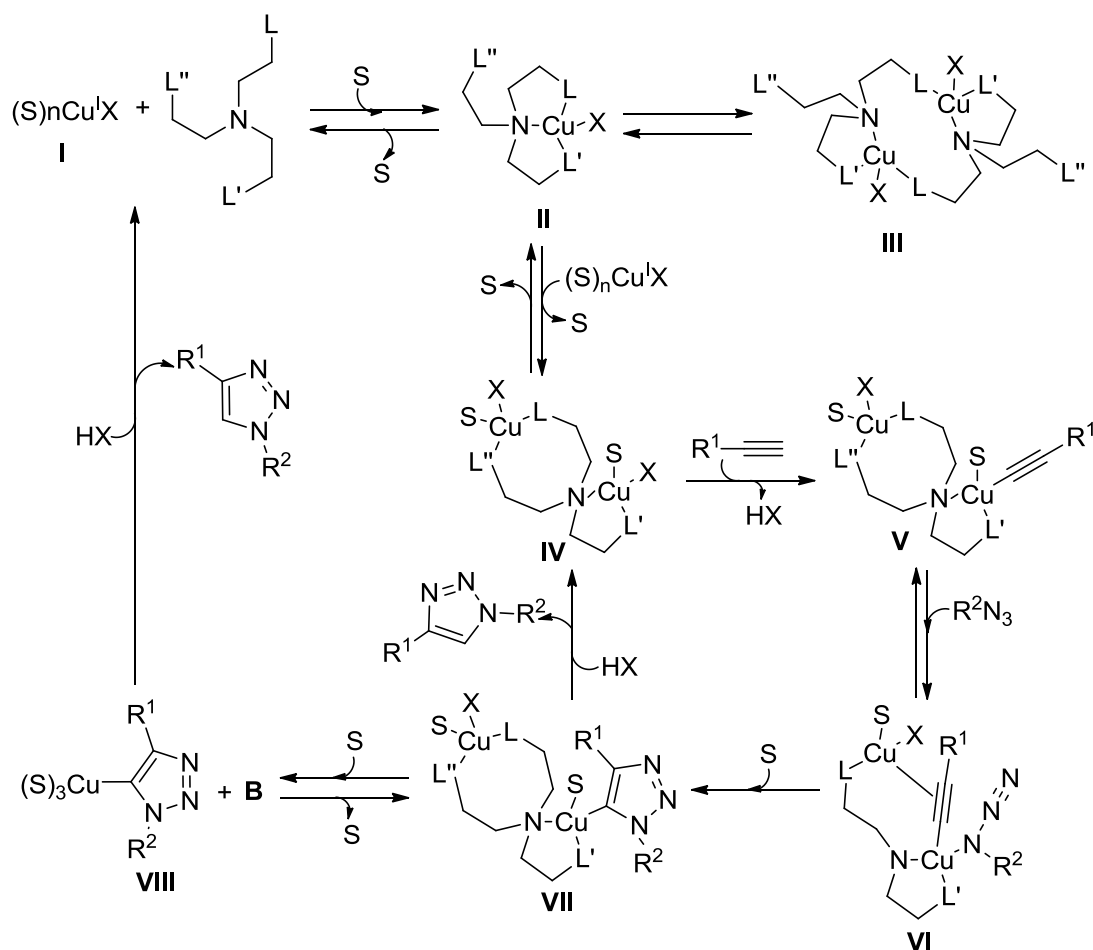


Figure 14 : Mécanisme proposé en présence de ligand ayant une amine tertiaire entourée de benzimidazole. X représente un anion et S une molécule neutre.^{37c}

Les ligands bipyridines et les dérivés de la phénanthroline (Figure 12) ont montré une bonne activité pour la cycloaddition de Huisgen.⁴⁰ La structure des espèces actives avec ces ligands reste obscure, puisque les ratios cuivre/ligand utilisés varient de 1/3 à 2/1.

La bathophénanthroline sulfonate (Figure 12) a surtout été utilisée pour la fonctionnalisation de biomolécules, où elle s'est révélée supérieure au ligand classique TBTA.⁴¹ Cela peut être attribué à la plus faible solubilité du TBTA dans l'eau comparée à la bathophénanthroline sulfonate. Ce système a par exemple été utilisé comme catalyseur, en utilisant une proportion ligand/cuivre de 3/1, pour le greffage de peptides.⁴²

⁴⁰ Lewis, W. G.; Magallon, F. G.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9152.

⁴¹ Sen, G. S.; Kuzelka, J.; Singh, P.; Lewis, W. G.; Manchester, M.; Finn, M. G. *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 1572.

⁴² Gupta, S. S.; Kuzelka, J.; Singh, P.; Lewis, W. G.; Manchester, M.; Finn, M. G. *Bioconjugate Chem.* **2005**, *16*, 1572.

D'autres complexes dérivés de la phénanthroline, supportés sur un polysaccharide (chitosane), sont très actifs pour la CuAAC.⁴³ Les réactions sont effectuées dans l'éthanol ou l'eau avec 0,1 mol% de cuivre à 70 °C, les triazoles sont obtenus avec de bons rendements après filtration ou recristallisation. De plus dans l'acétonitrile, le complexe supporté peut être recyclé sans perte d'activité significative.

L'équipe de Leigh a montré qu'un macrocycle à ligands O,N,O peut activer le cuivre et ainsi participer activement à la synthèse de triazole pour la préparation de rotaxanes.⁴⁴ Dans une première étape, le macrocycle est mis à réagir avec $[\text{Cu}(\text{NCMe})_4]\text{PF}_6$ pour donner l'espèce active, $[(\text{O},\text{N},\text{O})\text{Cu}]\text{PF}_6$ (Figure 15). Le « click-rotaxane » qui est formé, agit comme un ligand multidentate qui séquestre le cuivre et inhibe la réaction. L'ajout de 3 équivalents de pyridine, utilisée comme ligand compétiteur, permet de régler ce problème. Au final, lorsque la réaction est effectuée à 70 °C dans le dichlorométhane en 36 heures avec 4 mol% de cuivre(I), ce rotaxane est obtenu avec un rendement de 82 %.

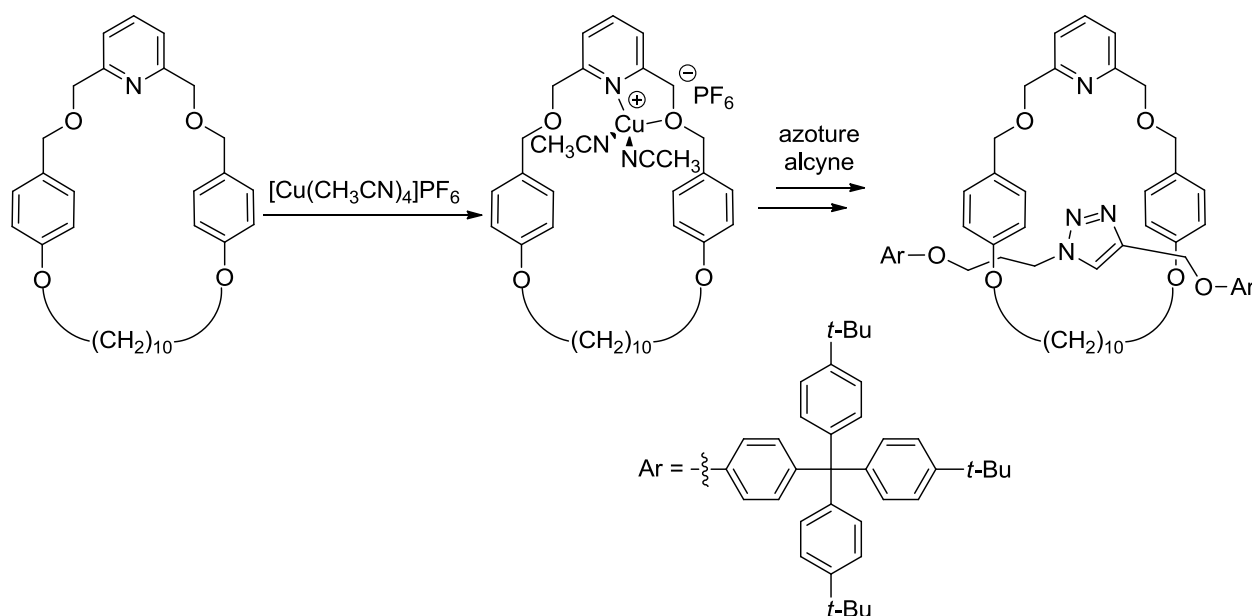


Figure 15 : Synthèse de rotaxane induite par activation du cuivre avec le macrocycle.⁴⁴

1.4.2. Ligands phosphorés

Les ligands phosphorés sont omniprésents en catalyse organométallique, il n'est donc pas surprenant que ces ligands aient été parmi les premiers ligands utilisés pour la CuAAC. En 2003, un an seulement après la découverte de la CuAAC, les complexes de cuivre(I), $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3]\text{Br}$ et $[\text{Cu}(\text{P}(\text{OEt})_3)_2]\text{I}$, ont été appliqués

⁴³ Chtchigrovsky, M.; Primo, A.; Gonzalez, P.; Molvinger, K.; Robitzer, M.; Quignard, F.; Taran, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5916.

⁴⁴ (a) Aucagne, V.; Haenni, K. D.; Leigh, D. A.; Lusby, P. J.; Walker, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2186. (b) Aucagne, V.; Berna, J.; Crowley, J. D.; Goldup, S. M.; Haenni, K. D.; Leigh, D. A.; Lusby, P. J.; Ronaldson, V. E.; Slawin, A. M. Z.; Viterisi, A.; Walker, D. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11950.

pour la fonctionnalisation de sucres avec de bons rendements.⁴⁵ Ces deux complexes ont été choisis du fait de leur bonne solubilité dans les solvants organiques, ce qui a permis d'effectuer les réactions dans des conditions homogènes (sucres protégés). Les réactions ont été réalisées sous irradiation micro-ondes en présence d'une base organique (DIPEA ou DBU) pour les substrats les plus difficiles.

Les complexes mentionnés ci-dessus ont été considérés comme des catalyseurs de choix pour la préparation de copolymères à blocs,⁴⁶ glycopolymères,⁴⁷ ou de molécules biologiquement actives.⁴⁸ Pour toutes ces applications, une base telle que le DIPEA a été employée, toutefois, de tels additifs ne sont pas toujours nécessaires.⁴⁹

Le catalyseur $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3]\text{Br}$, qui est plus stable que $[\text{Cu}(\text{P}(\text{OEt})_3)_2]\text{I}$, a été utilisé comme catalyseur à 0,5 mol% dans l'eau ou sans solvant à « température ambiante » et en absence d'additif pour la formation de triazoles variés.⁵⁰ Dans tous les cas, les produits ont été isolés purs après filtration ou extraction. Des charges catalytiques plus élevées (2 mol%), ou l'ajout de toluène comme solvant, ont été nécessaires pour la formation de certains dérivés de sucres.

L'ajout de triphénylphosphine (PPh_3) entraîne une amélioration de l'activité catalytique de différents complexes de cuivre.⁵¹ Par exemple, pour la réaction entre le phenylacétyle et l'azoture de benzyle dans le toluène à 25 °C, la conversion est de 45 % en 3 heures avec le complexe $\text{Cu}(\text{OAc})$ alors qu'elle est de 100 % en 1 heure en ajoutant 2 équivalents de PPh_3 .

Le complexe $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_2](\text{C}_3\text{H}_7\text{CO}_2)$ (Figure 16) a aussi été utilisé pour la CuAAC.⁵² Divers triazoles ont pu être obtenus avec 0,05-0,15 mol% de ce dernier dans le dichlorométhane à 28 °C avec des temps de réaction inférieurs à 12 heures.

⁴⁵ Pérez-Balderas, F.; Ortega-Muñoz, M.; Morales-Sanfrutos, J.; Hernández-Mateo, F.; Calvo-Flores, F. G.; Calvo-Asín, J. A.; Isac-García, J.; Santoyo-González, F. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1951.

⁴⁶ Binder, W. H.; Kluger, C. *Macromolecules* **2004**, *37*, 9321.

⁴⁷ (a) Marmuse, L.; Nepogodiev, S. A.; Field, R. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 2225. (b) Ladmiral, V.; Mantovani, G.; Clarkson, G. J.; Cauet, S.; Irwin, J. L.; Haddleton, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4823. (c) Kato, T.; Miyagawa, A.; Kasuya, M. C. Z.; Hatanaka, K. *Open Chem. Biomed. Methods J.* **2009**, *2*, 13. (d) Parrish, B.; Emrick, T. *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 263.

⁴⁸ Shen, J.; Woodward, R.; Kedenburg, J. P.; Liu, X.; Chen, M.; Fang, L.; Sun, D.; Wang, P. G. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7417.

⁴⁹ (a) Pietrzik, N.; Schips, C.; Ziegler, T. *Synthesis* **2008**, 519. (b) Ievins, A. D.; Wang, X.; Moughton, A. O.; Skey, J.; O'Reilly, R. K. *Macromolecules* **2008**, *41*, 2998. (c) Qin, A.; Lam, J. W. Y.; Tang, L.; Jim, C. K. W.; Zhao, H.; Sun, J.; Tang, B. Z. *Macromolecules* **2009**, *42*, 1421.

⁵⁰ Lal, S.; Díez-González, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2367.

⁵¹ Gonda, Z.; Novák, Z. *Dalton trans.* **2010**, *39*, 726.

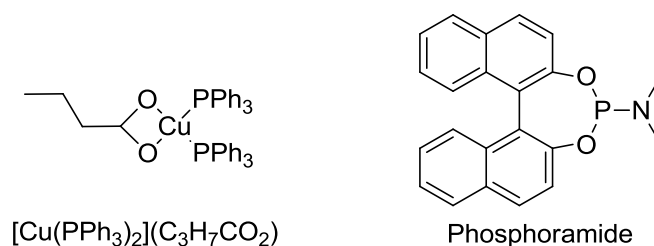


Figure 16 : Exemples de ligands phosphorés.

L'effet de ligands phosphoramidites sur le système $\text{CuSO}_4/\text{NaAsc}$ (5 équivalents), a également été étudié.⁵² Les auteurs ont montré que le ligand le plus rigide (Figure 16) permet d'obtenir le système le plus efficace pour la réaction modèle dans un mélange $\text{DMSO}/\text{H}_2\text{O}$ (1/3).

1.4.3. Ligands carbéniques

Les complexes à ligands carbènes N-hétérocycliques (NHC), ligands fortement σ -donneurs et plus faiblement π -accepteurs, possèdent une activité remarquable pour la CuAAC.

Le complexe $[\text{Cu}(\text{SiMes})]\text{Br}$ (Figure 18) a été le premier complexe à ligand NHC utilisé pour cette réaction. Avec 0,8 mol% de catalyseur, divers triazoles ont été préparés dans l'eau (« on water ») ou sans solvant, et isolés après filtration ou extraction.⁵³ De manière remarquable, ce catalyseur permet de réaliser la cycloaddition à partir d'alcynes disubstitués. Les auteurs ont effectué des études mécanistiques avec les alcynes disubstitués (Figure 17), et démontré que c'est l'effet σ -donneur du ligand qui augmente l'activité catalytique du cuivre et permet de faire cette réaction.

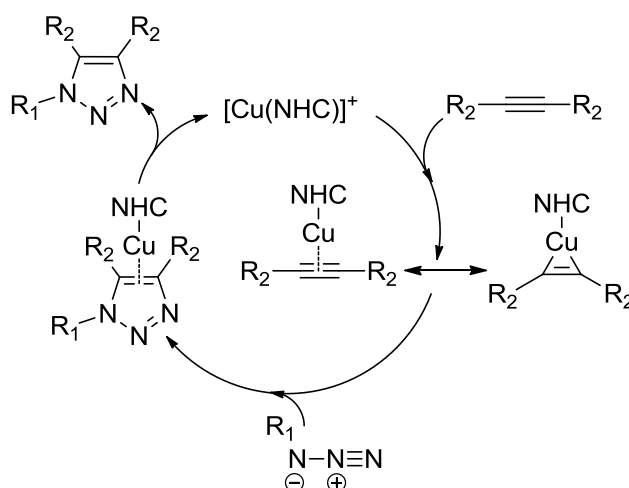


Figure 17 : Cycle catalytique proposé pour la CuAAC à partir d'alcynes disubstitués.⁵³

⁵² Campbell-Verduyn, L. S.; Mirfeizi, L.; Dierckx, R. A.; Elsinga, P. H.; Feringa, B. L. *Chem. Commun.* **2009**, 2139.

⁵³ Díez-González, S.; Correa, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7558.

Plus tard, la comparaison de plusieurs catalyseurs $[\text{Cu}(\text{NHC})]\text{X}$ a révélé que le catalyseur $[\text{Cu}(\text{IAd})]\text{I}$ (Figure 18) est plus performant que le catalyseur $[\text{Cu}(\text{SiMes})]\text{Br}$, en particulier pour les substrats encombrés.⁵⁴ Les réactions ont été effectuées sans solvant à « température ambiante » avec 0,8 mol% de catalyseur.

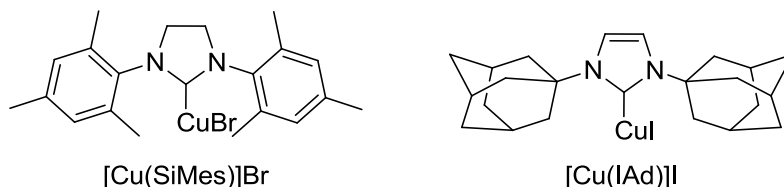


Figure 18 : Exemples de catalyseurs de type $[\text{Cu}(\text{NHC})]\text{X}$

Plusieurs modifications du catalyseur d'origine $[\text{Cu}(\text{SiMes})]\text{Br}$ (Figure 19) peuvent être trouvées dans la littérature.

Blechert et Buchmeiser ont montré que le complexe $[\text{Cu}(\text{SiMes})]\text{Br}$ greffé sur un copolymère à bloc (Figure 19) catalyse la cycloaddition à température ambiante dans un mélange THF/eau en présence de 0,2 mol% de catalyseur.⁵⁵ Dans ces conditions, des rendements modérés (jusqu'à 75 %) sont obtenus après une nuit de réaction. Les produits sont isolés par filtration puis recristallisés.

Le complexe $[\text{CuNHC}(\text{CH}_2\text{Ph})_2]\text{I}$ supporté sur silice (Figure 19) possède également une bonne activité catalytique. Les réactions sont réalisées à « température ambiante » et sans solvant avec une charge en catalyseur de 1 mol%, les triazoles étant isolés par filtration ou extraction.⁵⁶

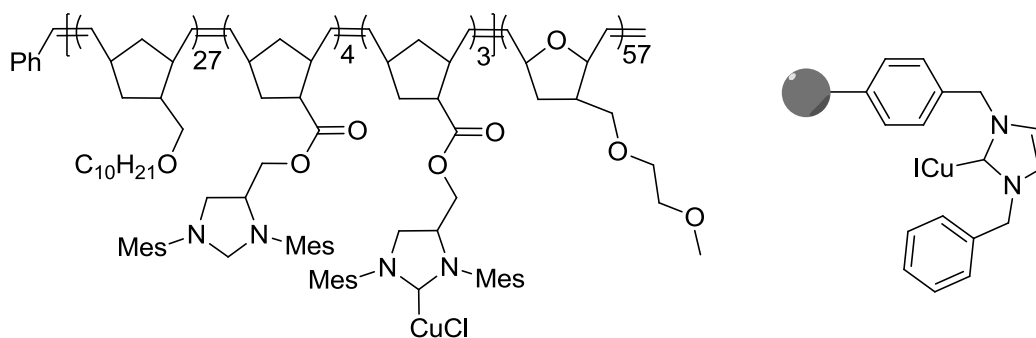


Figure 19 : Exemples de catalyseurs supportés.

L'ajout de ligands aromatiques azotés améliore l'activité des complexes $[\text{Cu}(\text{NHC})]\text{X}$ et permet ainsi d'éviter les réactions sans solvant potentiellement dangereuses.⁵⁷

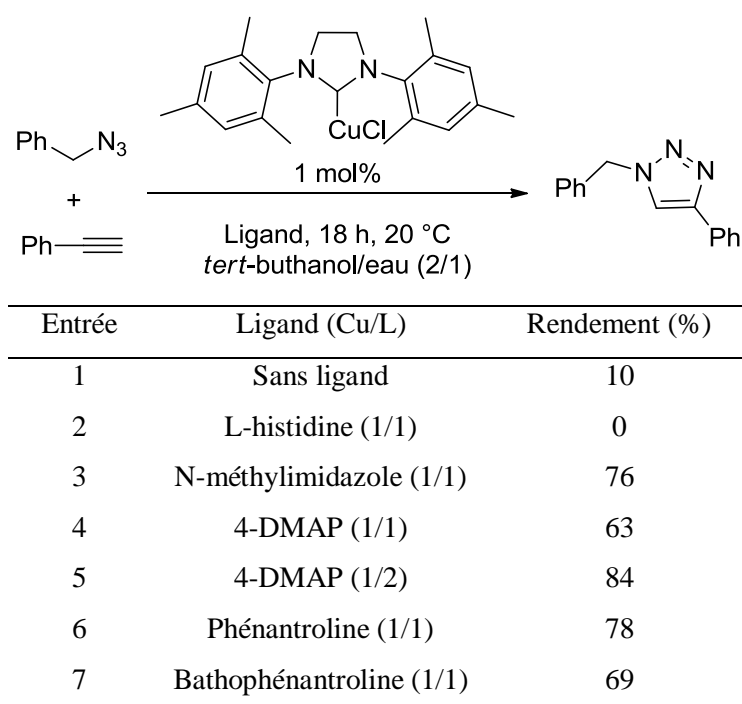
⁵⁴ Díez-González, S.; Escudero-Adan, E. C.; Benet-Buchholz, J.; Stevens, E. D.; Slawin, A. M. Z.; Nolan, S. P. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 7595.

⁵⁵ Pawar, G. M.; Bantu, B.; Weckesser, J.; Blechert, S.; Wurst, K.; Buchmeiser, M. R. *Dalton Transactions* **2009**, 9043.

⁵⁶ Li, P.; Wang, L.; Zhang, Y. *Tetrahedron* **2008**, 64, 10825.

Une première étude comparative sur l'influence de ces ligands a été effectuée sur la réaction entre le phénylacétylène et l'azoture de benzyle.^{57a} Les réactions ont été réalisées à température ambiante dans un mélange *tert*-butanol/eau (2/1), avec 1 mol% de catalyseur [Cu(SiMes)]Cl (Tableau 2). Cette étude montre que l'ajout de 4-diméthylaminopyridine (4-DMAP) ou de phénanthroline active de manière importante le catalyseur. Un suivi cinétique par RMN a montré que la réaction est plus rapide avec la 4-DMAP qu'avec la phénanthroline.

Tableau 2 : Comparaison de la réactivité du complexe [Cu(SiMes)]Cl avec ajout de différents ligands.^{57a}



Le complexe [Cu(SiMes)]Cl-phénantroline, très réactif en CuAAC, a pu être isolé et caractérisé par diffraction des rayons X (Figure 20). Le cuivre possède une géométrie tétraédrique déformée et la liaison Cu-Cl est plus longue de 0,25 Å par rapport à [Cu(SiMes)]Cl. La constante d'association de la phénantroline avec le cuivre est plus faible que pour les complexes [Cu(phen)]⁺ et [Cu(Phen)₂]⁺. Ces caractéristiques peuvent expliquer la meilleure activité de ce complexe lors de l'ajout du ligand.

Cependant ces catalyseurs, peu solubles dans l'eau, ne permettent pas d'effectuer des catalyses « in water ».

⁵⁷ (a) Teyssot, M.-L.; Chevry, A.; Traïkia, M.; El-Ghozzi, M.; Gautier, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6322. (b) Teyssot, M.-L.; Nauton, L.; Canet, J.-L.; Cisnetti, F.; Chevry, A.; Gautier, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 3507.

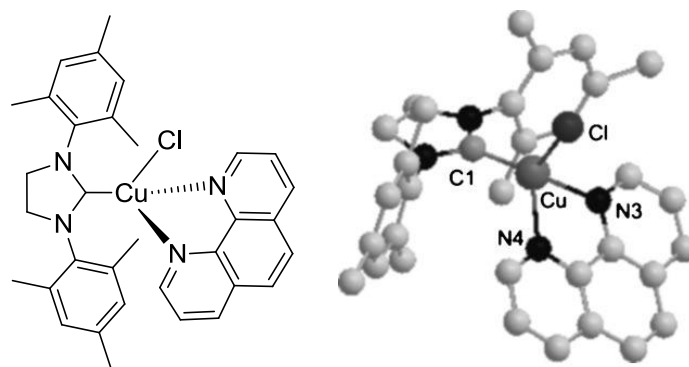


Figure 20 : Structure du précatalyseur [Cu(SiMes)(phen)]Cl, adaptée de la référence 57a.

En 2011, l'équipe de Wang a développé des catalyseurs solubles dans l'eau (Figure 21).⁵⁸ Cependant, la réactivité de ces catalyseurs a été testée sur des substrats non miscibles à l'eau, donc dans des conditions « on water ».

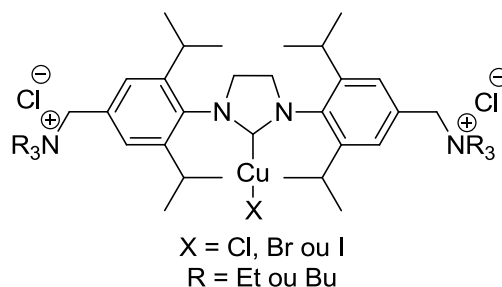


Figure 21 : Catalyseur soluble dans l'eau.⁵⁸

Plus récemment Gautier et collaborateurs ont développé le premier catalyseur carbénique de cuivre(I) (Figure 22), stable à l'air, utilisé « in water » pour la fonctionnalisation de peptides non protégés.⁵⁹ Les réactions sont effectuées en solution aqueuse tamponnée (pH = 7,6), à l'air pendant 18 heures et les conversions sont totales.

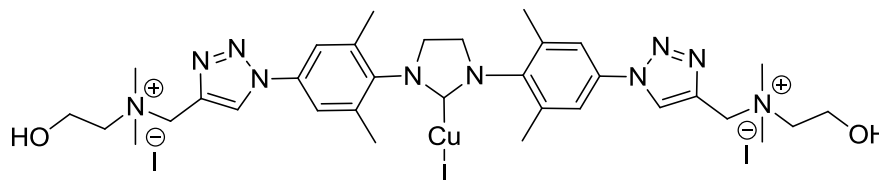


Figure 22 : Catalyseur utilisé « in water ».⁵⁹

⁵⁸ Wang, W.; Wu, J.; Xia, C.; Li, F. *Green Chem.* **2011**, *13*, 3440.

⁵⁹ Gaulier, C.; Hospital, A.; Legeret, B.; Delmas, A. F.; Aucagne, V.; Cisnetti, F.; Gautier, A. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4005.

Le complexe $[\text{Cu}(\text{SiPr})]\text{Cl}$ est un catalyseur latent (Figure 23).⁶⁰ Avec une charge catalytique de 2 mol% à température ambiante dans le DMSO le catalyseur est inactif. Par contre, il devient actif quand le milieu réactionnel est chauffé à 60 °C et que de l'eau est ajoutée. Néanmoins, il a été utilisé dans différentes applications, comme pour lier deux porphyrines avec un lien triazole,⁶¹ ou pour synthétiser des ligands chélatants pour le platine, les complexes résultants ayant des propriétés anti-cancéreuses.⁶²

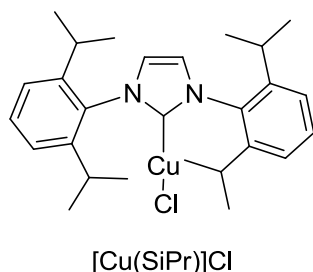


Figure 23 : Catalyseur latent pour la CuAAC.⁶⁰

Une seconde catégorie de complexes ayant deux ligands NHC, dont la formule générale est $[\text{Cu}(\text{NHC})_2]\text{X}$, a aussi été étudiée.⁶³ Le catalyseur $[\text{Cu}(\text{ICy})_2]\text{PF}_6$ à 0,5 mol% (Figure 24) conduit à de bons rendements à « température ambiante » dans des conditions sans solvant ou dans l'acétonitrile. En augmentant la température à 50 °C, la quantité de catalyseur a pu être diminuée jusqu'à 0,04 mol%. Des études mécanistiques sur ce système catalytique, ont montré que le catalyseur est complètement transformé en quelques minutes en présence de l'alcyne, avec formation du sel azolium $(\text{ICYH})\text{PF}_6$, et de l'acétylure de cuivre (Figure 24) qui a pu être isolé. Ces résultats montrent qu'un des ligands NHC agit comme base et déprotone l'alcyne pour initier le cycle catalytique. La dernière étape du cycle étant la protonation de l'intermédiaire triazolote de cuivre par le sel azolium.

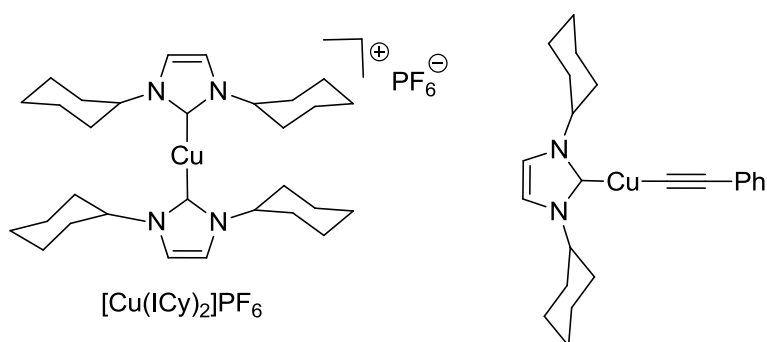


Figure 24 : Exemple de catalyseur de type $[\text{Cu}(\text{NHC})_2]\text{X}$ et intermédiaire réactionnel.⁶³

⁶⁰ Díez-González, S.; Stevens, E. D.; Nolan, S. P. *Chem. Commun.* **2008**, 4747.

⁶¹ Severac, M.; Le, P. L.; Scarpaci, A.; Blart, E.; Odobel, F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6518.

⁶² Maisonial, A.; Serafin, P.; Traikia, M.; Debiton, E.; Theyry, V.; Aitken, D. J.; Lemoine, P.; Viossat, B.; Gautier, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2008**, 298.

⁶³ Díez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 8881.

Par ailleurs, l'utilisation du ligand SiPr lié au cuivre a permis d'isoler et de caractériser (par diffraction des rayons X) l'adduit triazolote de cuivre (Figure 25), l'un des intermédiaires proposé dans le mécanisme (Figure 4).⁶⁴

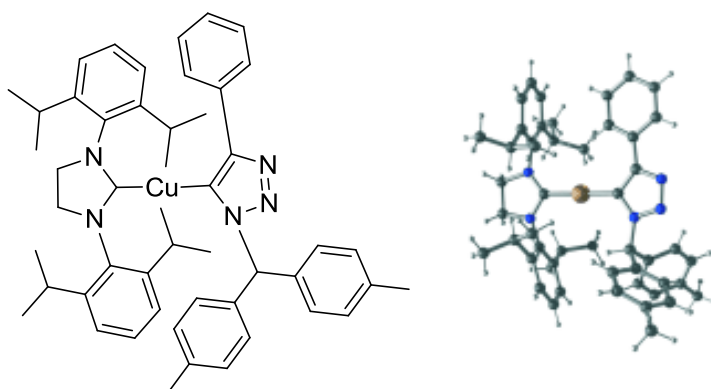


Figure 25 : Structure de l'intermédiaire triazolote de cuivre isolé adaptée de la référence 64.

1.4.4. Ligands oxygénés

Le complexe avec des ligands oxygénés le plus étudié, est l'acétate cuivreux $\text{Cu}(\text{OAc})$.⁶⁵ Il est très réactif pour la CuAAC, en l'absence de tout autre ligand ou additif. Il est particulièrement actif dans les solvants apolaires tels que le cyclohexane, malgré sa faible solubilité dans ces solvants. Dans le cyclohexane ou sans solvant, $\text{Cu}(\text{OAc})$ est plus réactif que les autres sels de cuivre(I) tels que CuCl , CuBr , CuI ou CuCN . Il a été suggéré que son activité soit due à sa nature dinucléaire (Figure 26), très similaire à celle des intermédiaires réactionnels (Figure 5). Des triazoles peuvent être préparés avec d'excellents rendements à température ambiante dans le cyclohexane ou sans solvant en utilisant de 0,5 à 1 mol% de cuivre. Les auteurs ont noté que pour les réactions sans solvant, il y a une augmentation importante de la température. En effet dans ces conditions, du fait de l'exothermicité importante de la CuAAC ($\Delta G \sim -45$ kcal/mol), ce type de conditions nécessite de prendre des précautions, la température du milieu réactionnel pouvant augmenter de plusieurs dizaines de degrés en quelques secondes (cf chap 2, § 2.5).

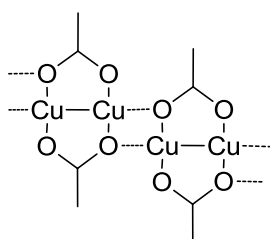


Figure 26 : Structure du complexe $\text{Cu}(\text{OAc})$

⁶⁴ Nolte, C.; Mayer, P.; Straub, B. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2101.

⁶⁵ Shao, C.; Cheng, G.; Su, D.; Xu, J.; Wang, X.; Hu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1587.

De même les acides carboxyliques, et particulièrement l'acide benzoïque, peuvent fortement accélérer la réaction de cycloaddition lorsqu'ils sont ajoutés à un mélange contenant du sulfate de cuivre et de l'ascorbate de sodium.⁶⁶ Des triazoles ont ainsi pu être synthétisés en quelques minutes avec de bons rendements dans un mélange *tert*-butanol/eau (1/2).

1.4.5. Ligands soufrés

Le catalyseur commercial $[\text{Cu}(\text{SMe}_2)]\text{Br}$ utilisé seul comme source de cuivre(I) soluble dans les solvants organiques possède une activité similaire à $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$.⁶⁷

La première étude pour les ligands soufrés a été effectuée par Fu et collaborateurs en 2008 qui ont comparé les ligands diméthylsulfure, thioanisole, diméthylsulfoxyde, thiophène, tétrahydrothiophène et 1,2-dithiophényléthane (Tableau 3).⁶⁸ D'excellents rendements ont été obtenus sur divers triazoles dans des temps de réaction inférieurs à 5 heures, à température ambiante, dans l'eau (« on water »), avec 10 mol% de CuBr et 5 équivalents de ligand PhSMe.

Le complexe (aminoarenethiolato)cuivre(I) (Figure 27) a aussi été testé pour la CuAAC.⁶⁹ Dans le dichlorométhane ou l'acétonitrile, ce complexe à 1 mol% permet d'obtenir de bonnes conversions en triazoles.

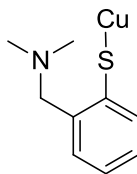


Figure 27 : Complexe (aminoarenethiolato)cuivre(I).⁷¹

⁶⁶ (a) Shao, C.; Wang, X.; Xu, J.; Zhao, J.; Zhang, Q.; Hu, Y. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 7002. (b) Shao, C.-W.; Wang, X.-Y.; Zhang, Q.; Luo, S.; Zhao, J.-C.; Hu, Y.-F. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 6832.

⁶⁷ (a) Liu, Y.; Diaz, D. D.; Accurso, A. A.; Sharpless, K. B.; Fokin, V. V.; Finn, M. G. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2007**, 45, 5182. (b) Isobe, H.; Fujino, T.; Yamazaki, N.; Guillot-Nieckowski, M.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3729.

⁶⁸ Wang, F.; Fu, H.; Jiang, Y.; Zhao, Y. *Green Chem.* **2008**, 10, 452.

⁶⁹ Fabbrizzi, P.; Cicchi, S.; Brandi, A.; Sperotto, E.; Koten (van), G. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5423.

Tableau 3 : Comparaison de différents ligands sulfurés et de l'influence du contre-ion du cuivre pour la CuAAC.⁶⁸

| Entrée | Source de cuivre | Ligand | Temps de réaction | Rendement (%) |
|--------|------------------|--|-------------------|---------------|
| 1 | CuBr | SMe ₂ | 7 min | 93 |
| 2 | CuBr | PhSMe | 7 min | 96 |
| 3 | CuBr | DMSO | 10 min | < 10 |
| 4 | CuBr | | 10 min | < 5 |
| 5 | CuBr | | 10 min | 90 |
| 6 | CuBr | PhS(CH ₂) ₂ SPh | 10 min | 92 |
| 7 | CuCl | PhSMe | 1,5 h | 75 |
| 8 | CuI | PhSMe | 5h | 40 |

1.5. Conclusion

Beaucoup de systèmes catalytiques, pour la cycloaddition de Huisgen catalysée par du cuivre(I), ont été développés avec une grande variété de conditions expérimentales. Il est donc difficile de les comparer entre eux. Bien que la réaction soit efficace, dans beaucoup de cas, des quantités importantes de catalyseurs doivent être utilisées.

Les ligands qui semblent les plus prometteurs sont les ligands de type polyimine/polyamine, les carboxylates et les carbènes. Mais, à ce jour il n'existe pas de catalyseur « universel », efficace dans toutes les conditions quelle que soit la nature des substrats.

Pour les réactions en condition homogène « in water », il n'y a pas de catalyseurs très performants. Le système CuSO₄/NaAsc est très intéressant pour les catalyses en milieu physiologique, car il est soluble en milieu aqueux ou assimilé. Mais, ceci limite aussi son utilisation. Par ailleurs il est souvent nécessaire de l'utiliser avec des charges catalytiques élevées.

Les conditions « on water » sont souvent très efficaces mais ne sont pas utilisables pour des applications biologiques.

Il semble donc important de développer des systèmes efficaces dans une gamme de conditions très larges et faciles d'accès. Les complexes de cuivre(I) sont bien sûr intéressants mais, leur instabilité vis-à-vis de l'air complique souvent leur préparation, leur manipulation et leur utilisation.

C'est pourquoi nous avons voulu développer des précatalyseurs de cuivre(II). Ils devront être activés in situ, sans réducteur sacrificiel externe, dans la plupart des solvants organiques. De plus, leur caractère supramoléculaire, en présence de cyclodextrines, leur permettra d'être solubles dans l'eau.

Chapitre 2 :

Synthèse et étude de la réactivité des complexes [Cu(C18₆-tren)]

Chapitre 2 : Synthèse et étude de la réactivité des complexes [Cu(C18₆-tren)]

| | | |
|----------|--|----|
| 2.1. | Introduction..... | 31 |
| 2.2. | Synthèse..... | 37 |
| 2.2.1. | Synthèse du ligand C18 ₆ -tren 1 | 37 |
| 2.2.2. | Synthèse des complexes [Cu(C18 ₆ -tren)]X _n 3-6 | 37 |
| 2.3. | Etude de la réactivité du complexe 3 | 39 |
| 2.3.1. | Optimisation des conditions réactionnelles avec le complexe 3 | 39 |
| 2.3.2. | Cinétiques de réaction avec le complexe 3 | 40 |
| 2.3.3. | Réaction à partir du phénylacétylène deutéré..... | 42 |
| 2.3.4. | Désactivation du complexe 3 par l'oxygène moléculaire | 43 |
| 2.3.4.1. | Désactivation à l'état solide..... | 43 |
| 2.3.4.2. | Désactivation en solution | 44 |
| 2.4. | Réactivité du complexe de cuivre(II) 4 | 45 |
| 2.4.1. | Application du complexe 4 pour la CuAAC | 45 |
| 2.4.1.1. | Optimisation des conditions réactionnelles pour le complexe 4 | 45 |
| 2.4.1.2. | Comparaison des cinétiques de réaction..... | 46 |
| 2.5. | Activité des catalyseurs 3-6 | 46 |
| 2.6. | Etude de la réduction in situ du complexe 4 | 49 |
| 2.6.1. | UV-visible..... | 49 |
| 2.6.2. | RPE..... | 50 |
| 2.6.3. | GC-MS..... | 52 |
| 2.7. | Conclusion..... | 53 |

2.1. Introduction

Dans le chapitre précédent, il a été démontré que depuis 10 ans de nombreux travaux ont été réalisés pour développer des systèmes catalytiques de plus en plus réactifs pour la cycloaddition de Huisgen catalysée au cuivre(I).¹ Par exemple, les ligands azotés ajoutés au système catalytique CuSO₄/ascorbate de sodium permettent d'accroître de façon significative la vitesse de réaction de la CuAAC.² De plus, les complexes de cuivre(I) stabilisés par des ligands plus ou moins encombrés, présentent l'intérêt majeur d'être actifs à de faible charge en catalyseur (0,01-0,5 mol%) sans nécessité d'utiliser un réducteur sacrificiel externe, comme l'ascorbate de sodium.

Plus généralement, outre les systèmes catalytiques classiques, qui sont soit les précatalyseurs de cuivre(II) réduit in situ avec un agent externe tel que l'ascorbate de sodium, soit des catalyseurs de cuivre(I), une procédure beaucoup moins explorée est l'utilisation de précatalyseurs de cuivre(II) seuls, c'est-à-dire sans ajout de « réducteur externe » sacrificiel. Avec ce type de système, l'espèce cuivre(II) est réduite via la réaction dite de Glaser, qui est un couplage oxydant des alcynes conduisant à la formation de diynes (Figure 1), générant une quantité suffisamment importante de cuivre(I) pour qu'elle soit active pour la CuAAC.

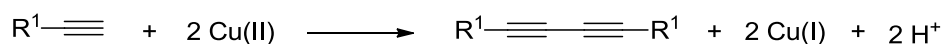


Figure 1 : Homocouplage oxydant des alcynes terminaux catalysé par le cuivre(II).

Utiliser un précatalyseur de cuivre(II), en particulier s'il peut être utilisé à faible charge catalytique et dans des conditions relativement douces, présente des intérêts pratiques:

- Les complexes de cuivre(II) sont stables à l'air ils peuvent donc être manipulés et stockés sans précautions particulières. En effet, la sensibilité des complexes de cuivre(I) à ligands polyamines ou polyimines vis à vis de l'oxygène,³ complique souvent leur préparation, leur manipulation, leur stockage et leur recyclage.
- Il n'est pas nécessaire d'ajouter un réducteur sacrificiel externe au milieu réactionnel, tel que l'ascorbate de sodium, qui est généralement ajouté en excès (cinq équivalents ou plus par rapport au cuivre) et qui devra donc être éliminé.

Avant de présenter nos résultats, un aperçu des systèmes utilisant des précatalyseurs de cuivre(II) sans réducteur sacrificiel, et actif pour la chimie « click » va être présenté.

¹ Diez-Gonzalez, S. *Catal. Sci. Technol.* **2011**, *1*, 166.

² Presolski, S. I.; Hong, V.; Cho, S.-H.; Finn, M. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14570.

³ (a) Mirica, L. M.; Ottenwaelder, X.; Stack, T. D. P. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1013. (b) Lewis, E. A.; Tolman, W. B. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1047. (c) Woertink, J. S.; Tian, L.; Maiti, D.; Lucas, H. R.; Himes, R. A.; Karlin, K. D.; Neese, F.; Wurtele, C.; Holthausen, M. C.; Bill, E.; Sundermeyer, J.; Schindler, S.; Solomon, E. I. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 9450.

Il existe peu d'exemples de CuAAC réalisée à partir de complexes de cuivre(II) sans ajout d'un réducteur sacrificiel externe, le premier date de 2006.⁴ Les auteurs ont montré que les sels de cuivre(II) (CuCl₂, Cu(NO₃)₃.3H₂O et Cu(OAc)₂.H₂O) sont des catalyseurs aux performances comparables à celles des complexes de cuivre(I) (CuI et CuBr), pour la réaction modèle entre le phénylacétylène et l'azoture de benzyle. Les réactions ont été réalisées dans l'eau en conditions biphasiques, du fait de l'insolubilité des réactifs dans l'eau, avec des charges en catalyseur de 20 mol%.

Le complexe Cu(OTf)₂ (10 mol%) utilisé avec 1 équivalent de DIPEA, a aussi montré une activité intéressante pour la CuAAC, cette fois dans le dichlorométhane.⁵ Dans ces réactions, l'azoture est généré in situ à partir de l'acétate et du TMSN₃.

Des versions hétérogènes de précatalyseurs de cuivre(II) ont aussi été étudiées. Le catalyseur cuivre/aluminium-hydrotalcite (3/1) (Cu/Al-HT),⁶ dans l'acétonitrile et à température ambiante, permet de synthétiser divers triazoles avec de bons rendements.⁷ Le catalyseur est récupéré par simple filtration et peut être réutilisé cinq fois sans aucune perte d'activité.

Dans l'eau, le catalyseur de cuivre(II) supporté sur hydroxyapatite (CuHAP)⁸ a montré une bonne activité pour la réaction modèle entre le phénylacétylène et l'azoture de benzyle avec une charge en catalyseur de 5 mol%, à 50 °C pendant 16 heures.⁹ Après avoir utilisé le complexe huit fois, il a été montré que la quantité de cuivre reste pratiquement identique à celle initialement contenue dans la matrice HAP.

En 2008, l'équipe de Mizuno a développé un système catalytique utilisant un précatalyseur de cuivre(II) sur silicotungstate sans réducteur sacrificiel.¹⁰ Les réactions ont été effectuées à 60 °C dans l'acétonitrile, sous atmosphère inerte et avec une faible charge en cuivre (0,2 mol%). Les triazoles sont récupérés par simple filtration après avoir été cristallisés à froid, le catalyseur peut être utilisé trois fois sans perte

⁴ Reddy, K. R.; Rajgopal, K.; Kantam, M. L. *Synlett* **2006**, 957.

⁵ Fukuzawa, S.-i.; Shimizu, E.; Kikuchi, S. *Synlett* **2007**, 2436.

⁶ Les composés hydrotalcite constituent une classe de matériaux à deux dimensions, dont la formule générale est [M(II)_{1-x}M(III)_x(OH)₂][A_{x/n}ⁿ⁻].mH₂O, où M(II) est un cation métallique bivalent tel que, Mg(II), Cu(II), Zn(II), et M(III) est un cation métallique trivalent tel que, Al(III), Cr(III). x peut prendre des valeurs entre 0,2 à 0,4. A est l'anion intercalé (avec une charge n), principalement CO₃²⁻ ou NO₃⁻

⁷ Namitharan, K.; Kumarraja, M.; Pitchumani, K. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 2755.

⁸ L'hydroxyapatite a pour formule : [Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂]

⁹ Masuyama, Y.; Yoshikawa, K.; Suzuki, N.; Hara, K.; Fukuoka, A. *Tetrahedron lett.* **2011**, *52*, 6916.

¹⁰ Kamata, K.; Nakagawa, Y.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15304.

significative d'activité. Au début de la réaction une période d'induction de 50 minutes est observée durant laquelle une quantité stœchiométrique de diyne est formée par rapport au cuivre(II).

Deux ans plus tard, Heaney et al. ont montré que le complexe cuivre(II)-hydroxyacetate ($\text{Cu}_2(\text{OH})_3\text{OAc}$) peut aussi servir de précatalyseur pour la CuAAC sans réducteur sacrificiel.¹¹ Les réactions ont été effectuées sous micro-ondes, à 100 °C dans l'acétonitrile. Différents triazoles ont pu ainsi être isolés avec de bons rendements. Cependant, des quantités significatives de diyne ont aussi été formées, de l'ordre de 70 à 87 % par rapport au cuivre, ainsi que le polymère poly(phényléthyne)cuiivre(I).

Plus récemment, il a été montré que le complexe $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ s'avère lui aussi très efficace pour la CuAAC sans réducteur sacrificiel. Les réactions sont réalisées sans solvant dans un broyeur à boulets en présence de 5 mol% de cuivre. Dans ces conditions, différents triazoles ont pu être synthétisés avec de bons rendements et des temps de réaction assez courts, de 10 minutes.¹² Malgré la grande sélectivité observée pour les triazoles-1,4, les isomères -1,5 sont aussi présents dans les produits finaux (2-13 %). La réaction non catalysée est donc présente, ceci peut s'expliquer par des températures locales élevées.

Zhu et ses collaborateurs ont montré que le sel de cuivre $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ est le plus efficace comparé à CuCl_2 , CuSO_4 , $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$, $\text{Cu}(\text{ClO}_4)_2$, $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ et $\text{Cu}(\text{CF}_3\text{CO}_2)_2$.¹³ Ils ont aussi démontré que les meilleurs solvants pour la CuAAC à partir de $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ sont les alcools et que la nature de l'alcyne n'a pas d'influence sur la réactivité, sauf pour le 3,3-diméthyl-1-butyne qui est particulièrement encombré. Au bout de 18 heures dans le *tert*-butanol avec 5 mol% de catalyseur, de nombreux triazoles sont obtenus avec de bons rendements, en particulier à partir d'azotures chélatants qui sont les substrats les plus réactifs. Ainsi une méthode en « un seul pot » pour les réactions double click à trois composants a été mise en œuvre (Figure 2). Cette méthode utilise un diazoture chélatant dissymétrique avec des alcynes non chélatants mais ayant des réactivités différentes dans la réaction de CuAAC. Des poly-triazoles ont ainsi pu être synthétisés avec de bons rendements.¹⁴

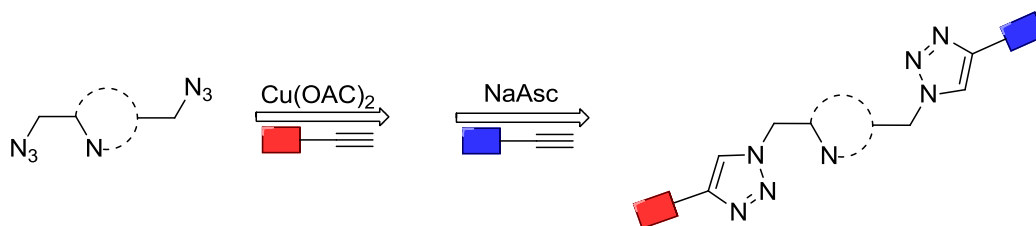


Figure 2 : Réaction double click à trois composants.

¹¹ Buckley, B. R.; Dann, S. E.; Harris, D. P.; Heaney, H.; Stubbs, E. C. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 2274.

¹² Thorwirth, R.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Wild, A.; Schubert, U. S. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4370.

¹³ (a) Brotherton, W. S.; Michaels, H. A.; Tyler Simmons, J.; Clark, R. J.; Dalal, N. S.; Zhu, L. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4954. (b) Kuang, G.-C.; Michaels, H. A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Zhu, L. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6540.

¹⁴ Yuan, Z.; Kuang, G.-C.; Clark, R. J.; Zhu, L. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2590.

Une seconde étude a montré que les ligands tris-triazoles permettent d'accélérer la réaction.¹⁵ Les deux meilleurs ligands pour cette réaction sont les ligands TBTA et DTEA (Figure 3). De plus, une étude cinétique a révélé que le mécanisme de la réaction dépend très fortement de la nature des substrats sur le mécanisme de la réaction.

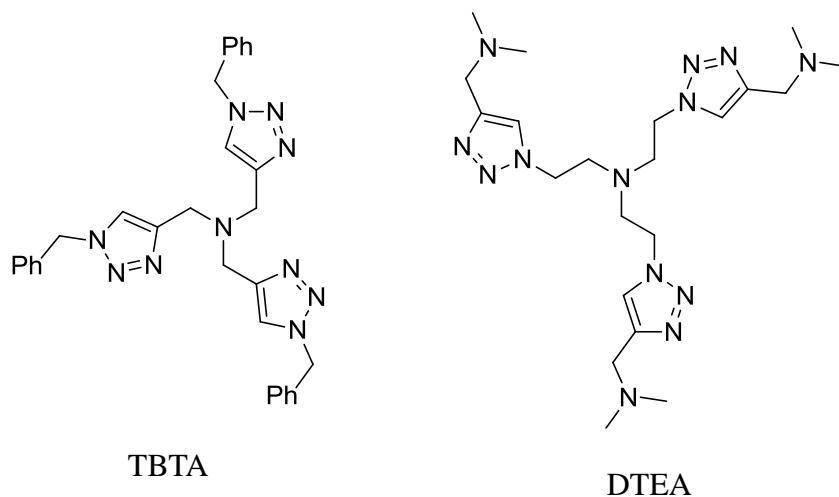


Figure 3 : Structures des ligands TBTA et DTEA

Les auteurs ont aussi effectué une étude approfondie du mécanisme de ce système catalytique (Figure 4).¹⁶ Ils ont aussi montré que l'espèce cuivre(I) peut être générée de deux façons différentes selon la nature du solvant, soit par oxydation du solvant pour des réactions effectuées dans le méthanol (solvant oxydable), soit par l'homocouplage oxydant des alcynes (réaction de Glaser) pour les réactions réalisées dans l'acétonitrile (solvant peu oxydable).

Dans CD_3CN (Figure 4a), la cinétique est d'ordre zéro pour l'azoture chélatant, et il a été démontré par RMN que l'azoture se coordine en premier au cuivre(II) (étape A). Cette chélation permet de faciliter l'interaction entre l'azoture et le cuivre, la formation de l'acétylure de cuivre devient l'étape limitante. Le cuivre(II) serait ensuite réduit en cuivre(I) par la réaction d'homocouplage des alcynes, l'azoture agissant comme une base dans l'étape B pour la formation du complexe cuivre(I) acétylure avec formation du diyne, ceci expliquant la période d'induction observée au début de la réaction. L'azoture ne semble pas être la base qui déprotonne l'alcyne à l'étape C en raison de son ordre zéro dans la formation du triazole. Les étapes intramoléculaires D et E sont très rapides, ainsi que l'étape de protonation F. Le mécanisme dans le CD_3CN (Figure 4a) solvant aprotique, suppose que l'alcyne est probablement la source de protons (étape F), libérant ainsi le produit triazole et permettant de former l'acétylure pour le cycle suivant. Par conséquent, dès que le cycle catalytique commence, une base externe n'est plus nécessaire.

¹⁵ Michaels, H. A.; Zhu, L. *Chem. Asian J.* **2011**, *6*, 2825.

¹⁶ Kuang, G.-C.; Guha, P. M.; Brotherton, W. S.; Simmons, J. T.; Stanke, L. A.; Nguyen, B. T.; Clark, R. J.; Zhu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13984.

Dans CH₃OH (Figure 4b), le mécanisme est légèrement différent, la cinétique est d'ordre un pour l'azoture chélatant. La période d'induction (étape B') serait liée à l'oxydation de CH₃OH, qui est indépendante de la base (azoture). Dans l'étape C', l'azoture aide à déprotoner l'alcyne ce qui explique son ordre un pour la formation du triazole. Le triazole de cuivre(I) n'aura pas une assez longue durée de vie pour déprotoner l'alcyne car il peut facilement obtenir un proton du solvant CH₃OH (étape F'). Puis, le solvant récupérera le proton de l'azoture (étape G').

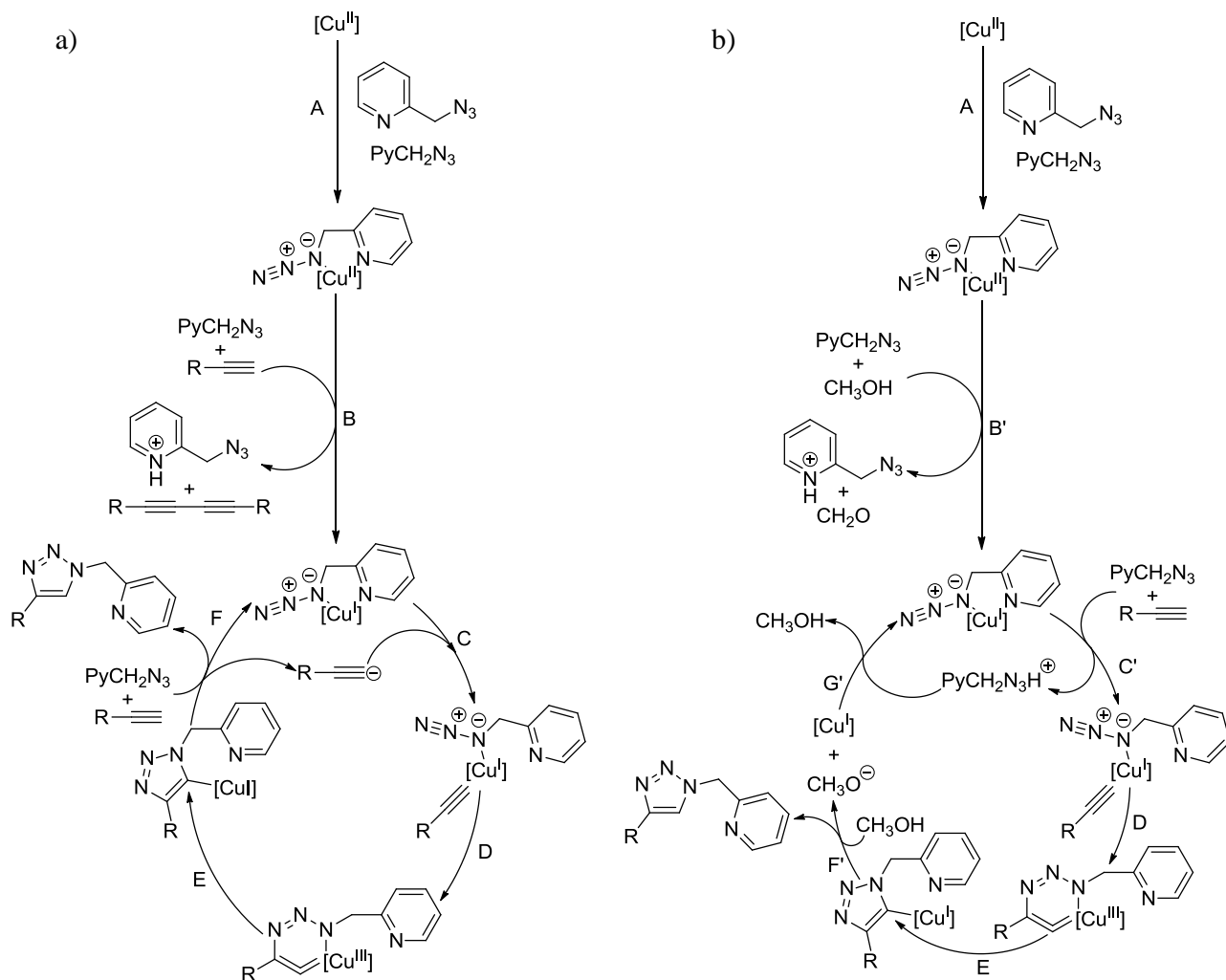


Figure 4 : Propositions de mécanismes pour des réactions click réalisées dans CD₃CN (a) ou CH₃OH (b).¹⁵

En 2008, dans le laboratoire il a été montré que le complexe de cuivre(I) [Cu(C18₅-tren)]Br **3** (Figure 5), initialement conçu pour catalyser la polymérisation radicalaire par transfert d'atome (ATRP),¹⁷ est aussi un catalyseur très actif pour la CuAAC.¹⁸ Les réactions «click», ont généralement été mises en œuvre dans des conditions aérobies dans le *n*-octane ou le toluène à 60 °C avec une charge de catalyseur de

¹⁷ Barré, G.; Taton, D.; Lastécouères, D.; Vincent, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7764.

¹⁸ Candelon, N.; Lastécouères, D.; Diallo, A. K.; Aranzaes, J. R.; Astruc, D.; Vincent, J.-M. *Chem. Commun.* **2008**, 741.

0,05-0,1 mol%. L'utilisation de solvants apolaires permet d'isoler les triazoles par filtration, tandis que le catalyseur soluble reste dans le filtrat.

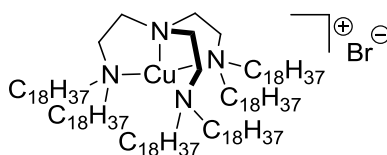


Figure 5 : Structure du complexe [Cu(C18₆-tren)]Br **3**

Récemment la réactivité de **3** a été exploitée par différents groupes pour la préparation de rotaxanes polytriazoles sophistiqués (Figure 6)¹⁹ et la fonctionnalisation d'octasilsesquioxanes avec des photosensibilisateurs.²⁰

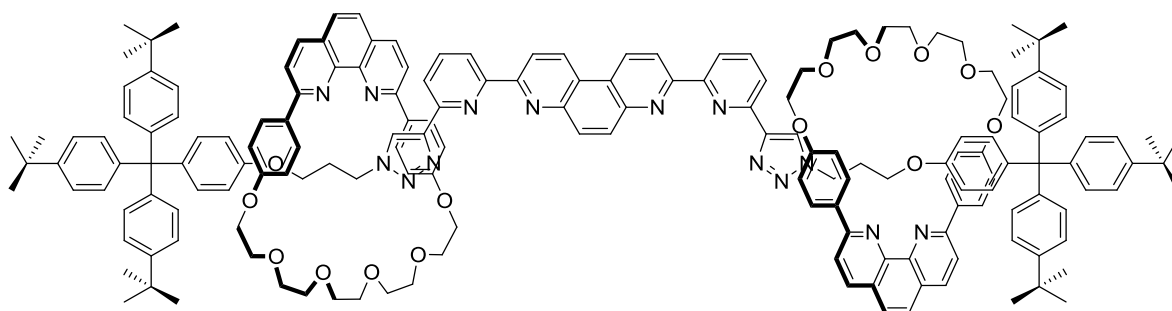


Figure 6 : Exemple de rotaxane synthétisé grâce au complexe **3**.¹⁹

C'est sur ce complexe que portera la suite de notre étude. Ainsi, après avoir présenté la synthèse du ligand C18₆-tren **1** et de ses complexes de cuivre(I/II) **3-6**, nous présenterons les études réalisées afin d'optimiser les conditions réactionnelles du complexe **3** pour la CuAAC, notamment une étude sur l'influence de l'oxygène sur sa réactivité. La réactivité des complexes de cuivre(II) **4-6** (Figure 7) pour la CuAAC sera ensuite présentée. Enfin, des études (UV-visible, RPE et GC-MS) seront exposées afin d'élucider le processus de réduction du complexe **4** pour la réaction de cycloaddition de Huisgen.

¹⁹ (a) Joosten, A.; Trolez, Y.; Collin, J.-P.; Heitz, V.; Sauvage, J.-P. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1802. (b) Collin, J.-P.; Durot, S.; Keller, M.; Sauvage, J.-P.; Trolez, Y.; Cetina, M.; Rissanen, K. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 947. (c) Durola, F.; Durot, S.; Heitz, V.; Joosten, A.; Sauvage, J.-P.; Trolez, Y. *J. Inclusion Phenom. Macrocyclic Chem.* **2011**, *71*, 507. (d) Xiao, S.; Fu, N.; Peckham, K.; Smith, B. D. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 140.

²⁰ Pérez-Ojeda, M. E.; Trastoy, B.; López-Arbeloa, I.; Bañuelos, J.; Costela, A.; García-Moreno, I.; Chiara, J. L. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13258.

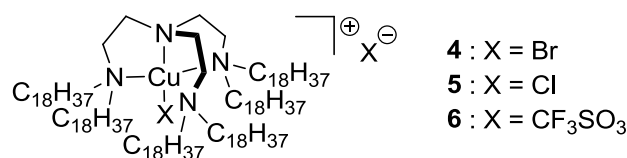


Figure 7 : Structures des complexes **4-6**

2.2. Synthèse

2.2.1. Synthèse du ligand C18₆-tren **1**

La synthèse du ligand **1** a été optimisée par rapport à celle précédemment décrite,¹⁷ afin de limiter la sur-alkylation des groupements amines. Le ligand **1** est synthétisé dans l'acétonitrile par substitution nucléophile de six équivalents de 1-iodooctadecane sur la tris(2-aminoéthyl)amine (tren), en présence de K₂CO₃ sous atmosphère inerte (N₂) à 40 °C pendant 48 heures (Figure 8). Il est obtenu avec un rendement de 46 % et caractérisé par RMN ¹H, ¹³C, spectrométrie de masse et par son point de fusion.

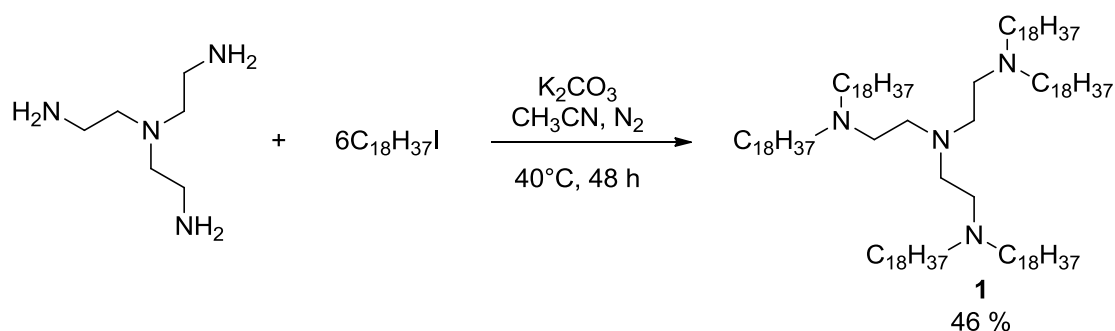


Figure 8 : Synthèse du ligand **1**

2.2.2. Synthèse des complexes [Cu(C18₆-tren)]X_n **3-6**

Le complexe **3** est synthétisé sous atmosphère inerte stricte (dégazage par 3 cycles de gel-dégel-Ar), par réaction du ligand **1** avec CuBr dans le dioxane à 60 °C pendant 18 heures (Figure 9). Il est obtenu sous forme d'une poudre incolore par simple filtration avec un rendement de 88 % et analysé par spectrométrie de masse et analyses élémentaires.

Les complexes **4** et **6** sont synthétisés par réaction du ligand **1** et de CuBr₂ (99,999 %) ou Cu(OTf)₂ dans le dichlorométhane à température ambiante pendant 30 minutes (Figure 10). Ils précipitent à froid (-18 °C) et sont récupérés avec des rendements, respectivement de 95 et 82 %. Ils ont été caractérisés par spectrométrie de masse et analyses élémentaires.

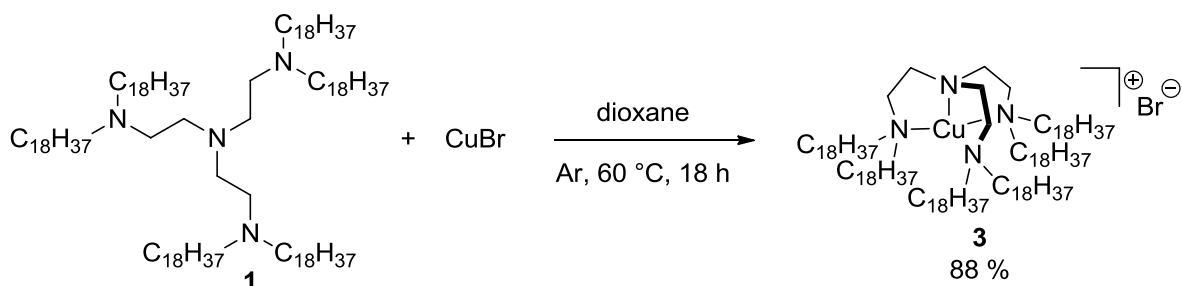


Figure 9 : Synthèse du complexe **3**

Le complexe **5** est synthétisé par réaction du ligand **1** sur CuCl_2 dans le méthanol à température ambiante pendant 30 minutes (Figure 10). Il est repris ensuite dans le dichlorométhane et mis à précipiter à froid ($-18\text{ }^\circ\text{C}$). Il est isolé par filtration avec un rendement de 82 % et caractérisé par spectrométrie de masse et analyses élémentaires.

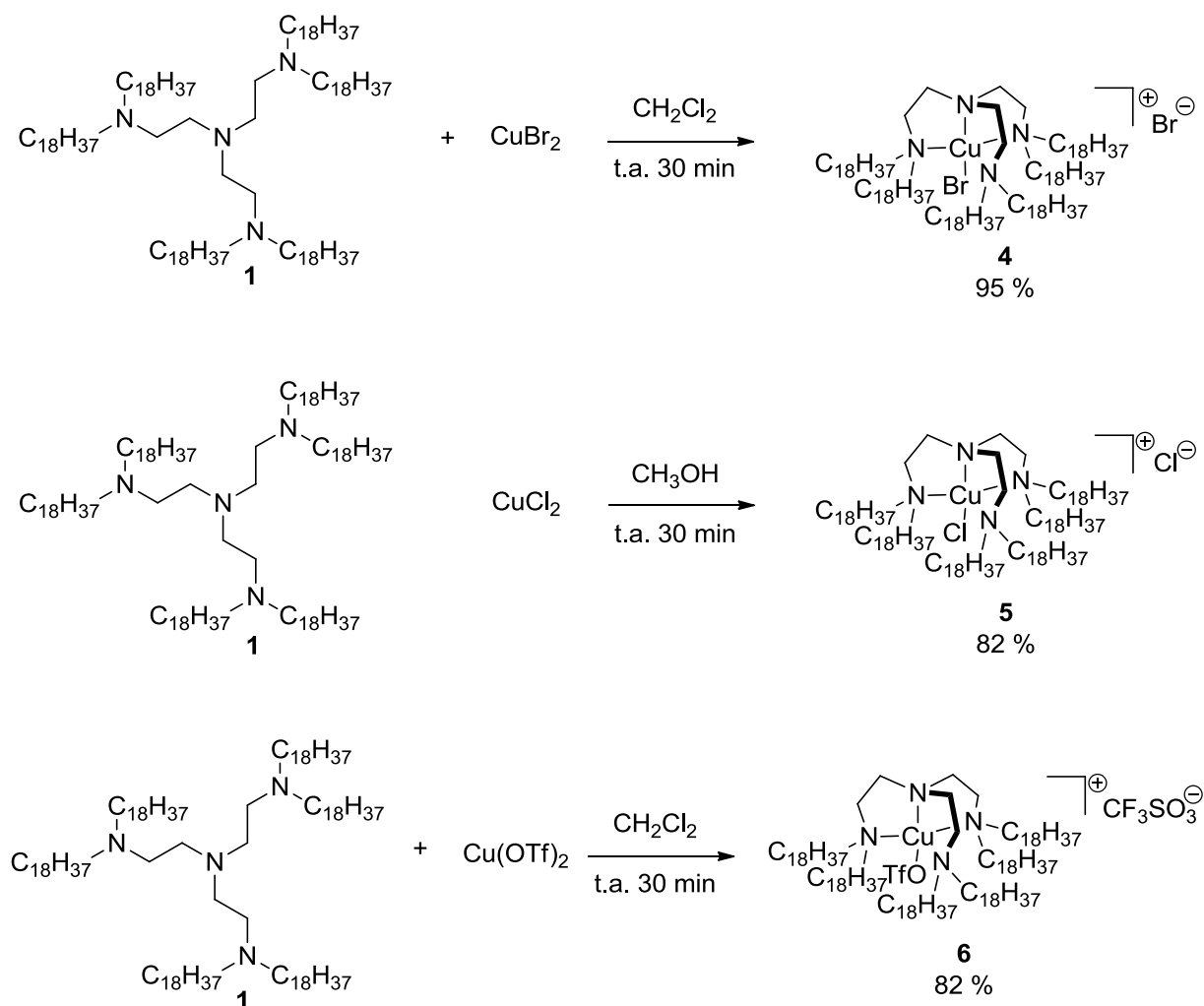


Figure 10 : Synthèse des complexes **4-6**

2.3. Etude de la réactivité du complexe 3

2.3.1. Optimisation des conditions réactionnelles avec le complexe 3

Dans le laboratoire, il avait été démontré que le complexe **3** était un catalyseur performant pour la CuAAC, les réactions étant conduites à l'air à 60 °C dans le *n*-octane ou le toluène avec une charge en catalyseur de 0,05 à 0,1 mol%.¹⁶

Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'optimisation des conditions réactionnelles pour la réaction modèle entre le phénylacétylène et l'azoture de benzyle (Figure 11). La réaction a été testée à 25 °C dans le *n*-octane avec une charge catalytique de 0,1 mol%. Comme le montrent les résultats présentés dans la figure ci-dessous (Figure 11) la présence d'oxygène influence peu sur le rendement en triazole **16** isolé. Le complexe **3** possède donc une bonne activité catalytique à température ambiante et les réactions peuvent être conduites en condition aérobie.

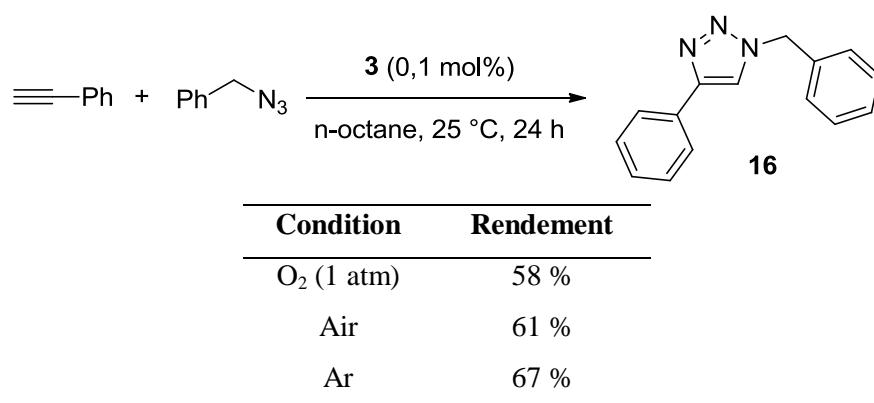


Figure 11 : Influence de O₂ sur la réaction modèle catalysée par **3**

Dans un deuxième temps, nous avons fait varier la nature du solvant pour la réaction modèle, avec une charge catalytique de 0,1 mol%, à l'air et 25 °C (Figure 12). Les conversions à 5 heures et 24 heures ont été mesurées par GC en suivant la disparition du pic de l'alcyne par rapport à un étalon interne, l'éthylbenzène. Quand les produits précipitent, seul le surnageant est prélevé pour l'analyse en GC. Le *n*-octane et le toluène sont les deux seuls solvants dans lesquels le triazole **16** précipite efficacement, le triazole **16** étant obtenu avec des rendements respectivement de 61 et 76 %. Dans les autres solvants il est nécessaire d'évaporer le solvant et de reprendre le solide résiduel dans le *n*-octane froid puis de filtrer. Ainsi, le dichlorométhane est le meilleur solvant en terme de réactivité, le 1,4-dioxane conduisant également à une bonne réactivité. Par contre, les alcools et l'acétonitrile sont des solvants médiocres pour cette réaction. Ceci peut-être dû à la faible solubilité du catalyseur dans ces solvants

Dans l'eau, le complexe, les réactifs et le produit sont très peu solubles. La réaction se fait donc dans un système de type émulsion («on water») le catalyseur étant solubilisé dans les microgouttelettes formées par les réactifs liquides. Dans ces conditions le triazole **16** est isolé avec un bon rendement de 86 %.

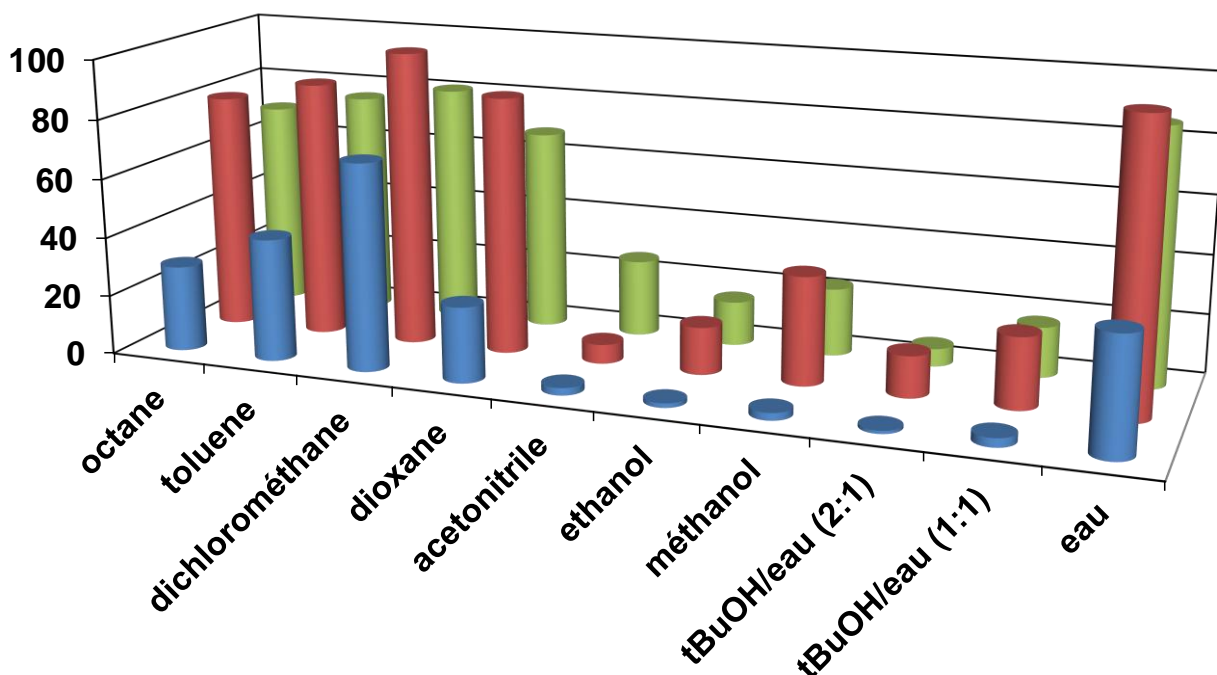


Figure 12 : Activité du catalyseur **3** (0,1 mol%) pour la CuAAC entre le phénylacétylène (2 mmol) et l'azoture de benzyle (2 mmol) à (25 °C) dans différents solvants (2 ml). Les conversions à 5 heures (bleu) et à 24 heures (rouge) sont estimées par GC par rapport à l'éthylbenzène (2,0 mmol). Les rendements en produit isolé (vert) sont obtenus après filtration.

Pour la suite des études, le *n*-octane et le toluène seront les solvants utilisés pour la préparation des triazoles, le CH₂Cl₂ étant utilisé seulement pour les cas où il est préférable que le produit formé soit soluble dans le milieu réactionnel, typiquement pour les suivis cinétiques par RMN.

2.3.2. Cinétiques de réaction avec le complexe **3**

Les cinétiques des réactions ci-dessous ont été suivies en GC et en RMN (Figure 13).

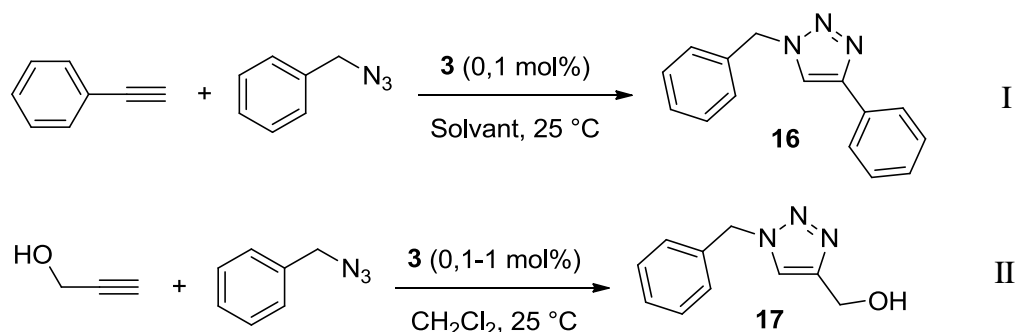


Figure 13 : Réactions utilisées pour les études cinétiques.

Pour la réaction I, la comparaison des cinétiques confirme que la réaction est plus rapide dans le dichlorométhane que dans le *n*-octane (Figure 14). Dans les deux cas il n'y a pas de période d'induction et les

conversions finales sont respectivement de 88 et 97 % dans le *n*-octane et le dichlorométhane. Ces résultats prouvent que la comparaison des conversions, à 5 heures et à 24 heures, présentée précédemment (Figure 12) et une bonne indication sur les vitesses de réaction.

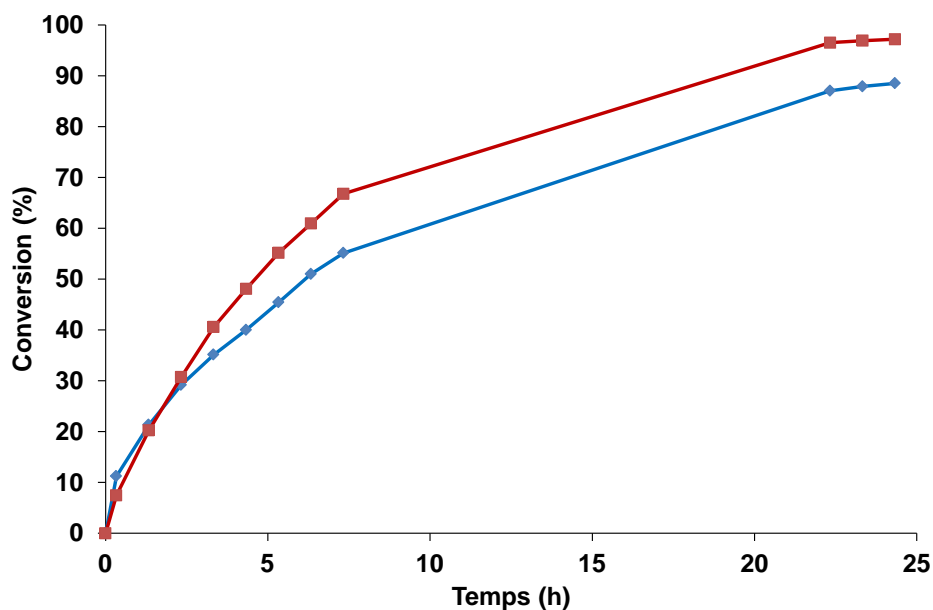


Figure 14 : Suivis cinétiques de la réaction I dans le *n*-octane (bleu) et CH₂Cl₂ (rouge)

La réaction II, entre l'alcool propargylique et l'azoture de benzyle, a été utilisée pour étudier l'influence de la charge catalytique (0,1 mol%, 0,5 mol% et 1 mol%) sur la vitesse de réaction. Le triazole **17** formé est soluble dans le dichlorométhane ce qui permet un suivi aisé des réactions (Figure 15).

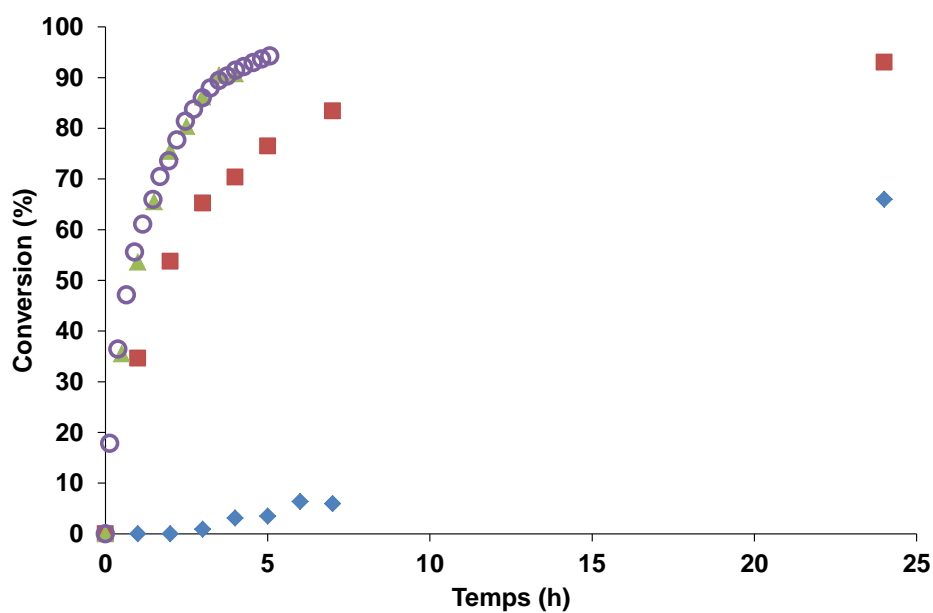
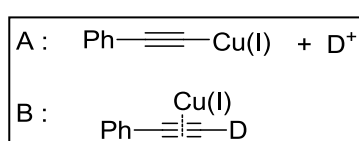
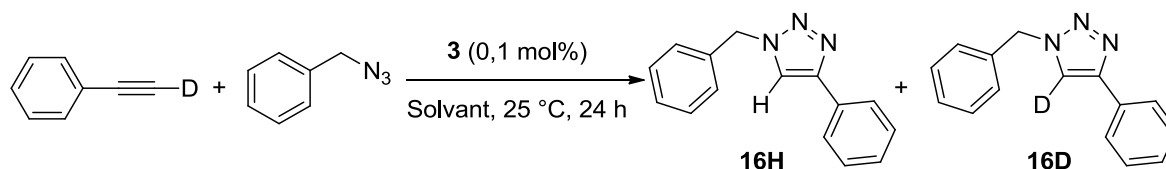


Figure 15 : Suivis cinétiques de la réaction II à des charges catalytiques en **3** de 1 mol% (triangles verts = suivi GC; ronds violets = suivi RMN), 0,5 mol% (carrés rouges: suivi GC) et 0,1 mol% (losanges bleus, suivi GC).

Les rendements en produits isolés après 24 heures sont respectivement de 52, 86 et 89 %. Ces résultats montrent, tout d'abord, que l'alcool propargylique est moins réactif que le phénylacétylène. La réaction est donc substrat dépendante. De plus, une charge catalytique de 0,5 mol% sera utilisée, dans un premier temps, avec les différents substrats. A 0,1 mol%, une période d'induction de 3 heures est observée durant laquelle une quantité suffisante de cuivre(II) est réduit. Il est à noter que lorsque la réaction est suivie par RMN ^1H dans CD_2Cl_2 la cinétique observée est identique à celle obtenue en GC.

2.3.3. Réaction à partir du phénylacétylène deutéré

Nous avons testé la CuAAC à partir du phénylacétylène deutéré dans les conditions de la réaction I (Figure 13), l'objectif étant d'essayer de déterminer si un complexe intermédiaire Cu(I)-acétylure (intermédiaire A) ou une activation de l'alcyne via la formation d'une coordination π entre la triple liaison et le cuivre (intermédiaire B) était favorisée. Deux produits peuvent se former : le triazole **16H** ou le triazole **16D** (Figure 16). Dans l'octane (solvant aprotique) 100 % de **16D** est obtenu, alors que dans le mélange octane/éthanol 10% (solvant protique) on obtient 100 % de **16H**. Ces résultats montrent qu'en présence du complexe **3** l'alcyne terminal est déprotoné. Par contre, les résultats ne permettent pas de trancher entre les intermédiaires A ou B. En effet, les échanges H/D dans les alcynes terminaux sont connus pour être accélérés en présence de sels métalliques tels que les sels d'argent ou de cuivre(I),²¹ et il a été montré que la coordination π au métal était responsable de cet effet.



| Solvant | 16H (%) | 16D (%) |
|-------------------------|----------------|----------------|
| Octane | 0 | 100 |
| Octane + 10 % d'éthanol | 100 | 0 |

Figure 16 : Réactions entre le phénylacétylène deutéré (2 mmol) et l'azoture de benzyle (2 mmol) catalysée par **3** (0,1 mol%) et structures des deux types d'intermédiaires possibles responsables de l'activation de l'alcyne.

A ce stade il est donc impossible de privilégier un des deux types d'activation.

²¹ (a) Lewandos, G. S.; Maki, J. W.; Ginnebaugh, J. P. *Organometallics* **1982**, *1*, 1700. (b) Jerry, L.; Ben, A. N.; Thomann, J.-S.; Frisch, B.; Gonthier, E.; Voegel, J.-C.; Senger, B.; Decher, G.; Felix, O.; Schaaf, P.; Mesini, P.; Boulmedais, F. *Macromolecules* **2010**, *43*, 3994. (c) Chassaing, S.; Sani Souna Sido, A.; Alix, A.; Kumarraja, M.; Pale, P.; Sommer, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6713. (d) Chassaing, S.; Alix, A.; Boningari, T.; Sido, K. S. S.; Keller, M.; Kuhn, P.; Louis, B.; Sommer, J.; Pale, P. *Synthesis* **2010**, 1557.

2.3.4. Désactivation du complexe 3 par l'oxygène moléculaire

2.3.4.1. Désactivation à l'état solide

Lorsque le complexe **3** fraîchement préparé est laissé à l'air sous forme de poudre blanche, une légère couleur verte apparaît en quelques heures. La coloration s'intensifie au cours du temps. Des réactions de CuAAC sont effectuées à l'air avec ce complexe oxydé pendant plusieurs semaines (Figure 17). Comme le montrent les résultats les rendements en produits isolés après 24 heures de réaction sont similaires à ceux obtenus avec le catalyseur fraîchement préparé.

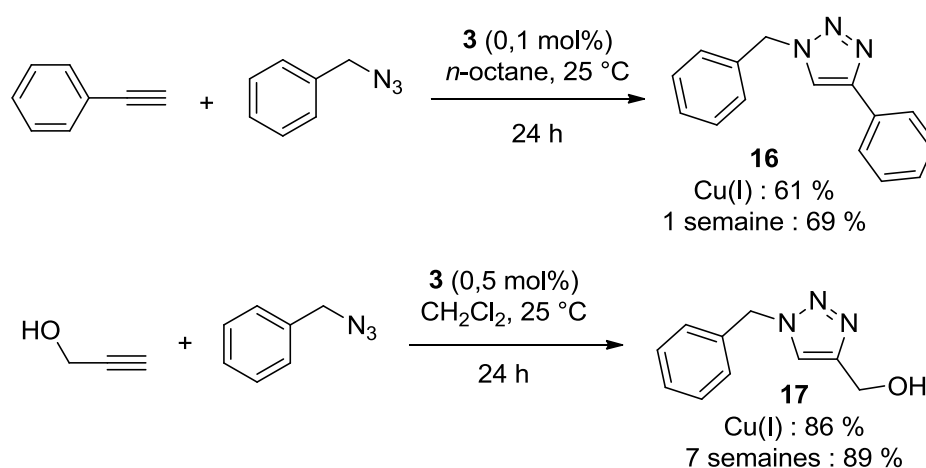


Figure 17 : Activité catalytique de **3** après oxydation à l'état solide pendant plusieurs semaines à l'air.

La cinétique entre l'alcool propargylique et le phénylacétylène dans le dichlorométhane avec le catalyseur oxydé à l'air pendant 7 semaines a été suivie par GC (Figure 18).

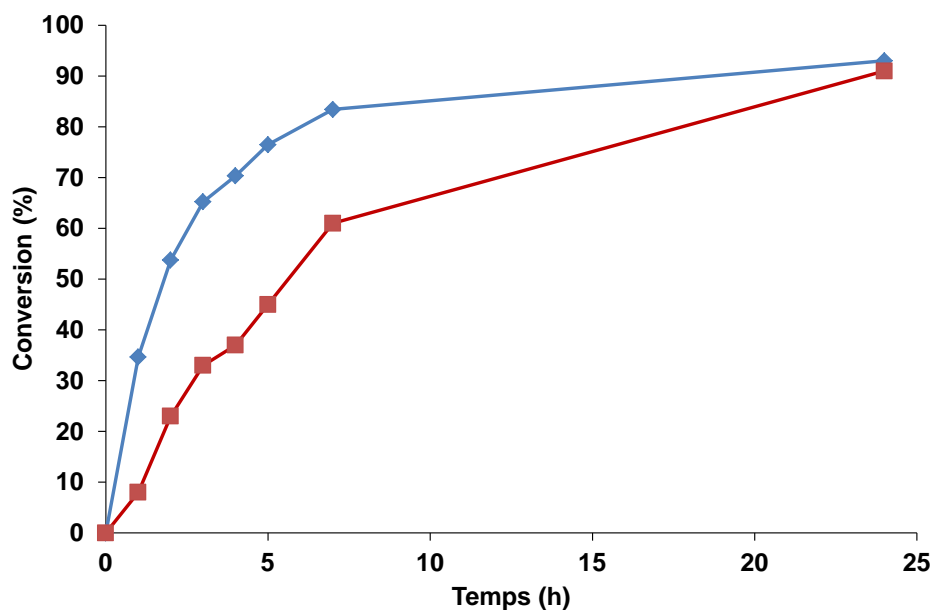


Figure 18 : Suivis cinétiques de la réaction entre l'azoture de benzyle et l'alcool propargylique catalysée par **3** (0,5 mol%) fraîchement préparé (bleu) et après oxydation pendant 7 semaines à l'air (rouge).

La réaction est significativement plus lente que celle effectuée avec le catalyseur fraîchement préparé. Mais, aucune période de latence n'est observée.

2.3.4.2. Désactivation en solution

Le complexe **3** (10 μmol) est laissé à l'air dans le *n*-octane (2 ml) et son oxydation est suivie par spectroscopie UV-visible en suivant l'augmentation de l'absorbance à 757 nm. Comme le montre la figure ci-dessous (Figure 19), l'oxydation de **3** est relativement lente, une augmentation de 50 % de l'absorbance étant mesurée après environ 90 minutes. L'absorbance maximale à 757 nm est atteinte après 48 heures, ce qui indique que **3** a été, à priori, complètement oxydé.

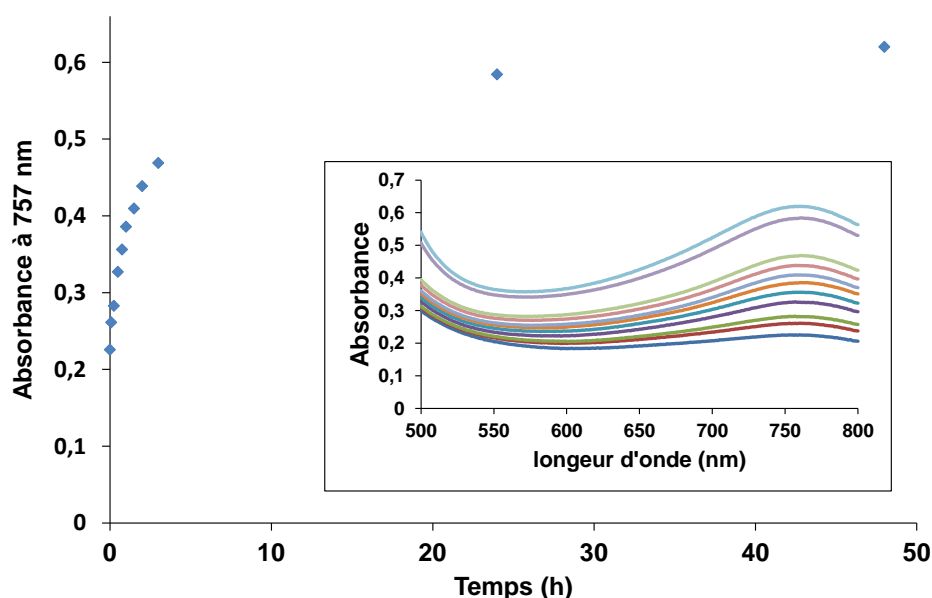


Figure 19 : Evolution avec le temps de l'absorbance à 757 nm d'une solution de *n*-octane (2 ml) laissée à l'air contenant le catalyseur **3** (10 μmol). L'encart montre le spectre d'absorption visible enregistré entre 500 nm et 800 nm. Le spectre le plus faible en intensité ($t = 0$) a été enregistré sous les conditions anaérobies strictes (gel-dégel). Puis, la cellule est ouverte à l'air et les spectres sont enregistrés après 5 min, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 1 h 30, 2 h, 3h, 26 h et 48 h.

Nous avons alors voulu effectuer un « contrôle » en testant l'activité du catalyseur oxydé, en nous attendant à une activité très faible. L'azoture de benzyle (2 mmol) et le phénylacétylène (2 mmol) ont été ajoutés à la solution (0,5 mol% en cuivre), et le mélange agité à température ambiante pendant 24 heures. A notre grande surprise la réaction est catalysée de manière très efficace, le triazole **16** étant isolé par filtration avec un rendement de 93 %.

De la même façon, le complexe **3** (5,0 μmol , 0,1 mol%) est laissé sous agitation dans du dichlorométhane ou du toluène (5 ml) pendant 48 heures à l'air, puis le phénylacétylène (5 mmol) et l'azoture de benzyle (5 mmol) sont ajoutés au milieu réactionnel, qui est agité pendant 24 heures à 25 °C. Le triazole est obtenu avec des rendements respectivement de 94 et 72 %. Quand la réaction est effectuée avec le complexe frais les rendements sont respectivement de 81 et 76 %. De manière surprenante, il ne semble

pas y avoir de diminution spectaculaire de l'activité catalytique avec le catalyseur oxydé en solution. Il nous a donc semblé intéressant de préparer des complexes à partir de sels de cuivre(II) et du ligand C18₆-tren et de tester leur activité catalytique.

2.4. Réactivité du complexe de cuivre(II) 4

Au vu de la bonne activité du complexe 3 oxydé, nous nous sommes donc demandés si le complexe [Cu(C18₆-tren)]Br₂ 4 pourrait être utilisé comme pré-catalyseur sans réducteur externe sacrificiel. Les complexes de cuivre(II) étant stables à l'air, ils sont donc plus simples à synthétiser, à manipuler et à stocker que leurs analogues cuivre(I), ce qui constitue des avantages pratiques indéniables.

2.4.1. Application du complexe 4 pour la CuAAC

2.4.1.1. Optimisation des conditions réactionnelles pour le complexe 4

Comme avec le complexe 3, différents solvants ont été testés pour la réaction entre le phénylacétylène et l'azoture de benzyle en présence d'une faible charge en 4 (0.1 mol%). Quel que soit le solvant le complexe 4 se montre légèrement moins réactif que 3 avec des baisses de rendement de l'ordre de 10 % (Figure 20). Néanmoins dans le dichlorométhane un très bon rendement de 86 % est obtenu, similaire à celui obtenu avec 3.

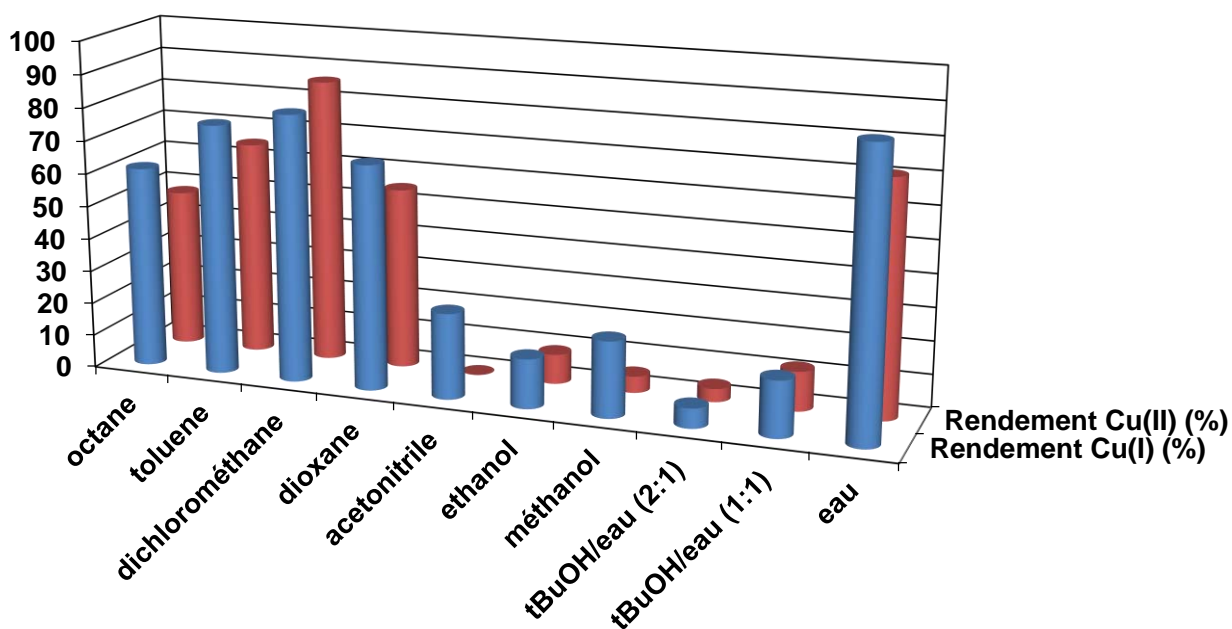


Figure 20 : Comparaison de l'activité des complexes 3 et 4 (0,1 mol%) dans différents solvants (2 ml) pour la réaction entre le phénylacétylène (2 mmol) et l'azoture de benzyle (2 mmol) à 25 °C après 24 heures.

2.4.1.2. Comparaison des cinétiques de réaction

Les cinétiques de réaction entre l'alcool propargylique et l'azoture de benzyle en présence d'1 mol% de complexe **3** ou **4** dans CD_2Cl_2 à 25 °C ont été suivies par RMN ^1H (Figure 21). On peut voir que la réaction est significativement plus rapide avec le complexe cuivre(I) **3** qu'avec le complexe cuivre(II) **4**. Ceci montre que la quantité de cuivre(I), présente à un instant t dans le milieu réactionnel, est plus importante lorsque l'on part de l'espèce réduite comparée à celle générée à partir du pré-catalyseur de cuivre(II) en absence de réducteur sacrificiel externe. Néanmoins, la réaction procède de manière efficace. A noter également qu'aucun temps de latence n'est observé avec le complexe **4**, suggérant que la réduction in situ en cuivre(I) est extrêmement rapide.

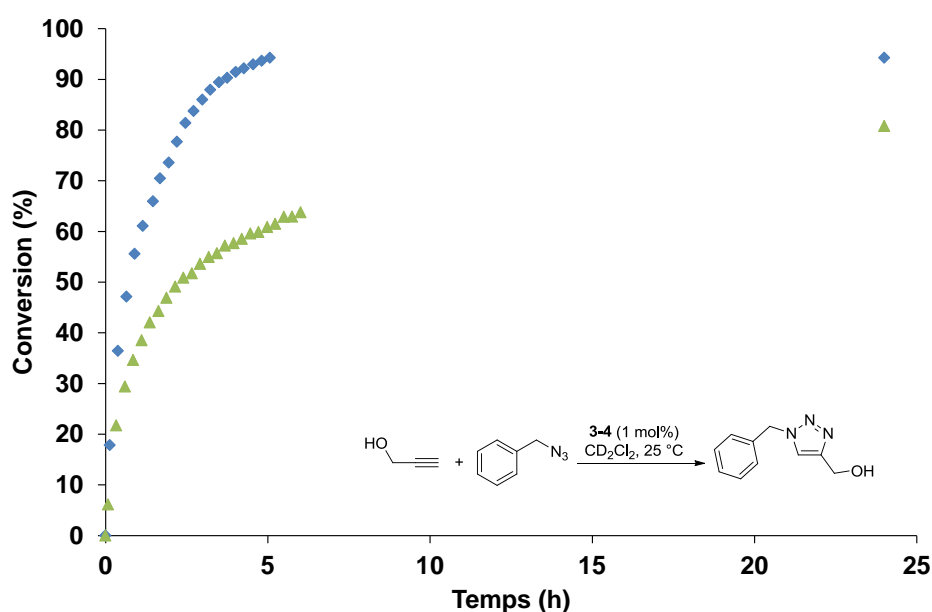


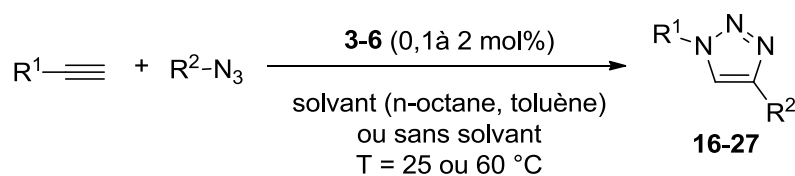
Figure 21 : Cinétiques de réaction entre l'alcool propargylique et l'azoture de benzyle catalysée (1 mol%) par **3** (bleu) et **4** (vert) suivies par RMN ^1H dans CD_2Cl_2 (0,5 ml). Le 1,2-diméthoxybenzène est ajouté au milieu réactionnel comme étalon interne.

2.5. Activité des catalyseurs 3-6

Les catalyseurs **3-6** ont ensuite été testés pour la CuAAC sur différents alcynes et azotures. Les réactions ont généralement été réalisées à l'air, dans des ballons fermés par un bouchon (Tableau 1). Le toluène et le n -octane sont les solvants utilisés, les triazoles étant séparés du catalyseur soluble par simple filtration, répondant ainsi à un critère important de la chimie click.

Comme le montre les résultats, le catalyseur **3** est très actif, même à température ambiante (Entrées 1-5). La réaction de référence entre le phénylacétylène et l'azoture de benzyle est efficace avec une charge catalytique de 0,1-0,2 mol% (Entrées 1-2).

Tableau 1 : Activité des catalyseurs **3-6** pour la CuAAC.



| Entrée | R ¹ | R ² | Solvant ^a | Cat. | mol% | T (°C) | Temps (h) | Rendement ^b (%) |
|--------|--|---|----------------------|----------|------|-----------------|-----------|----------------------------|
| 1 | Ph | Bn | <i>n</i> -octane | 3 | 0,2 | 25 | 24 | 84 |
| 2 | Ph | Bn | toluène | 3 | 0,1 | 25 | 24 | 76 |
| 3 | Ph | Bn | — ^c | 3 | 0,5 | 25 ^e | 0,5 | 99 |
| 4 | CH ₂ OH | Bn | <i>n</i> -octane | 3 | 1 | 25 | 1 | 56 |
| 5 | CH ₂ OH | Bn | <i>n</i> -octane | 3 | 1 | 25 | 2 | 82 |
| 6 | Ph | Bn | <i>n</i> -octane | 4 | 0,5 | 25 | 24 | 93 |
| 7 | Ph | Bn | toluène | 4 | 0,5 | 25 | 24 | 74 |
| 8 | Ph | Bn | — ^c | 4 | 0,5 | 25 ^f | 1 | 97 |
| 9 | CH ₂ OH | Bn | <i>n</i> -octane | 4 | 1 | 25 | 1 | 18 |
| 10 | CH ₂ OH | Bn | <i>n</i> -octane | 4 | 1 | 25 | 6 | 38 |
| 11 | CH ₂ OH | Bn | <i>n</i> -octane | 4 | 1 | 25 | 24 | 64 |
| 12 | CH ₂ OH | Bn | <i>n</i> -octane | 4 | 1 | 60 | 24 | 82 |
| 13 | (CH ₂) ₄ OH | Bn | <i>n</i> -octane | 4 | 2 | 25 | 24 | 91 |
| 14 | (CH ₂) ₄ OH | Bn | toluène | 4 | 2 | 25 | 24 | 79 |
| 15 | Si(CH ₃) ₃ | Bn | <i>n</i> -octane | 4 | 0,5 | 60 | 24 | 68 |
| 16 | CO ₂ Et | Bn | <i>n</i> -octane | 4 | 0,5 | 25 | 24 | 96 |
| 17 | <i>n</i> -Bu | Bn | <i>n</i> -octane | 4 | 0,5 | 60 | 24 | 71 |
| 18 | <i>p</i> -MeOC ₆ H ₄ | Bn | <i>n</i> -octane | 4 | 0,5 | 25 | 24 | 90 |
| 19 | <i>p</i> -CHOC ₆ H ₄ | Bn | <i>n</i> -octane | 4 | 0,5 | 25 | 24 | 85 |
| 20 | <i>n</i> -Dec | Bn | <i>n</i> -octane | 4 | 0,5 | 25 | 24 | 80 |
| 21 | (CH ₂) ₂ Br | Bn | toluène | 4 | 2 | 25 | 24 | 80 ^d |
| 22 | Ph | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ | toluène | 4 | 1 | 60 | 24 | 75 |
| 23 | Ph | CH ₃ C(<i>p</i> -C ₆ H ₄ O(CH ₂) ₄) ₃ | <i>n</i> -octane | 4 | 1 | 25 | 24 | 38 ^d |
| 24 | Ph | Bn | <i>n</i> -octane | 5 | 0,5 | 25 | 24 | 87 |
| 25 | Ph | Bn | <i>n</i> -octane | 6 | 0,5 | 25 | 24 | 5 |

^a Réactions effectuées à l'air avec 1 mmol de chaque réactif dans 1 ml de solvant.

^b Rendements isolés après filtration sauf note contraire.

^c Réactions effectuées à l'air à partir de 4 mmol de chaque réactif.

^d Rendements isolés après chromatographie sur colonne de silice.

^e La température du milieu réactionnel augmente jusqu'à 103 °C en 6 minutes.

^f La température du milieu réactionnel augmente jusqu'à 65 °C en 12 minutes.

Sans solvant, à 0,5 mol% de catalyseur **3** la réaction est terminée en moins de 30 minutes (Entrée 3). Il est important de noter que le processus est très exothermique, la température du mélange réactionnel passant de 20 °C à 38 °C après 3 minutes de réaction, pour atteindre 103 °C au bout de 6 minutes, temps au bout duquel la température commence à diminuer. Une telle exothermicité ne permet pas l'application de conditions sans solvants sur des grandes échelles. Dans ces conditions particulières, il a été vérifié par RMN ¹H que le produit final n'était pas contaminé par l'isomère 1,5-triazole qui pourrait se former par cycloaddition thermique non catalysée.

A 1 mol% de **3** dans le *n*-octane, le triazole **17** est isolé avec un rendement de 82 % après 2 heures à 25 °C (Entrées 4-5). Ce résultat est comparable à celui obtenu avec le catalyseur [Cu(SiMes)]Cl lorsqu'il est activé par l'ajout de ligands azotés aromatiques donneurs, tels que la phénanthroline et le 4-DMAP.²²

La réaction fonctionne très bien lorsque le complexe **4** est utilisé sans réducteur sacrificiel externe. A 0,5 mol%, la réaction entre le phénylacétylène et l'azoture de benzyle à 25 °C produit le triazole **16** avec des rendements de 93 % dans le *n*-octane et 74 % dans le toluène (Entrées 6-7).

Sans solvant la réaction est terminée en 1 heure, la température augmente jusqu'à un maximum de 65 °C après 12 minutes de réaction, ce qui est nettement inférieur par rapport à **3** (103 °C).

Comme le montrent les résultats obtenus avec l'alcool propargylique à 1 mol% de catalyseur (Entrées 9-11 comparées à 4-5), les réactions catalysées par **4** sont plus lentes que celles catalysées par **3**. Néanmoins, lorsque la réaction est réalisée à 60 °C le triazole **17** est obtenu avec un rendement satisfaisant de 82 % (Entrée 12).

De plus, une série de triazoles **18-27** a pu être préparée de manière efficace dans des conditions douces en utilisant **4** comme précatalyseur à 0,5-2 mol% (Entrées 13-23).

Des expériences de recyclage des catalyseurs ont été menées dans les conditions réactionnelles des entrées 2 et 6. Après avoir isolé le produit par filtration, le filtrat est récupéré et les réactifs sont ajoutés. Pour le complexe **3** (0.1 mol%), dès le premier recyclage, on observe une chute de l'activité, le triazole **16** étant obtenu avec un rendement de 46 %. Pour le complexe **4**, un rendement satisfaisant de 88 % a été obtenu après le premier recyclage. Pour le second recyclage, une diminution significative de l'activité catalytique a été observée, le rendement chutant à 47 %.

Une activité similaire au précatalyseur **4** est observée avec le précatalyseur **5** avec des contre-anions chlorures (Entrée 24), 87 % de produit est obtenu pour la réaction modèle.

De façon surprenante, le complexe **6** avec les contre-anions triflates est peu réactif, seulement 5 % du triazole **16** est isolé après 24 heures (Entrée 25). Cela montre que la réactivité observée, à partir des complexes de cuivre(II) et sans réducteur sacrificiel externe est très sensible à l'environnement du cuivre. Les contre-anions/ligands bromure/chlorure pourraient jouer un rôle dans le processus d'activation du

²² Teyssot, M.-L.; Chevy, A.; Traïkia, M.; El-Ghozzi, M.; Gautier, A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6322.

précatalyseur. Or, la réduction du cuivre est facilitée en présence d'halogénure, ceci a été mis en évidence pour la synthèse de nanoparticules de cuivre.²³

2.6. Etude de la réduction *in situ* du complexe 4

Sur la base de ces résultats et des travaux antérieurs,^{10,11,13-16} nous avons fait l'hypothèse que l'activité catalytique observée pouvait être liée à la formation de cuivre(I) via le couplage oxydant de Glaser conduisant à la formation de diynes (Figure 22).²⁴ Nous avons donc effectué différentes études utilisant les spectroscopies UV-visible et RPE, ou GC-MS, afin de mettre en évidence la formation de cuivre(I) et détecter/quantifier d'éventuels sous-produits provenant de réactions secondaires.

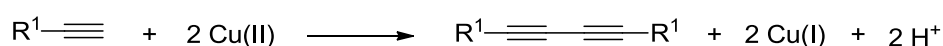


Figure 22 : Homocouplage oxydant des alcynes terminaux catalysés par le cuivre(II).

2.6.1. UV-visible

L'évolution du spectre d'absorption entre 500 et 800 nm d'une solution de complexe 4 (0,5 mol%) dans le *n*-octane (2 ml) sous atmosphère inerte (Ar) a été suivie lors de l'ajout de phénylacétylène (Figure 23). Une diminution significative de l'absorbance à 757 nm, correspondant aux transitions d-d dans les complexes de cuivre(II), est rapidement observée avec une baisse d'environ 50 % de l'intensité de la bande à 757 nm en 90 minutes. Ce résultat montre qu'une réaction se produit entre l'alcyne et le complexe de cuivre(II) pour conduire à une nouvelle espèce.

Lorsque le complexe 4 est mis en présence de l'azoture de benzyle dans le *n*-octane, aucun changement d'absorbance n'est observé. La diminution de l'absorbance pourrait être attribuée à la formation de cuivre(I).

Néanmoins, la génération d'un complexe de cuivre(II) dont le coefficient d'extinction molaire serait plus faible que celui de 4 est une hypothèse qui ne peut être exclue. A noter que le maximum d'absorption ne varie pas, ce qui serait plutôt en faveur de la formation de cuivre(I). Afin de trancher entre les deux hypothèses des études par spectroscopie RPE ont été réalisées.

²³ (a) Pacioni, N. L.; Pardoe, A.; McGilvray, K. L.; Chretien, M. N.; Scaiano, J. C. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, *9*, 766. (b) Filankembo, A.; Giorgio, S.; Lisiecki, I.; Pileni, M. P. *J. Phys. Chem. B* **2003**, *107*, 7492. (c) Soares, D. M.; Wasle, S.; Weil, K. G.; Doblhofer, K. *J. Electroanal. Chem.* **2002**, *532*, 353.

²⁴ (a) Siems, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2632. (b) Kamata, K.; Yamaguchi, S.; Kotani, M.; Yamaguchi, K.; Mizuno, N. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2008**, *47*, 2407. (c) Yamaguchi, K.; Kamata, K.; Yamaguchi, S.; Kotani, M.; Mizuno, N. *J. Catal.* **2008**, *258*, 121.

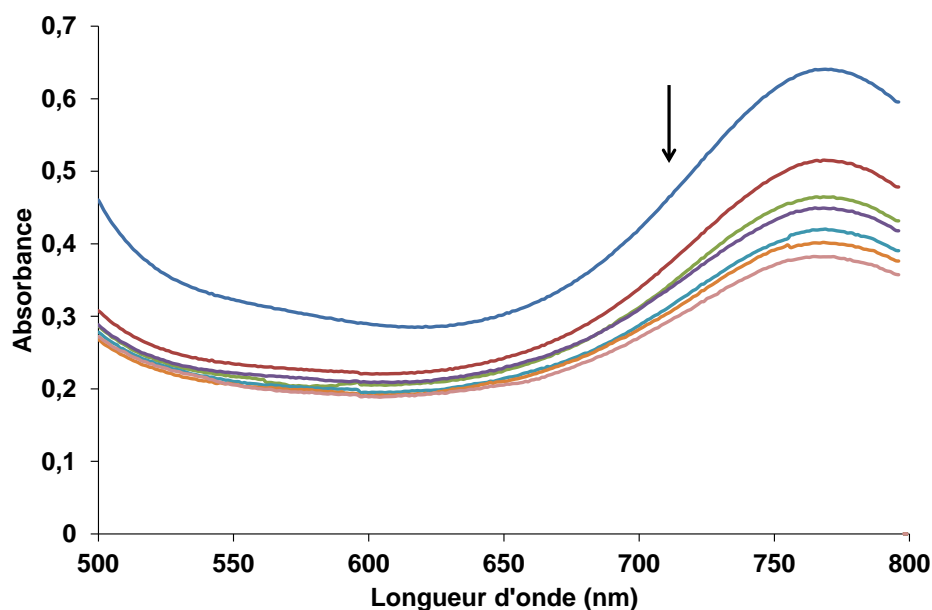


Figure 23 : Evolution du spectre d'absorption visible du complexe **4** (0,5 mol%) dans l'octane (2 ml) sous Ar après ajout de phénylacétylène (2 mmol). Le spectre le plus intense correspond au complexe **4** seul, puis aux spectres enregistrés 5 min, 10 min, 15 min, 30 min, 1 h et 1 h30 après ajout de phénylacétylène.

2.6.2. RPE

Le complexe **4** présente un signal RPE caractéristique du cuivre(II) (d^9 , $S = 1/2$) centré autour de $g = 2$ (Figure 24). Lorsque du 1-dodécyne est ajouté à une solution de **4** (1 mol%) dans le *n*-octane une diminution de 31 % de la surface du signal (mesurée par double intégration après correction de la ligne de base) est observée après 1 heure, (Figure 24a).

La même tendance a été observée pour les deux autres alcynes testés, le phénylacétylène et l'alcool propargylique, avec des baisses, respectivement, de 24 et 22 % (Figure 24b et c). Ces résultats montrent qu'en présence d'alcynes terminaux le complexe **4** est réduit partiellement en cuivre(I) diamagnétique (d^{10} , $S = 0$) et donc silencieux en RPE. A noter que lorsque l'azoture de benzyle est additionné à **4** dans les mêmes conditions, aucune diminution de l'intensité du signal RPE n'est observée au cours du temps. Ces résultats suggèrent que l'alcyne jouerait le rôle de réducteur sacrificiel permettant d'obtenir des quantités significatives d'un complexe de cuivre(I) très réactif pour la CuAAC.

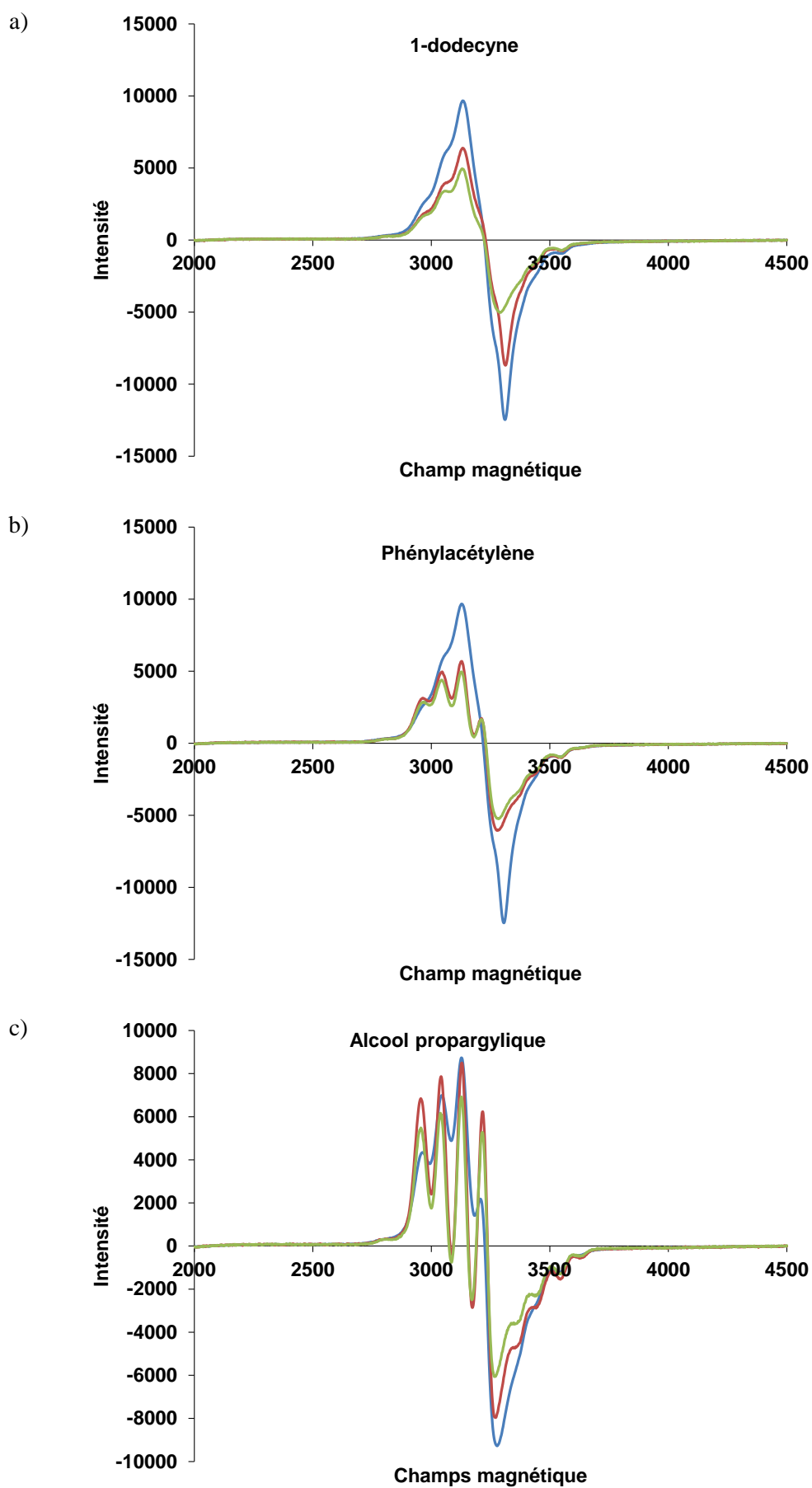


Figure 24 : Spectre RPE (bande X) à 77 K d'une solution de **4** (1 mol%) dans l'octane (250 μ L, bleu), et spectres enregistrés 5 minutes (rouge) et 1 heure (vert) après l'addition d'alkyne (1 mM).

2.6.3. GC-MS

Nous avons donc suivi par GC-MS une réaction effectuée dans les conditions de l'entrée 7 du tableau 1 pour tenter de détecter et quantifier le 1,4-diphényl-1,3-butadiyne qui devrait se former via le couplage de Glaser. Le diphenylacétylène a été employé comme étalon interne. Un chromatogramme typique du surnageant de réaction est présenté dans la figure ci-dessous (Figure 25).

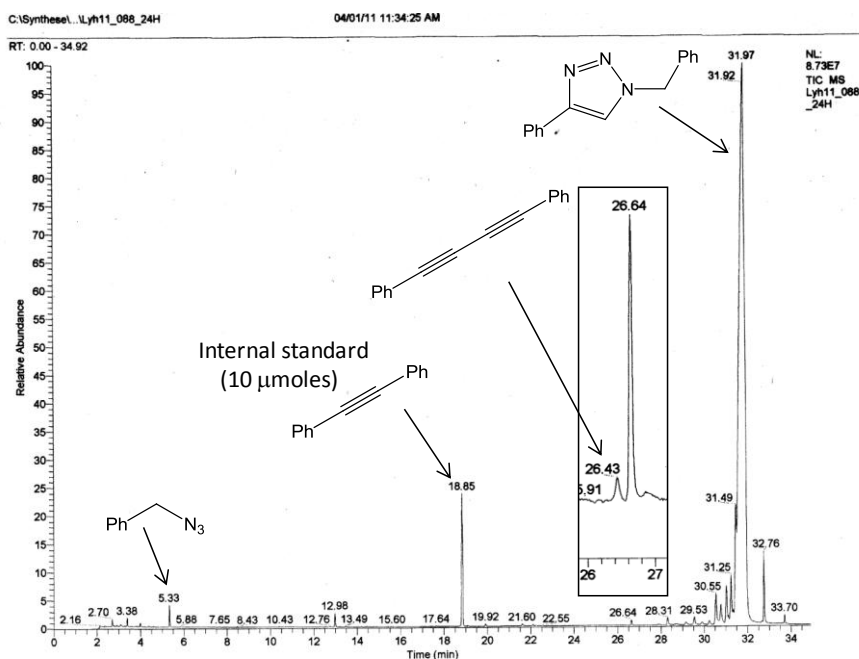


Figure 25 : Chromatogramme GC-MS après 24 heures de réaction de la solution surnageante d'une réaction click utilisant **4** comme précatalyseur (conditions : entrée 7 du tableau 1). Un étalon interne, le biphenylacétylène (10 μ mol, même quantité que le cuivre) a été ajouté comme étalon interne au début de la réaction. Notez que dans les conditions GC employées, le temps de rétention du produit de couplage de Glaser est de 26,43 minutes. L'encart montre un agrandissement du chromatogramme révélant la présence de traces du diyne.

Notre étude a révélé que le 1,4-diphényl-1,3-butadiyne peut en effet être détecté après 24 heures de réaction, mais en quantité quasiment négligeable, c'est-à-dire environ 50 nmol, ce qui représente seulement 0,5 % de la quantité totale de cuivre. Cela signifie que de très petites quantités de cuivre(I) sont générées par la voie de couplage de type Glaser. Pour comparaison, Heaney et collaborateurs avaient obtenu une quantité de diyne représentant environ 80 % du cuivre(II) introduit comme précatalyseur.¹¹ La très faible quantité de diyne produit au cours de la réaction n'est pas en accord avec les résultats obtenus par RPE, la quantité de cuivre(I) générée via le couplage de Glaser ne peut, à priori, pas expliquer la bonne réactivité du précatalyseur **4**.

Nous avons essayé de voir si d'autres réactions, telle que la bromation d'alcyne pouvaient expliquer la réactivité observée (Figure 26).²⁵ Néanmoins, le (bromoéthynyl)benzène n'a pu être détecté dans le milieu réactionnel.

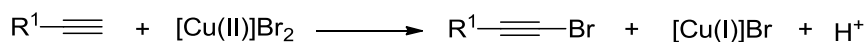


Figure 26 : Bromation d'alcyne à partir d'un complexe dibromure de cuivre(II)

2.7. Conclusion

Après avoir montré que les complexes **3-6** peuvent être synthétisés efficacement, nous avons optimisé les conditions d'utilisation du catalyseur **3** pour la cycloaddition de Huisgen catalysée par le cuivre(I). Ce catalyseur peut être utilisé à l'air dans des conditions douces (25 °C) à faibles charges catalytiques (0,1-1 mol%). Les solvants privilégiés sont le toluène ou le *n*-octane car ils permettent d'isoler les triazoles par simple filtration. Néanmoins en termes de réactivité, le dichlorométhane est le solvant le plus intéressant.

De plus, au cours de nos recherches visant à étudier la stabilité à l'air du complexe **3** nous avons pu montrer que le précatalyseur de cuivre(II) **4** peut être lui aussi utilisé à de faibles charges catalytiques (0,5-2 mol%) sans ajout de réducteur sacrificiel externe. Bien que le précatalyseur **4** soit moins actif que le catalyseur **3**, un tel système présente un intérêt d'un point de vue pratique. Le complexe **4** étant stable indéfiniment dans les conditions ambiantes il peut être préparé et manipulé sans précautions particulières. Un résultat préliminaire intéressant est que les contre-ions halogénures semblent jouer un rôle important pour l'activation du précatalyseur. Les études UV-visible et RPE ont permis de démontrer que le complexe **4** est réduit in situ en présence de l'alcyne. Les études GC-MS ont montré que le produit d'homocouplage des alcynes peut être détecté, mais dans des quantités si faibles (0,5 % de la quantité totale de cuivre) qu'il paraît peu probable que le couplage de Glaser soit à l'origine de la formation de l'espèce active de cuivre(I).

²⁵ (a) Hamada, T.; Ye, X.; Stahl, S. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833. (b) Kodomari, M.; Satoh, H.; Yoshitomi, S. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2093. (c) Uemura, S.; Okazaki, H.; Okano, M.; Sawada, S.; Okada, A.; Kuwabara, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1978**, *51*, 1911.

**Chapitre 3 : Synthèse et réactivité des
complexes supramoléculaires
[Cu(tBuBz₃tren)]X₂/Cyclodextrines**

Chapitre 3 : Synthèse et réactivité des complexes supramoléculaires

[Cu(tBuBz3tren)]X₂/Cyclodextrines

| | | |
|----------|---|----|
| 3.1. | Introduction | 55 |
| 3.2. | Synthèses | 62 |
| 3.2.1. | Synthèse du ligand 2 | 62 |
| 3.2.2. | Synthèse des complexes 7-9 | 64 |
| 3.3. | Solubilisation des complexes 7-9 dans l'eau en présence de cyclodextrines..... | 65 |
| 3.3.1. | Solubilisation suivie par spectroscopie UV-visible | 66 |
| 3.3.2. | Etude des interactions supramoléculaires avec les cyclodextrines suivie par RMN | 68 |
| 3.3.2.1. | Etude des interactions cyclodextrines/ligands | 69 |
| 3.3.2.2. | Etude des interactions cyclodextrines/complexes..... | 73 |
| 3.3.3. | Cristallisation | 75 |
| 3.3.4. | Caractérisation des complexes supramoléculaires par spectrométrie de masse | 76 |
| 3.4. | Réactivité des complexes 7-9 en CuAAC | 78 |
| 3.4.1. | Substrats non miscibles avec l'eau | 78 |
| 3.4.2. | Substrats miscibles avec l'eau..... | 80 |
| 3.5. | Conclusion..... | 81 |

3.1. Introduction

Comme décrit dans le chapitre 1, un principe important de la chimie click est d'utiliser des solvants « verts ». Ainsi, l'eau et les alcools constituent des solvants de choix.¹ Peu de systèmes catalytiques pour la CuAAC ont été développés et étudiés dans lesquels à la fois le catalyseur et les substrats sont hydrosolubles. Dans ce cas, la réaction s'effectue en milieu homogène dans l'eau (« in water »)² et non dans des systèmes de type émulsion lorsque les substrats, et souvent le catalyseur, ne sont pas solubles dans l'eau (« on water »).³

La CuAAC étant couramment employée pour la fonctionnalisation de molécules biologiques (oligosaccharides, peptides, oligonucléotides...) le développement de catalyseurs hydrosolubles hautement réactifs présente un intérêt évident. De plus, la solubilisation de catalyseurs dans une phase aqueuse pour produire des composés organiques, apparaît comme une approche plus respectueuse de l'environnement. Le système catalytique CuSO₄/ascorbate de sodium est un système simple couramment utilisé pour les réactions en condition aqueuse. Comme décrit dans le chapitre 1, quelques ligands polyaminés et carbéniques hydrosolubles ont été développés. L'utilisation de ce type de ligand permet, en général, d'accroître la réactivité du catalyseur, mais également de limiter la contamination par le cuivre du produit final en séquestrant le métal.

S'inspirant des travaux de Monflier et collaborateurs,⁴ nous avons pensé qu'une approche supramoléculaire exploitant des interactions hôte/invité ligand/cyclodextrine (CD) pourrait être intéressante, pour des complexes dérivant du ligand tren. Avant de détailler notre approche, un aperçu des travaux réalisés dans le domaine des catalyseurs supramoléculaires exploitants les cyclodextrines va être présenté.

Les cyclodextrines sont des oligosaccharides cycliques constitués de six (α -CD), sept (β -CD), ou huit (γ -CD) unités de D-glucopyranose (Figure 1). Leurs formes sont des cylindres coniques dont la surface intérieure est hydrophobe et la surface extérieure est hydrophile. L'ouverture la plus large est entourée par les groupements alcools secondaires, tandis que l'ouverture la plus étroite contient tous les groupements alcools primaires. La réactivité des alcools primaires et des alcools secondaires étant différente il sera possible de

¹ Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbuhler, K. *Green Chem.* **2007**, *9*, 927.

² (a) Narayan, S.; Muldoon, J.; Finn, M. G.; Fokin, V. V.; Kolb, H. C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3275. (b) Butler, R. N.; Coyne, A. G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6302.

³ (a) Diez-Gonzalez, S.; Correa, A.; Cavallo, L.; Nolan, S. P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7558. (b) Wang, W.; Wu, J.; Xia, C.; Li, F. *Green Chem.* **2011**, *13*, 3440. (c) Wu, Y.-M.; Deng, J.; Fang, X.; Chen, Q.-Y. *J Fluorine Chem* **2004**, *125*, 1415. (d) Yan, Z.-Y.; Zhao, Y.-B.; Fan, M.-J.; Liu, W.-M.; Liang, Y.-M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9331.

⁴ Hapiot, F.; Ponchel, A.; Tilloy, S.; Monflier, E. *C. R. Chimie* **2011**, *14*, 149.

fonctionnaliser de manière sélective l'une ou l'autre face des cyclodextrines.⁵ Les protocoles de modification des cyclodextrines ont été bien établis. Les cyclodextrines modifiées chimiquement sont obtenues par substitution des fonctions alcools par un ou plusieurs groupements chimiques. Certaines d'entre elles sont commerciales.

Parmi ces cyclodextrines modifiées, la β -cyclodextrine méthylée (RAME- β -CD) est très soluble dans l'eau (limite l'auto-aggrégation par liaisons hydrogènes), peu coûteuse et disponible industriellement en grande quantité. Elle est apparue comme une des cyclodextrines les plus efficaces pour le transfert de matière organique vers une phase aqueuse. Il est à noter que la RAME- β -CD commerciale est un mélange de cyclodextrines polyméthylées dans lequel la cyclodextrine possédant 14 méthyles est majoritaire (FW = 1331,37 g/mol).

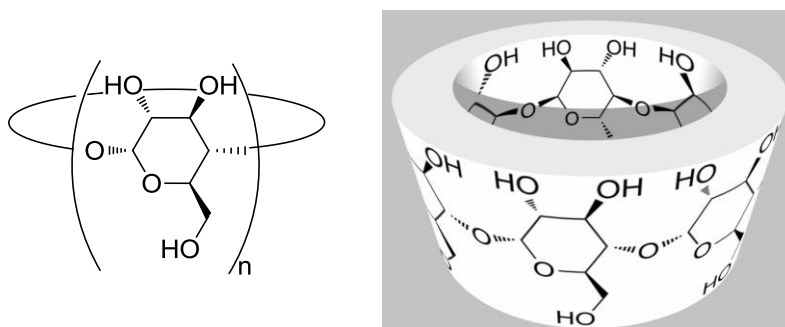


Figure 1 : Structure des cyclodextrines non modifiées

L'utilisation des cyclodextrines comme additifs dans les réactions catalysées par des complexes de métaux de transition a d'abord été rapportée par Alper en 1986.⁶ Ces auteurs ont successivement publié deux articles sur l'utilisation des cyclodextrines, un sur l'oxydation des oléfines catalysée par le palladium ou le cuivre et l'autre sur la réduction des oléfines catalysée par le rhodium. Dans ces articles, il a été montré que l'activité du système dépend fortement de la nature de la cyclodextrine. Ainsi, dans la réaction d'oxydation du 1-décène avec de l'oxygène catalysée par PdCl_2 et CuCl_2 dans l'eau, la β -CD s'est avérée plus efficace que l' α -CD, elle-même plus active que la γ -CD. Il a aussi été montré que les cyclodextrines peuvent améliorer la réactivité. En effet, la p-méthoxyacétophénone est convertie à 88 % en p-éthylanisole, lorsque la réaction est effectuée en présence de cyclodextrine, alors qu'elle n'est que de 24 % sans cyclodextrine.

Ces premiers travaux ont été suivis par ceux de l'équipe de Takahashi, qui ont confirmé l'intérêt des cyclodextrines comme additifs dans les réactions biphasiques eau/hydrocarbures dans lesquelles le catalyseur est compartimenté dans la phase aqueuse (Figure 2).⁷

⁵ Voir numéro spécial : D'Souza, V. T.; Lipkowitz, K. B. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1741.

⁶ (a) Zahalka, H. A.; Januszkiewicz, K.; Alper, H. *J. Mol. Catal.* **1986**, 35, 249. (b) Zahalka, H. A.; Alper, H. *Organometallics* **1986**, 5, 1909.

⁷ Harada, A.; Hu, Y.; Takahashi, S. *Chem. Lett.* **1986**, 2083.

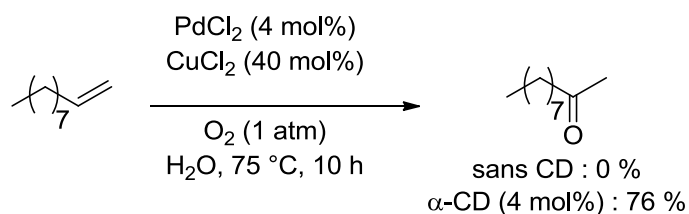
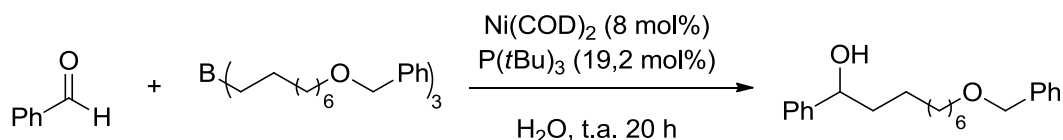


Figure 2 : Oxydation du 1-décène avec ou sans ajout de α -CD⁷

Les équipes de Yorimitsu et Oshima ont montré que la réaction du benzaldéhyde avec un trialkylborane portant un groupement éther benzylique pouvait être grandement améliorée par l'ajout de α -CD dans le milieu réactionnel (Tableau 1).⁸ Les auteurs supposent qu'il y a insertion du noyau aromatique dans la cavité de la cyclodextrine, ce qui limite les interactions défavorables entre le catalyseur de nickel et le benzyle.⁹ Toutefois, seule l' α -CD améliore la réaction. En effet, les rendements en présence de la β -CD sont similaires à ceux observés sans cyclodextrine, et en présence de la γ -CD ils sont inférieurs. Mais, le rôle exact de l' α -CD n'a pas été étudié.

Tableau 1 : Influence de la cyclodextrine sur la réaction du benzaldéhyde avec un trialkyle borane.⁸



| Entrée | Additif (10 mol%) | Rendement (%) |
|--------|----------------------|---------------|
| 1 | - | 24 |
| 2 | α -CD | 84 |
| 3 | β -CD | 37 |
| 4 | γ -CD | < 2 |

Les cyclodextrines modifiées ont aussi une influence notable sur la réactivité. Par exemple, Deng et Yang ont montré que les complexes d'inclusion avec la hydroxypropyle- β -cyclodextrine et les dérivés de l'acétylène permettent d'améliorer la polymérisation en solution aqueuse catalysée par des complexes du rhodium solubles dans l'eau, tels que $[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$ ou $[\text{Rh}(\text{nbd})(\text{H}_2\text{O})]\text{OTf}$.¹⁰ Les polymères sont obtenus avec de meilleurs rendements et leurs structures sont similaires à celles de leurs homologues obtenus par polymérisation dans des solvants organiques.

⁸ Hirano, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 1543.

⁹ Hirano, K.; Yorimitsu, H.; Oshima, K. *Chem. Commun.* **2008**, 3234.

¹⁰ Ding, L.; Jiao, X.; Deng, J.; Zhao, W.; Yang, W. *Macromol. Rapid Commun.* **2009**, 30, 120.

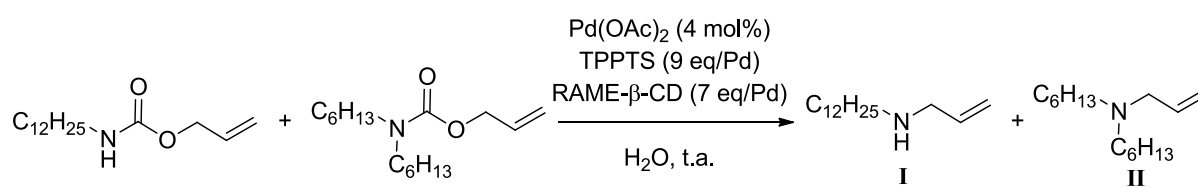
Les cyclodextrines modifiées peuvent également être utilisées pour induire une sélectivité au niveau des réactifs, sélectivité difficile à obtenir avec des catalyseurs classiques.¹¹ En effet, lorsque la phase organique contient un mélange d'isomères, le catalyseur soluble dans l'eau réagira avec l'isomère qui interagit préférentiellement avec la cavité de la cyclodextrine.

L'utilisation des cyclodextrines comme agents discriminants a été démontrée en réalisant des expériences avec des isomères de position.¹² La déprotection d'un mélange 50/50 des isomères ortho et para du biphenylméthylallylcarbonate a été effectuée dans l'acétonitrile ou dans l'eau, avec des cyclodextrines méthylées. Le rapport entre les produits (o-biphenylméthanol et p-biphenylméthanol) a été utilisé comme mesure de la sélectivité. Aucune sélectivité n'a été observée pour l'expérience dans l'acétonitrile. En revanche, l'utilisation de la RAME- α -CD ou de la RAME- β -CD a conduit à une sélectivité importante, de respectivement, 7,2 et 3,6.

Ces expériences ont montré que la sélectivité dépend de la solubilité du substrat dans l'eau et de sa structure. Ainsi, aucune sélectivité n'est observée quand les réactifs sont insolubles dans l'eau. De plus, le meilleur résultat sera obtenu pour le réactif dont la taille est la plus appropriée à la taille de la cavité de la cyclodextrine.¹²⁻¹³

L'ajout de petites molécules organiques solubles dans l'eau telle que les amines ou les alcools, permet aussi de modifier la sélectivité. L'existence d'une espèce supramoléculaire cyclodextrine/substrat/additif permet d'expliquer ce résultat. La présence de ces petites molécules organiques polaires, proches ou à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine, vont réduire la taille de cette dernière et ainsi induire une sélectivité plus importante, en particulier pour les substrats linéaires.

Tableau 2 : Sélectivité observée en présence d'additifs pour la transformation d'alkylallyluréthane en alkylallylamine.¹⁴



| Entrée | Additif (7 eq/CD) | Sélectivité I/II |
|--------|-------------------|------------------|
| 1 | - | 3,5 |
| 2 | diéthylamine | 20 |
| 3 | triéthylamine | 25 |

¹¹ Bricout, H.; Caron, L.; Bormann, D.; Monflier, E. *Catal. Today* **2001**, *66*, 355.

¹² Torque, C.; Bricout, H.; Hapiot, F.; Monflier, E. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 6487.

¹³ Cabou, J.; Bricout, H.; Hapiot, F.; Monflier, E. *Catal. Commun.* **2004**, *5*, 265.

Par exemple, lors de la décarboxylation catalysée au palladium de deux isomères alkylallyluréthane en alkylallylamines en présence de RAME- β -CD, il a été observé que l'addition de diéthylamine ou triéthylamine dans le milieu réactionnel améliore la sélectivité d'un facteur, respectivement de 6 et 7 par rapport à la réaction sans additif (Tableau 2).¹⁴

Des études spectroscopiques ont montré que la β -CD et la RAME- β -CD peuvent interagir avec la triphénylphosphine trisulfonée (TPPTS), qui est un ligand soluble dans l'eau, très souvent utilisé dans la catalyse organométallique (Figure 3).¹⁵

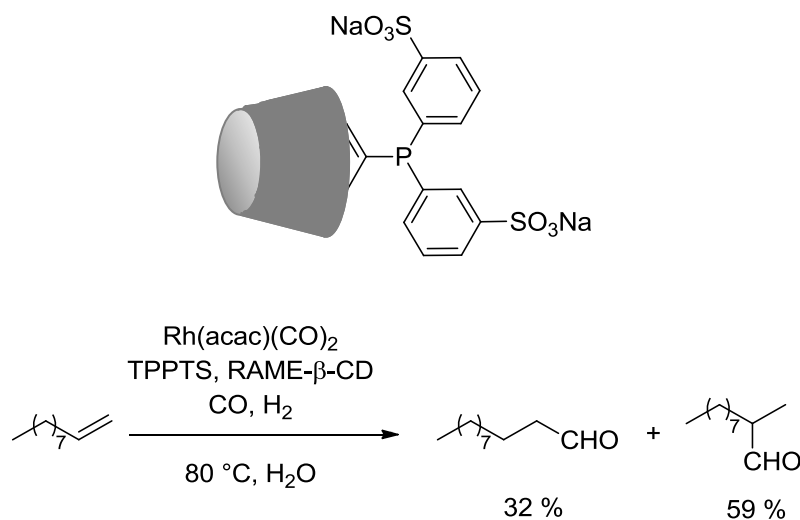


Figure 3 : Structure du ligand TPPTS inséré dans une cyclodextrine (haut) et réaction d'hydroformylation du 1-décène dans l'eau (bas).

Les études RMN ont montré la formation d'un complexe d'inclusion 1:1 entre la β -CD et TPPTS : un cycle aromatique sulfoné est inclus dans la β -CD par la face la plus large (« face secondaire ») (Figure 3). Il a été démontré que ces complexes d'inclusion affectent la sélectivité dans la réaction d'hydroformylation catalysée au rhodium.¹⁶ Les complexes $\text{HRh}(\text{CO})(\text{TPPTS})_2$ et $\text{HRh}(\text{CO})_2(\text{TPPTS})$ catalysent cette réaction afin de former des aldéhydes linéaires et ramifiés. Les auteurs ont observé que le rapport d'aldéhyde linéaire/ramifié diminue considérablement, passant de 2,7 sans cyclodextrine, à 1,8 quand la RAME- β -CD a été ajoutée.

¹⁴ Torque, C.; Sueur, B.; Cabou, J.; Bricout, H.; Hapiot, F.; Monflier, E. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4811.

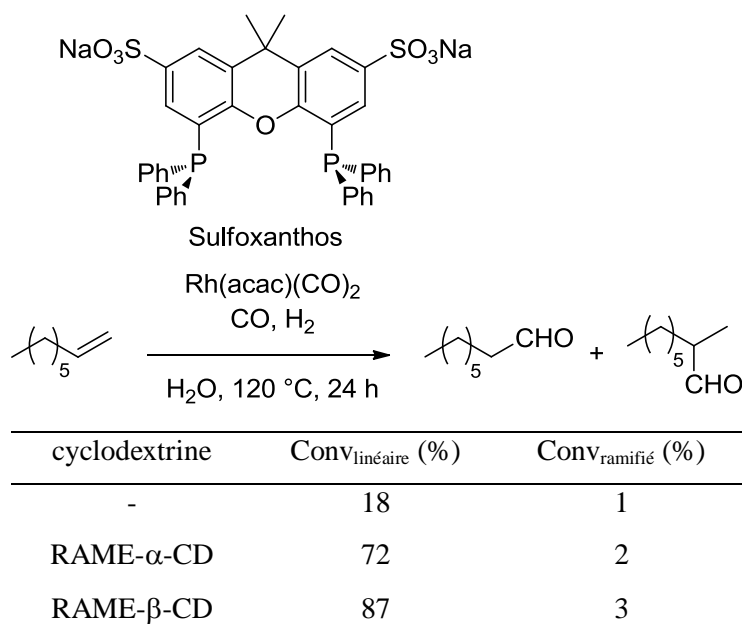
¹⁵ (a) Monflier, E.; Tilloy, S.; Meliet, C.; Mortreux, A.; Fourmentin, S.; Landy, D.; Surpateanu, G. *New J. Chem.* **1999**, *23*, 469. (b) Da Costa, A.; Monflier, E.; Landy, D.; Fourmentin, S.; Surpateanu, G. *Surface Sci.* **2001**, *470*, 275.

¹⁶ Mathivet, T.; Méliet, C.; Castanet, Y.; Mortreux, A.; Caron, L.; Tilloy, S.; Monflier, E. *J. Mol. Catal. A.: Chem.* **2001**, *176*, 105.

Des études ont également été menées avec l'analogue carboxylé de la TPPTS, la triphénylphosphine méta-tricarboxylé (TPPTC).¹⁷ Comme avec la phosphine TPPTS, il a été montré que la phosphine TPPTC peut interagir avec les cyclodextrines. Un mélange de composés 1:1 et 1:2 de β -CD/TPPTC est alors obtenu. L'existence de la molécule supramoléculaire 1:2 peut être expliquée par la tendance naturelle des carboxylates à former des dimères. Ce ligand supramoléculaire, comme le ligand TPPTS, va pouvoir influencer la sélectivité en faveur de l'aldéhyde ramifié dans la réaction d'hydroformylation des alcènes.

Les phosphines bidentates peuvent aussi interagir avec les cyclodextrines, leurs affinités pour la β -CD ou la RAME- β -CD étant très dépendantes de la nature de la liaison entre les atomes de phosphore. Ainsi, les phosphines 1, ω -bis(diarylphosphino)alcane, comme la 1,4-bis(diphénylphosphino)-butane tetrasulfonée,¹⁸ interagissent plus fortement avec la β -CD que la phosphine sulfoxantphos.¹⁹ La différence d'affinité pour ces phosphines a été attribuée à la grande flexibilité de la chaîne alkyle par rapport au squelette xanthène. Or, dans le cas du ligand sulfoxantphos, les résultats d'hydroformylation ont montré que parallèlement à la contrainte générée par le ligand volumineux, la contrainte stérique supplémentaire qu'apporte la cavité de la cyclodextrine sur le substrat, contraint celui-ci à réagir de manière préférentielle sur l'atome de carbone terminal de l'alcène, conduisant majoritairement à l'aldéhyde linéaire (Tableau 3).¹⁹

Tableau 3 : Sélectivité des produits en fonction de l'ajout de la cyclodextrine sur la réaction d'hydroformylation du 1-octène.¹⁹



¹⁷ Tilloy, S.; Genin, E.; Hapiot, F.; Landy, D.; Fourmentin, S.; Genet, J.-P.; Michelet, V.; Monflier, E. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1547.

¹⁸ Tilloy, S.; Crowyn, G.; Monflier, E.; van, L. P. W. N. M.; Reek, J. N. H. *New J. Chem.* **2006**, *30*, 377.

¹⁹ Leclercq, L.; Hapiot, F.; Tilloy, S.; Ramkisoensing, K.; Reek, J. N. H.; van, L. P. W. N. M.; Monflier, E. *Organometallics* **2005**, *24*, 2070.

Ces quelques exemples montrent que les cyclodextrines naturelles ou modifiées chimiquement sont des composés très intéressants pour développer des ligands autoassemblés et des procédés catalytiques en milieux aqueux. En effet, un large éventail de réactions catalytiques, telles que les réactions d'hydrogénation,²⁰ d'hydroformylation,²¹ d'oxydation,²² ainsi que les réactions de couplage carbone-carbone²³ a pu être réalisé avec succès par cette approche, utilisant des composés à bas prix et commerciaux.

En se basant sur ces travaux et sur la capacité de la RAME- β -CD à interagir fortement avec des groupements *tert*-butylphényle présents sur les phosphines,²⁴ nous avons pensé que des dérivés du tren (symétrie C₃) tel que le ligand **2** ainsi que ses complexes de cuivre(II) **7-9**, pourraient être facilement préparés. De plus, comme il sera discuté en perspective à ce travail, les complexes supramoléculaires obtenus pourraient être très intéressants pour l'étude de la réactivité de complexes de cuivre(I) avec l'oxygène en milieu aqueux.²⁵

Dans ce chapitre, la synthèse du ligand **2** et de ses complexes de cuivre **7-9** (Figure 4) sera décrite. Les complexes seront utilisés comme catalyseur soit dans les solvants organiques, soit dans l'eau en présence de

²⁰ (a) Lee, J. T.; Alper, H. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1854. (b) Tilloy, S.; Bricout, H.; Monflier, E. *Green Chem.* **2002**, *4*, 188. (c) Monflier, E.; Tilloy, S.; Castanet, Y.; Mortreux, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2959.

²¹ (a) Anderson, J. R.; Campi, E. M.; Jackson, W. R. *Catal. Lett.* **1991**, *9*, 55. (b) Badi, N.; Guegan, P.; Legrand, F.-X.; Leclercq, L.; Tilloy, S.; Monflier, E. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2010**, *318*, 8. (c) Legrand, F.-X.; Sauthier, M.; Flahaut, C.; Hachani, J.; Elfakir, C.; Fourmentin, S.; Tilloy, S.; Monflier, E. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2009**, *303*, 72. (d) Kirschner, D.; Jaramillo, M.; Green, T.; Hapiot, F.; Leclercq, L.; Bricout, H.; Monflier, E. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2008**, *286*, 11. (e) Ferreira, M.; Legrand, F.-X.; Machut, C.; Bricout, H.; Tilloy, S.; Monflier, E. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 8643. (f) Tran, D. N.; Legrand, F.-X.; Manuel, S.; Bricout, H.; Tilloy, S.; Monflier, E. *Chem Commun* **2012**, *48*, 753.

²² (a) Karakhanov, E. A.; Karapetyan, L. M.; Kardasheva, Y. S.; Maksimov, A. L.; Runova, E. A.; Skorkin, V. A.; Terenina, M. V. *Macromol. Symp.* **2006**, *235*, 39. (b) Karakhanov, E. A.; Maksimov, A. L.; Ivanova, E. A. *Russ. Chem. Bull.* **2007**, *56*, 621.

²³ Hapiot, F.; Lyskawa, J.; Bricout, H.; Tilloy, S.; Monflier, E. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 83.

²⁴ (a) Machut, C.; Patrigeon, J.; Tilloy, S.; Bricout, H.; Hapiot, F.; Monflier, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3040. (b) Caron, L.; Bricout, H.; Tilloy, S.; Ponchel, A.; Landy, D.; Fourmentin, S.; Monflier, E. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1449. (c) Patrigeon, J.; Hapiot, F. d. r.; Canipelle, M. I.; Manuel, S. p.; Monflier, E. *Organometallics* **2010**, *29*, 6668.

²⁵ (a) Mirica, L. M.; Ottenwaelde, X.; Stack, T. D. P. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1013. (b) Lewis, E. A.; Tolman, W. B. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1047. (c) Woertink, J. S.; Tian, L.; Maiti, D.; Lucas, H. R.; Himes, R. A.; Karlin, K. D.; Neese, F.; Wurtele, C.; Holthausen, M. C.; Bill, E.; Sundermeyer, J.; Schindler, S.; Solomon, E. I. *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 9450.

cyclodextrines. Les études de solubilisation dans l'eau suivies par spectroscopies UV-visible, RMN et spectrométrie de masse seront présentées. Pour finir, l'activité catalytique de ces complexes pour la CuAAC avec des substrats solubles ou non dans l'eau sera présentée.

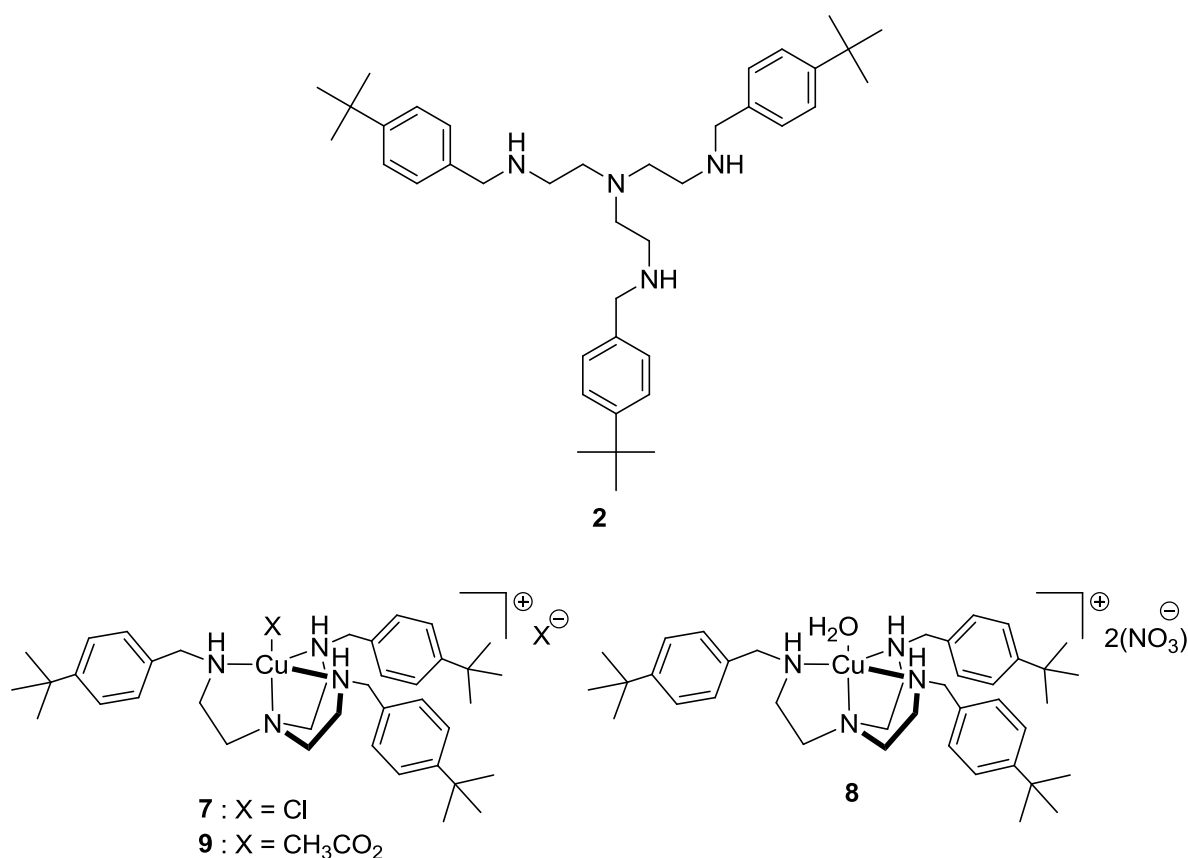


Figure 4 : Structures du ligand **2** et des complexes de cuivre(II) **7-9**

3.2. Synthèses

3.2.1. Synthèse du ligand **2**

Le ligand **2** est synthétisé par amination réductrice de la tris(2-aminoéthyl)amine (tren) avec le 4-*tert*-butylbenzaldehyde dans le méthanol à 25 °C pendant 6 heures (Figure 5).²⁶ La triimine est réduite *in situ* par NaBH₄ et la solution est agitée à température ambiante pendant 18 heures. Après cristallisation à -80 °C, le ligand **2** est isolé, avec un rendement de 40 %.²⁷

²⁶ Charalambidis, G.; Ladomenou, K.; Boitrel, B.; C., C. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2009, 1263.

²⁷ (a) Greco, G. E.; Popa, A. I.; Schrock, R. R. *Organometallics* **1998**, 17, 5591. (b) Greco, G. E.; Schrock, R. R. *Inorg. chem.* **2001**, 40, 3850.

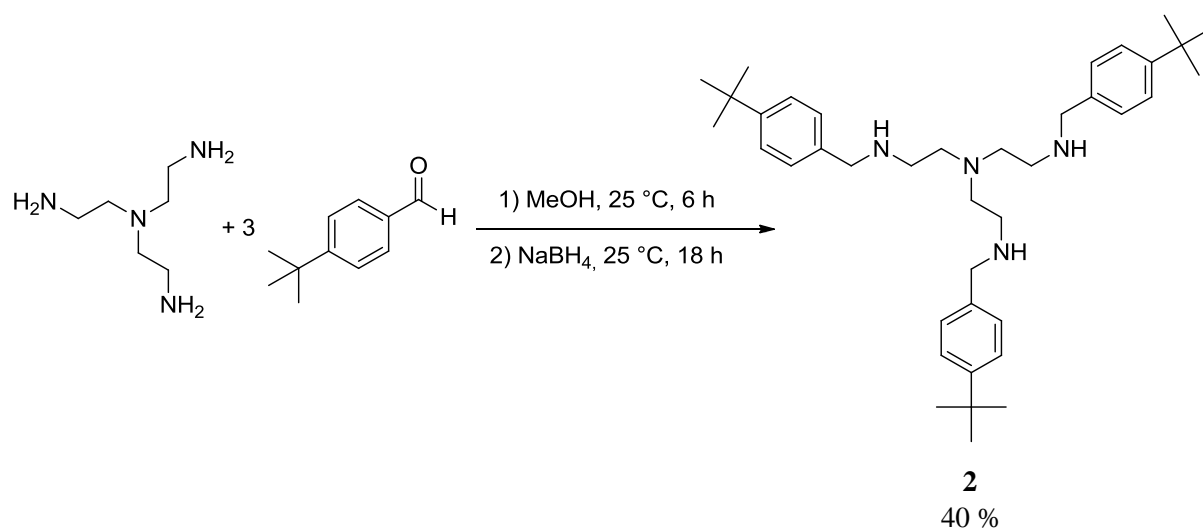


Figure 5 : Schéma de synthèse du ligand **2**

Une structure cristallographique du ligand **2** a pu être obtenue (Figure 6). Ainsi la structure et la pureté du ligand ont pu être confirmées. A l'état solide, la structure de la partie tren est proche de celle observée dans les complexes de cuivre. Ceci peut être expliqué par la présence de liaisons-H entre les doublets non-liants des atomes d'azote des amines secondaires et le proton porté par un atome d'azote voisin. La distance moyenne entre les azotes et les protons étant de 3,15 Å. La structure RX a été réalisée par Stéphane Massip, Ingénieur d'études et Jean-Michel Léger, professeur, dans le laboratoire de Pharmacochimie (FRE 3396, Université Bordeaux Segalen).

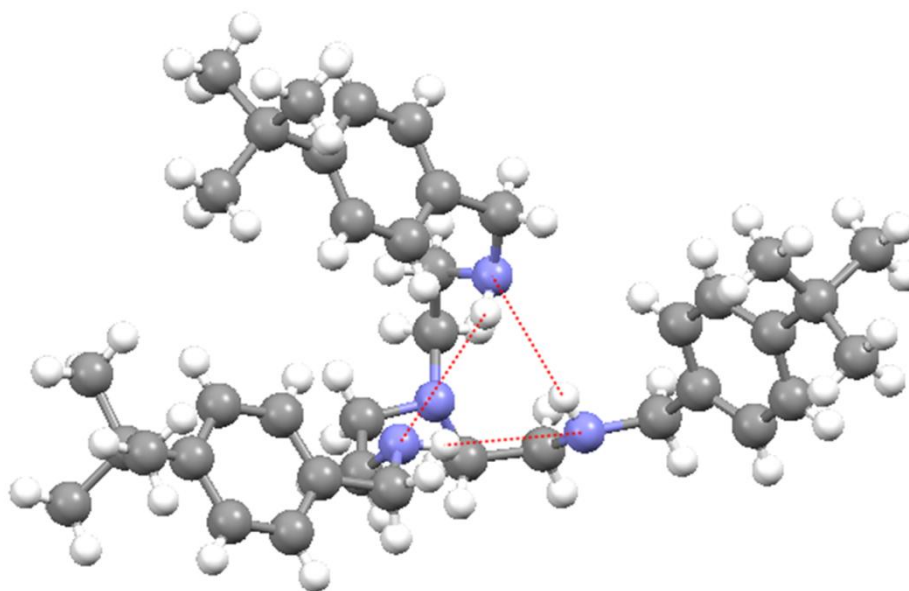


Figure 6 : Structure RX du ligand **2**

3.2.2. Synthèse des complexes 7-9

Les complexes **7-9** sont synthétisés dans le méthanol par réaction du ligand **2** avec, respectivement, $\text{CuCl}_2 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 2,5\text{H}_2\text{O}$ et $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (Figure 7). Les complexes **7-9** sont isolés purs par précipitation au pentane avec des rendements de, respectivement, 91, 92 et 90 %. Ils ont pu être caractérisés par spectrométrie de masse, analyses élémentaires, spectroscopies IR et UV-visible, ainsi que par diffraction des rayons X pour les complexes **8** et **9** (Figure 8).

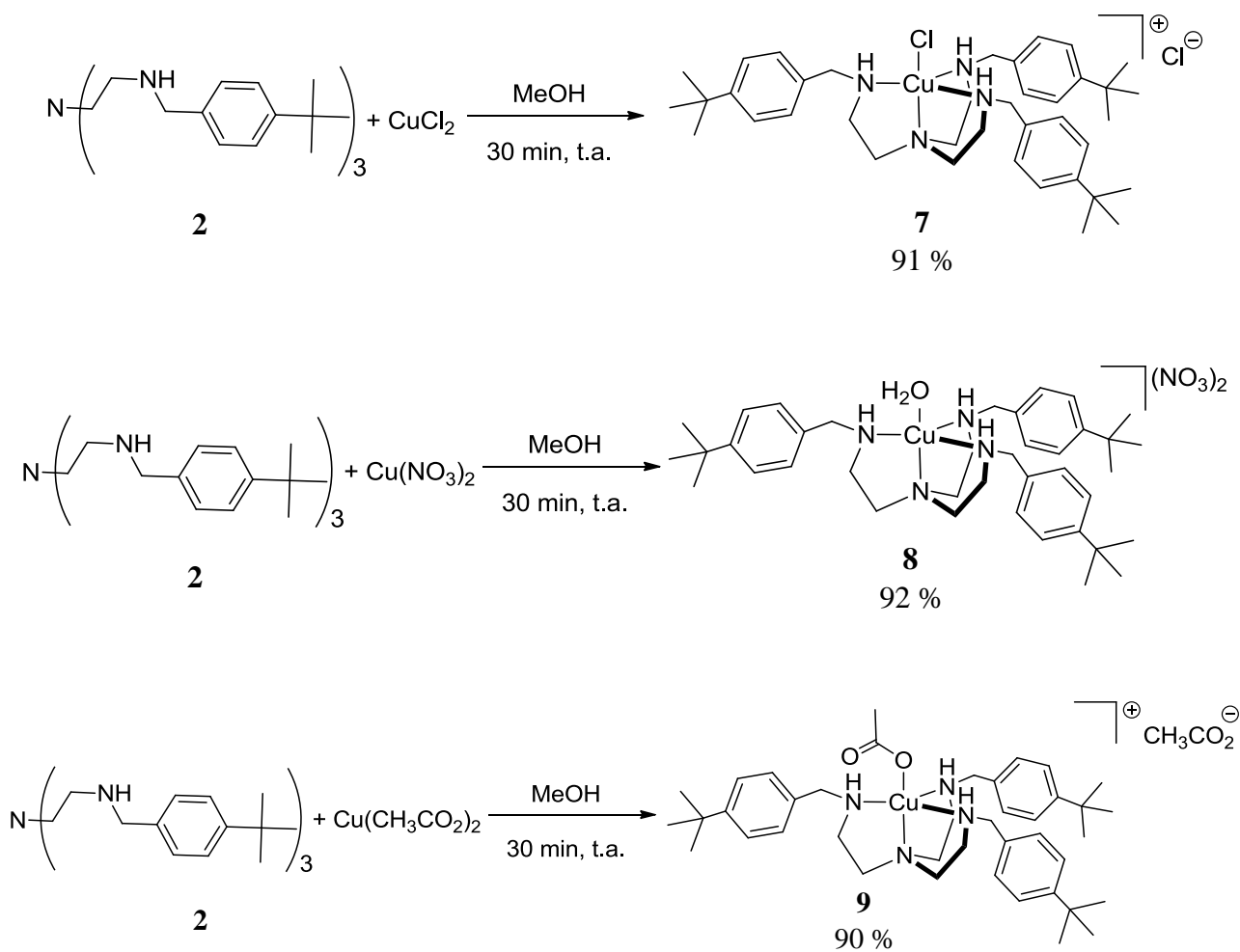


Figure 7 : Schéma de synthèse des complexes 7-9

Les structures ont été réalisées par Brice Kauffmann, Ingénieur de Recherche à l'IECB (UMS 3033, Université Bordeaux 1). Les deux complexes possèdent la structure attendue, l'ion cuivrique possédant une géométrie bipyramide à base trigonale. Dans le complexe **8** le ligand axial est une molécule d'eau (Figure 8a), alors que dans le complexe **9**, le contre-anion acétate monodentate occupe cette position (Figure 8b).

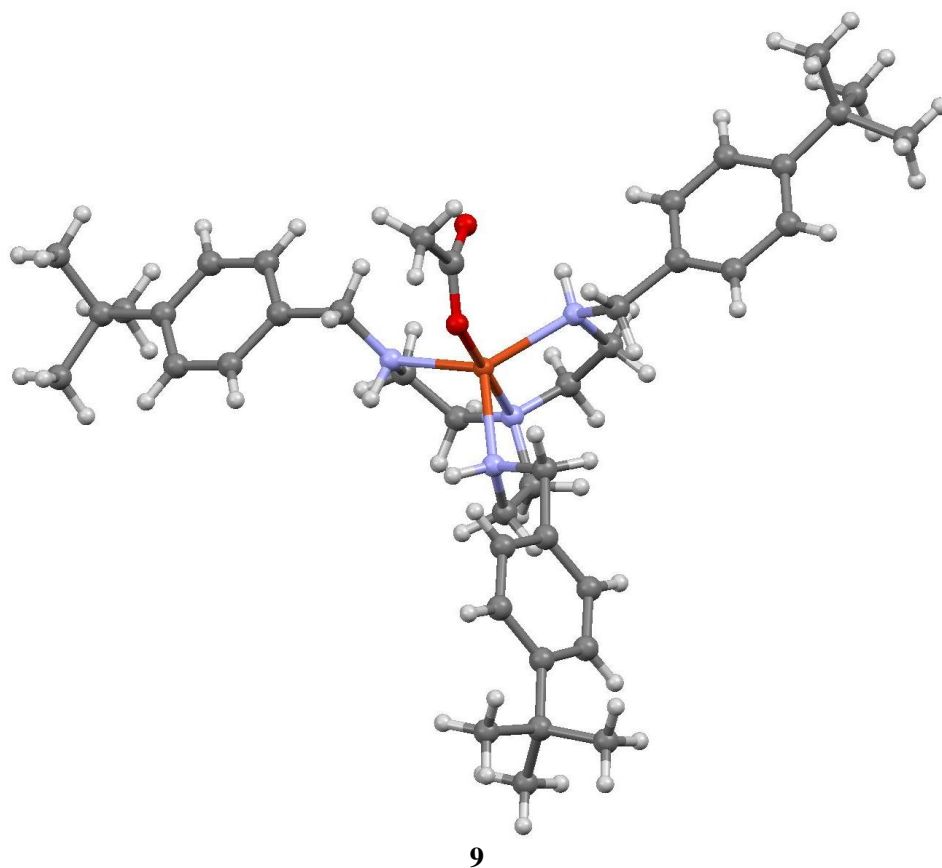
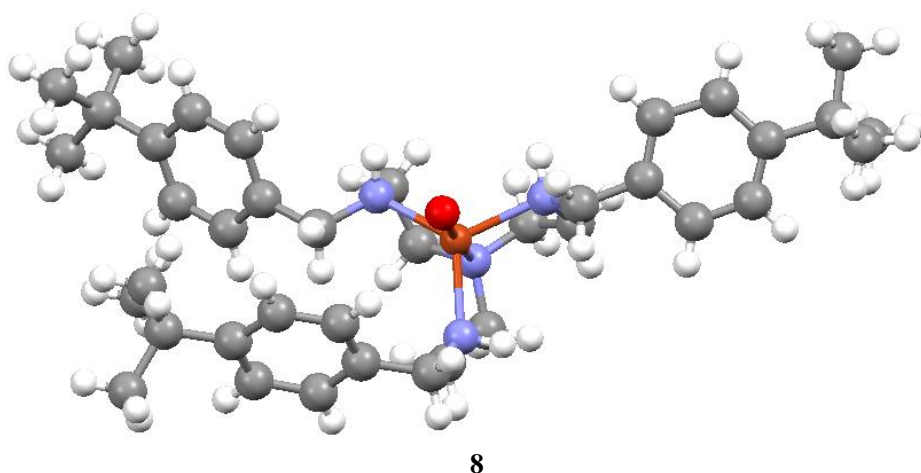


Figure 8 : Structures RX des complexes 8 et 9.

3.3. Solubilisation des complexes 7-9 dans l'eau en présence de cyclodextrines

Les complexes **7** et **8** sont très peu solubles dans l'eau, alors que le complexe **9** est plus soluble dans l'eau. Néanmoins, comme le montre la modélisation moléculaire présentée ci-dessous (Figure 9), trois cyclodextrines devraient pouvoir interagir avec le ligand pour former un complexe supramoléculaire $[\text{Cu}(\text{tBuBz}_3\text{tren})\text{-}3\beta\text{-CD}]^{2+}$ soluble dans l'eau. En effet, les modèles présentés montrent clairement qu'il n'y

a pas de gêne stérique pour la complexation des trois β -CD. Ces modèles montrent également, que la complexation génère une « cavité » (RAME- β -CD : environ 10 Å de diamètre et environ 7 Å de profondeur ; β -CD : environ 12 Å de diamètre et environ 6 Å de profondeur) autour du cuivre. En utilisant la β -CD, cette cavité serait de nature hydrophile du fait de la présence des groupements OH des alcools secondaires, alors qu'avec la RAME- β -CD (Figure 9) la cavité devrait être plutôt hydrophobe.

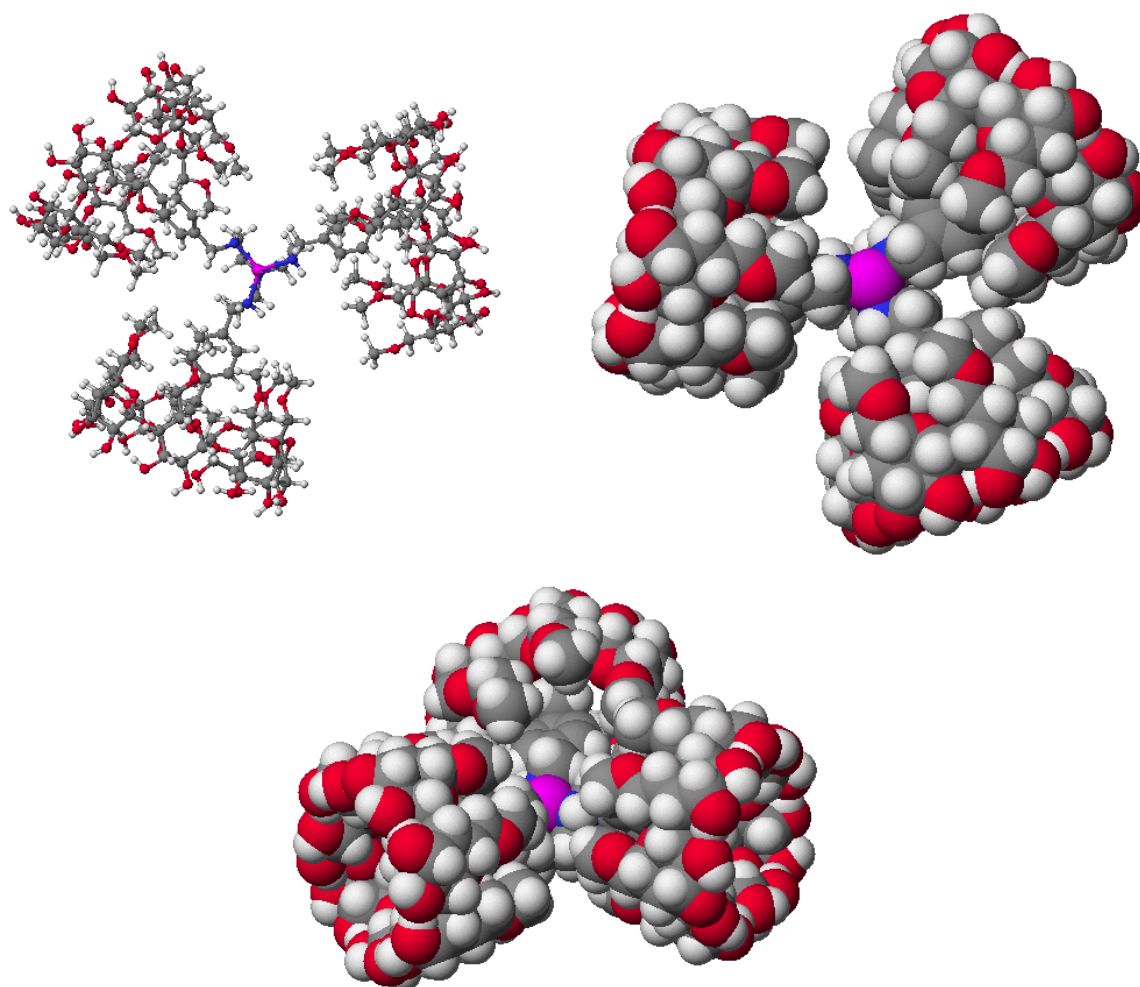


Figure 9 : Modélisation moléculaire (CAche 3.1, MM2) du complexe $[\text{Cu}(\text{tBuBz}_3\text{tren})\cdot 3\text{RAME}-\beta\text{-CD}]^{2+}$ (Représentations : ball and stick, et CPK).

3.3.1. Solubilisation suivie par spectroscopie UV-visible

Dans un premier temps, l'évolution de la solubilisation du complexe **7** en fonction du nombre d'équivalents de cyclodextrine est suivie par spectroscopie d'absorption UV-visible. Un mélange hétérogène du complexe **7** et d'eau (10 mM) est chauffé à 90 °C pendant 1 minute, soniqué pendant 5 minutes, chauffé à nouveau à 90 °C pendant 1 minute et laissé décanter pendant 5 minutes. Le surnageant est prélevé et son spectre d'absorption est enregistré entre 500 à 1300 nm. Comme le montre le spectre de la figure 10, une

absorption résiduelle très faible ($A = 0,04$) est mesurée à 856 nm, démontrant que **7** est très peu soluble dans l'eau, la concentration à saturation étant d'environ 1 mM. Dès l'ajout d'un équivalent de RAME- β -CD l'absorbance à 856 nm augmente de manière importante ($A = 0,25$), la solution se colorant en bleu. Après ajout de 3 équivalents de RAME- β -CD, environ 95 % du complexe a été solubilisé, en accord avec la formation d'un complexe $7 \subset 3\text{RAME-}\beta\text{-CD}$.

La même expérience est effectuée avec le β -CD (Figure 10b). Contrairement à ce que nous avons vu précédemment, aucun maximum n'est observé après l'ajout de 9 équivalents de β -CD. Au-delà de 9 équivalents, un trouble apparaît, ne permettant pas de déterminer la quantité de β -CD minimale nécessaire pour solubiliser tout le complexe. On peut cependant constater que le β -CD solubilise moins bien le complexe que le RAME- β -CD.

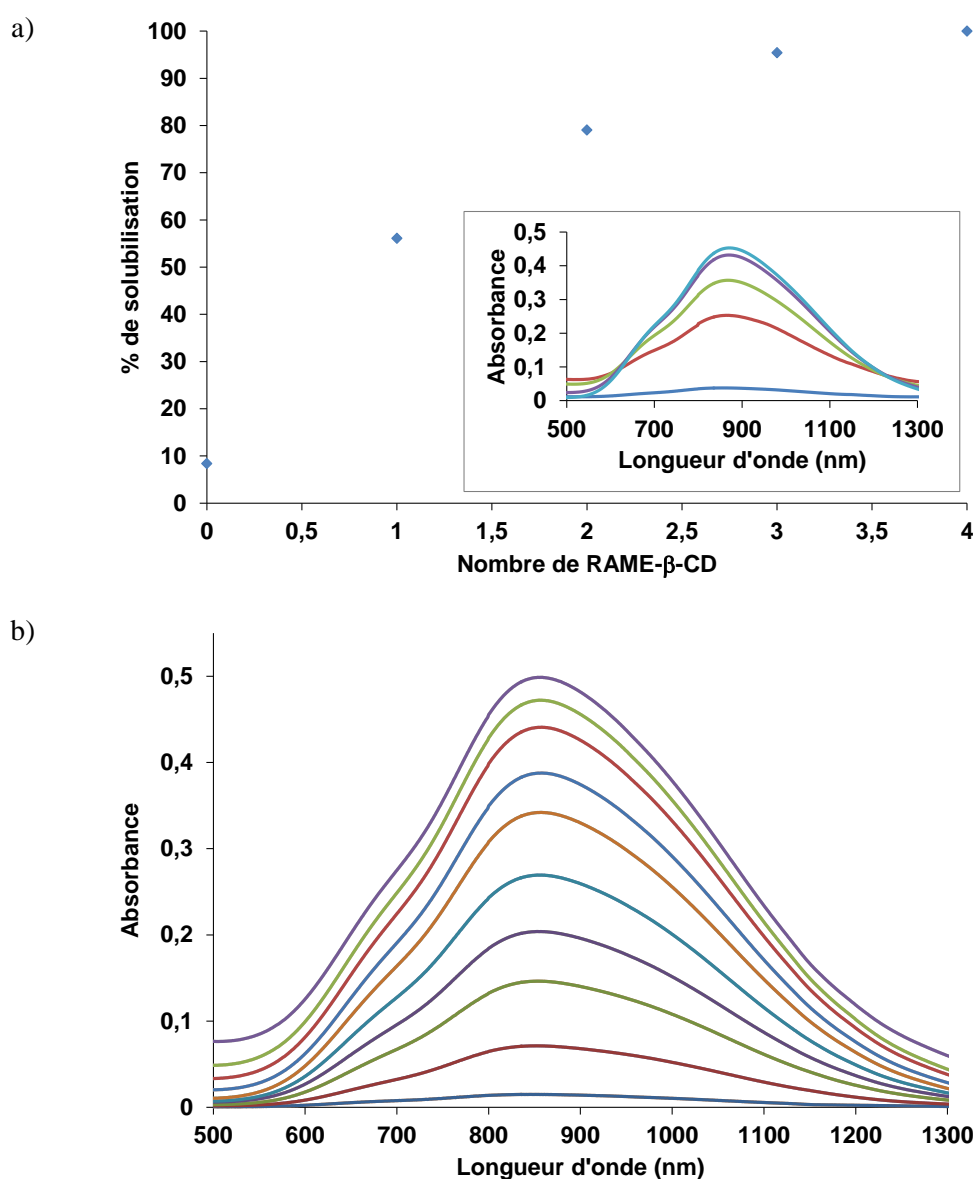


Figure 10 : a) Pourcentage de solubilisation en fonction du nombre d'équivalent de RAME- β -CD. Encart) Spectres d'absorptions visibles d'une solution de **7** dans l'eau et après ajout de 1, 2, 3 et 4 équivalents de RAME- β -CD, ou, b) de 0 à 9 équivalents de β -CD. La concentration en complexe après solubilisation totale est de 10 mM.

Des résultats similaires ont été obtenus avec le complexe **8**, l'ajout de trois équivalents de RAME- β -CD étant suffisant pour solubiliser la majeure partie du complexe (Figure 11). Sans ajout de cyclodextrine la solution n'est pas limpide, le pourcentage de solubilisation initial n'est donc pas significatif. Le complexe **9**, quant à lui possède une solubilité satisfaisante dans l'eau (environ 10 mM).

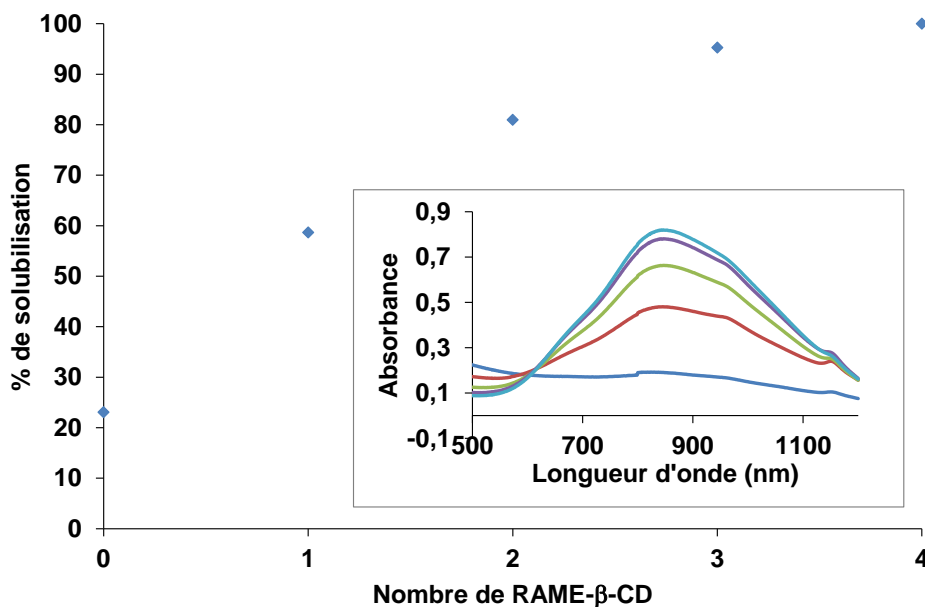


Figure 11 : Evolution de l'absorbance en fonction du nombre d'équivalents de RAME- β -CD. Spectres d'absorptions visibles d'une solution de **8** dans l'eau (Encart) et après ajout de 1, 2, 3 et 4 équivalents de RAME- β -CD. La concentration en complexe après solubilisation totale est de 10 mM.

Il est à noter que l'ajout de dichlorométhane à une solution aqueuse, dans laquelle les complexes ont été solubilisés avec la RAME- β -CD, entraîne le transfert quasi-instantané et quantitatif des complexes dans la phase organique. Ceci montre la grande solubilité des complexes **7-9** dans le dichlorométhane. Si du toluène est utilisé à la place du dichlorométhane, le complexe reste dans la phase aqueuse. De plus, si une solution des complexes **7-9** dans le toluène est ajoutée à une solution aqueuse contenant 6 équivalents de RAME- β -CD, le complexe est transféré quantitativement dans la phase aqueuse.

3.3.2. Etude des interactions supramoléculaires avec les cyclodextrines suivie par RMN

En se basant sur les travaux de Monflier et collaborateurs,²⁴ nous avons essayé de mettre en évidence par RMN les interactions entre le ligand et les cyclodextrines. Dans un premier temps les études ont été effectuées avec le ligand seul, puis, sur les complexes **8** et **9**

3.3.2.1. Etude des interactions cyclodextrines/ligands

Les études ont d'abord été menées dans D₂O sur le ligand en présence de RAME-β-CD. Le ligand **2** est insoluble dans l'eau et l'ajout de 3 équivalents de RAME-β-CD entraîne sa solubilisation quasi-instantanée. Le spectre RMN ¹H de la RAME-β-CD dans D₂O est présenté dans la figure ci-dessous (Figure 12). Les protons anomériques sont des singulets à 5,21 et 5,00 ppm pour respectivement les unités glucoses substituées et non-substituées, les singulets des méthyles sont à 3,51 et 3,33 ppm, les autres protons forment des multiplets à 3,69-3,92 et 3,33-3,60 ppm.

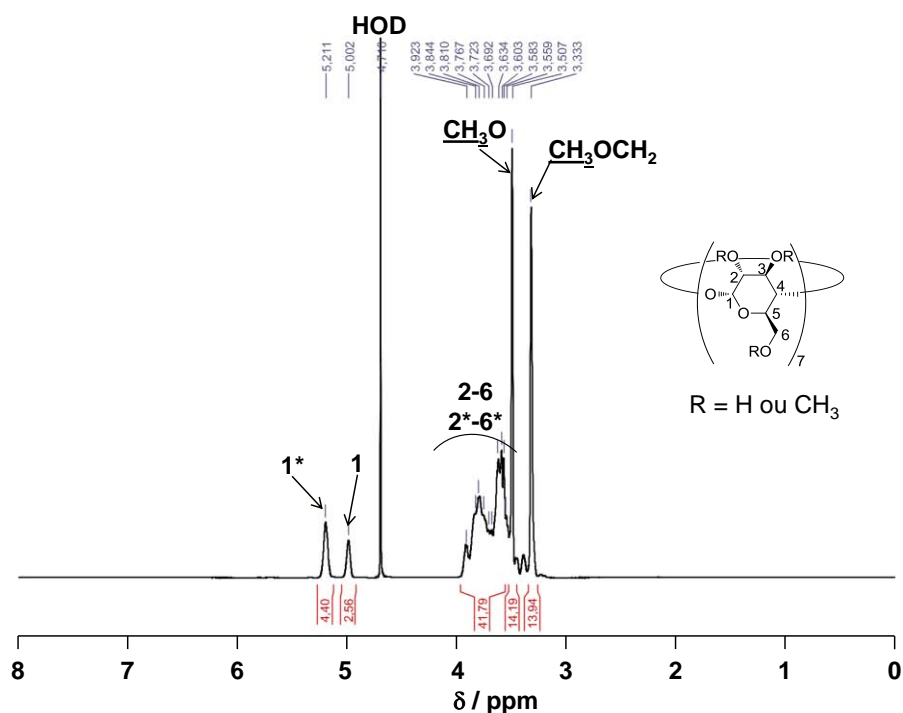


Figure 12 : RMN ¹H (600 MHz) dans D₂O (1 ml) de la RAME-β-CD (60 mM) (* unité glucose substituée).

Une solution de ligand **2** avec 3 équivalents de RAME-β-CD est analysée (Figure 13). Sur le spectre RMN ¹H en plus des signaux de la cyclodextrine il y a ceux du ligand **2** à 1,31 ppm pour les *tert*-Butyles, à 2,54 et 2,58 ppm pour les CH₂ du tren et à 7,16 et 7,27 ppm pour les protons aromatiques, les CH₂ benzyliques sont sous les pics correspondant à la RAME-β-CD.

Quand le spectre du mélange ligand **2**-3 équivalents de RAME-β-CD est superposé au spectre de la RAME-β-CD seule, un shift des protons anomériques de la cyclodextrine est observé en accord avec l'insertion du ligand dans la cyclodextrine (Figure 13b).

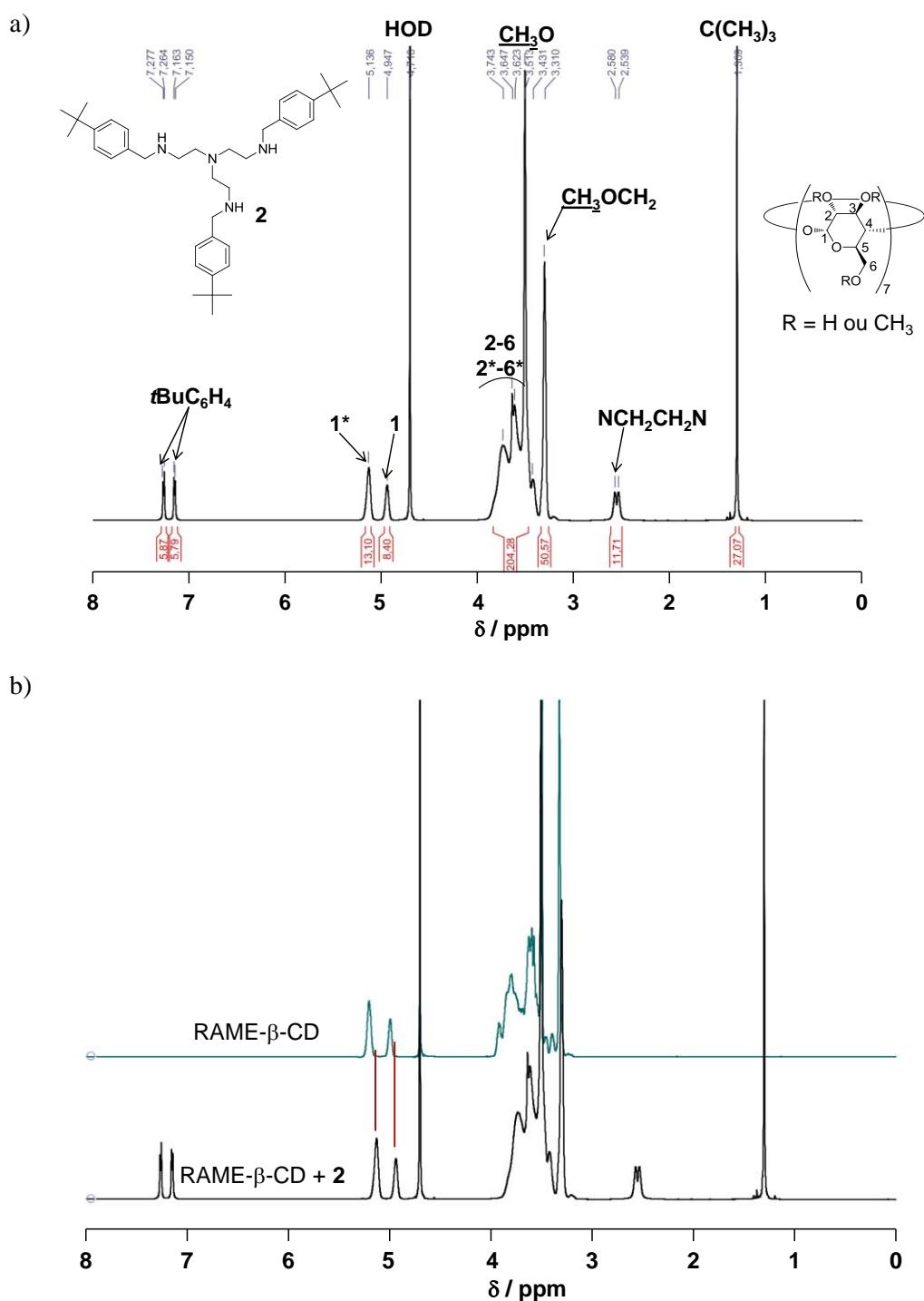


Figure 13 : a) RMN ^1H (600 MHz) dans D_2O (1 ml) du ligand **2** (20 mM) et de la RAME- β -CD (60 mM) (* unité glucose substituée). b) Superposition du spectre a (noir) et du spectre de la RAME- β -CD seule (vert).

Le spectre 2D NOESY (Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy) de la solution (Figure 14) montre des interactions (dans l'espace à courte distance) claires entre le ligand et la RAME- β -CD. En effet, des tâches de corrélation sont observées entre les résonances des protons des phényles du ligand (7,27 et 7,16 ppm) et les protons de la cyclodextrine (3,56-3,92 ppm), ainsi qu'entre les protons des groupes *tert*-butyles (1,41 ppm) et les protons de la cyclodextrine (3,56-3,92 ppm) ainsi qu'avec les protons anomériques (5,14 et 4,95 ppm).

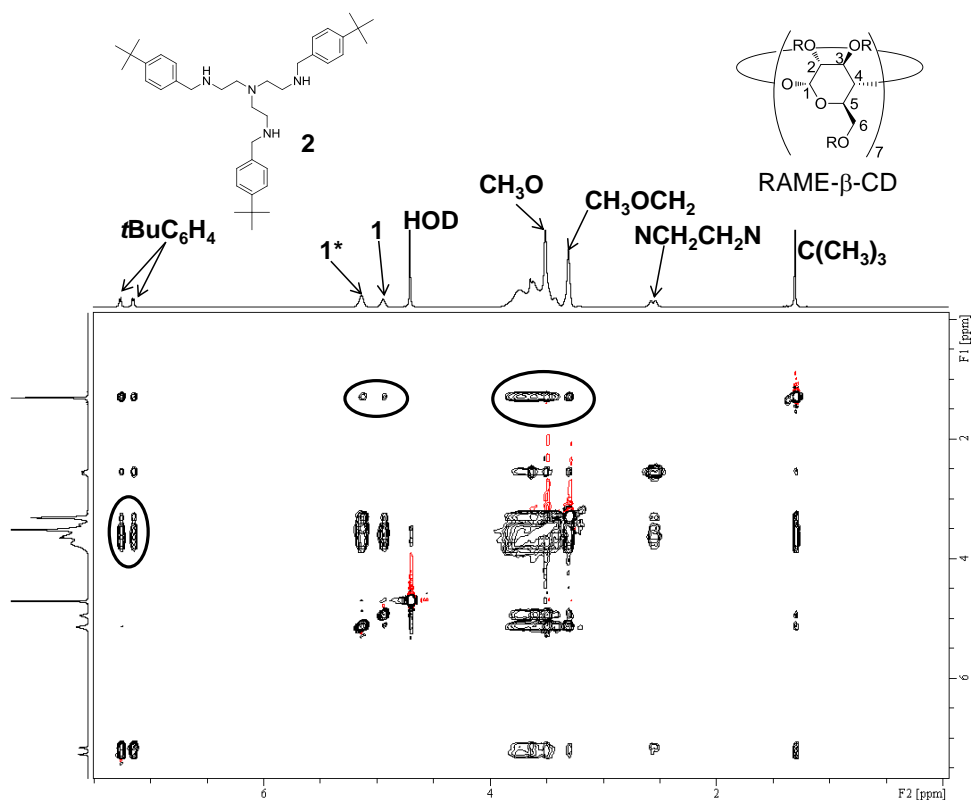


Figure 14 : RMN (400 MHz) 2D NOESY dans D₂O (1 mL) du ligand **2** (20 mM) en présence de β-CD (60 mM).

Des études DOSY (Diffusion-Ordered Spectroscopy) ont également été effectuées. Ces expériences montrent qu'en solution, dans les conditions de concentrations de l'expérience de la figure 14, seul le complexe supramoléculaire **2**-β-CD est présent. La constante de diffusion du complexe supramoléculaire ($3,54 \cdot 10^{-11} \text{ m}^2/\text{s}$) est très différente de la RAME-β-CD seule ($1,77 \cdot 10^{-10} \text{ m}^2/\text{s}$) ce qui montre bien qu'il y a une espèce plus grosse dans le milieu (Figure 15).

D'après l'équation de Stokes-Einstein (Equation 1), le rapport des coefficients de diffusion, est inversement proportionnel au rapport des rayons hydrodynamiques. Ce rapport (RAME-β-CD/complexe supramoléculaire) est d'environ 5.

$$\text{Équation 1 : } D = \frac{kT}{6\pi\eta r_H}$$

D : Coefficient de diffusion

T : Température

η : Viscosité dynamique

r_H : Rayon hydrodynamique de la molécule considérée sphérique

k : Constante de Boltzmann ($1.38 \times 10^{-23} \text{ J.K}^{-1}$)

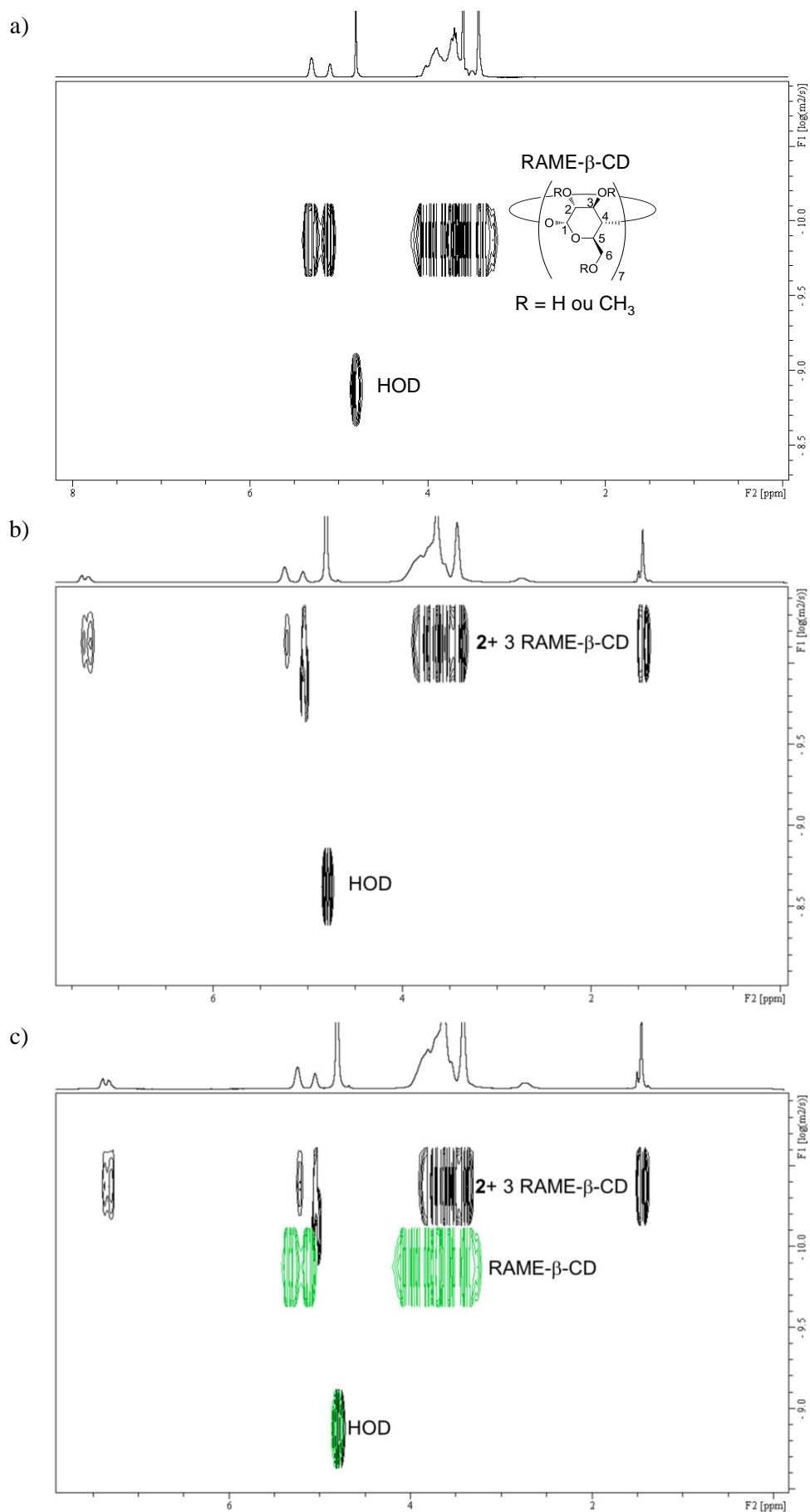


Figure 15 : RMN (400 MHz) DOSY dans D_2O (1 mL), a) de la RAME- β -CD seule, b) du ligand **2** (20 mM) en présence de RAME- β -CD (60 mM) et c) les deux spectres superposés.

3.3.2.2. Etude des interactions cyclodextrines/complexes

Nous avons ensuite effectué les expériences en présence du complexe **8** et de 3 équivalents de RAME- β -CD (Figure 16).

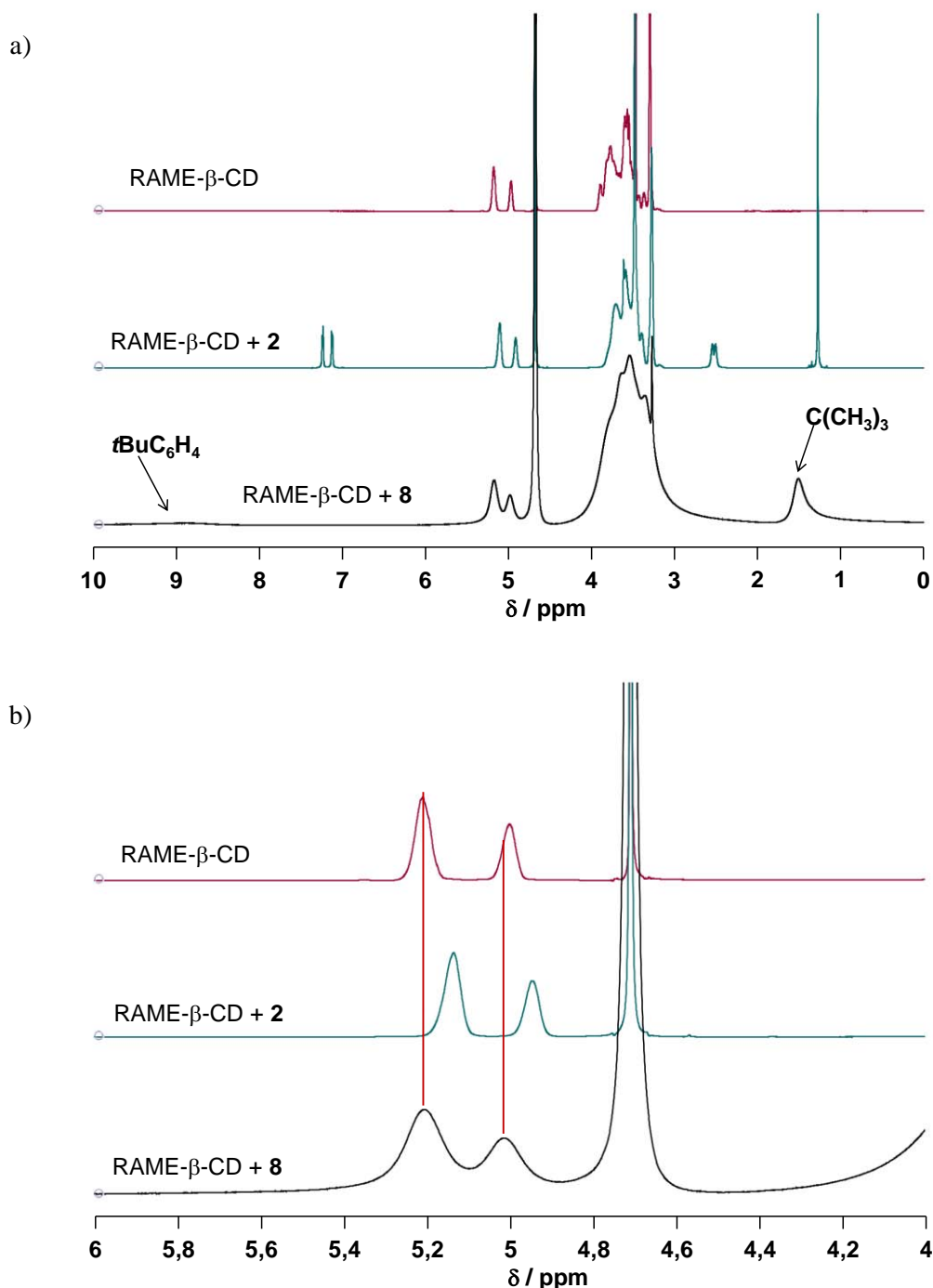


Figure 16 : a) RMN ^1H (600 MHz) dans D_2O (1 mL) de la RAME- β -CD (60 mM, rouge), du ligand **2** (20 mM) en présence de 3 équivalents de RAME- β -CD (vert), du complexe **8** (26 mM) et de 3 équivalents de RAME- β -CD (noir). b) Zoom de 4 à 6 ppm.

Sur le spectre RMN ^1H on observe que les pics des protons de la cyclodextrine sont beaucoup plus larges qu'avec le ligand seul. Ceci est probablement dû au paramagnétisme du cuivre(II) et montre

probablement que la β -CD interagit avec **8** via un complexe d'inclusion. De plus, un décalage des pics correspondant aux protons anomériques de la cyclodextrine est observé.

Pour simplifier les interprétations nous avons effectué les expériences suivantes avec la β -CD. Le spectre RMN ^1H de la β -CD est présenté ci-dessous (Figure 17). Le proton anomérique (H1) est un doublet à 5,00 ppm ($J = 3,6$ Hz), le proton H2 est un doublet de doublet à 3,58 ppm ($J = 3,6$ et 9,4 Hz), le proton H3 est un triplet à 3,89 ppm ($J = 9,4$ Hz) et les protons H5 et H6 se superposent et forment un multiplet à 3,79-3,81 ppm.

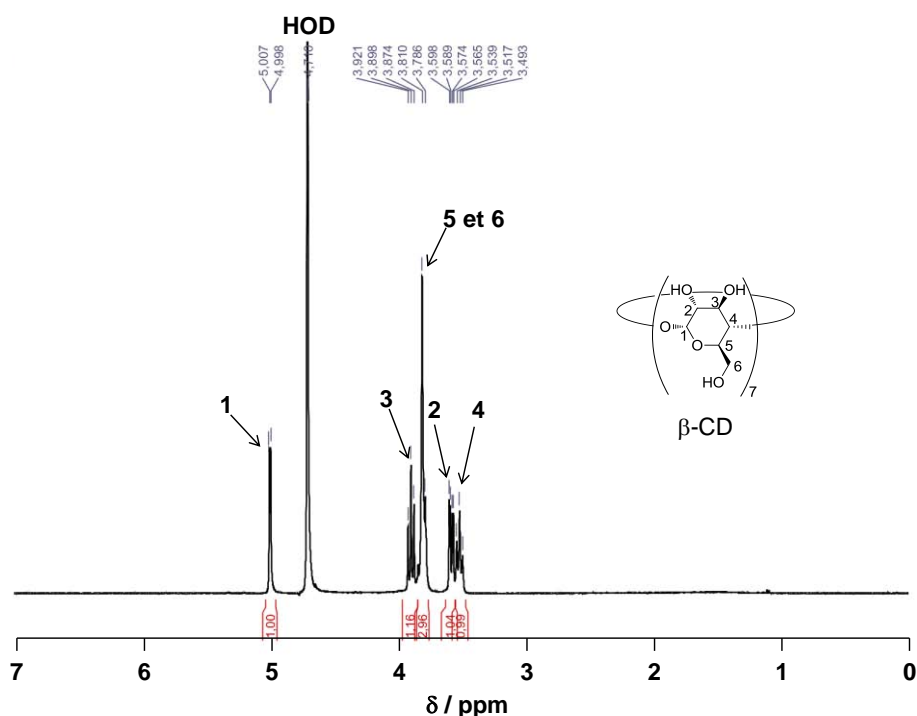


Figure 17 : ^1H RMN (400 MHz) dans D_2O de la β -CD.

La RMN 2D NOESY a aussi été effectuée en présence du complexe **9** et de 6 équivalents de β -CD (Figure 18). Sur le spectre 2D, malgré la largeur des pics, des tâches de corrélation peu intenses sont observables entre les protons des *tert*-butyles (1,37 et 1,58 ppm) et ceux de la cyclodextrine (3,56-3,88 ppm), mais également entre ceux des phényles (7,31-7,87 ppm) et la cyclodextrine (3,46-3,88 ppm).

Des études DOSY avec le complexe **8** et 6 équivalents de RAME- β -CD ont également été réalisées, mais dans ce cas seule la cyclodextrine en excès est observée. Il aurait été intéressant d'effectuer cette expérience avec seulement 3 équivalents de cyclodextrine.

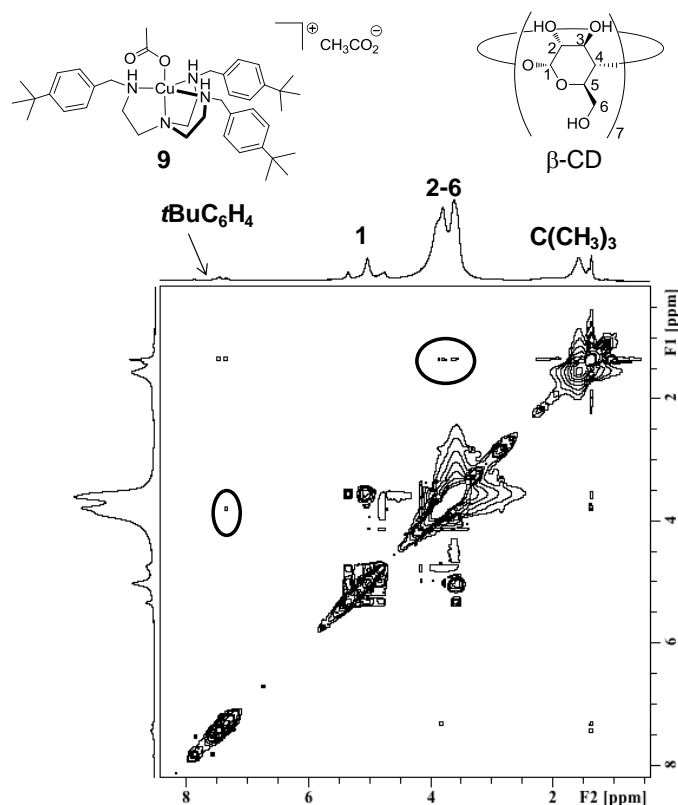


Figure 18 : RMN (400 MHz) 2D NOESY dans D₂O (0.5 mL) du complexe **9** (30 mM) en présence de β-CD (180 mM).

3.3.3. Cristallisation

D'autre part beaucoup de cristallisations ont été tentées. Des monocristaux de **7** avec 3 β-CD ont pu être obtenus par évaporation lente d'un mélange eau/méthanol 1/1. Bien que ces cristaux diffractent (Figure 19) la structure n'a à ce jour pu être résolue.

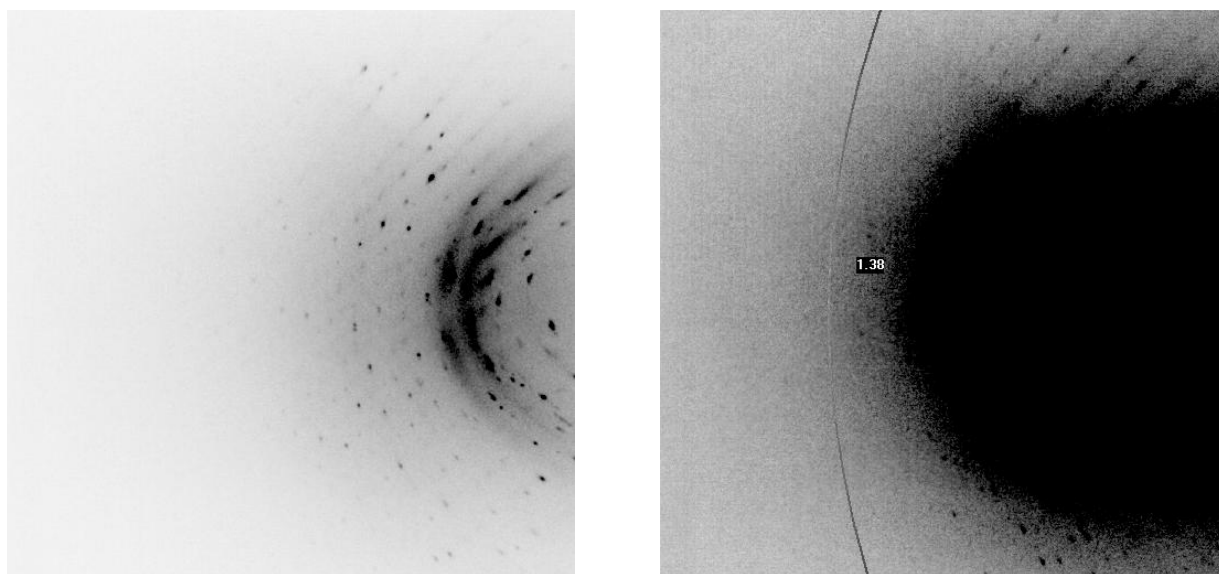


Figure 19 : Images de diffraction des cristaux de **7** réalisé par Brice Kauffmann, Ingénieur de Recherche à l'IECB (UMS 3033, Université Bordeaux 1). La résolution est de 1,38.

Les résultats d'affinement seraient en accord avec une maille rhomboédrique, avec $a = b = 37,2145 \text{ \AA}$, $c = 26,3978 \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = 90^\circ$, $\gamma = 120^\circ$ et $R \sim 3 \text{ \AA}$.

Une partie des cristaux a été récupérée et analysée par RMN ^1H (Figure 21). Sur le spectre un seul pic large pour les *tert*-butyles est présent et son intégration (27) est en accord avec le nombre de protons anomériques attendu pour 3 β -CD (21). Ce résultat montre bien qu'un complexe $[\text{Cu}(\textit{t}\text{BuBz}_3\text{tren})]^{2+} \subset 3\beta\text{-CD}$ a été cristallisé.

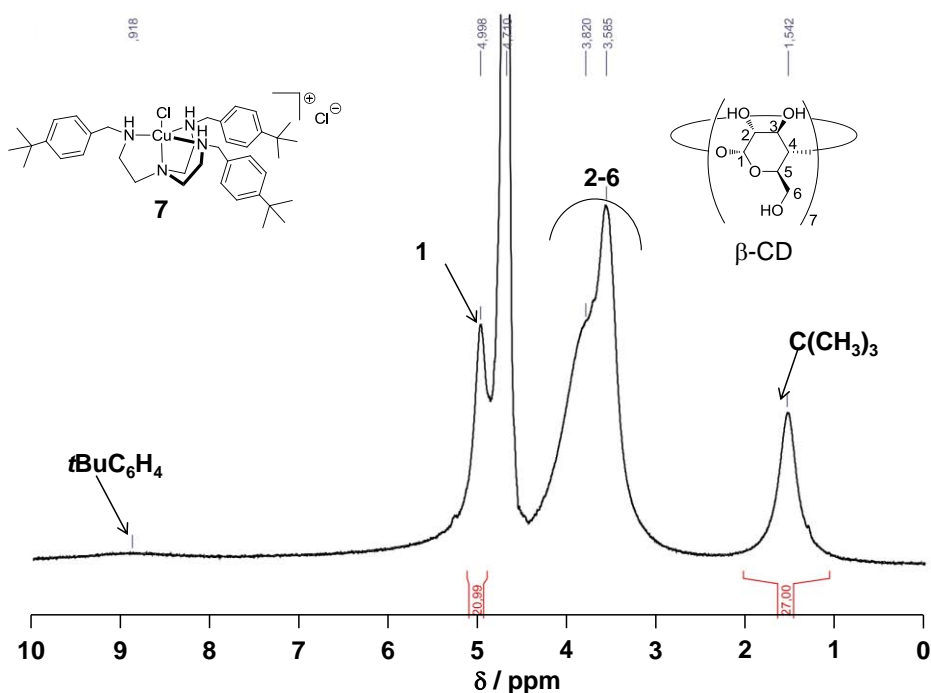


Figure 20 : RMN (200 MHz) ^1H dans D_2O des cristaux de $7 \subset 3\beta\text{-CD}$.

3.3.4. Caractérisation des complexes supramoléculaires par spectrométrie de masse

Une solution aqueuse des complexes **7** et **6** équivalents de $\beta\text{-CD}$ a été analysée en spectrométrie de masse (ESI) (Figure 22). Le pic majoritaire correspond à $[\text{Cu}(\textit{t}\text{BuBz}_3\text{tren})\text{Cl}]^+$ ($m/z = 682,4$), mais deux autres pics moins intenses ont aussi pu être identifiés (Encart) :

- pic à $m/z = 1458,1$ correspondant au complexe $(\beta\text{-CD})_2:[\text{Cu}(\textit{t}\text{BuBz}_3\text{tren})]^{2+}$
- pic à $m/z = 1816,8$ correspondant au complexe $\beta\text{-CD}:[\text{Cu}(\textit{t}\text{BuBz}_3\text{tren})\text{Cl}]^+$

Du fait de la limite de masse supérieure imposée par l'analyse ESI ($m/z \sim 2000 \text{ g/mol}$), il n'est pas possible par cette technique de mettre en évidence l'ion $(\beta\text{-CD})_3:[\text{Cu}(\textit{t}\text{BuBz}_3)]^{2+}$ ($m/z = 2025,7$). En utilisant

la technique MALDI-TOF les complexes supramoléculaires n'ont pu être mis en évidence, bien que cette technique ait été précédemment utilisée pour caractériser des complexes d'inclusion de cyclodextrines.²⁸

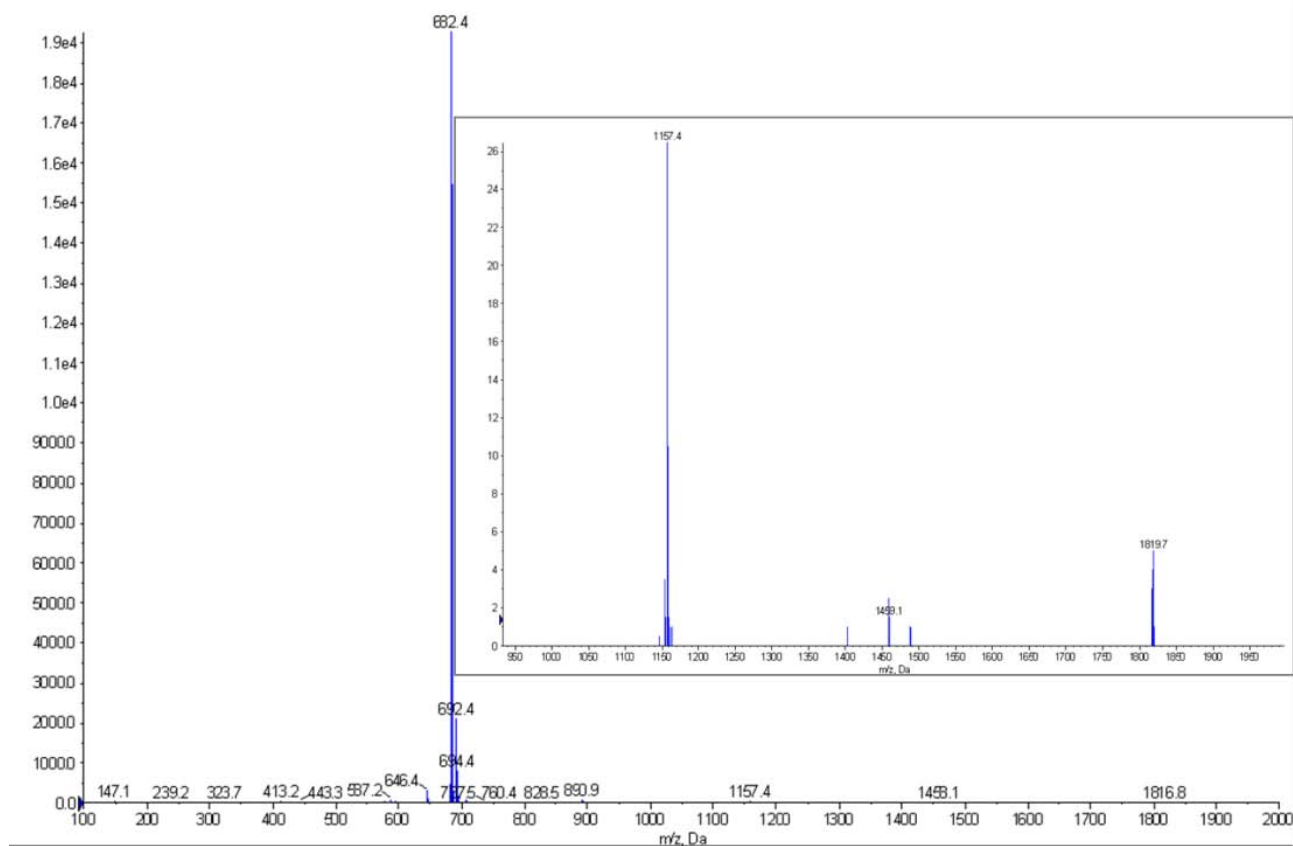


Figure 21 : Spectre electrospray d'une solution aqueuse de **7** (15 mM) avec 6 équivalents de β -CD. Les encarts montrent un grossissement des pics correspondant aux ions $(\beta\text{-CD})_2\text{:}[\text{Cu}(t\text{BuBz}_3\text{tren})]^{2+}$ ($m/z = 1458,1$) et $\beta\text{-CD:}[\text{Cu}(t\text{BuBz}_3\text{tren})\text{Cl}]^+$ ($m/z = 1816,8$).

Pour conclure, les complexes de cuivre(II) **7-9** dans lesquels le ligand tren est substitué par trois groupes *tert*-butylphényle ont pu être facilement synthétisés et caractérisés. Ces complexes sont insolubles ou faiblement solubles dans l'eau mais extrêmement solubles dans la plupart des solvants organiques (alcools, CH_3CN , CH_2Cl_2 , toluène). En présence de 3-4 équivalents de β -CD ou RAME- β -CD les complexes **7-9** sont aisément solubilisés dans l'eau. Les résultats des études par spectroscopie UV-visible, RMN et spectrométrie de masse montrent que des complexes d'inclusion sont effectivement formés et que des structures supramoléculaires $\mathbf{7-9} \subset 3\text{CD}$ sont présentes en solution.

Ces résultats nous ont incité à étudier la réactivité de ces complexes en milieu organique et aqueux.

²⁸ Schonbeck, C.; Westh, P.; Madsen, J. C.; Larsen, K. L.; Stade, L. W.; Holm, R. *Langmuir* **2010**, *26*, 17949.

3.4. Réactivité des complexes 7-9 en CuAAC

L'activité des complexes supramoléculaires pour la CuAAC a été testée principalement en phase aqueuse, dans un premier temps avec des substrats non miscibles à l'eau et, dans un deuxième temps, avec des substrats miscibles à l'eau.

3.4.1. Substrats non miscibles avec l'eau

Les catalyseurs **7-9** ont été testés sur la réaction entre l'azoture de benzyle et le phénylacétylène ou l'alcool propargylique, en présence ou non de RAME- β -CD (Tableau 4). Les essais ont été réalisés à l'air à partir de 1 mmol de chaque réactif, dans l'eau ou le méthanol ou un mélange 50/50 eau/toluène (1 ml). Dans les conditions « on water », les triazoles sont séparés du catalyseur soluble par simple filtration, répondant ainsi à un critère important de la chimie click.

Les résultats montrent que le complexe **7** (Entrées 1-5), réduit par l'ascorbate de sodium, est très performant à température ambiante. Le triazole **16** est isolé avec un rendement de 91 % en 4 heures de réaction avec une charge en catalyseur de 0,05 mol%, 2 équivalents d'ascorbate de sodium et 6 équivalents de cyclodextrine (Entrée 3). Par comparaison, avec Cu(SO₄) on obtient que 3 % du triazole **16** dans les mêmes conditions (Entrée 24).

L'alcool propargylique (soluble dans l'eau) est moins réactif (Entrées 13-15). Néanmoins, en présence d'1 mol% de **7** le triazole **17** est isolé avec un rendement de 87 % en 4 heures de réaction.

En absence de cyclodextrine (Entrée 6) la réaction est également très efficace, le triazole **16** étant isolé avec un rendement de 96 % après 30 minutes de réaction. Nous notons que le triazole obtenu dans ces conditions a une couleur bleutée et qu'un lavage par du toluène froid est nécessaire pour éliminer la contamination par le cuivre. En absence de cyclodextrine, il est probable que la réaction se déroule en milieu très concentré dans la phase organique (réactifs liquides) dans lequel le catalyseur est dissout. Ces conditions s'apparentent donc à des conditions de réaction réalisées sans solvant.

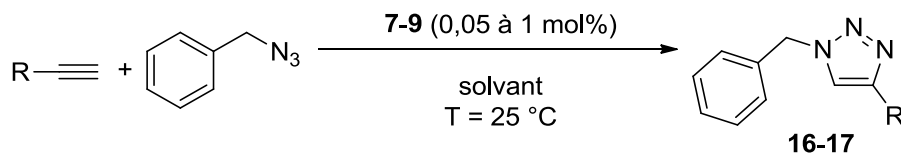
Comme observé avec les complexes **4** et **5**, le complexe **7** possède une activité satisfaisante en absence de « réducteur externe », le triazole **16** étant isolé avec un rendement de 94 % en 24 heures et une charge en précatalyseur de 1 mol% (Entrées 7-8).

Nous avons étudié l'effet du solvant et nous avons obtenu les résultats suivants.

Avec le méthanol comme solvant (conditions homogènes) la réaction est moins efficace, le rendement en produit isolé est de 40 % en 2 heures avec une charge catalytique de 0,5 mol% (Entrées 9-10).

En conditions biphasiques, eau/toluène, le catalyseur est dans la phase aqueuse et les substrats dans la phase organique (Entrée 11-12). La réaction est plus lente, 82 % de triazole **16** étant isolé en 4 heures de réaction en présence de 0,5 mol % de **7**, 6 équivalents de β -CD et 2 équivalents d'ascorbate de sodium.

Tableau 4 : CuAAC catalysée par les complexes **7-9**- β -CD avec des substrats non solubles dans l'eau



| Entrée | R | Solvant ^a | Cat. | mol% | NaAsc eq/cat. | RAME- β -CD eq/cat. | Temps (h) | Rendement ^b (%) |
|--------|--------------------|----------------------|----------------------|-------|------------------|------------------------------|--------------|----------------------------|
| 1 | Ph | eau | 7 | 0,005 | 2 | 6 | 24 | 0 |
| 2 | Ph | eau | 7 | 0,05 | 2 | 6 | 1 | 54 |
| 3 | Ph | eau | 7 | 0,05 | 2 | 6 | 4 | 91 |
| 4 | Ph | eau | 7 | 0,5 | 1 | 6 | 2 | 78 |
| 5 | Ph | eau | 7 | 0,5 | 2 | 6 | 2 | 96 |
| 6 | Ph | eau | 7 | 0,5 | 2 | 0 | 0,5 | 96 ^c |
| 7 | Ph | eau | 7 | 1 | 0 | 6 | 4 | 38 |
| 8 | Ph | eau | 7 | 1 | 0 | 6 | 24 | 94 |
| 9 | Ph | MeOH | 7 | 0,5 | 2 | 0 | 2 | 33 ^c |
| 10 | Ph | MeOH | 7 | 0,5 | 2 | 6 | 2 | 40 ^d |
| 11 | Ph | eau/toluène | 7 | 0,5 | 2 | 6 | 4 | 82 |
| 12 | Ph | eau/toluène | 7 | 1 | 0 | 6 | 24 | 54 |
| 13 | CH ₂ OH | eau | 7 | 0,5 | 2 | 6 | 24 | 34 |
| 14 | CH ₂ OH | eau | 7 | 1 | 0 | 6 | 4 | 18 |
| 15 | CH ₂ OH | eau | 7 | 1 | 2 | 6 | 4 | 87 |
| 16 | Ph | eau | 8 | 0,5 | 2 | 0 | 24 | 92 |
| 17 | Ph | eau | 8 | 0,5 | 2 | 3 | 24 | 89 |
| 18 | Ph | eau | 8 | 0,5 | 0 | 6 | 24 | 82 |
| 19 | Ph | eau | 9 | 0,5 | 0 | 6 | 4 | 1 |
| 20 | Ph | eau | 9 | 0,5 | 0 | 6 | 24 | 95 |
| 21 | Ph | eau | 9 | 0,5 | 2 | 6 | 4 | 94 |
| 22 | Ph | eau/toluène | 9 | 0,5 | 2 | 6 | 4 | 21 |
| 23 | Ph | eau | Cu(SO ₄) | 0,05 | 2 | 0 | 4 | 7 |
| 24 | Ph | eau | Cu(SO ₄) | 0,05 | 2 | 6 | 4 | 3 |

^a Les réactions sont effectuées à l'air avec 1 mmol de chaque réactif dans 1 ml de solvant.

^b Rendements isolés après filtration du milieu réactionnel sauf note contraire.

^c Rendements isolés après avoir lavé au toluène froid.

^d Rendements isolés après avoir évaporé le solvant et précipité le produit à l'eau.

Le complexe **8** possède aussi une bonne activité catalytique (Entrées 16-18), des rendements en produit de 82-92 % sont obtenus en 24 heures avec 0,5 mol% de catalyseur.

Le complexe **9** (0,5 mol%) en absence de réducteur a une activité satisfaisante (Entrée 20), puisque le triazole **16** est isolé avec un rendement de 95%, en 24 heures de réaction. Avec 2 équivalents d'ascorbate de sodium, 94 % de triazole **16** sont obtenus en 4 heures de réaction.

En conditions biphasiques (eau/toluène), la réaction est plus lente puisque le triazole **16** n'est obtenu qu'avec un rendement de 21 % avec 0,5 mol % de **9**, 2 équivalents d'ascorbate de sodium et 6 équivalents de cyclodextrine.

3.4.2. Substrats miscibles avec l'eau

La CuAAC a aussi été testée sur des substrats solubles dans l'eau, c'est à dire l'azoture β -D-galactopyranosyl **15** et l'alcool propargylique (Tableau 5). Les résultats des entrées 1-9 montrent que quelles que soient les conditions utilisées, l'activité des complexes **7-9** est modérée. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le complexe **9** (1 mol%) en présence d'ascorbate de sodium. Avec ou sans cyclodextrine le triazole **28** a été isolé avec des rendements d'environ 50 % (Entrée 6 et 8).

De manière assez surprenante le complexe $\text{Cu}(\text{OAC})_2$ possède une bonne activité catalytique (Entrées 9-11) même en absence d'ascorbate de sodium, puisqu'un rendement de 95% est obtenu en 24 heures avec une charge catalytique de 1 mol% (entrée 10). L'alcool propargylique doit donc efficacement être oxydé par $\text{Cu}(\text{OAC})_2$.²⁹

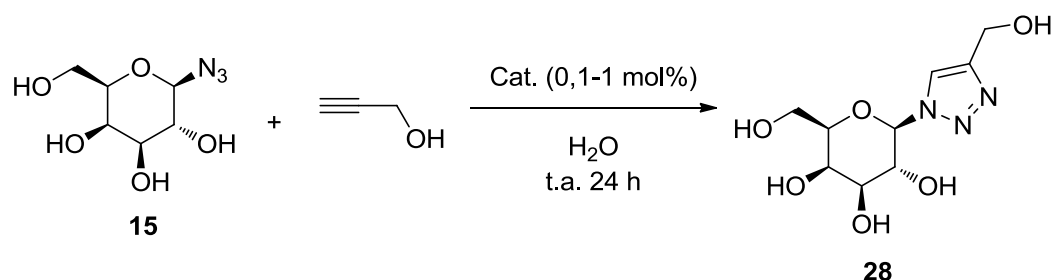
Cette réaction a également été testée avec le complexe $\text{CuBr}(\text{PPh}_3)_3$, qui s'est montré peu réactif, probablement à cause de sa très faible solubilité dans l'eau (Entrée 12).³⁰ Enfin, le système catalytique développé par Sharpless et collaborateurs est modérément efficace pour ces substrats, un rendement de 37% étant obtenu (Entrée 13).³¹

²⁹ (a) Thorwirth, R.; Stolle, A.; Ondruschka, B.; Wild, A.; Schubert, U. S. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 4370. (b) Brotherton, W. S.; Michaels, H. A.; Tyler Simmons, J.; Clark, R. J.; Dalal, N. S.; Zhu, L. *Org. Lett.* **2009**, 11, 4954. (c) Kuang, G.-C.; Michaels, H. A.; Simmons, J. T.; Clark, R. J.; Zhu, L. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 6540. (d) Yuan, Z.; Kuang, G.-C.; Clark, R. J.; Zhu, L. *Org. Lett.* **2012**, 14, 2590. (e) Michaels, H. A.; Zhu, L. *Chem. Asian J.* **2011**, 6, 2825. (f) Kuang, G.-C.; Guha, P. M.; Brotherton, W. S.; Simmons, J. T.; Stanke, L. A.; Nguyen, B. T.; Clark, R. J.; Zhu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 13984. (g) Reddy, K. R.; Rajgopal, K.; Kantam, M. L. *Synlett* **2006**, 957.

³⁰ Lal, S.; Diez-Gonzalez, S. *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 2367.

³¹ Rostovtsev, V. V.; Grenn, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2596.

Tableau 5 : CuAAC catalysée par les complexes 7-9-cyclodextrines avec des substrats solubles dans l'eau.



| Entrée | Cat. | mol% | β -CD eq/cat. | Na Asc eq/cat. | Conversion (%) ^a | Rendement (%) ^b |
|--------|--------------------------------------|------|------------------------|-------------------|-----------------------------|----------------------------|
| 1 | 7 | 1 | 0 | 0 | 0 | - |
| 2 | 7 | 1 | 6 | 2 | 50 | 44 |
| 3 | 8 | 1 | 6 | 2 | 52 | 44 |
| 4 | 9 | 0,1 | 0 | 3 | 0 | - |
| 5 | 9 | 1 | 0 | 0 | 11 | - |
| 6 | 9 | 1 | 0 | 2 | 60 | 52 |
| 7 | 9 | 1 | 6 | 0 | 15 | 0 |
| 8 | 9 | 1 | 6 | 2 | 59 | 53 |
| 9 | Cu(OAc) ₂ | 0,1 | 0 | 2 | 6 | - |
| 10 | Cu(OAc) ₂ | 1 | 0 | 0 | 100 | 95 ^c |
| 11 | Cu(OAc) ₂ | 1 | 0 | 2 | 100 | 85 ^c |
| 12 | CuBr(PPh ₃) ₃ | 1 | 0 | 0 | 7 | - |
| 13 | Cu(SO ₄) | 1 | 0 | 2 | 41 | 37 ^c |

^a Conversions calculées par RMN.

^b Rendements en produits isolés après extraction du catalyseur avec CH₂Cl₂ et purification sur colonne de silice sauf note contraire.

^c Rendements isolés après purification sur colonne de silice.

3.5. Conclusion

Grâce à une approche supramoléculaire exploitant les complexes d'inclusion des cyclodextrines, des complexes de cuivre(II) à ligand tren ont pu être solubilisés efficacement dans l'eau. Les études spectroscopiques couplées à la modélisation moléculaire ont montré que des complexes supramoléculaires [Cu(*t*BuBz₃tren)]²⁺-3 β -CD de stœchiométrie 1:3 étaient effectivement formés en solution. L'activité des complexes a ainsi pu être testée en CuAAC dans diverses conditions en milieu aqueux, i.e. « on water » avec des substrats peu solubles dans l'eau ou, « in water » avec des substrats solubles dans l'eau. Dans les conditions « on water » les catalyseurs se sont révélés très actifs. L'utilisation de substrats hydrosolubles a permis de tester l'activité des complexes supramoléculaires dans de véritables conditions homogènes « in water ». L'activité s'est révélée plus modérée. Ceci peut-être lié à une plus faible réactivité intrinsèque des substrats et/ou la compétition avec l'eau pour la coordination sur le cuivre. Des études plus poussées auraient pu être réalisées pour essayer d'optimiser les conditions réactionnelles. Néanmoins, la possibilité de

solubiliser dans l'eau des complexes Cu(II)-tren via des interactions avec des cyclodextrines a été démontrée. Les résultats préliminaires très encourageants que nous obtenions au même moment sur la photoréduction des complexes de cuivre(II) nous ont incité à nous focaliser sur ce dernier sujet. Les résultats obtenus sont présentés dans le chapitre 4.

Chapitre 4 :
Catalyseurs photoactivables pour la
CuAAC

Chapitre 4 : Catalyseurs photoactivables pour la CuAAC

| | | |
|----------|--|-----|
| 4.1. | Introduction | 83 |
| 4.2. | Synthèse des complexes 10 et 11 | 89 |
| 4.3. | Solubilisation du complexe 11 dans l'eau en présence de cyclodextrines..... | 93 |
| 4.4. | Photoréduction des complexes 10 et 11 | 95 |
| 4.4.1. | Suivi de la photoréduction par spectroscopie UV-visible..... | 95 |
| 4.4.1.1. | Photoréduction du complexe 11 | 95 |
| 4.4.1.2. | Photoréduction du complexe 10 | 105 |
| 4.4.2. | Suivi de la photoréduction par RMN..... | 106 |
| 4.4.3. | Suivi de la photoréduction par RPE..... | 108 |
| 4.5. | Etudes du mécanisme de photoréduction | 109 |
| 4.5.1. | Absorption transitoire | 109 |
| 4.5.2. | Voltammétrie cyclique..... | 110 |
| 4.5.3. | Proposition de mécanisme | 111 |
| 4.6. | Application pour la CuAAC | 113 |
| 4.6.1. | Réactions dans le méthanol et l'eau..... | 113 |
| 4.6.2. | Réactions dans le toluène..... | 116 |
| 4.7. | Conclusion..... | 117 |

4.1. Introduction

Un catalyseur peut être défini comme latent quand, inerte dans les conditions ambiantes, il devient actif lorsqu'un stimulus externe est appliqué.¹ L'élévation de la température, l'irradiation lumineuse, ou le changement de pH sont des stimulus typiquement utilisés. Le développement de catalyseurs dont l'activité peut être contrôlée par la lumière est un défi de la recherche actuelle, avec un potentiel de développement très important.² Pour les catalyseurs organométalliques, générer une espèce catalytique très active à la demande, par irradiation lumineuse, à partir d'un précatalyseur inactif présente les avantages suivants:

- Le précatalyseur est stable et facilement manipulable dans les conditions ambiantes.
- L'activation peut se faire à un endroit donné et/ou à un moment choisi.
- La quantité de catalyseur générée par photoactivation peut-être contrôlée, ce qui est important pour les réactions exothermiques telles que la CuAAC lorsqu'elles sont conduites à grande échelle.

Il existe différentes sortes de catalyseurs activés par la lumière (Figure 1). Dans le processus de photocatalyse (Figure 1a), le catalyseur, dans son état fondamental, n'a pas d'activité. Dans son état excité il participe au cycle catalytique généralement associé à un transfert d'électron photoinduit (PET). Le processus le plus connu de photocatalyse est la photosynthèse. Dans le cas d'une photoréaction irréversible, le catalyseur inactif est dénommé «caged» (Figure 1b), il ne peut être activé par la lumière qu'une seule fois. En revanche, les systèmes photocommutables (Figure 1c) sont des photoréactions réversibles, permettant de basculer du catalyseur actif à sa forme inactive, par différents stimulus. Dans le cas des catalyseurs « photocaged » et photocommutable ce n'est pas l'espèce à l'état excité qui catalyse la réaction.

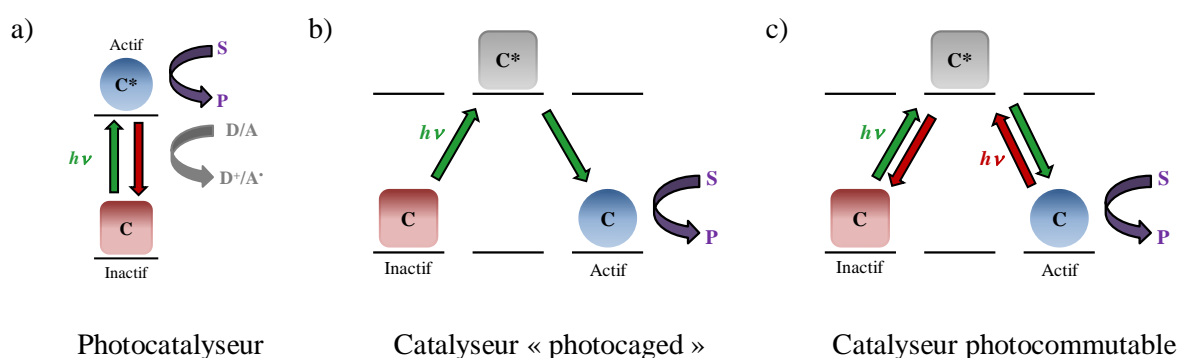


Figure 1 : Représentation générale des différentes photocatalyses, adaptée de la référence 2c.

À ce jour, la plupart des exemples de catalyseurs organométalliques photocontrôlables sont des catalyseurs « photocaged ». Leur activation repose sur la photodissociation ou la photodécomposition d'un

¹ Endo, T.; Sanda, F. *Macromol. Symp.* **1996**, *107*, 237.

² (a) Brieke, C.; Rohrbach, F.; Gottschalk, A.; Mayer, G.; Heckel, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8446.
(b) Luening, U. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8163. (c) Stoll, R. S.; Hecht, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 5054.

ou plusieurs ligands coordonnés à des complexes métalliques saturés, catalytiquement inactifs. La photodissociation génère donc un site vacant sur le métal qui permet la fixation/activation du substrat. Différents catalyseurs « photocaged » vont maintenant être présentés.

En 1976, Wrighton et ses collaborateurs ont rapporté un exemple de photoactivation de $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ pour l'isomérisation du 1-pentène en 2-pentène basé sur la photodissociation ($\lambda_{\text{exc}} = 366 \text{ nm}$) d'un des ligands carbonyles (Figure 2a).³ Le système a pu être étendu à l'hydrogénation des oléfines dans des conditions douces ($20 \text{ }^\circ\text{C}$, 1 atm) (Figure 2b). Les clusters, tels que $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ ou $[\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}]$, ont également pu être photoactivés avec la lumière du visible ($\lambda_{\text{exc}} = 436 \text{ nm}$, Figure 2a).⁴ De plus, $[\text{Fe}(\text{CO})_5]$ et $[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$ constituent aussi des précurseurs photochimiques actifs pour la réaction d'hydrosilylation (Figure 2c).⁵

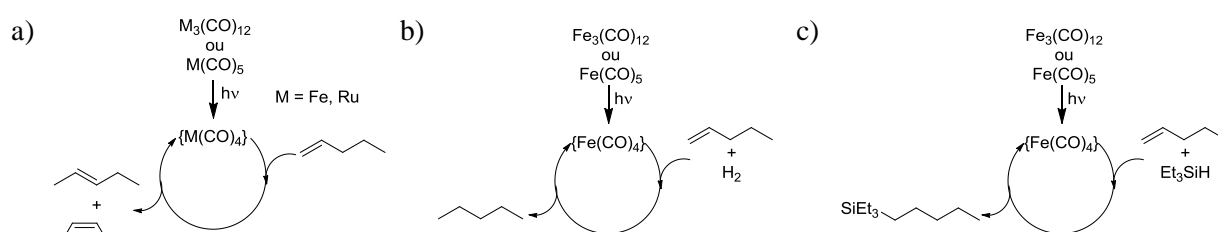


Figure 2 : Catalyse d'isomérisation (a), d'hydrogénation (b) et d'hydrosilylation (c) avec des complexes photoactivables.³⁻⁵

Des catalyseurs de ruthénium et d'osmium du type $[\text{M}(p\text{-Cy})\text{Cl}_2\text{PR}_3]$ (Figure 3) ont montré une activité pour la métathèse des oléfines par ouverture de cycle (ROMP).⁶

Les catalyseurs de ruthénium montrent une bonne activité pour la ROMP sans irradiation, alors qu'une irradiation UV (5 min, $\lambda_{\text{exc}} = \text{lampe Hg}$), permet d'obtenir des catalyseurs d'osmium très actifs pour la ROMP. La photoactivation n'est observée que lorsque le ligand phosphine est un groupement volumineux ($\text{R} = \text{Cy}$ ou $i\text{Pr}$) induisant de grands angles de cône.

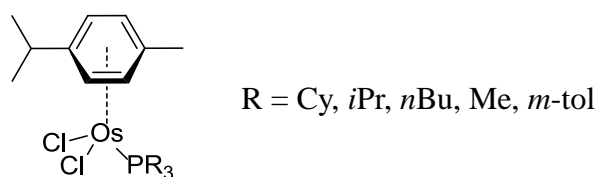


Figure 3 : Complexe d'osmium photolabile utilisé pour la ROMP du norbornène.⁶

La nature des ligands a une importance primordiale pour la réactivité des catalyseurs dans la réaction de ROMP. Dans ce contexte, les carbènes N-hétérocycliques (NHC) ont reçu une attention particulière et se

³ Schroeder, M. A.; Wrighton, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 551.

⁴ Graff, J. L.; Sanner, R. D.; Wrighton, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 273.

⁵ Mitchener, J. C.; Wrighton, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 975.

⁶ Hafner, A.; Muhlebach, A.; Van, D. S. P. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2121.

sont avérés extrêmement utiles pour moduler à la fois les propriétés électroniques et stériques du centre métallique.⁷

Le groupe de Noels a montré que le complexe [Ru(*p*-Cy)Cl₂NHC] (Figure 4a), sous irradiation lumineuse, est très actif pour la polymérisation du cyclooctène.⁸ Ainsi le monomère est converti quantitativement et conduit à des polymères des masses molaires (M_w) supérieures à 500 000. Par ailleurs, les polymères obtenus par irradiation des catalyseurs, ont une polydispersité plus faible (PDI = 1,33 par rapport à PDI = 1,53) et une proportion d'oléfine *cis* diminuée (moins de 20 % par rapport à 36 %). Les auteurs proposent que l'irradiation conduise à la dissociation du ligand η^6 -cymène pour former un complexe Ru-carbène très réactif.

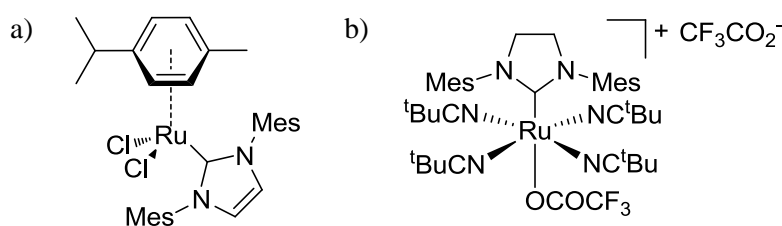


Figure 4 : Complexes de ruthénium photolatents à ligands NHCs actifs pour la ROMP.⁸⁻⁹

Pour des applications de modification de surface, Buchmeiser et ses collaborateurs ont quant à eux photogénéré par irradiation UV ($\lambda_{exc} = 308$ nm) des catalyseurs au ruthénium pour la ROMP à partir de monomères de type norbornène et cyclooctène.⁹ L'un des ligands tert-butylnitrile du complexe cationique de ruthénium présenté sur la figure ci-dessus (Figure 4b) est éliminé sous irradiation laissant le fragment carbène coordonné au métal. En irradiant à plus courte longueur d'onde ($\lambda_{exc} = 254$ nm) la conversion du monomère est dans la plupart des cas quantitative, produisant des polymères avec de masses comprises entre 40 000-880 000 g.mol⁻¹ et des polydispersités assez élevées (1,2-4,5). Aucune réaction n'a été observée quand le monomère et le pré-catalyseur sont mélangés sans être irradiés. Cette différence importante de réactivité entre les zones sombres (utilisation d'un cache) et lumineuses de la surface, permet ainsi d'effectuer du « patterning » sur du verre.

La photoactivation de complexes carbéniques du ruthénium pour la métathèse de fermeture de cycle (RCM) a été exploitée par les groupes de Dixneuf et Fürstner.¹⁰ Dixneuf et collaborateurs ont utilisé un

⁷ (a) Vougioukalakis, G. C.; Grubbs, R. H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1746. (b) Samojlowicz, C.; Bieniek, M.; Grela, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 3708. (c) Grela, K.; Michrowska, A.; Bieniek, M. *Chem. Rec.* **2006**, *6*, 144.

⁸ (a) Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Chem. Commun.* **2001**, 986. (b) Delaude, L.; Szypa, M.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 749.

⁹ Wang, D.; Wurst, K.; Knolle, W.; Decker, U.; Prager, L.; Naumov, S.; Buchmeiser, M. R. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2008**, *47*, 3267.

¹⁰ (a) Picquet, M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.* **1998**, 2249. (b) Fürstner, A.; Ackermann, L. *Chem. Commun.* **1999**, 95.

complexe allénylidène de ruthénium cationique à 18 électrons (Figure 5)¹¹ pour catalyser la RCM de α,ω -diènes dont la chaîne peut comprendre jusqu'à 17 carbones. L'activité catalytique est fortement accrue quand une irradiation de 30 minutes est effectuée avant de chauffer le milieu réactionnel à 80 °C. Les auteurs ont utilisé avec succès ces catalyseurs photoactivés pour la formation efficace de produits dérivés du dihydropyrrole (Figure 5).

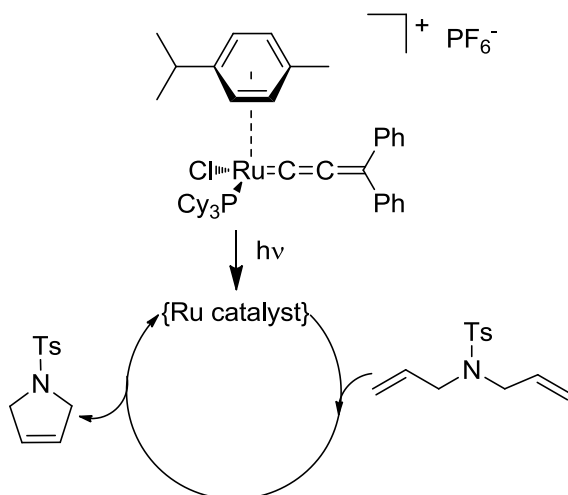


Figure 5 : RCM catalysée par le complexe photoactivable $[\text{Ru}=\text{C}=\text{C}=\text{CPh}_2(\text{PCy}_3)(\text{Cl})(p\text{-cymène})]\text{PF}_6$.¹⁰⁻¹¹

Hafner et collaborateurs⁶ ont d'abord proposé que le ligand *p*-cymène se dissocie lors de l'excitation. Fürstner et Ackermann ont ensuite proposé que l'espèce active se forme in situ par réaction du dimère de ruthénium $[\{\text{Ru}(p\text{-cymène})\text{Cl}_2\}_2]$, en présence de PCy_3 et du substrat α,ω -diène.^{10b}

Inoue et collaborateurs ont développé un exemple rare de catalyseur photocommutable basé sur l'utilisation d'un ligand encombrant photo-isomérisable styryle pyridine.

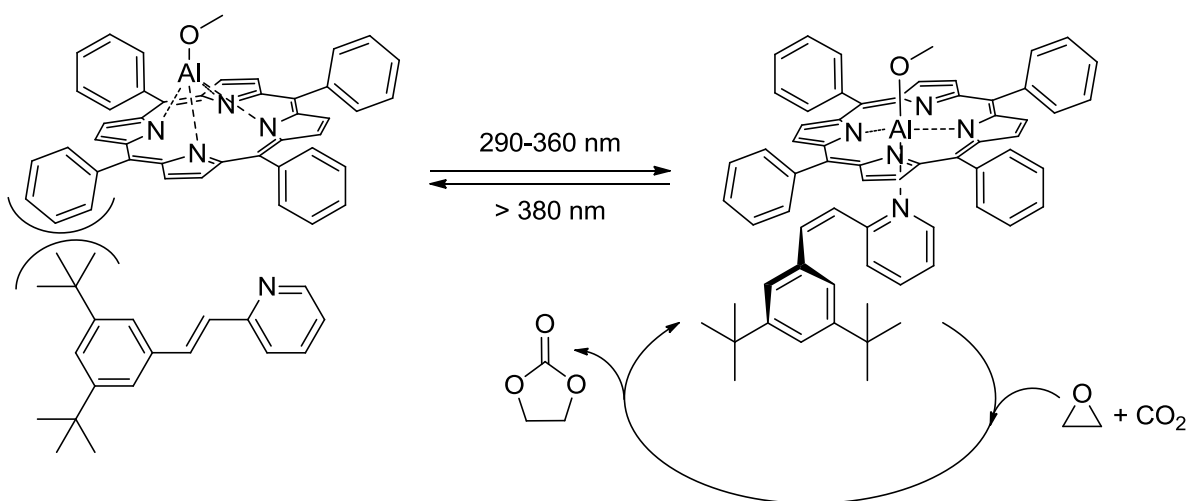


Figure 6 : Photoactivation d'une porphyrine d'aluminium via un ligand photo-isomérisable.¹²

¹¹ Fürstner, A.; Picquet, M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.* **1998**, 1315.

Sous sa forme Z, le ligand peut se lier efficacement au centre métallique et ainsi activer la porphyrine d'aluminium qui va catalyser la réaction entre le dioxyde de carbone et l'oxyde de propylène pour former du carbonate de propylène cyclique (Figure 6).¹² Un des intérêts de ce système est la photo-réversibilité, le catalyseur pouvant être fortement ralenti par irradiation dans le visible.

Le transfert d'électron photoinduit (PET) d'un photosensibilisateur vers un cation métallique nous a semblé une stratégie intéressante et quasiment inexploitée pour activer un précatalyseur inactif sous sa forme oxydée (haute valence) mais actif sous sa forme réduite (basse valence). La dépendance d'activité en fonction du degré d'oxydation étant typiquement observée pour la CuAAC, nous avons décidé d'essayer de développer un catalyseur click photolatent basé sur le transfert d'électron photoinduit.

Chow et Buono-Core ont montré que certaines cétones aromatiques, en particulier la benzophénone, peuvent initier la photoréduction de complexes de métaux de transition ML_2 tels que $[Cu(acac)_2]$ (acac = acétylacétonate),¹³ $[Ni(acac)_2]$,¹⁴ ou $[Cu(Bp)_2]$ (Bp = dihydrobis(1-pyrazolyl)borate)¹⁵ dans les solvants donneurs d'atome d'hydrogène.

Des études physico-chimiques leur ont permis de proposer le mécanisme de photoréduction présenté figure 7.

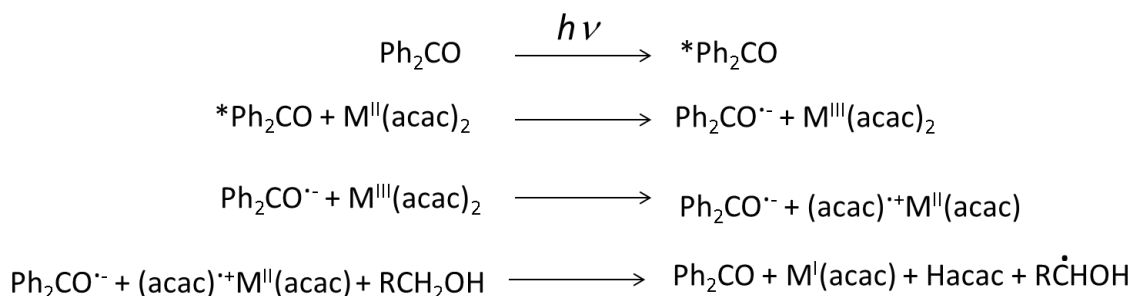


Figure 7 : Schéma réactionnel proposé pour la photoréduction des complexes $[M(acac)_2]$ en présence de benzophénone.¹³⁻¹⁴

¹² Sugimoto, H.; Kimura, T.; Inoue, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2325.

¹³ (a) Chow, Y. L.; Buono-Core, G. E. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 795. (b) Chow, Y. L.; Buono-Core, G. E.; Marciniak, B.; Beddard, C. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 801. (c) Chow, Y. L.; Buono-Core, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3770. (d) Chow, Y. L.; Buono-Core, G. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 1234. (e) Chow, Y. L.; Buono-Core, G. E. *Can. J. Chem.* **1983**, *61*, 795.

¹⁴ (a) Chow, Y. L.; Buono-Core, G. E.; Lee, C. W. B.; Scaiano, J. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7620. (b) Chow, Y. L.; Buono-Core, G. E. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 592.

¹⁵ (a) Buono-Core, G. E.; Klahn, A. H.; Aros, F.; Astorga, V. *Polyhedron* **1996**, *15*, 363. (b) Buono-Core, G. E.; Klahn, A. H.; Bahamondes, C.; Aros, F.; Tejos, M.; Astorga, V. *Inorg. Chim. Acta* **1997**, *257*, 241.

La benzophénone irradiée à 365 nm passe à l'état triplet (*PH_2CO). Cet état triplet peut oxyder le cation pour donner le radical anion de la benzophénone ($PH_2CO^{\bullet-}$) et le métal au degré d'oxydation III ($M^{III}(acac)_2$). Le métal oxyde le ligand acétylacétonate pour former un radical cation sur le ligand ($(acac)^{\bullet+}M^{II}(acac)$). Puis, le radical cation arrache un hydrogène du solvant pour générer le ligand protoné (Hacac). Alors que le retour de l'électron de la benzophénone au métal conduit à l'espèce réduite $M^I(acac)$.

Dans ce contexte, le précatalyseur **11** (Figure 8) a été conçu pour être facilement préparé tout en possédant trois caractéristiques structurales et fonctionnelles importantes:

- Un ligand tétradentate dérivé du tren, qui devrait favoriser la stabilisation des espèces réduites cuivre(I), limitant ainsi la formation de nanoparticule de cuivre(0) qui peut se produire pendant le processus de photoréduction.
- Des kétoprofénates comme contre-anions et photosensibilisateurs. Le kétoprofène [acide-2-(3-benzoylphényl)propionique] est un anti-inflammatoire commercial bien connu contenant un chromophore benzophénone et une fonction acide carboxylique.
- Des groupes *tert*-butylphényles pour former des complexes d'inclusion avec les cyclodextrines et permettre la solubilisation du complexe dans l'eau.

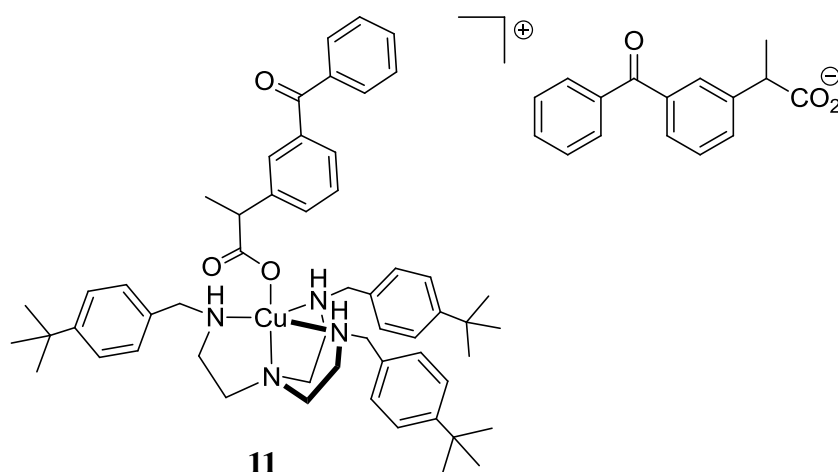


Figure 8 : Structure du précatalyseur [Cu(*t*BuBz₃tren)kétoprofénate]kétoprofénate **11**.

Dans ce chapitre, la synthèse et la caractérisation des complexes Cu(kétoprofénate)₂ **10** et [Cu(*t*BuBz₃tren)kétoprofénate]kétoprofénate **11** sont présentées. Les résultats d'études par spectroscopie d'absorption UV-visible, de RMN et de RPE sont décrits afin de mettre en évidence la photoréduction des précatalyseurs **10** et **11**. Enfin, l'activité catalytique des complexes et leur caractère photolatent pour la CuAAC sont présentés à la fin de ce chapitre.

4.2. Synthèse des complexes 10 et 11

Le complexe **10** est synthétisé dans l'eau par réaction de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (OTf = trifluorométhanesulfonate) avec le kétoprofénate de sodium racémique. Il est isolé par simple filtration avec un rendement de 97 % (Figure 9).

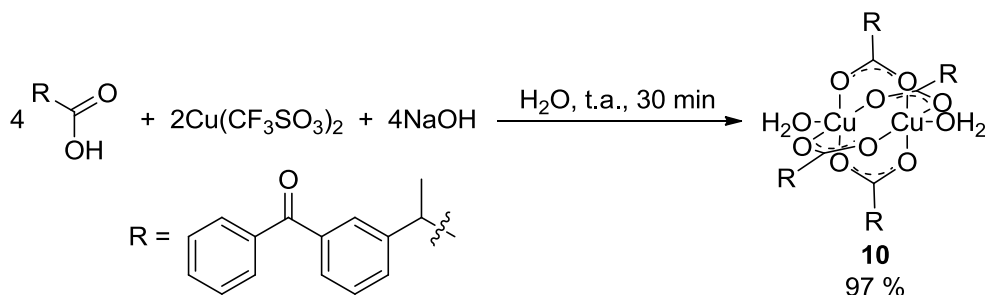


Figure 9 : Synthèse du complexe **10**.

Le complexe **10** a été caractérisé par analyse élémentaire, IR et RPE. Le spectre de poudre RPE (bande X) enregistré à température ambiante est présenté sur la figure ci-dessous (Figure 10).

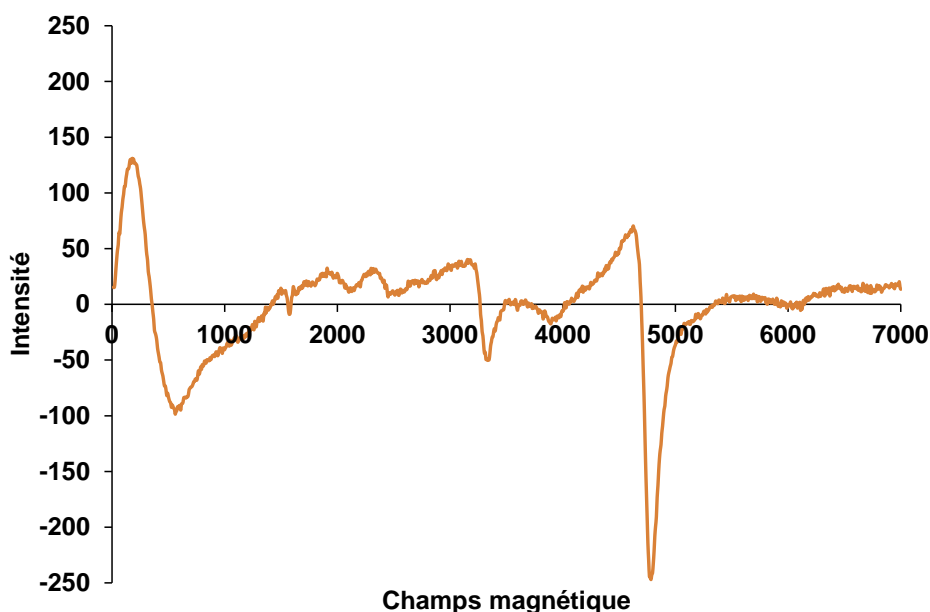


Figure 10 : Spectre de poudre RPE (bande X) de **10** à 290 K.

Ce spectre est caractéristique des dimères de cuivre(II)-carboxylate dans lesquels 4 carboxylates pontent de manière bidentate les ions cuivriques. Il en résulte un fort couplage antiferromagnétique entre les ions cuivre(II) conduisant à un spin $S = 0$ à l'état fondamental. Le spectre RPE observé provient de l'état excité S

= 1 partiellement peuplé à température ambiante. Le spectre est similaire à ceux obtenus pour d'autres dimères de cuivre(II)-carboxylates.¹⁶

Le complexe **11** est isolé sous forme d'une poudre bleue avec un rendement de 90% en faisant réagir le ligand **2** avec le complexe **10** dans le méthanol (Figure 11).

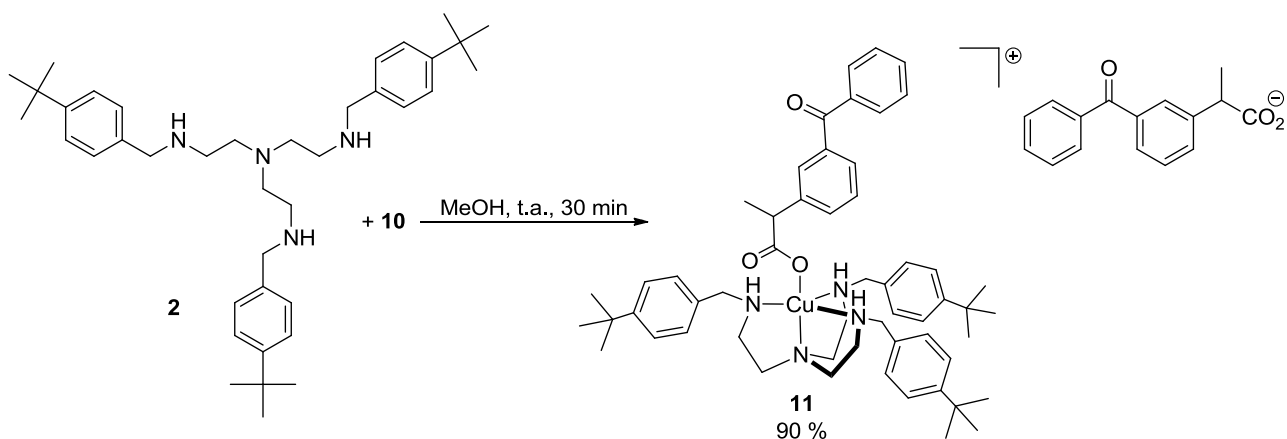


Figure 11 : Synthèse du complexe **11**.

Il a été caractérisé par spectroscopies UV-visible, IR, analyse élémentaire, RMN ¹H et spectrométrie de masse ESI.

En particulier, le spectre ESI-MS (Figure 12a) montre un pic majoritaire (100%) à $m/z = 900,49$ correspondant au cation $[\text{Cu}(\text{tBuBz}_3\text{tren})\text{kétoprofénate}]^+$. Ceci est en accord avec la présence d'un kétoprofénate lié au cuivre(II), comme observé à l'état solide pour l'analogue structural $[\text{Cu}(\text{tBuBz}_3\text{tren})\text{CH}_3\text{CO}_2](\text{CH}_3\text{CO}_2)$ **9**. Comme pour **11**, le spectre ESI-MS de **9** (Figure 12b) présente un pic intense à $m/z = 706,42$ (100%) attribué au cation $[\text{Cu}(\text{tBuBz}_3\text{tren})\text{CH}_3\text{CO}_2]^+$.

¹⁶ (a) Motreff, A.; Correa, d. C. R.; Allouchi, H.; Duttine, M.; Mathoniere, C.; Duboc, C.; Vincent, J.-M. *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 5623. (b) Contel, M.; Villuendas, P. R.; Fernandez-Gallardo, J.; Alonso, P. J.; Vincent, J.-M.; Fish, R. H. *Inorg. chem.* **2005**, *44*, 9771. (c) Mikloš, D.; Palicová, M.; Segl'a, P.; Melník, M. *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2002**, *628*, 2862.

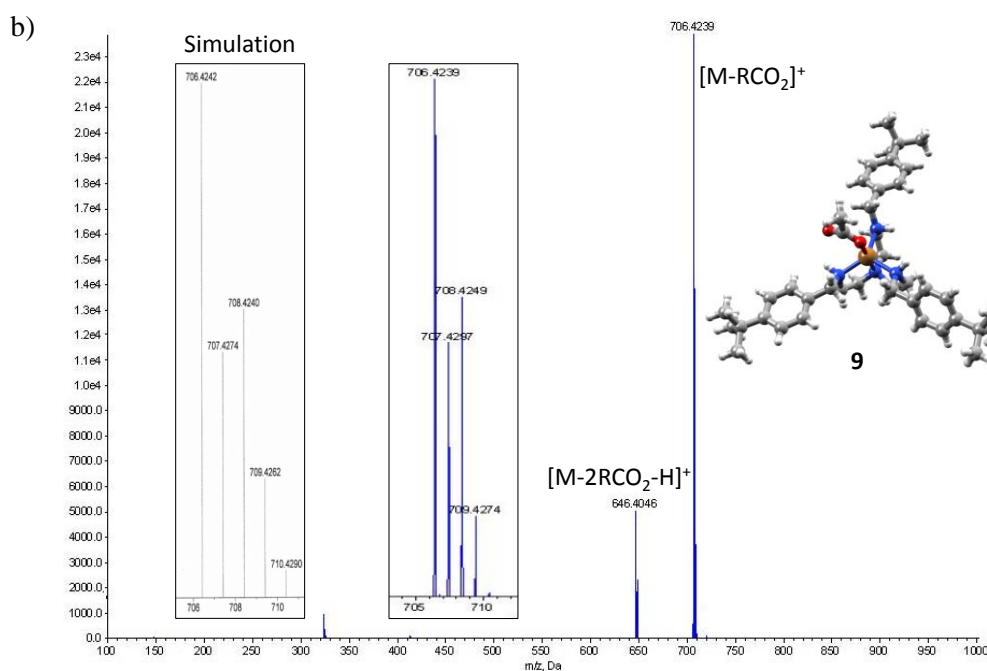
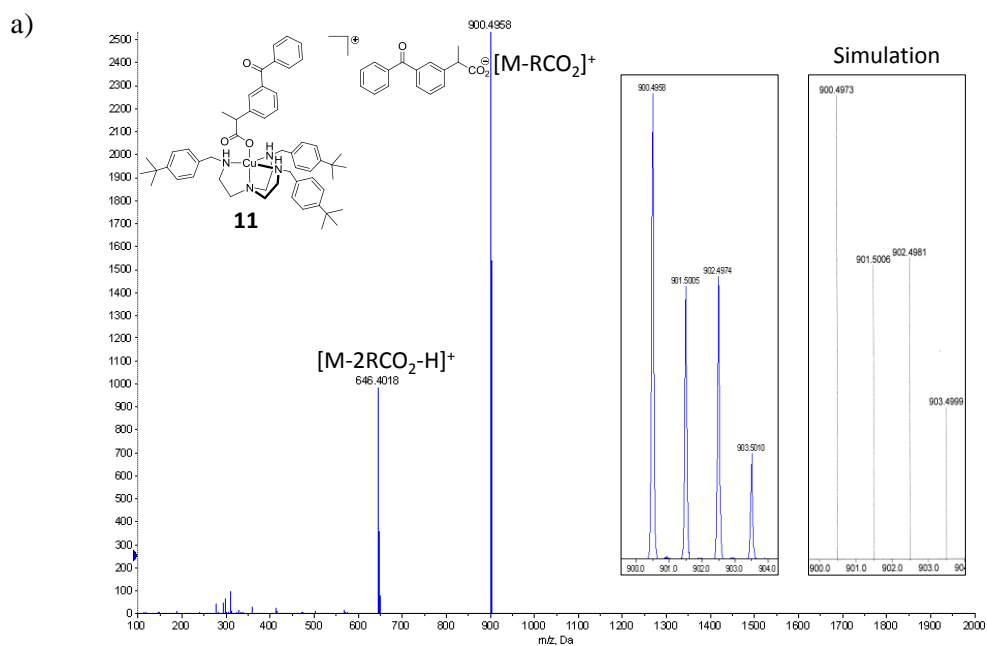


Figure 12 : Spectres ESI des complexes a) **11** et b) **9**.

Des études du complexe **11** ont aussi été effectuées par RMN ^1H à différentes température afin d'essayer de mettre en évidence les échanges des kétoprofénates (Figure 13). Lorsque la température passe de $25\text{ }^\circ\text{C}$ à $-10\text{ }^\circ\text{C}$, les protons $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ (1,49 ppm) et les protons aromatiques (8,63-8,79) sont légèrement déblindés. De plus, les protons aromatiques du kétoprofène (7,34-7,80) s'affinent et 6 résonances sont alors observables. Les carboxylates semblent donc en échange en solution en ne considérant pas le changement de magnétisme lors de la diminution de la température.

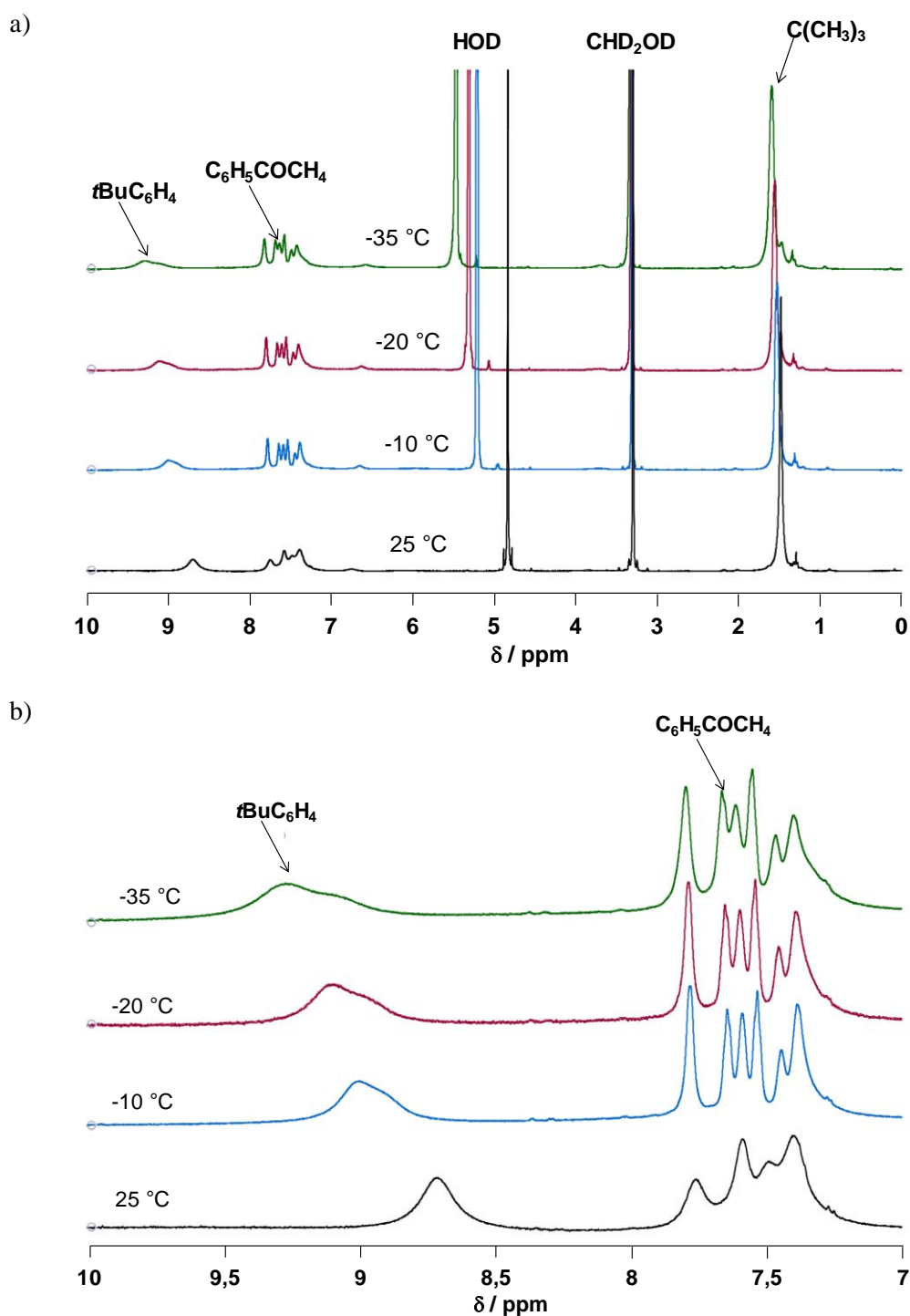


Figure 13 : a) Spectres RMN ^1H (600 MHz) du complexe **11** dans CD_3OD à différentes températures, b) zoom de 7-10 ppm.

Les études UV-visible, montrent 2 bandes d'absorption à 828 et 256 nm, pour le complexe **11** dans le méthanol (Figure 14b), les coefficients d'extinction molaire sont respectivement 393 et $36800 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Le spectre du kétoprofène dans le méthanol présente, quant à lui trois bandes d'absorption à 331, 254 et 204 nm (Figure 14a) et les coefficients d'extinction molaire sont respectivement 161, 13 800 et $18 900 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$. Ces spectres prouvent qu'une irradiation à 365 nm permet d'irradier dans une bande d'absorption du kétoprofène.

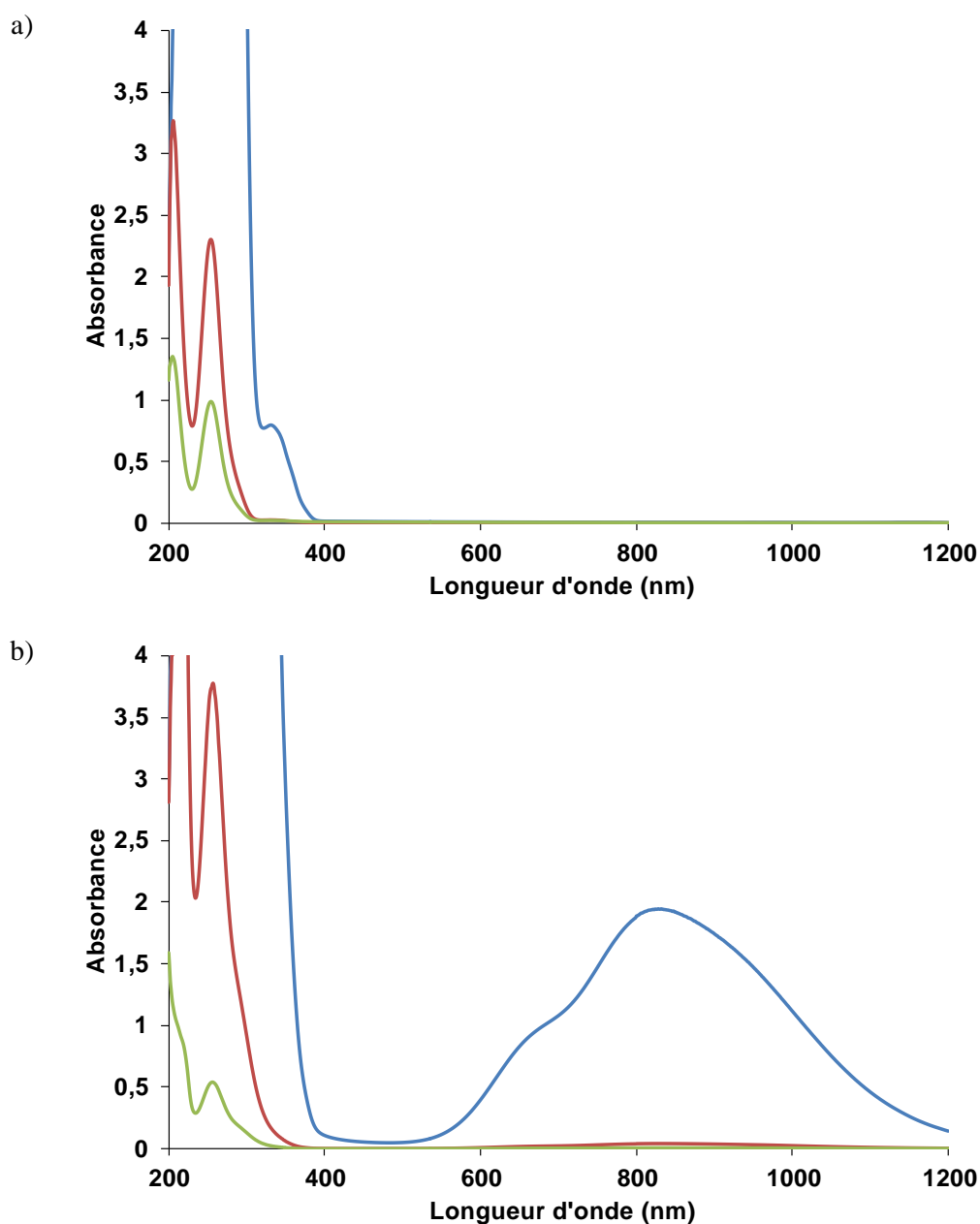


Figure 14 : Spectres d'absorption UV-visible dans le méthanol (5 mL) a) du kétoprofène (4,96; 0,17 et 0,07mM) et b) de **11** (4,95; 0,10 et 0,01mM).

4.3. Solubilisation du complexe 11 dans l'eau en présence de cyclodextrines

La solubilisation du complexe **11** dans l'eau en présence de cyclodextrines a été suivie par spectroscopie UV-visible (Figure 15). Pour cette étude le complexe **11** (28,9 mg) est ajouté à l'eau (5 mL), la solution est soumise aux ultrasons à 50 °C pendant 5 minutes puis laissée à décanter pendant 5 autres minutes. Seul le surnageant est prélevé et étudié. Entre chaque ajout de RAME- β -CD la même procédure est appliquée. Sans ajout de cyclodextrine il reste une suspension bleue qui ne décante pas, on ne peut donc pas analyser cette solution. Les spectres d'absorption présentés dans la figure ci-dessous (Figure 15) montrent que l'ajout de 3 équivalents RAME- β -CD ne permet de solubiliser qu'environ 70 % de **11**, alors qu'en présence de 5

équivalents de RAME- β -CD on atteint environ 92 %. Ceci semble confirmer la formation de complexes d'inclusion, non seulement avec les trois groupements *tert*-butylphényle, mais également avec les phényles des deux kétoprofénates.

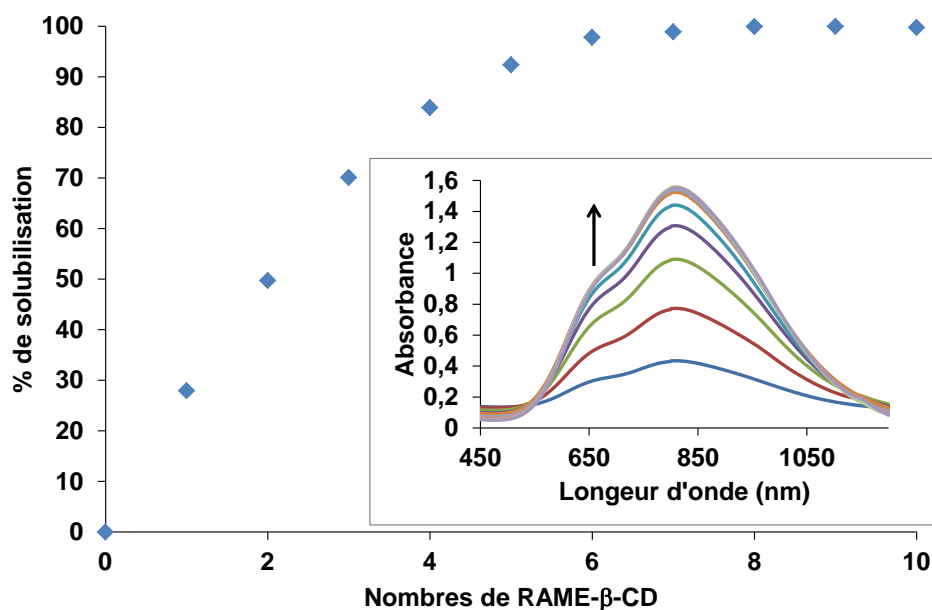


Figure 15 : Pourcentage de solubilisation en fonction du nombre de RAME- β -CD. Encart : Evolution des spectres d'absorption visible du surnageant d'un mélange hétérogène de **11** (28,9 mg) dans l'eau (5 mL) après ajouts de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 et 10 équivalents de RAME- β -CD.

Afin de mettre en évidence l'interaction entre la cyclodextrine, le ligand et/ou les kétoprofénates, une solution aqueuse contenant le complexe **11** et 10 équivalents de β -CD a été analysée par spectrométrie de masse (Figure 16). En mode négatif le complexe anionique $[\text{Kt}\subset\beta\text{-CD}]^-$ à m/z (100%) = 1387,5 est clairement observé. En mode positif, les interactions entre les cyclodextrines et le ligand n'ont pas pu être mises en évidence comme avec le complexe **7** (chapitre 3).

Les études RMN NOESY effectuées sur les solutions aqueuses n'ont malheureusement pas permis de mettre en évidence les interactions entre les cyclodextrines avec le ligand et/ou les kétoprofénates. Ceci est probablement dû au paramagnétisme du complexe **11**.

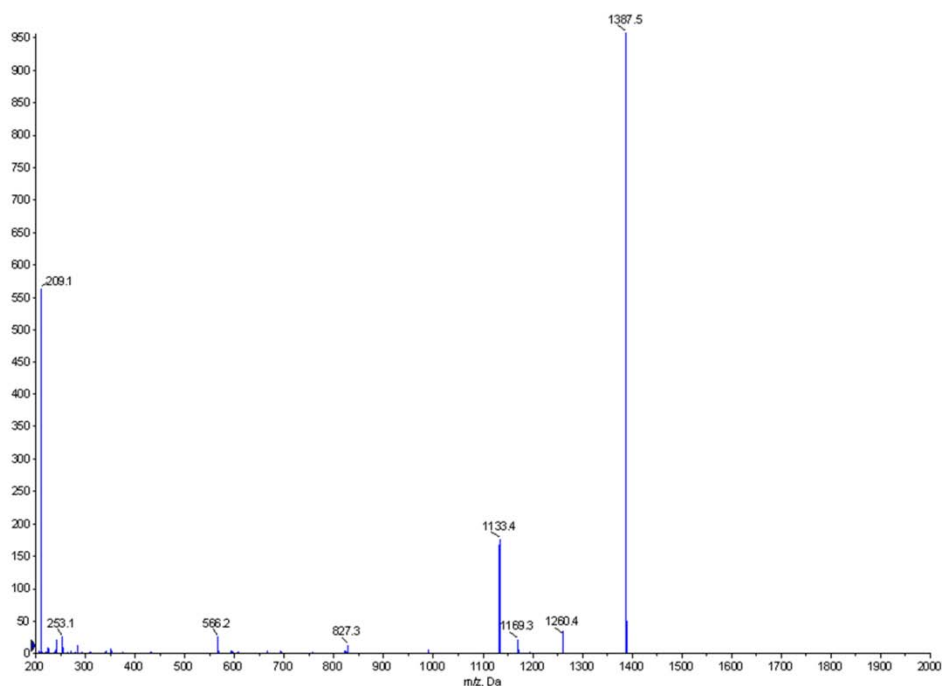


Figure 16 : Spectre ESI (mode négatif) d'une solution aqueuse contenant le complexe **11** et 10 équivalents β -CD.

4.4. Photoréduction des complexes 10 et 11

Le complexe **11** est totalement soluble dans la plupart des solvants organiques (alcool, dichlorométhane, acétone, acétonitrile, toluène, THF...) excepté les alcanes et, en présence de cyclodextrine. Au vu des résultats obtenus par Chow et Buono-Core les solvants bons donneurs d'atomes d'hydrogènes tels que le méthanol ou l'éthanol, semblaient être des solvants de choix pour les études de photoréduction.¹³⁻¹⁵ De plus, ces solvants sont considérés comme des solvants « verts »,¹⁷ ils sont donc de bons candidats pour les réactions « click ». Les études de photoréduction seront dans un premier temps effectuées dans les alcools puis élargies à d'autres solvants. Les objectifs sont de trouver les meilleures conditions pour la catalyse et d'essayer d'obtenir des informations quant au mécanisme de photoréduction, notamment sur l'implication éventuelle de radicaux générés sur le ligand suivi de l'arrachage de H[•] du solvant, ou sur l'implication d'un transfert direct d'électron du solvant à un intermédiaire cuivre(III) (voir les mécanismes possibles présentés Page 109, Figure 34)

4.4.1. Suivi de la photoréduction par UV-visible

4.4.1.1. Photoréduction du complexe 11

Lorsqu'une solution dégazée de **11** dans le méthanol (1,9 mM, cuve en quartz) est irradiée à 365 nm avec une lampe CCM placée à environ 1 centimètre de l'échantillon, une diminution rapide de l'intensité de la bande d'absorption caractéristique de **11** centrée à 828 nm (transition d-d) est observée (Figure 17a). La

¹⁷ Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbuehler, K. *Green Chem.* **2007**, *9*, 927.

disparition complète de la bande à 828 nm est observée en 25 minutes environ, produisant une solution incolore et limpide, en accord avec la formation d'un complexe de cuivre(I) [Cu(tBuBz₃tren)kétoprofénate]. En comparaison, lorsque le complexe [Cu(tBuBz₃tren)CH₃CO₂](CH₃CO₂) **9** est irradié dans les mêmes conditions aucune diminution d'absorbance n'est observée après 1h30 d'irradiation, démontrant que le kétoprofénate joue bien le rôle de photosensibilisateur.

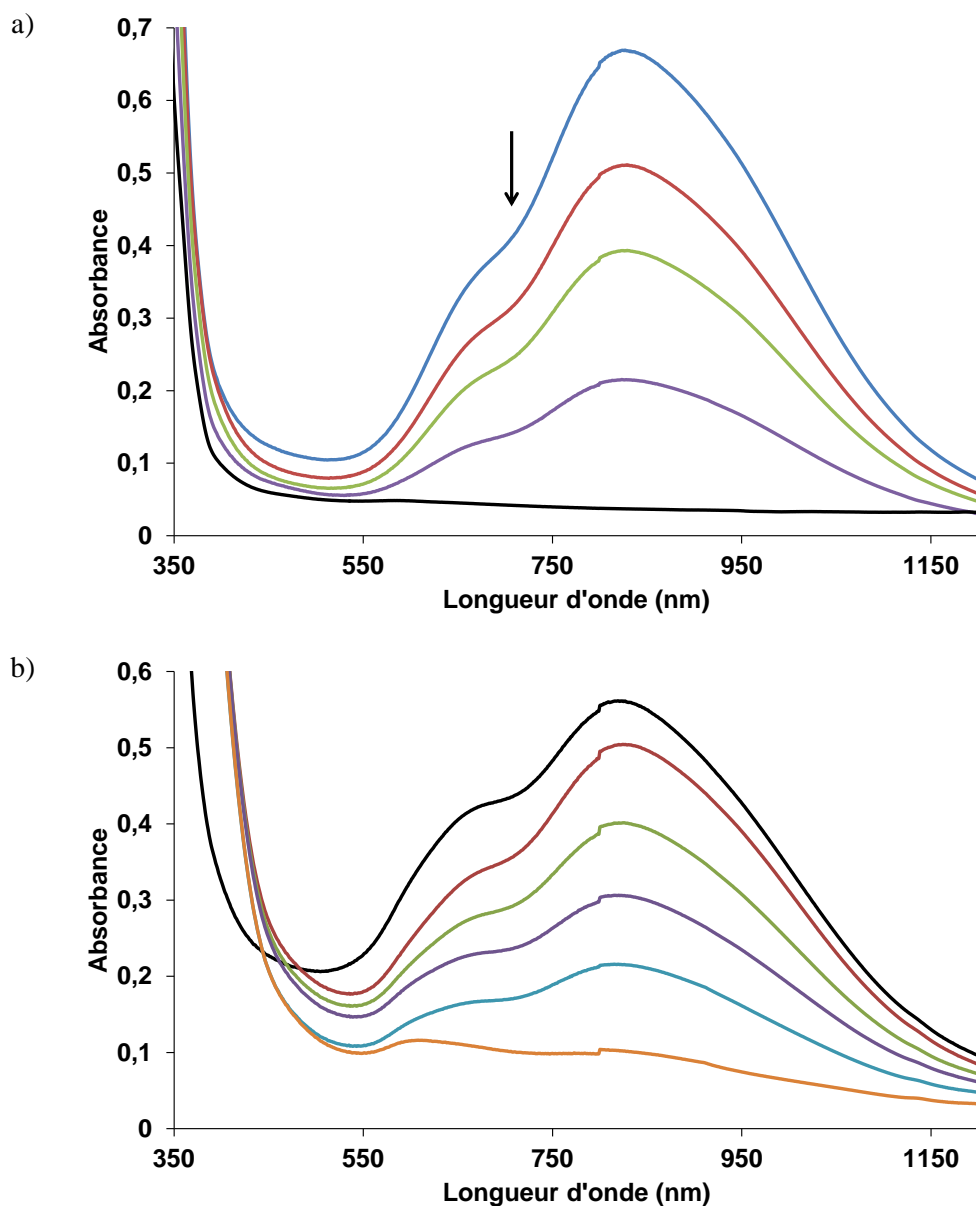


Figure 17 : Evolution du spectre d'absorption UV-visible d'une solution de **11** dans le méthanol (3 mL, 1,83 mM, solution dégazée par gel-dégel sous vide, cellule scellée) irradiée à 365 nm (lampe ccm). a) Première irradiation, spectres enregistrés à t = 0, 4, 10, 14, 20 et 24 minutes d'irradiation. b) Deuxième irradiation, spectres enregistrés à t = 0, 4, 8, 12, 16 et 22 minutes.

Pour déterminer l'efficacité de ce processus, le rendement quantique de photoréduction (Φ_{red}) de 0,17 a été déterminé par comparaison avec un actinomètre de sel de ferrioxalate irradié à 365 nm dans les mêmes

conditions (lampe CCM).¹⁸ Cette valeur est identique à celle déterminée pour la photoréduction du complexe Cu(acac)₂ par la benzophénone.^{13b}

Cette solution est ensuite ouverte à l'air, une coloration bleue apparaît instantanément. Puis, elle est dégazée et, à nouveau irradiée à 365 nm (Figure 17b). Même après oxydation le complexe se réduit à nouveau. De plus, la vitesse de réduction est similaire à la première photoréduction.

En comparaison, une solution de complexe **11** dans le méthanol (1mM) est aussi irradiée à 365 nm avec une lampe CCM placée à environ 1 centimètre de l'échantillon, mais dans ce cas elle est dégazée par bullage d'argon pendant 20 minutes (Figure 18). Comme précédemment la bande à 828 nm disparaît rapidement (environ 24 minutes). Puis lorsque l'irradiation est prolongée, une suspension noire apparaît, ainsi qu'une nouvelle bande à 585 nm, attribuée à la formation de nanoparticules de cuivre(0).¹⁹

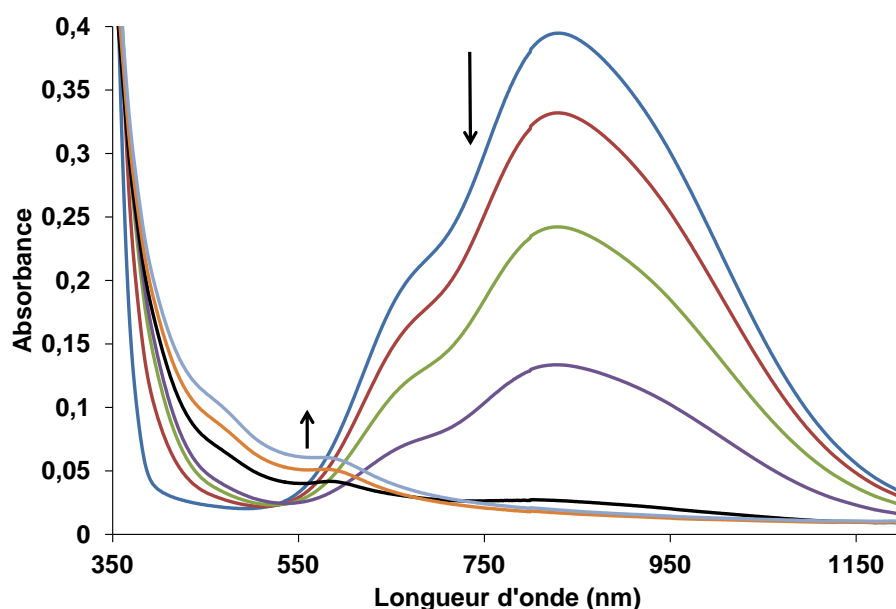


Figure 18 : Evolution du spectre d'absorption UV-visible d'une solution de **11** dans le méthanol (3 mL, 0,99 mM, solution dégazée par barbotage d'argon (20 minutes) irradiée à 365 nm (lampe ccm). Spectres enregistrés à t = 0, 6, 12, 18, 24, 26 et 28 minutes d'irradiation.

La photoréduction de **11** a été testée dans d'autres alcools (Figure 19), tels que l'éthanol, l'isopropanol et l'alcool benzylique. Dans ces trois solvants la photoréduction est plus rapide que dans le méthanol. Cependant, dans l'isopropanol et l'éthanol la bande à 585 nm apparaît très rapidement, ainsi qu'un précipité noir.

¹⁸ Montalti, M.; Credi, A.; Prodi, L.; Gandolfi, M. T. in *Handbook of Photochemistry*, Third edn., CRC Press, New York, **2006**, 601.

¹⁹ (a) Scaiano, J. C.; Stamplescokie, K. G.; Hallett-Tapley, G. L. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4798. (b) Pacioni, N. L.; Pardoe, A.; McGilvray, K. L.; Chretien, M. N.; Scaiano, J. C. *Photochem. Photobiol. Sci.* **2010**, 9, 766. (c) Lisecki, I.; Pileni, M. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 3887.

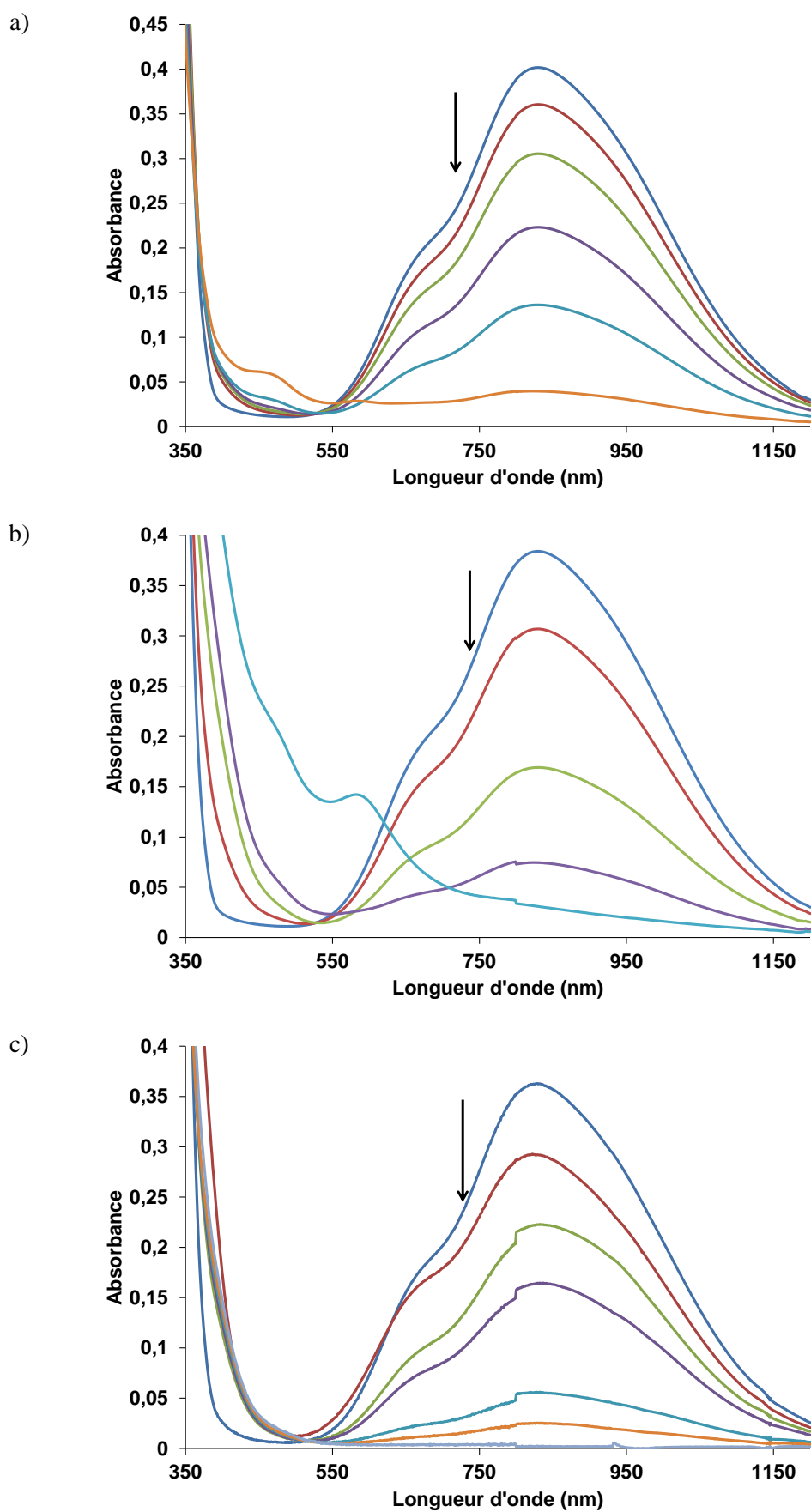


Figure 19 : Evolution du spectre d'absorption UV-visible de solution de **11** (3 mL, 1,00 mM, solution dégazée par barbotage d'argon (20 min), puis irradiée à 365 nm (lampe ccm). Spectres enregistrés dans a) l'éthanol à $t = 0, 4, 6, 8, 10$ et 12 min d'irradiation, b) dans l'isopropanol à 0, 4, 8 10 et 12 min et c) dans l'alcool benzylique à 0, 1, 2, 3, 4, 5 et 6 min d'irradiation.

Dans les alcools, la photoréduction semble en accord avec les résultats obtenus par Chow et Buono-Core et le mécanisme page 109, figure 34.

La photoréduction a également été testée dans le toluène, un solvant intéressant pour la CuAAC car les triazoles en général précipitent dans ce solvant alors que le complexe reste en solution. Le complexe **11** en solution est dégazé dans le toluène (2,73 mM) et irradié à 365 nm. La réduction est suivie par UV-visible (Figure 20). Comme dans le méthanol, la photoréduction est très efficace, tout le cuivre est réduit en environ 30 minutes.

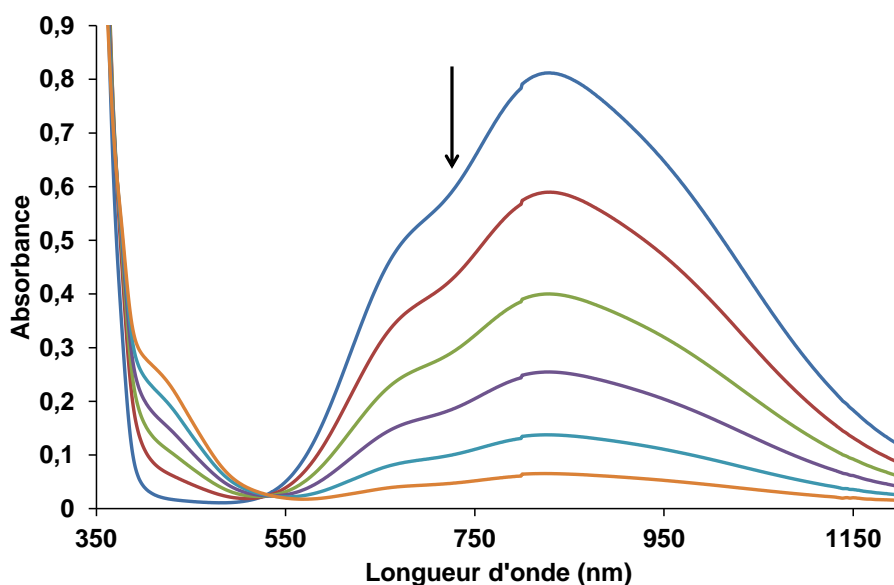


Figure 20 : Evolution du spectre d'absorption UV-visible d'une solution de **11** dans le toluène (3 mL, 2,73 mM, solution dégazée par gel-dégel sous vide, cellule scellée) irradiée à 365 nm (lampe ccm). Spectres enregistrés à t = 0, 6, 12, 18 et 28 minutes d'irradiation.

Une bande d'absorption centrée à 410 nm apparaît lors de la réduction, qui n'apparaît pas dans le méthanol (Figure 17a). Lors de certaines expériences de réduction dans le toluène, en particulier lorsque la solution est dégazée par barbotage d'argon, l'intensité de cette bande peut être beaucoup plus forte (Figure 21). D'autre part, quand la cellule est mise à l'air, cette bande disparaît rapidement.

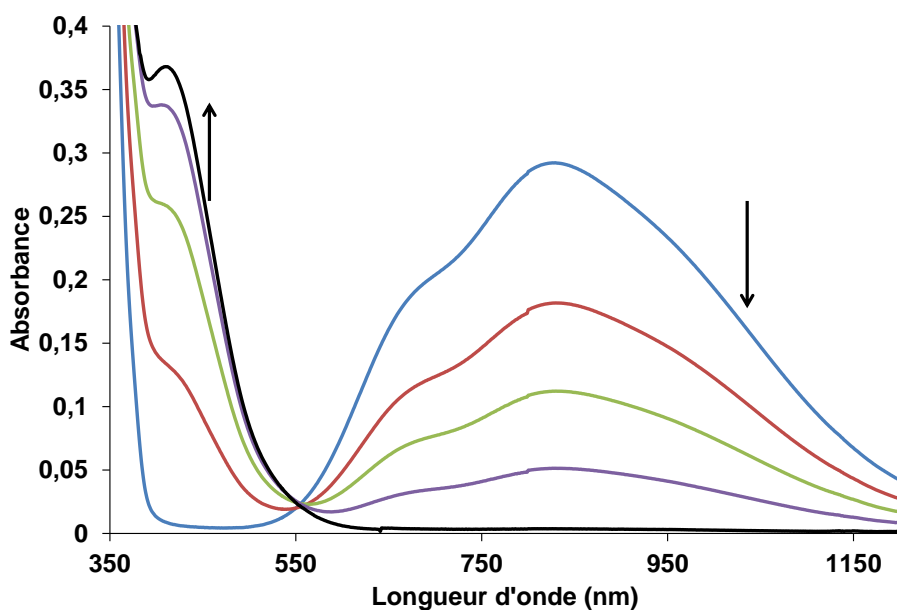


Figure 21 : Evolution du spectre d'absorption UV-visible d'une solution de **11** dans le toluène (3 mL, 1,00 mM, solution dégazée par barbotage d'argon (20 min) irradiée à 365 nm (lampe ccm). Spectres enregistrés à $t = 0, 6, 12, 18$ et 24 min d'irradiation

Cette bande peut être attribuée à un transfert de charge du cuivre(I) vers un ligand imine (MLCT), provenant de l'oxydation des fonctions amines du ligand. Afin de confirmer cette hypothèse, le ligand triimine isolé pendant la synthèse du ligand **2**, est mis en solution sous atmosphère inerte avec un équivalent de CuBr dans le toluène. Le spectre UV-visible est enregistré et il montre une seule bande intense à 410 nm, avec un coefficient d'extinction molaire d'environ $4\ 000\ \text{M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ (Figure 22).

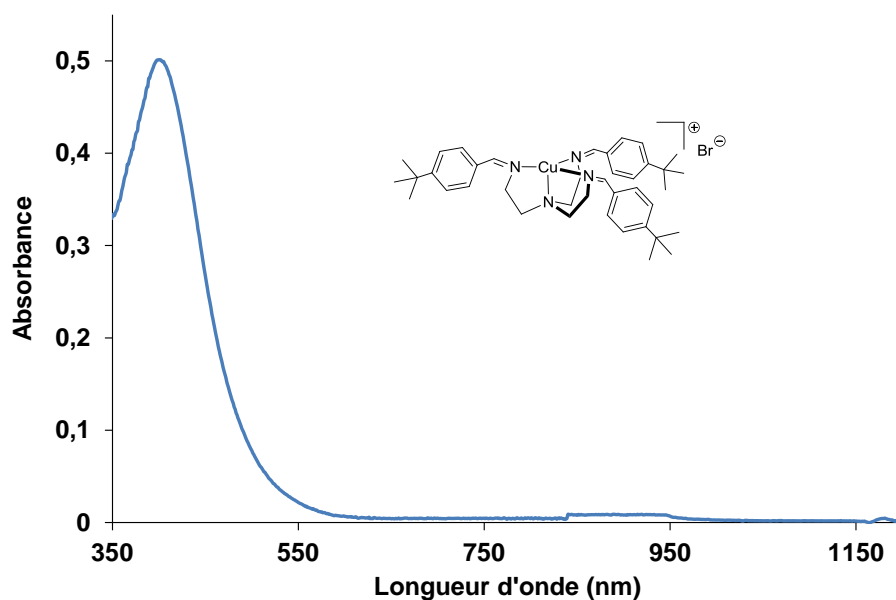


Figure 22 : Spectre d'absorption UV-visible d'une solution de CuBr et de triimine dans le toluène (3 mL, 0,12 mM, solution dégazée par gel-dégel).

Par ailleurs, une solution de **11** dans le toluène, dégazée par simple barbotage, irradié pendant 24 minutes et réoxydée à l'air a été analysée par spectrométrie de masse ESI (Figure 23). Le spectre correspondant est très différent du spectre du complexe avant irradiation (Figure 12a). Un pic intense à $m/z = 643$ (100 %) correspondant à $[\text{Cu}(\text{tBuBz}_3\text{tren})\text{-}4\text{H}]^+$, est attribuable au complexe de cuivre avec un ligand dans lequel deux fonctions amines ont été oxydées en imine.

Une solution de complexe **11** dans le méthanol (1 mM) avec 10 équivalents de H_2O_2 a été analysée par spectrométrie de masse ESI. Un pic intense à $m/z = 641$ (100 %) correspondant à $[\text{Cu}(\text{tBuBz}_3\text{tren})\text{-}6\text{H}]^+$ est observé.

D'après ces résultats préliminaires nous proposons que les espèces oxydantes générées par réaction du dioxygène avec le cuivre (I) soit à l'origine de la formation d'imines sur le ligand.

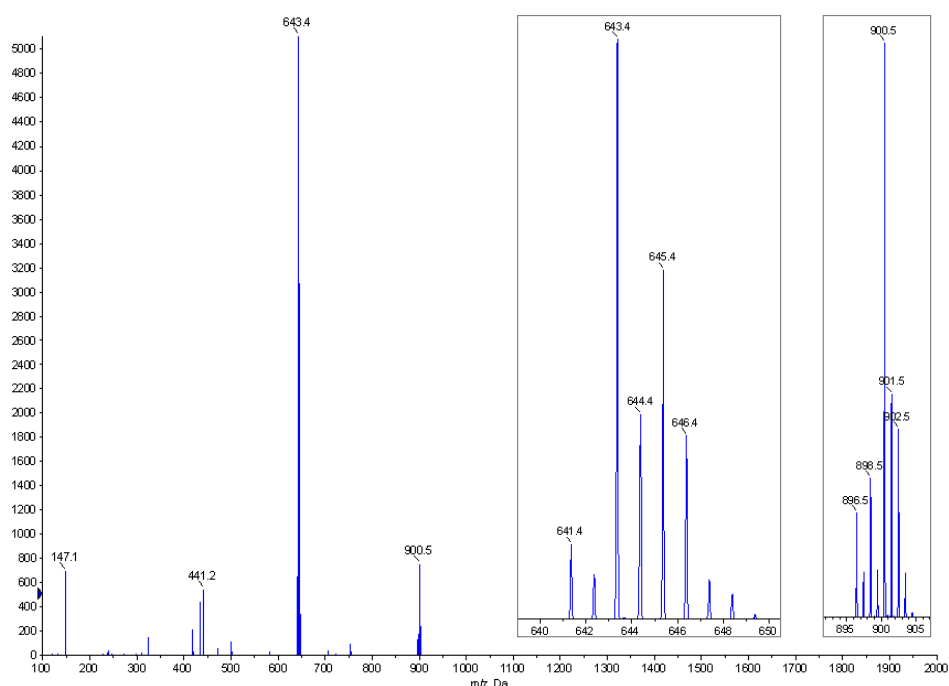


Figure 23 : Spectres ESI d'une solution de **11** dans le toluène (3 mL, 1,00 mM, solution dégazée par barbotage d'argon (20 min)).

Une irradiation prolongée de la solution permet, comme dans le méthanol de former des nanoparticules de cuivre(0) (Figure 24). Après avoir irradié le complexe **11** jusqu'à disparition totale de la bande à 828 nm (Figure 21), la solution est à nouveau irradiée. Dans un premier temps la bande à 410 nm disparaît (Figure 24a), ce qui met probablement en évidence la disparition du cuivre(I) en cuivre(0). Puis, sous irradiation, les particules de cuivre(0) grossissent et une bande à 563 nm apparaît (Figure 24b). Cette bande correspond à la bande de plasmon caractéristique des nanoparticules de cuivre(0).¹⁹

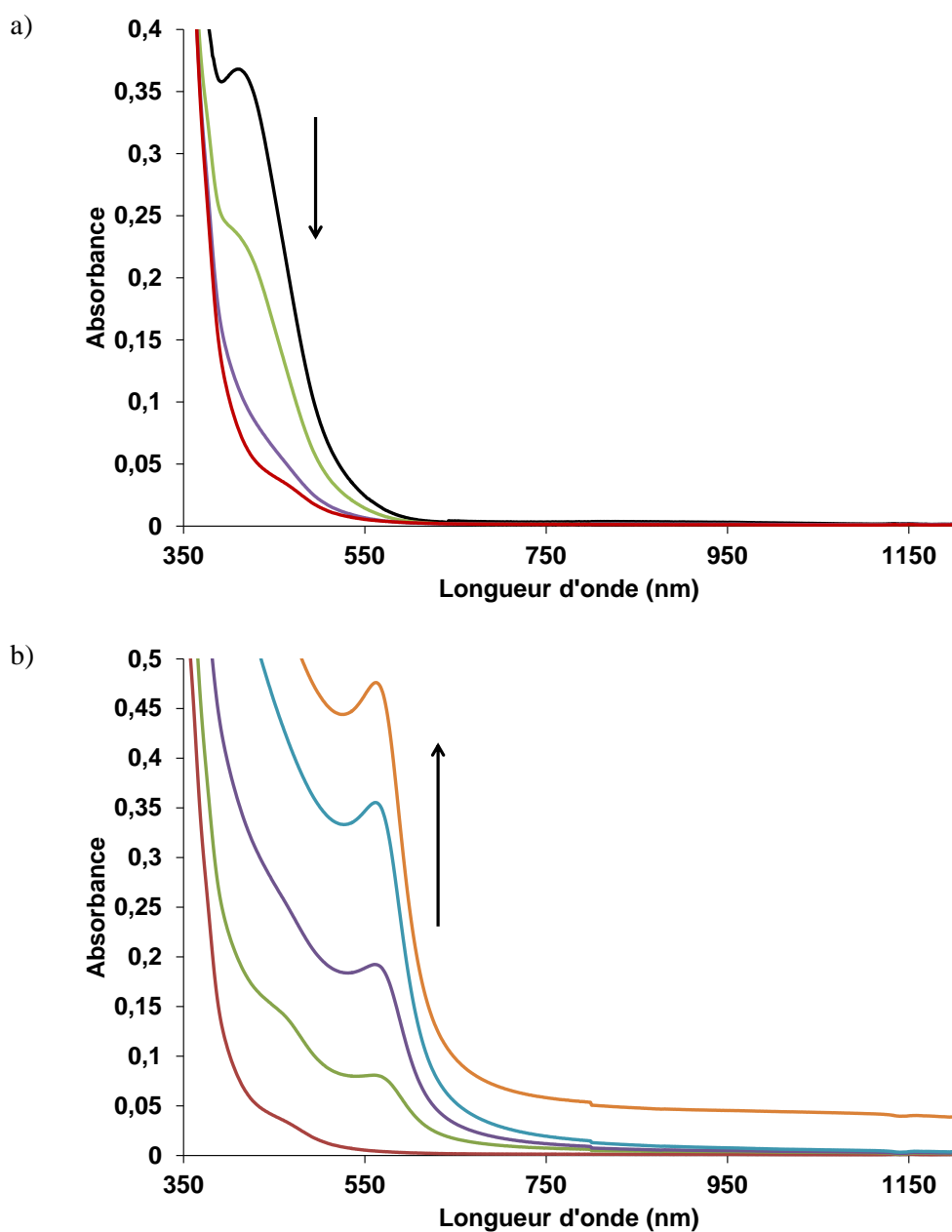


Figure 24 : Evolution du spectre d'absorption UV-visible d'une solution de **11** dans le toluène (3 mL, 1,00 mM, solution dégazée par barbotage d'argon (20 minutes) irradiée à 365 nm (lampe ccm). a) Spectres enregistrés 0, 24, 30, 36 et 42 minutes d'irradiation et (b) 42, 70, 90, 100 et 120 minutes d'irradiation.

La photoréduction a aussi été testée dans le diphenyle éther, un mauvais donneur d'atome d'hydrogène (Figure 25). De façon surprenante la photoréduction fonctionne bien. Il est à noter que très peu d'imine est formée.

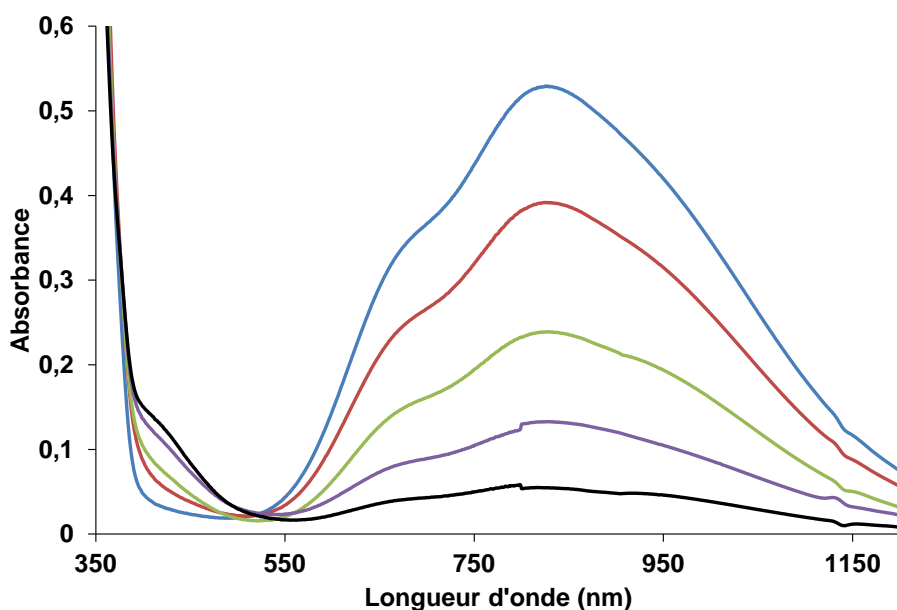


Figure 25 : Evolution du spectre d'absorption UV-visible d'une solution de **11** dans le diphenyle ether (3 mL, 1,84 mM, solution dégazée par gel-dégel sous vide, cellule scellée) irradiée à 365 nm (lampe ccm). Spectres enregistrés à t = 0, 4, 8, 14 et 20 minutes d'irradiation.

D'autres solvant ont aussi été testés tels que le THF, l'acétonitrile et le dichlorométhane (Figure 26). Le complexe **11** est solubilisé dans ces solvants et les solutions sont irradiées à 365 nm.

Dans le THF la photoréduction est efficace, la bande à 828 nm disparaît totalement en 24 minutes. Dans l'acétonitrile la totalité du cuivre(II) est transformée en cuivre(I) en environ 1h10. Dans le dichlorométhane, seuls 75 % de **11** sont réduits après 3 heures d'irradiation.

En conclusion, dans les solvants moins bons donneurs d'atomes d'hydrogène et /ou moins facilement oxydables à un électron, comme l'acétonitrile ou le dichlorométhane (tableaux 1), la photoréduction est moins efficace.

Tableau 1 : Valeurs expérimentales des énergies de dissociation de la liaison C-H et des potentiels d'ionisation, dans les différents solvants utilisés.

| Entrée | Solvant | Liaison H-C | BDE (H-C) (kcal/mol) | Potentiel d'ionisation (eV) |
|--------|-------------------|---|-------------------------|--------------------------------|
| 1 | Alcool benzylique | H-OH | 79 | 9,53 |
| 2 | Toluène | H-CH ₂ C ₆ H ₅ | 89 | 8,82 |
| 3 | Isopropanol | H-C(CH ₃) ₂ OH | 91 | 10,10 |
| 4 | THF | H-tetrahydrofuran-2-yl | 92 | 9,45 |
| 5 | Acétonitrile | H-CH ₂ CN | 94 | 12,20 |
| 6 | Ethanol | H-CH(CH ₃)OH | 96 | 10,47 |
| 7 | Méthanol | H-CH ₂ OH | 96 | 10,84 |
| 8 | Dichlorométhane | H-CHCl ₂ | 96 | 11,32 |
| 9 | Diphényle ether | | - | 8,09 |

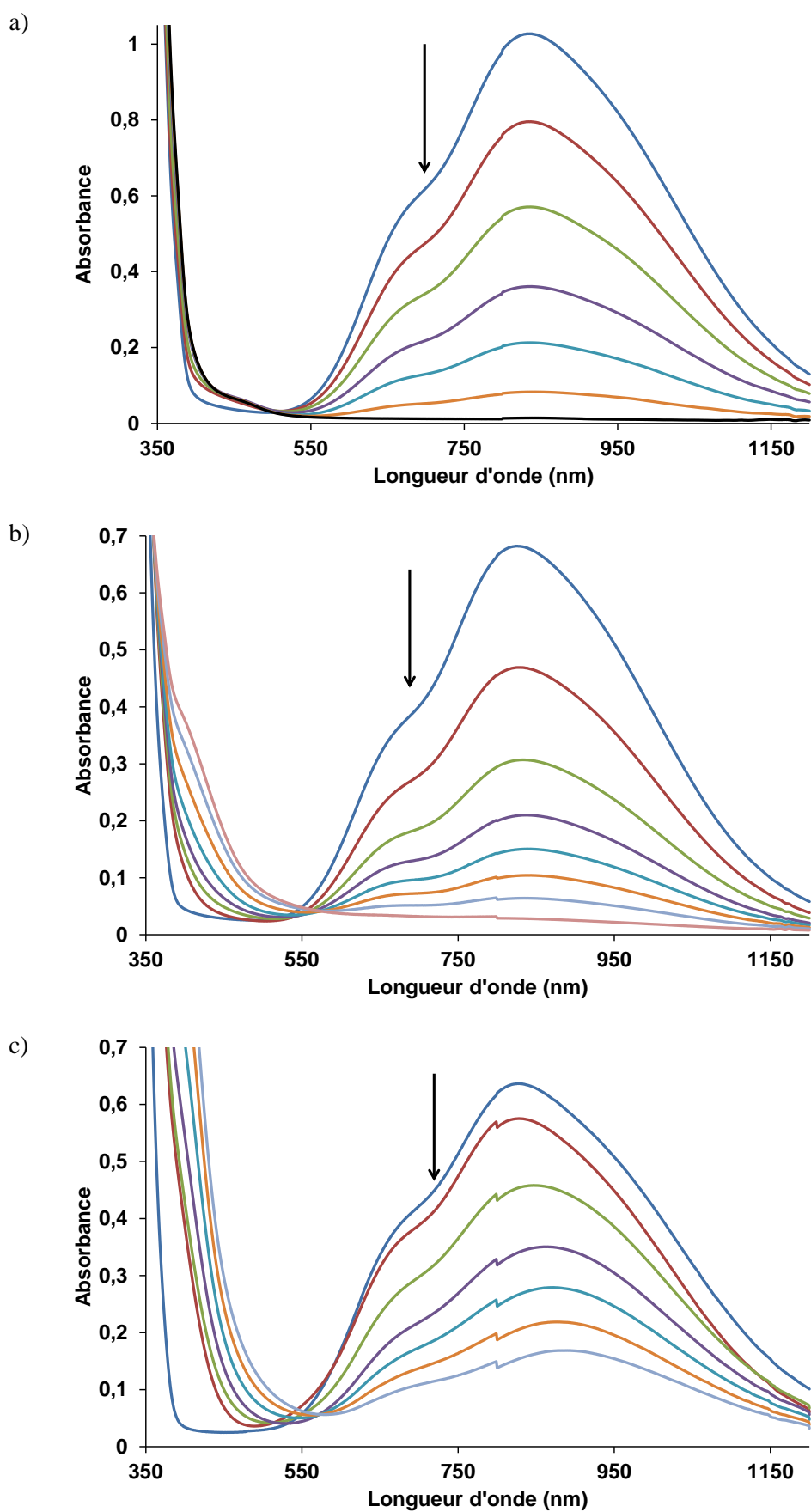


Figure 26 : Evolution du spectre d'absorption UV-visible de solutions de **11** (3 mL, solutions dégazées par gel-dégel sous vide, cellule scellée) sous irradiation à 365 nm Dans : a) le THF (3,15 mM), au bout de 0, 4, 8, 12, 16, 20 et 24 minutes; b) l'acétonitrile (1,85 mM) au bout de t = 0, 10, 20, 30, 40, 50, 60 et 70 minutes d'irradiation et c) le dichlorométhane (1,85 mM) au bout de t = 0, 0,5, 1, 1,5, 2, 2,5 et 3 heures d'irradiation.

Les études UV-visibles en présence de cyclodextrines dans l'eau semblent indiquer qu'il n'y a pas de réduction (Figure 27). Cependant, après irradiation à 365 nm, la solution se trouble, rendant très difficile les mesures.

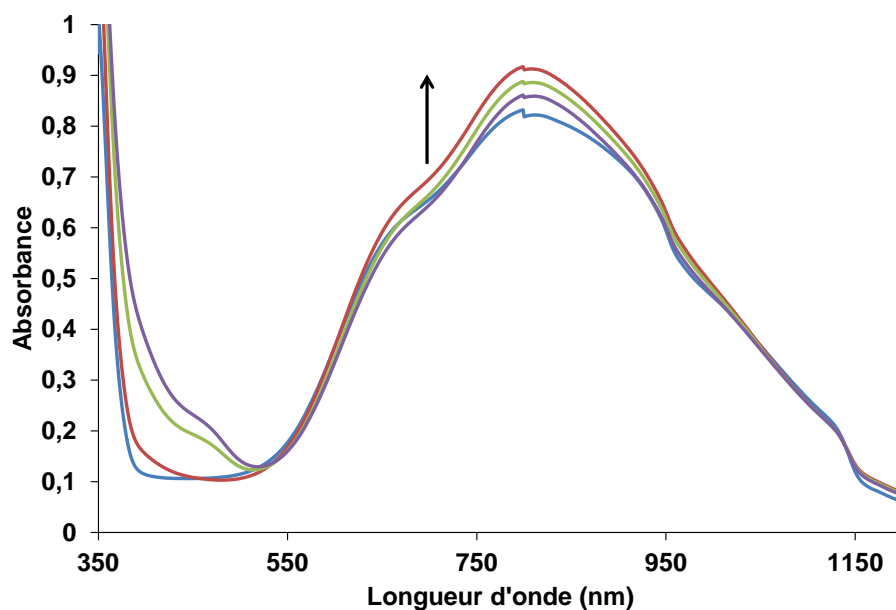


Figure 27 : Evolution du spectre d'absorption UV-visible de solutions de **11** avec 10 équivalents de RAME- β -CD dans l'eau (3 mL, solutions dégazées par gel-dégel sous vide, cellule scellée) sous irradiation à 365 nm à 0, 0,25, 0,5 et 1 heures.

Ce résultat confirme qu'un arrachage de H[•] ou d'électron du solvant est impliqué dans le mécanisme de photoréduction.

4.4.1.2. Photoréduction du complexe **10**.

La photoréduction du complexe **10** a aussi été testée dans le toluène (1,0 mM). Elle est suivie avec la disparition de la bande à 681 nm (Figure 28). La photoréduction est totale en environ 52 minutes. Dans ces conditions, la photoréduction du complexe **10** est plus lente que celle avec le complexe **11** (Figure 21), respectivement de 52 et 24 minutes.

Ce résultat montre que la présence de ligands aminés ou, plus généralement, d'amines secondaires dans le milieu réactionnel connues pour être bon réducteurs des états triplets des cétones,²⁰ n'est pas nécessaire pour qu'une réduction efficace soit observée (voir les mécanismes possibles présentés Page 109, Figure 34).

²⁰ (a) Cossy, J.; Belotti, D. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 6459. (b) Cohen, S. G.; Parola, A.; Parsons, G. H., Jr. *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 141

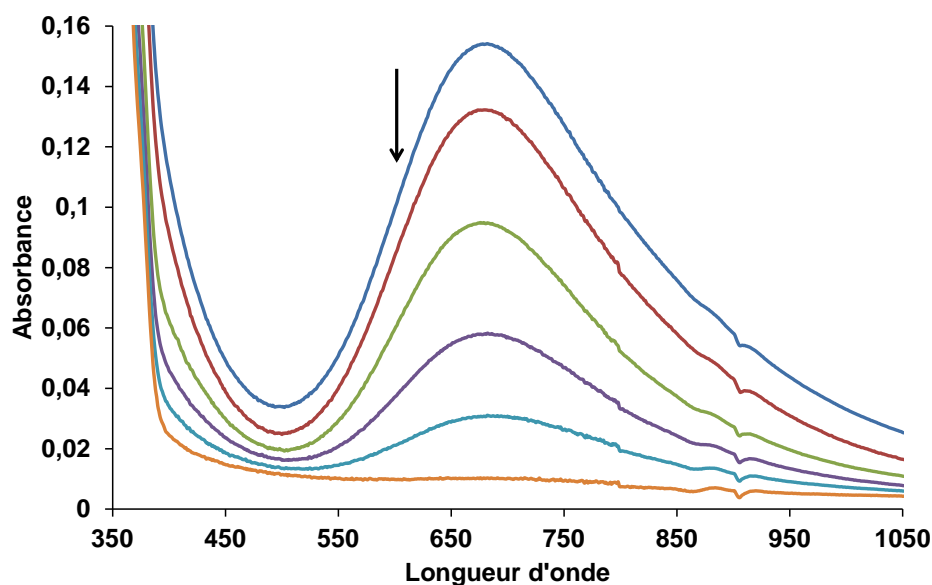


Figure 28 : Evolution du spectre d'absorption UV-visible d'une solution de **10** dans le toluène (3 mL, 1,00 mM, solution dégazée par barbotage argon pendant 20 minutes, cellule scellée) sous irradiation à 365 nm. Spectres enregistrés à t = 0, 20, 40, 48, 50 et 52 minutes d'irradiation.

4.4.2. Suivi de la photoréduction par RMN

La preuve directe de la formation de l'espèce cationique, $[\text{Cu}(\text{tBuBz}_3\text{tren})]^+$ est obtenue par le suivi de la réduction par RMN ^1H dans le méthanol deutéré (Figure 29). Le spectre RMN ^1H de **11** est caractéristique d'un complexe paramagnétique ($S = 1/2$) avec des pics très larges observés pour les protons aromatiques, des anions kétoprofénates et du ligand tren (entre 7,30 et 8,80 ppm), ainsi que pour les protons du *tert*-butyle (1,49 ppm), même si ceux-ci sont assez loin de l'ion cuivre(II) (Figure 29). Ni les protons méthyléniques du ligand tren, ni les protons aliphatiques des kétoprofénates ne sont observés. Lors de l'irradiation du tube RMN, un changement rapide et spectaculaire du spectre RMN est observé. La disparition des pics larges de **11** est accompagnée de l'apparition de pics beaucoup plus fins caractéristiques des complexes diamagnétiques ($S = 0$) du cuivre(I), en accord avec la formation de $[\text{Cu}(\text{tBuBz}_3\text{tren})]^+$. La réaction est très « propre » (pas de formation d'imine) et elle est totale en environ 45 minutes. Les protons du ligand *t*BuBz₃tren peuvent être clairement identifiés : 7,28 et 7,06 ppm pour les protons aromatiques, 3,56 ppm pour Ph-CH₂-N-, 2,78 ppm pour -N-CH₂CH₂-N- et 1,27 ppm pour -C(CH₃)₃. La complexité des pics correspondant aux protons aromatiques du kétoprofène peut être attribuée à la coexistence, après réduction, de plusieurs types de kétoprofène, i.e. un kétoprofénate en interaction avec le cuivre(I), et un kétoprofène (forme acide) formé lors du processus de réduction. Ceci sera repris lors de l'étude mécanistique page 109, figure 34

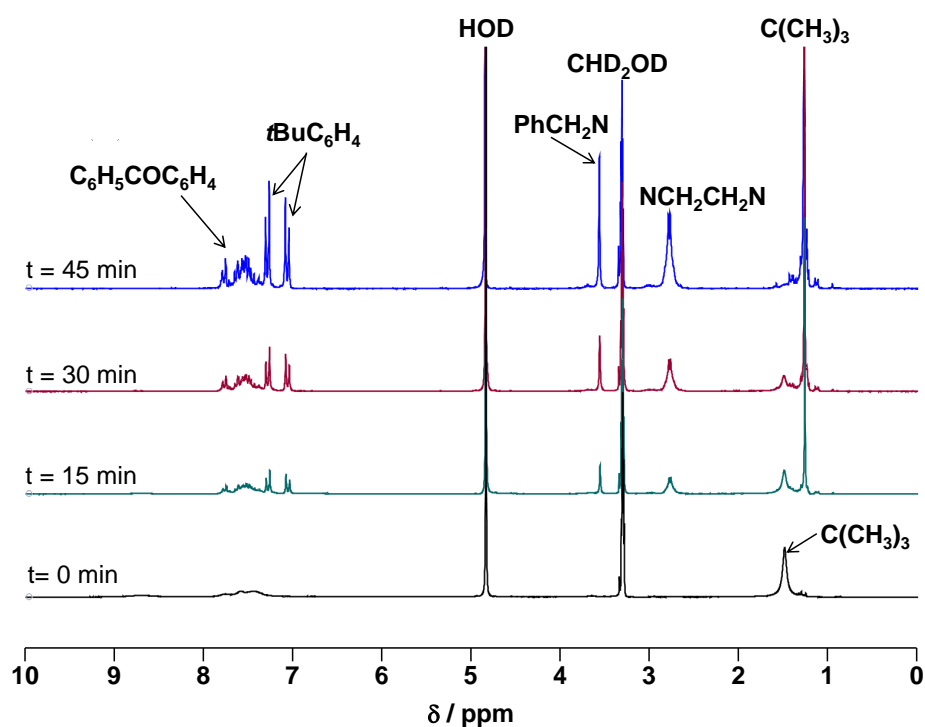


Figure 29 : Evolution du spectre RMN ^1H d'une solution de **11** dans CD_3OD (0,5 mL, 5 mM, solution dégazée par gel/dégel à la pompe à diffusion, tube scellé) sous irradiation à 365 nm.

La même étude a été effectuée dans le toluène deutéré. Comme dans le méthanol, les résonances du spectre de **11** sont très larges, seuls les protons aromatiques (7,60-8,76 ppm) et les protons du *tert*-butyle (1,42 ppm) sont observés (Figure 30). L'irradiation du tube RMN à 365 nm induit la disparition rapide des pics de **11** (environ 30 minutes), et des pics beaucoup plus fins apparaissent. Les résonances des protons du ligand *t*BuBz₃tren à 3,53, 2,38 et 1,22 ppm correspondent respectivement aux Ph-CH₂-N-, -N-CH₂CH₂-N- et aux groupes -C(CH₃)₃. Les pics des phényles du ligand sont sous les signaux correspondants au solvant. Comme précédemment, il y a plusieurs types de kétoprofène, après réduction. Un pic, faible, apparaît à 8,21 ppm, ce pic peut correspondre au CH d'une imine et serait en accord avec l'apparition de la bande à 410 nm en UV-visible évoquée précédemment (Figure 20).

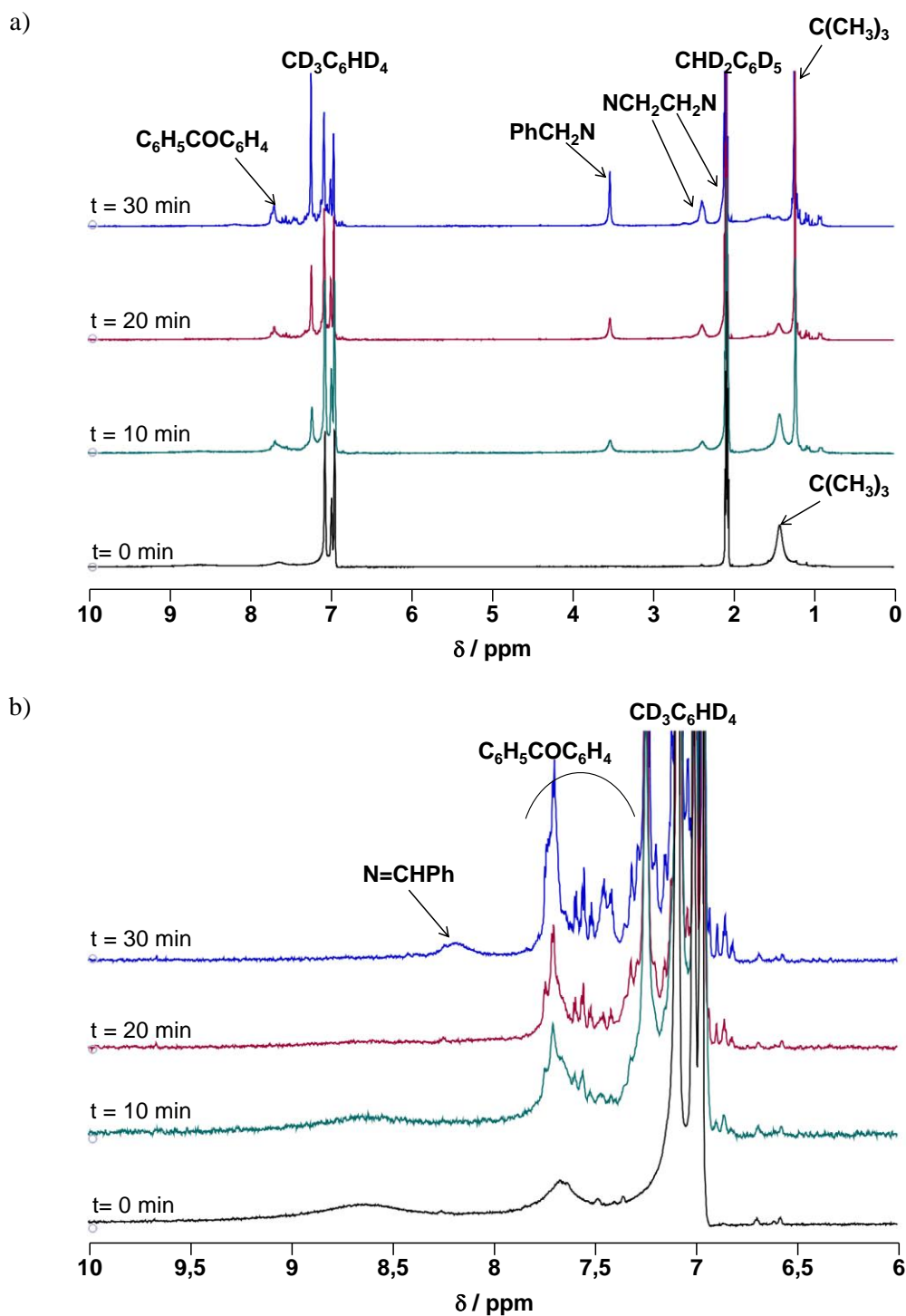


Figure 30 : Evolution du spectre RMN ^1H d'une solution de **11** dans $\text{CD}_3\text{C}_6\text{D}_5$ (0,5 mL, 5 mM, solution dégazée par gel/dégel/vide à la pompe à diffusion, tube scellé) sous irradiation à 365 nm, a) de 0 à 10 ppm et b) un zoom de 6 à 10 ppm.

4.4.3. Suivi de la photoréduction par RPE

Afin de confirmer ces premiers résultats, la photoréduction a été suivie par RPE. Elle est réalisée dans un tube RPE scellé contenant une solution dégazée de **11** (1 mM) dans le méthanol (250 μL). Comme le montre la figure ci-dessous (Figure 31), un spectre caractéristique d'un complexe de cuivre(II)

mononucléaire ($S = 1/2$) est observé pour le complexe **11** avant irradiation. Après 20 minutes d'irradiation, le signal a quasiment disparu en accord avec la réduction en cuivre(I) ($S = 0$).

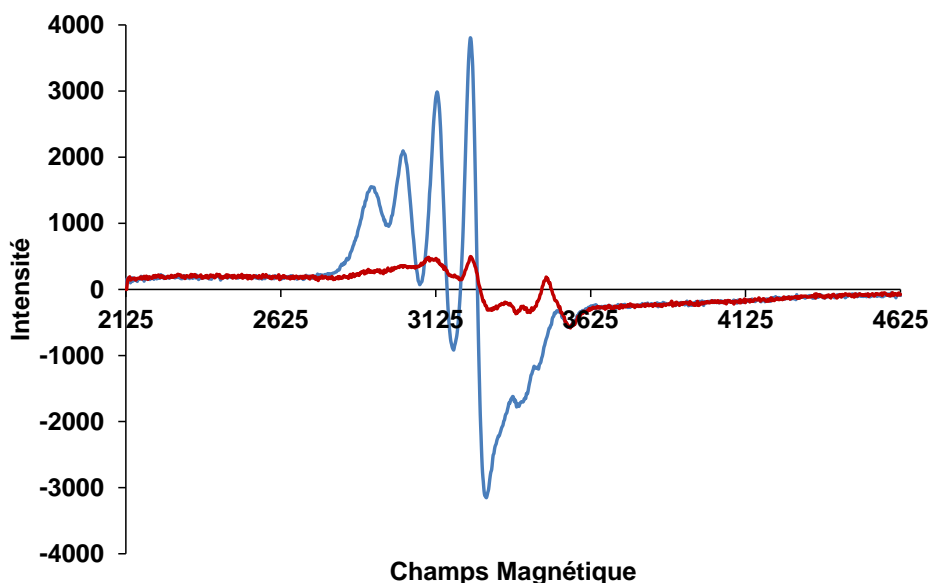


Figure 31 : Spectres RPE du complexe **11** (bande X, 100 K, 1 mM) dans le méthanol (solution dégazée par gel/dégel/vide à la pompe à diffusion, tube scellé) avant irradiation (bleu), et après 20 minutes d'irradiation (rouge).

4.5. Etude du mécanisme de photoréduction

4.5.1. Absorption transitoire

Pour essayer de comprendre le mécanisme de photoréduction, des études par absorption transitoire ont été effectuées en collaboration avec Nathan McClenaghan, Chargé de Recherche dans le groupe, et Luca Scarpantonio (post-doc). Lorsque le complexe **11** en solution dans MeOH dégazé par barbotage d'argon est irradié à 355 nm, une bande d'absorption transitoire est observée dans le visible à 530 nm (Figure 32). Cette bande est caractéristique de l'état triplet du kétoprofène.²¹ La formation de cet intermédiaire est une étape clé dans le mécanisme de photoréduction. Un spectre similaire est observé pour le kétoprofène seul (forme acide). Cependant, les cinétiques de décroissance observées pour ces états triplets sont très différentes (Figure 32).

La cinétique de désexcitation du kétoprofène seul est relativement lente ($t = 370$ ns). Cette décroissance, dans le méthanol (bon donneur d'atome d'hydrogène), est similaire à celle déjà décrite dans la littérature.^{21b} Pour le complexe **11** la décroissance de la bande d'absorption est beaucoup plus rapide ($t = 9,4$ ns). Ces résultats sont équivalents à ceux décrits par Chow, Buono-Core et collaborateurs pour la photoréduction des complexes $[\text{Ni}(\text{acac})_2]$, $[\text{Cu}(\text{acac})_2]$ ou $[\text{Cu}(\text{Bp})_2]$ en présence de benzophénone.¹³⁻¹⁵ La décroissance de l'état triplet du kétoprofène dans le complexe **11**, est donc beaucoup plus rapide ($k = 1,0 \times 10^8 \text{ s}^{-1}$) que celle du

²¹ (a) Carmichael, I.; Hug, G. L. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, 1, 3533. (b) Cosa, G.; J. Martinez, L.; C. Scaiano, J. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **1999**, 1, 3533.

kétoprofène seul ($k = 2,7 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$). Cela montre que le cuivre(II) est impliqué dans la désactivation de l'état triplet des anions kétoprofénates du complexe **11**.

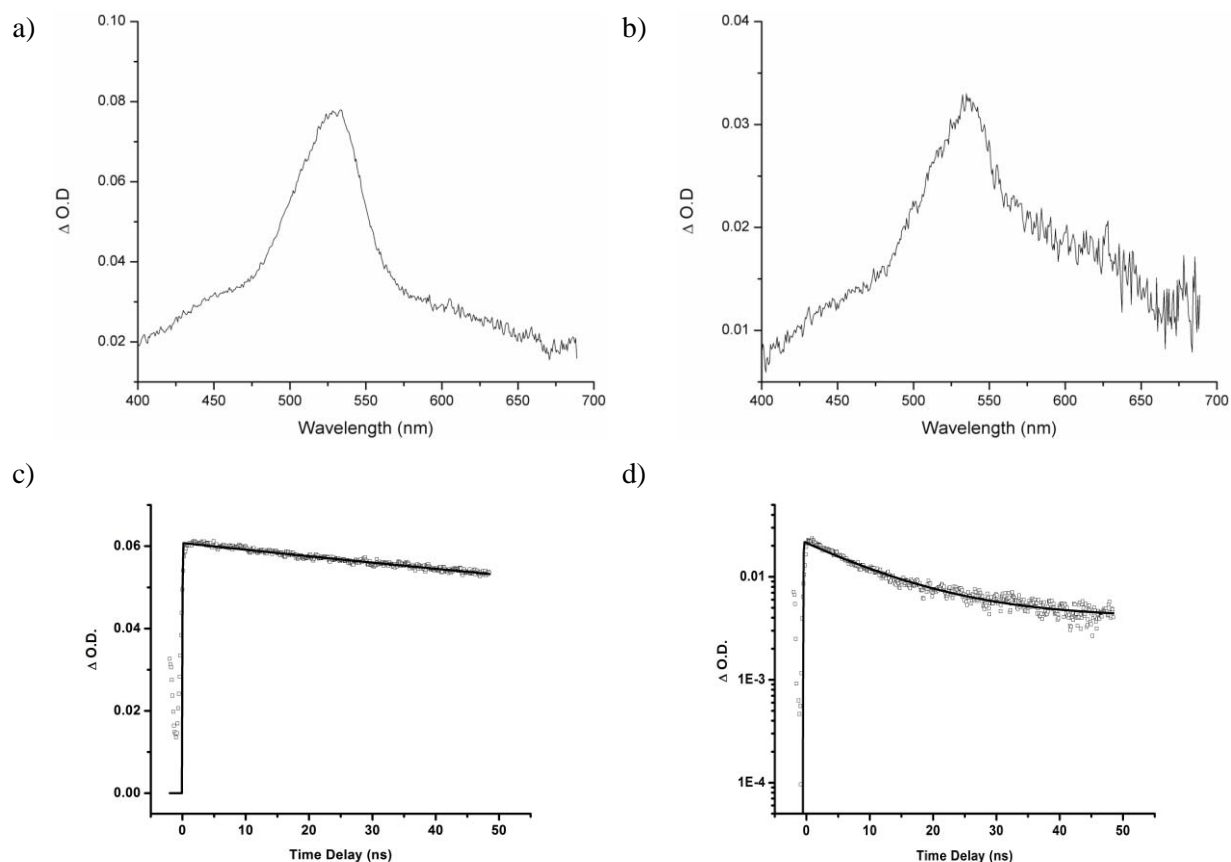


Figure 32 : Spectres d'absorption transitoire dans une solution de méthanol (3 mL) dégazée (gel/dégel/vide à la pompe à diffusion, cellule scellée, $\lambda_{ex} = 355 \text{ nm}$, temps de retard = 3 ns) avec: a) le kétoprofène (25,3 mM), b) le complexe **11** (1,85 mM). Cinétiques de décroissance du signal d'absorption transitoire pour : c) le kétoprofène, d) le complexe **11**.

4.5.2. Voltammétrie cyclique

Nous avons souhaité évaluer si le transfert d'électron photoinduit du cuivre(II) vers le kétoprofénate à l'état triplet (voir mécanisme proposé Page 109, Figure 34) était thermodynamiquement favorable, et pouvait donc être une force motrice pour le processus de photoréduction. La réduction monoélectronique du kétoprofène a précédemment été mesurée à un potentiel de -1,36 V (vs/ECS, ECS = électrode au calomel saturée)²², alors que l'énergie de l'état triplet de la benzophénone est de 3,0 eV.²³ Des études de voltammétrie cyclique ont été réalisées afin de déterminer les potentiels d'oxydoréduction des couples $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{II}}$ et

²² Rehm, D.; Weller, A. *Isr. J. Chem.* **1970**, *8*, 259.

²³ (a) Popova, T. N.; Aksenova, N. V. *J. Coord. Chem.* **2003**, *29*, 743. (b) Amankwa, L.; Chatten, L. G. *Analyst*, **1984**, *109*, 57. (c) Margerum, D. W.; Wong, L. F.; Bossu, F. P.; Chellappa, K. L.; Czarnecki, J. J.; Kirksey Jr, S. T.; Neubecker, T. A. in *Bioinorganic ChemistryII*, Advances in Chemistry Series, ACS, **1977**, *162*, 281.

$\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{III}}$, Comme le montre les voltamogrammes de la figure ci-dessous (Figure 33), une vague réversible correspondant au couple $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{II}}$ est observée à -0,34 V, alors qu'une vague non-réversible attribuée à l'oxydation de Cu^{II} en Cu^{III} est observée à +1,29 V. Cela permet d'évaluer le ΔG^0 pour le transfert d'électron du cuivre(II) vers l'état triplet du kétoprofène à environ -0,35 eV. Ce processus est donc thermodynamiquement favorable.

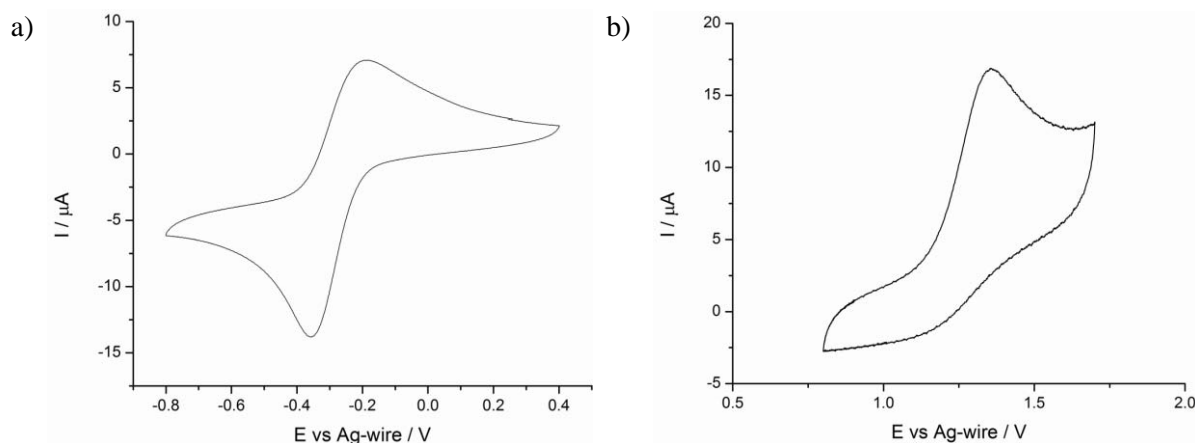


Figure 33 : Voltamogramme cyclique de **11** dans l'acétonitrile montrant le couple $\text{Cu}^{\text{I}}/\text{Cu}^{\text{II}}$ (a) et $\text{Cu}^{\text{II}}/\text{Cu}^{\text{III}}$ couple (b). Vitesse de balayage = 100 mV/s.

4.5.3. Proposition de mécanisme

A partir de ces résultats, et de ceux de la littérature, les mécanismes présentés ci-dessous (Figure 34) peuvent être proposés.

Le kétoprofène, sous irradiation passe à l'état triplet (Intermédiaire A). Comme montré par Buono-Core un transfert de charge du cuivre(II) vers la benzophénone à l'état triplet est possible,¹³ pour donner le radical anion sur le kétoprofène et le cuivre au degré d'oxydation III (Intermédiaire B). A partir de l'intermédiaire B, quatre voies réactionnelles sont possibles pour conduire à des espèces cuivre(I), c'est-à-dire les espèces F ou J.

Les voies 1,2 et 3 se terminent par un transfert d'électron provenant du solvant.

Les voies 1 et 3 impliquent un arrachement de H^{\bullet} du solvant, soit directement du ket^* (Intermédiaire A) ou via un radical généré en position benzylique (Intermédiaire D) par un intermédiaire cuivre(III) (Intermédiaire B).

La voie 2 est une oxydation directe monoélectronique du solvant par l'intermédiaire cuivre(III) (Intermédiaire B) conduisant à l'intermédiaire E. Cette voie nous semble la plus plausible, notamment du fait des résultats obtenus dans le diphenyle éther, un solvant qui n'est pas donneur d'atome d'hydrogène mais le meilleur donneur d'électrons.

La voie 3 est le mécanisme proposé par Buono-Core.¹³⁻¹⁵ Elle ne peut pas être exclue pour le moment, en particulier lorsque les réactions sont réalisées dans des solvants bons donneurs d'atomes d'hydrogène comme les alcools. Des études RPE en utilisant des piègeurs de radicaux devront être réalisées pour essayer

d'identifier les intermédiaires radicalaires. La détermination d'effets isotopiques (k_H/k_D) pourrait également montrer si l'arrachement d'un H^\bullet est une étape limitante de photoréduction.

Enfin la voie 4, dans laquelle les électrons proviennent non pas du solvant mais de l'oxydation du ligand exclusivement, ne nous paraît pas plausible puisque les imines ne sont pas formés lorsque les réductions sont effectuées en absence stricte d'oxygène.

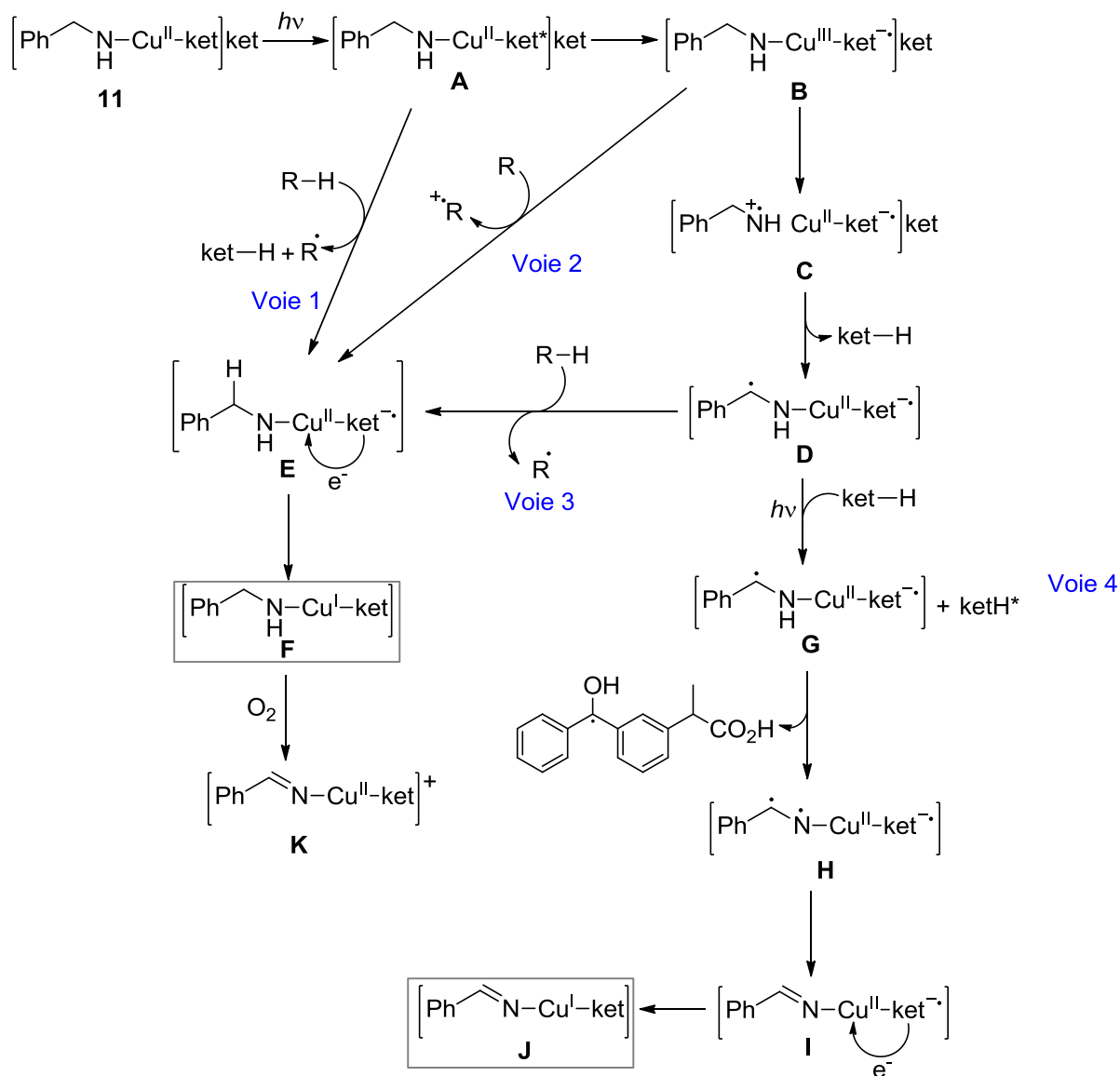


Figure 34 : Proposition de schéma réactionnel du mécanisme de photoréduction avec le complexe **11**. R correspond au solvant et pour simplifier, seule une partie du complexe **11** est représentée.

La formation d'espèce cuivre(0) peut provenir de la réduction du cuivre(I) par le radical ket^\bullet . Mais le potentiel d'oxydo-réduction $\text{Cu}^0/\text{Cu}^{\text{I}}$ doit être très bas, une autre possibilité est la dismutation du cuivre(I) (Figure 35).



Figure 35 : dismutation du cuivre(I)

4.6. Application pour la CuAAC

4.6.1. Réactions dans le méthanol et l'eau

Le comportement latent et la réactivité du complexe **11** pour la CuAAC ont été étudiés pour la réaction entre l'azoture β -D-galactopyranosyl **15** et l'alcool propargylique, tous deux solubles dans le méthanol et l'eau. La figure ci-dessous (Figure 36) montre les cinétiques de cette réaction effectuées à température ambiante dans CD₃OD sous atmosphère inerte (Ar) avec 0,5 mol% de **11** (réactions suivies par spectroscopie RMN ¹H). Il est important de noter que dans les conditions ambiantes **11** ne présente aucune activité (Figure 36, rond violet). L'irradiation (15 minutes) du tube RMN à 365 nm avec une lampe CCM, permet de faire démarrer la réaction en générant l'espèce catalytique au cuivre(I) (Figure 36, losange bleu). Le catalyseur de cuivre(I) produit est très réactif, le triazole **28** étant formé quantitativement en environ 3 heures.

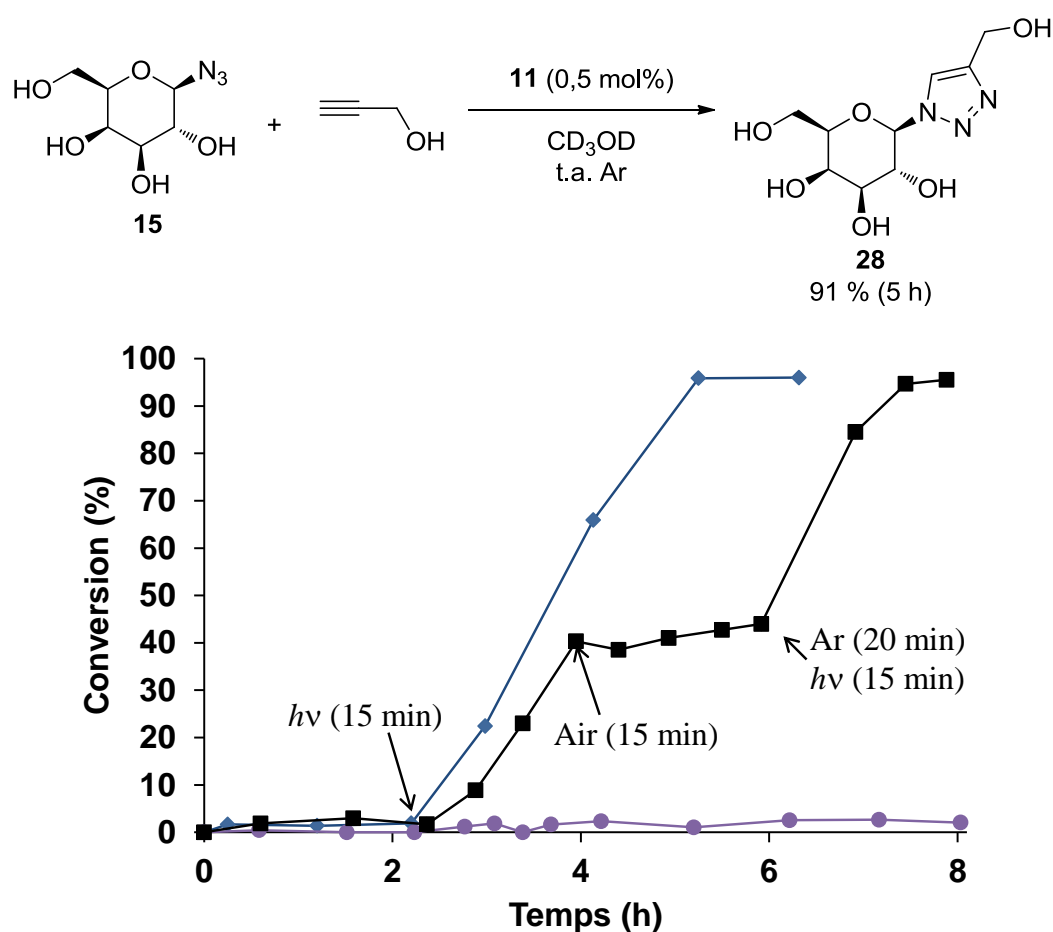


Figure 36 : Suivi RMN ¹H de réactions entre l'azoture β -D-galactopyranosyl **15** et l'alcool propargylique (0,33 M chacun, CD₃OD) catalysées par **11** (0,5 mol%) sous l'influence de stimulus externes.

Une fois démarrée, la réaction peut être complètement arrêtée à tout moment par simple barbotage d'air dans le mélange réactionnel (Figure 36, carré noir). Comme montré précédemment, l'espèce cuivre(I) est oxydée très rapidement en une espèce cuivre(II) catalytiquement inactive. Néanmoins, il est possible de redémarrer la réaction en faisant barboter de l'argon dans le mélange réactionnel, suivi de 15 minutes d'irradiation. L'activité catalytique est restaurée, la vitesse de la réaction étant similaire à celle observée avant

l'arrêt (Figure 36). Sur une autre expérience réalisée dans des conditions similaires, la réaction a pu être arrêtée et redémarrée deux fois.

Pour comparaison, des conversions de 10-25% ont été déterminées par RMN ^1H après 3 heures de réaction avec les catalyseurs (0,5 mol%) suivants: CuSO_4 /sodium ascorbate (5 équivalents),²⁴ $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3]\text{Br}$,²⁵ et CuOAc (Figure 37).²⁶ Les solvants utilisés sont ceux qui ont fourni la meilleure activité, i.e. D_2O pour CuSO_4 et $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3]\text{Br}$, et CD_3OD pour CuOAc . Le catalyseur photogénéré à partir du complexe **11** est donc nettement plus efficace que ces catalyseurs.

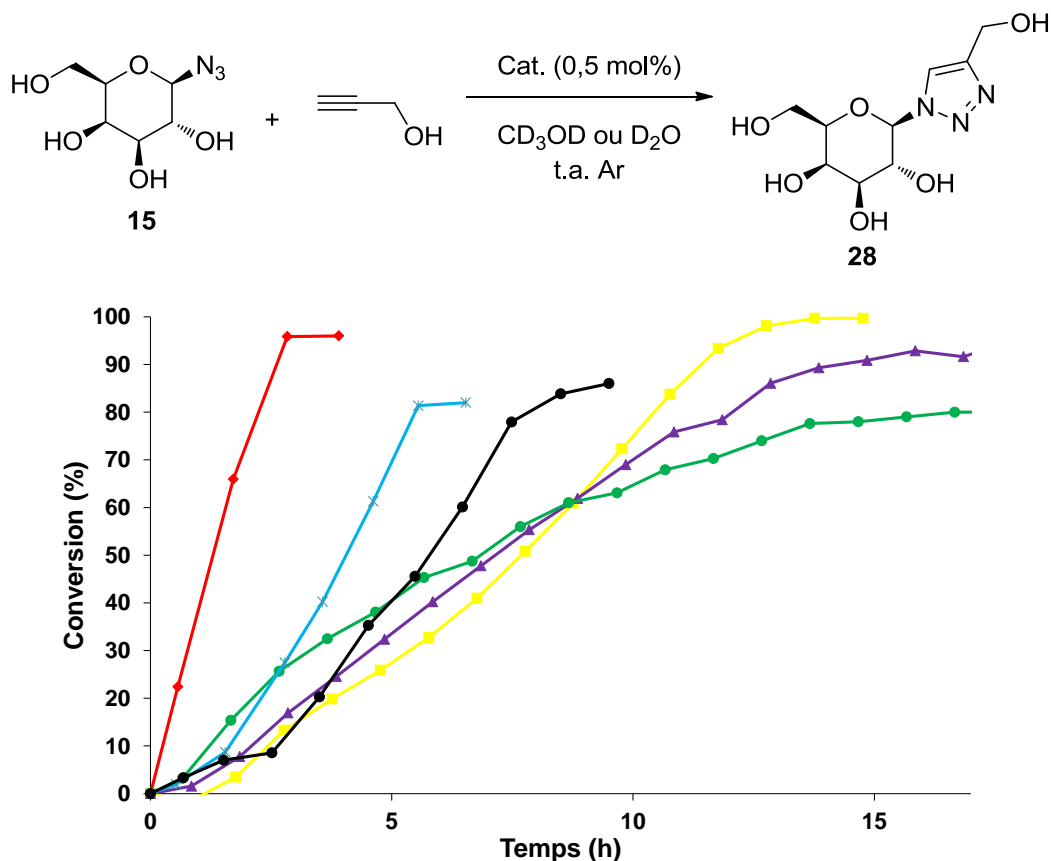


Figure 37 : Cinétiques de réaction pour la préparation du triazole **28** avec différents catalyseurs : **11** dans MeOD avec irradiation 15 minutes (losanges rouges), CuOAc (triangles violets), $\text{Cu}(\text{SO}_4)/5$ équivalents de NaAsc (ronds verts), $[\text{Cu}(\text{PPh}_3)_3]\text{Br}$ (carrés oranges) dans D_2O , et **11** et 10 équivalents de RAME- β -CD dans D_2O sous irradiation continue (croix bleues) et dans $\text{D}_2\text{O}/\text{CD}_3\text{OD}$ (10 %) (rond noir).

Il était bien sûr intéressant de tester l'activité du complexe supramoléculaire **11**-5RAME- β -CD dans l'eau. Néanmoins, la photoréduction de ce complexe dans l'eau est beaucoup moins efficace que pour **11** seul dans MeOH. La réaction dans D_2O a donc été réalisée sous irradiation continue (Figure 37, courbe bleue), Dans ces conditions une conversion maximale de 80 % est obtenue en 5 heures. Bien que la

²⁴ Rostovtsev, V. V.; Grenn, L. G.; Fokin, V. V.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2596.

²⁵ Lal, S.; Diez-Gonzalez, S. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 2367.

²⁶ Shao, C.; Cheng, G.; Su, D.; Xu, J.; Wang, X.; Hu, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1587.

cinétique de réaction soit satisfaisante, la conversion maximale est significativement plus faible que celle obtenue dans le méthanol (> 95 %). Cela peut être attribué à une photodégradation plus importante du catalyseur dans les conditions d'irradiation continue. Quand 10 % de CD₃OD est ajouté au milieu réactionnel (Figure 37, courbe noire), sous irradiation continue, la conversion maximale est légèrement augmentée (85 %).

Divers alcynes avec des substituants aromatiques, aliphatiques, attracteurs d'électrons ou encombrants, ont été testés sur cette réaction click. Les réactions ont été réalisées dans un ballon (2 mL) à partir de 0,33 mmol de chaque réactif dans 1 mL de méthanol et contenant 0,5 mol% de **11**. Pour l'éthyle propiolate une charge catalytique de 1 mol% a été utilisée. Les solutions sont dégazées par barbotage d'argon (20 minutes) avant d'être irradiées (30 minutes). Les réactions ont été arrêtées aux temps indiqués dans la figure ci-dessous (Figure 38, conversion > 95 % déterminée par suivi RMN ¹H). Les triazoles **28-35** ont été isolés purs avec des rendements de 76-91% par précipitation après addition d'éther diéthylique ou de toluène. En utilisant 0,05 mol% de catalyseur, la conversion mesurée pour le triazole **28** après 24 heures n'est que de 20 %.

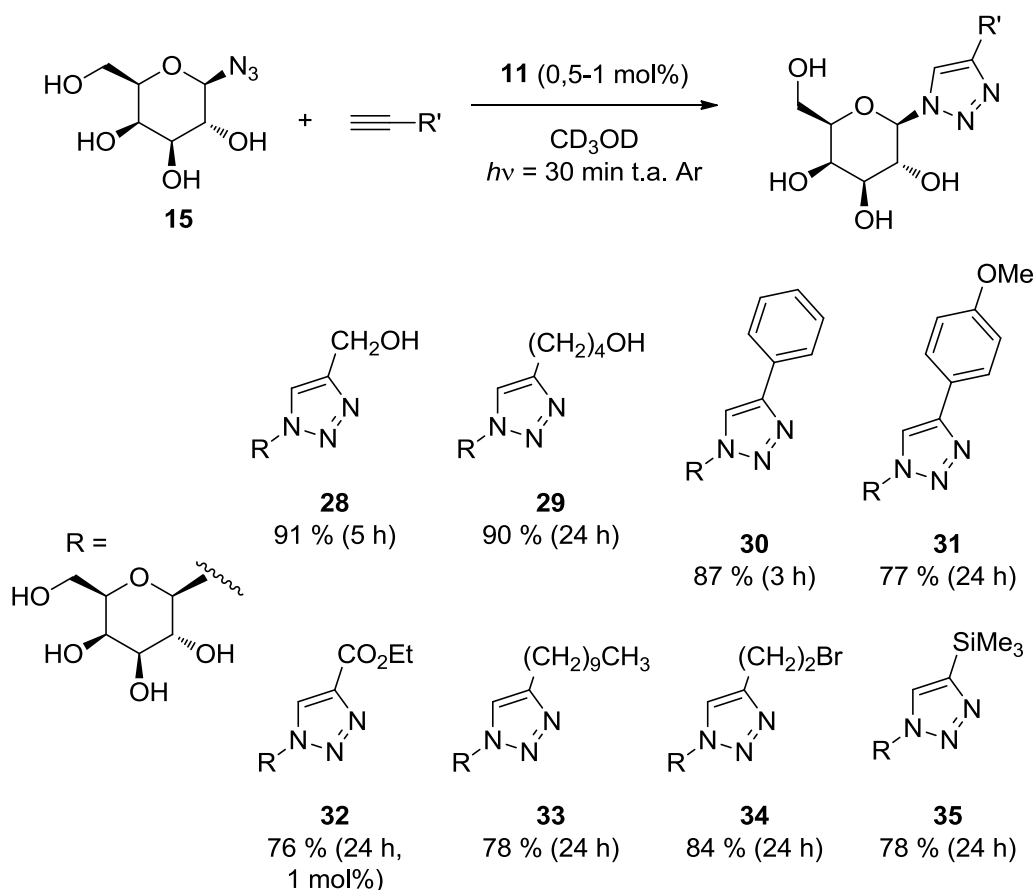
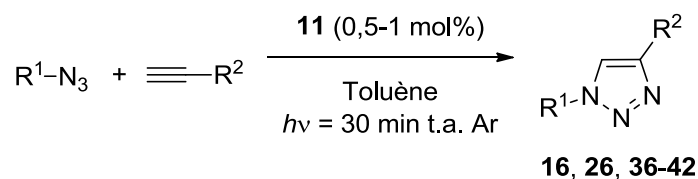


Figure 38 : Structures et rendements des triazoles synthétisés avec le complexe **11**.

4.6.2. Réactions dans le toluène

Comme le montre les résultats du tableau ci-dessous (Tableau 2), la CuAAC peut être réalisée de manière efficace dans le toluène, les produits étant isolés par simple précipitation à froid. Cependant, pour des raisons de solubilité dans le toluène, nous avons utilisé l'azoture protégé 2,3,4,6-tetra-O-acétyl- β -D-galactopyrannosyl **14**.

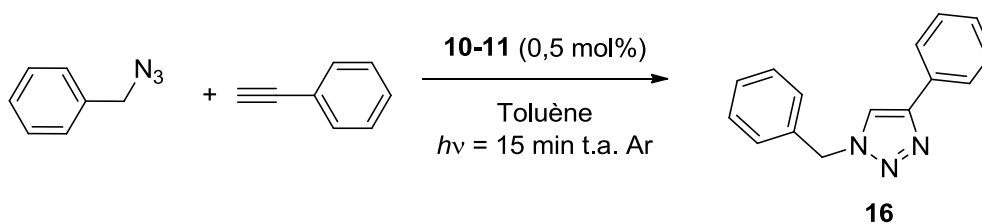
Tableau 2: Résultats de CuAAC réalisées dans le toluène avec le précatalyseur **11**.



| Entrée | R ¹ | R ² | 11 (mol%) | Rendement (%) ^a |
|--------|---|---|------------------|----------------------------|
| 1 | Bn | Ph | 0,5 | 89 |
| 2 | <i>p</i> -BrC ₆ H ₄ O(CH ₂) ₂ O(CH ₂) ₂ | Ph | 0,5 | 83 |
| 3 | 2,3,4,6-tetra-O-acétyl- β -D-galactopyrannosyl | Ph | 0,5 | 81 |
| 4 | 2,3,4,6-tetra-O-acétyl- β -D-galactopyrannosyl | CH ₂ OH | 0,5 | 89 |
| 5 | 2,3,4,6-tetra-O-acétyl- β -D-galactopyrannosyl | SiMe ₃ | 0,5 | 76 |
| 6 | 2,3,4,6-tetra-O-acétyl- β -D-galactopyrannosyl | CO ₂ Et | 0,5 | 77 |
| 7 | 2,3,4,6-tetra-O-acétyl- β -D-galactopyrannosyl | (CH ₂) ₉ CH ₃ | 0,5 | 82 |
| 8 | 2,3,4,6-tetra-O-acétyl- β -D-galactopyrannosyl | (CH ₂) ₂ Br | 1 | 96 |
| 9 | <i>m</i> -MeBn | Ph | 0,5 | 79 |

^a Rendements isolés après filtration.

Enfin, des expériences de recyclage des précatalyseurs **10** et **11** (0,5 mol%) ont été effectuées pour la réaction entre l'azoture de benzyle et le phénylacétylène (Tableau 3). A chaque fin de réaction le milieu réactionnel est placé à -18 °C pendant 2 heures, puis filtré. Le filtrat est récupéré, les substrats sont ajoutés, un barbotage d'argon de 20 minutes est à nouveau effectué et le milieu est irradié à nouveau à 365 nm pendant 15 minutes. Le milieu réactionnel peut être recyclé avec une légère perte d'activité, un rendement de 71 % étant obtenu après le troisième recyclage. Lorsque les tests de recyclage sont effectués dans les mêmes conditions avec le précatalyseur **10** l'efficacité de la réaction et du recyclage sont nettement moins bons que pour **11**. Ceci montre l'intérêt du ligand tren pour cette catalyse.

Tableau 3 : Résultat de recyclages de CuAAC avec les pré-catalyseurs **10** et **11**.

| Entrée | Cat. | Recyclage | Rendement (%) ^a |
|--------|-----------|-----------|----------------------------|
| 1 | 11 | 0 | 89 |
| 2 | 11 | 1 | 81 |
| 3 | 11 | 2 | 78 |
| 4 | 11 | 3 | 71 |
| 5 | 10 | 0 | 68 |
| 6 | 10 | 1 | 50 |
| 7 | 10 | 2 | 0 |

^a Rendements isolés après filtration.

4.7. Conclusion

En exploitant le contre-anion kétoprofénate dérivé de la benzophénone, il est possible de photoréduire le complexe de cuivre(II) **11** de manière efficace pour générer, à la demande, un catalyseur de cuivre(I) très réactif pour la chimie click. Nous avons démontré en utilisant les spectroscopies UV-visible, RMN et RPE, que la photoréduction est très efficace dans les alcools, le toluène, le diphenyle éther et le THF. Il est possible de solubiliser le complexe **11** dans l'eau, en présence de cyclodextrine. Néanmoins la photoréduction est très peu efficace dans l'eau ce qui conduit à de moins bons résultats en catalyse. Par contre dans le méthanol ou le toluène, le complexe **11** a montré une très bonne activité catalytique pour la CuAAC sur différents substrats.

Conclusion générale

Nous avons développé des précatalyseurs de cuivre(II) actifs pour la CuAAC sans réducteur sacrificiel externe. L'avantage majeur de ces composés est leur stabilité à l'air, ils sont donc facilement manipulables. Les catalyseurs $[\text{Cu}(\text{tBuBz}_3\text{tren})]\text{X}_2$ peuvent être solubilisés dans la plupart des solvants organiques ainsi que dans l'eau en formant un complexe supramoléculaire avec 3 ou 5 cyclodextrines. Puis, le premier catalyseur photoactivable par transfert d'électron photoinduit a été développé. L'espèce générée est très réactive particulièrement dans les alcools et le toluène. L'utilisation d'un système catalytique qui peut être activé par irradiation et désactivé par simple introduction d'air dans le milieu réactionnel, est très intéressante en particulier pour des réactions très exothermiques comme la cycloaddition de Huisgen. De plus, le fait de pouvoir contrôler finement l'apparition de l'espèce catalytique active en jouant sur la durée d'irradiation est une fonctionnalité supplémentaire intéressante pour de telles applications. Néanmoins, quelques points demanderaient des recherches complémentaires:

- La photoréduction n'est pas efficace dans l'eau. Cependant les résultats préliminaires montrent que l'ajout d'un bon donneur d'hydrogène, comme le méthanol, améliore la réactivité. L'ajout d'un meilleur donneur d'atome hydrogène ou d'électron pourrait apporter un effet bénéfique.
- D'autres photosensibilisateurs pourraient être testés afin d'améliorer le processus de photoréduction et d'augmenter la stabilité de l'espèce active. De plus, greffer le photosensibilisateur sur l'amine est une approche qui n'a pas été explorée.
- Les études préliminaires du mécanisme de photoréduction semblent confirmer un transfert de charge du cuivre(II) vers l'état triplet du kétoprofénate, pour générer l'espèce cuivre(III). Des radicaux sur l'amine pourraient participer au processus de photoréduction via une étape d'arrachement d'atome d'hydrogène au solvant. Néanmoins, le résultat obtenu dans le diphenyle éther suggère une oxydation monoélectronique du solvant par le cuivre(III). Des études RPE, en piégeant les intermédiaires radicalaires, permettraient d'éclairer ce processus.
- Il serait aussi intéressant d'étudier l'effet isotopique sur la vitesse de photoréduction. En effet, un deutérium est plus difficile à arracher qu'un hydrogène, des expériences dans ces deux solvants permettraient de voir si l'arrachement de l'hydrogène est une étape limitante.
- Il serait intéressant de tester l'activité de ce précatalyseur sur d'autres réactions catalysées par le cuivre(I),¹ mais aussi étendre ce processus à d'autres réactions catalysées par des métaux de transition à basse valence (Pd, Rh...)²
- Les résultats préliminaires ont montré qu'il est possible de générer photochimiquement des nanoparticules de cuivre(0). Dans le toluène, il semble plus facile de contrôler le processus et d'obtenir des nanoparticules dispersées dans le solvant. Il pourrait donc être intéressant de les tester en catalyse.³

¹ (a) Monnier, F.; Taillefer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954. (b) Rao, H.; Fu, H. *Synlett* **2011**, 745. (c) Ley, S. V.; Thomas, A. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5400.

² Jutand, A. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2300.

³ Ranu, B. C.; Dey, R.; Chatterjee, T.; Ahammed, S. *ChemSusChem* **2012**, *5*, 22.

Finalement, ce processus original d'activation par transfert d'électron photoinduit ouvre de nouvelles perspectives. Ce système pourrait aussi être utilisé pour initier photochimiquement des mouvements dans les machines moléculaires tels que les rotaxanes ou les caténanes.⁴ La modification de surface par « photopatterning » est une application qui est actuellement testée au laboratoire.

⁴ (a) Luening, U. *Angew. Chem, Int. Ed.* **2012**, *51*, 8163. (b) Durot, S.; Reviriego, F.; Sauvage, J.-P. *Dalton trans.* **2010**, *39*, 10557.

Chapitre 5: Partie expérimentale

Chapitre 5 : partie expérimentale

| | | |
|------------|---|-----|
| 5.1. | Techniques générales | 121 |
| 5.1.1. | Solvants et réactifs | 121 |
| 5.1.2. | Dégazage des solutions | 121 |
| 5.1.3. | Résonance magnétique nucléaire (RMN) | 121 |
| 5.1.4. | Microanalyses | 121 |
| 5.1.5. | Spectrométrie de masse | 122 |
| 5.1.6. | Chromatographie | 122 |
| 5.1.6.1. | Chromatographie en phase gazeuse (CPG) | 122 |
| 5.1.6.2. | Chromatographie sur couche mince (CCM) et sur colonne | 122 |
| 5.1.7. | Voltammétrie cyclique | 123 |
| 5.1.8. | Spectroscopie d'absorption UV-visible | 123 |
| 5.1.9. | Absorption transitoire | 123 |
| 5.1.10. | Résonance paramagnétique électronique (RPE) | 123 |
| 5.1.11. | Spectroscopie infra rouge (IR) | 124 |
| 5.2. | Synthèse | 124 |
| 5.2.1. | Synthèse des ligands | 124 |
| 5.2.2. | Synthèse des complexes | 125 |
| 5.2.3. | Synthèse des azotures | 128 |
| 5.2.4. | Synthèse des triazoles | 130 |
| 5.2.4.1. | Synthèse générale des triazoles avec les complexes 3-6 | 130 |
| 5.2.4.2. | Synthèse générale des triazoles avec les complexes 7-9 | 130 |
| 5.2.4.3. | Synthèse des triazoles avec le complexe 11 | 131 |
| 5.2.4.3.1. | Réaction suivie par RMN ¹ H dans le méthanol | 131 |
| 5.2.4.3.2. | Réaction suivie par RMN ¹ H dans l'eau | 131 |
| 5.2.4.3.3. | Préparation des triazoles dans le méthanol | 131 |
| 5.2.4.3.4. | Préparation des triazoles dans le toluène | 132 |
| 5.2.4.4. | Caractérisation des triazoles | 132 |

5.1. *Techniques générales*

5.1.1. *Solvants et réactifs*

Tous les réactifs sont des produits commerciaux, ils sont utilisés sans aucune purification préalable sauf les alcynes qui sont distillés avant emploi. Les solvants sont distillés selon les techniques usuelles, le tétrahydrofurane est distillé sur sodium et benzophénone, le toluène est distillé sur sodium, l'acétonitrile et le dichlorométhane sont distillés sur hydrure de calcium. Le diméthylformamide anhydre et le méthanol anhydre proviennent de la société Sigma-Aldrich, le dioxane anhydre provient de la société Acros, ils sont stockés sur tamis moléculaire. Tous les autres solvants commerciaux ont été utilisés sans autre purification.

5.1.2. *Dégazage des solutions*

Le dégazage des solutions a été effectué sous atmosphère inerte en utilisant les techniques de Schlenk classiques, ou il a été effectué grâce à une pompe à diffusion permettant d'atteindre une pression réduite de 10^{-6} Torr. La solution à dégazer est placée dans une cellule en quartz, gelée dans l'azote liquide et mise sous vide jusqu'à stabilisation de la pression. Le système est ensuite isolé de la pompe à diffusion, réchauffé, gelé de nouveau et remis sous vide. Ces opérations sont répétées trois fois puis le système sous pression réduite est scellé au chalumeau. Pour les études de photoréduction suivie par RMN les solutions ont été dégazées par la même méthode puis les tubes scellés au chalumeau.

5.1.3. *Résonance magnétique nucléaire (RMN)*

Les analyses RMN ont été effectuées sur les spectromètres Bruker AvanceIII-600 (^1H : 600 MHz, ^{13}C : 150 MHz), Bruker AvanceII-400 (^1H : 400MHz, ^{13}C : 101 MHz), Bruker AvanceII-300 (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75 MHz) et Bruker AvanceIII-200 (^1H : 200 MHz, ^{13}C : 50 MHz). Le solvant utilisé est précisé pour chaque composé et les déplacements chimiques (δ) sont exprimés par rapport au tétraméthylsilane (TMS) en utilisant comme référence interne les signaux résiduels des solvants deutérés. Les constantes de couplages (J) sont exprimés en hertz (Hz) et les abréviations utilisées pour définir les différents types de résonances sont: s = singulet, d = doublet, t = triplet, q = quadruplet, m =multiplet, qu = quintuplet et dd = doublet dédoublé.

5.1.4. *Microanalyses*

Les microanalyses ont été effectuées par le Centre d'Etude Structurale et d'Analyse des Molécules Organiques (CESAMO) à l'université de Bordeaux I, sur un Thermo Fisher Scientific Flash 2000, ou par le Service Centrale d'Analyse Élémentaire du CNRS, à Vernaison.

5.1.5. Spectrométrie de masse

Les spectres de masse ont été réalisés par le Centre d'Etude Structurale et d'Analyse des Molécules Organiques (CESAMO) à l'université de Bordeaux I, sur un spectromètre de QStar masse Elite (Applied Biosystems), pour les spectres ESI. Les spectres de MALDI ont été effectués sur un spectromètre de masse Voyager (Applied Biosystems).

5.1.6. Chromatographie

5.1.6.1. Chromatographie en phase gazeuse (CPG)

Un appareil VARIAN 3800 a été utilisé afin de suivre l'avancement des réactions. Le détecteur est à ionisation de flamme. La colonne capillaire utilisée est une colonne de type DB-5 de 30 m de longueur, 0,25 µm de diamètre et dont l'épaisseur du film de la phase stationnaire est de 0,1 µm. Le gaz vecteur utilisé est l'azote dont la pression en tête de colonne est de 15 psi, la température de l'injecteur est de 250 °C et celle du détecteur de 280 °C. L'injecteur est en mode split avec une fuite de 70. Un gradient de température de 8 °C/min de 50 °C à 130 °C, puis de 12 °C/min jusqu'à 300 °C est utilisé.

Un appareil Trace GC 2000 a été utilisé afin de détecter les traces de produits secondaires. Le détecteur est à impact électronique. La colonne utilisée est une colonne de type RTX5 MS de 15 m de longueur, 0,25 µm de diamètre et dont l'épaisseur du film de la phase stationnaire est de 0,25 µm. Le gaz vecteur utilisé est de l'hélium avec une pression constante de 6 psi, la température de l'injecteur est de 230 °C et celle du détecteur de 200 °C. L'injecteur est en mode split avec une fuite de 30. Un gradient de température de 5 °C/min de 50 °C à 200 °C, puis à 15 °C/min jusqu'à 320 °C est utilisé.

Les dosages ont été effectués par la méthode de l'étalon interne dont le temps de rétention est proche de celui des produits. Différents mélanges de produits et d'étalon interne sont réalisés dans des proportions connues. Les chromatogrammes de chaque mélange permettent de calculer les coefficients de réponse de chaque composé à doser par rapport à l'étalon interne. Ainsi, l'addition d'une quantité connue d'étalon dans le mélange réactionnel permet de déterminer les quantités de chaque composant.

5.1.6.2. Chromatographie sur couche mince (CCM) et sur colonne

Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur plaque de silice Merck 60 F₂₅₄. Les taches sont révélées en UV à 254 nm et 365 nm, ou avec une solution de *p*-anisaldéhyde ou à l'iode. Les chromatographies sur colonnes sont réalisées sur gel de silice (silica gel de Fluka, granulométrie de 40 à 63 µm, 230-400 mesh). Les produits à purifier sont adsorbés sur silice (dépôt solide) ou dissouts dans l'éluant (dépôt liquide) puis déposés sur la silice.

5.1.7. Voltammétrie cyclique

Les voltamogrammes ont été réalisés en utilisant un appareil EGxG PRINCETON APPLIED RESEARCH Potentiostat/Galvanostat Model 273. L'électrode de travail est en argent, la contre-électrode en platine, l'électrode de référence est en platine. L'électrolyte support utilisé est l'hexafluorophosphate de tétrabutylammonium ($\text{NBu}_4^+\text{PF}_6^-$). La référence interne utilisée pour le calibrage des voltamogrammes est le ferrocène. Les solutions sont préalablement dégazées par un barbotage d'azote pendant 10 min. Quatre vitesses différentes de balayage sont utilisées, de 10 mV/s à 200 mV/s.

5.1.8. Spectroscopie d'absorption UV-visible

Les spectres d'absorption électronique ont été enregistrés sur des spectromètres à double faisceau Varian Cary 5000 ou Hitachi U3300. Des cuves en quartz ayant un trajet optique de 1 cm sont utilisées pour les mesures.

5.1.9. Absorption transitoire

Les cartes d'absorption transitoire ont été construites par la méthode suivante. Une fréquence triplée Nd:YAG d'un laser amplifié (30 ps, 30 mJ, 1024 nm, 20 Hz, modèle Ekspla PL 2143) a été utilisée pour pomper un générateur optique paramagnétique (PG modèle Ekspla 401) produisant des impulsions d'excitation dans la gamme de longueur d'onde 410-2300 nm. Le résidu du rayonnement laser fondamental est focalisé dans une cellule sous haute pression de xénon où une impulsion de lumière blanche est produite pour sonder l'échantillon. Tous les signaux lumineux sont analysés par un spectrographe (Princeton Instruments Acton Model SP2300) couplé à une caméra à balayage de fente (Hamamatsu C7700). L'accumulation des pulses est enregistrée et traitée par un logiciel HPDTA (Hamamatsu) pour produire des cartes en deux dimensions (longueurs d'onde vs retard) des intensités d'absorption transitoire entre 300 et 800 nm. Les erreurs de mesures sont typiquement inférieures à 10^{-3} OD.

5.1.10. Résonance paramagnétique électronique (RPE)

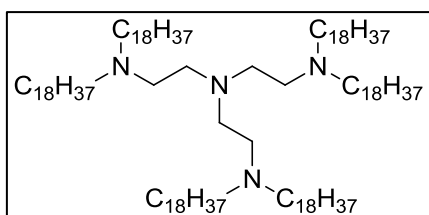
Les spectres de RPE bande X (9,45 GHz) ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker EMX, à 77 K, par Mathieu Duttine (Institut de Chimie de la Matière Condensée de l'université de Bordeaux). Les spectres ont été obtenus avec une puissance micro-ondes de 5 mW, le champ magnétique de modulation à une amplitude de 0,4 mT, le signal de modulation du champ magnétique est de 100 kHz avec une résolution spectrale 0024 MT/PT. Le signal est obtenu par double intégration avec le programme Bruker WinEPR.

5.1.11. Spectroscopie infra rouge (IR)

Les spectres IR sont réalisés à température ambiante à l'aide d'un spectromètre FTIR Perkin Elmer Spectrum 100 équipé d'un système ATR Pike Miracle™ à simple réflexion. Chaque spectre est le résultat d'une moyenne de 20 enregistrements effectués entre 4000 et 650 cm^{-1} avec une résolution de 1 cm^{-1} .

5.2. Synthèse

5.2.1. Synthèse des ligands



Tris(2-(dioctadecylamino)éthyl)amine 1:¹ La tris(2-aminoéthyl)amine (207 mg; 1,42 mmol) est ajoutée goutte à goutte à une solution d'acétonitrile (10 mL) contenant du 1-iodooctadécane (3,26 g; 8,58 mmol) et du K_2CO_3 (2,27 g; 16 μmol). La suspension est agitée sous atmosphère inerte (N_2) à

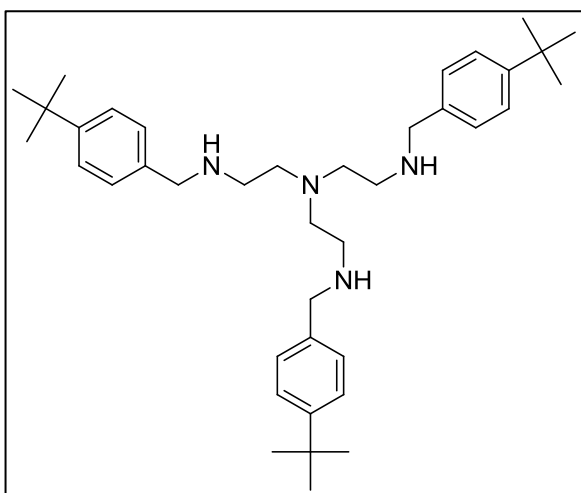
40 °C pendant 48 h. Le milieu réactionnel est ensuite refroidi dans un bain de glace, la poudre blanche est filtrée et lavée à l'acétonitrile, à l'eau et à l'éthanol. Le produit est enfin recristallisé dans le 1,4-dioxane, il est obtenu sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 46 % (1,08 g).

RMN ^1H (C_6D_6 , 300 MHz): δ (ppm) = 2,84 (m, 12H, 6 \times CH₂-N), 2,58 (t, J = 7,2 Hz, 12H, 6 \times CH₂-C₁₇H₃₅), 1,64 (m, 12H, 6 \times CH₂-C₁₆H₃₃), 1,39 (m, 180H, 15 \times CH₂), 0,94 (t, J = 6,7 Hz, 18H, 6 \times CH₃).

RMN ^{13}C (C_6D_6 , 75 MHz): δ (ppm) = 55,54, 55,25, 55,21, 32,40, 30,33, 30,20, 29,89, 28,42, 28,15, 23,18, 14,42.

SM (Maldi): m/z calculé pour $\text{C}_{114}\text{H}_{234}\text{N}_4\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1683,84; Trouvé: 1683,84.

Point de fusion: 58 °C (Lit: 58 °C)¹



Tris(2-((4-tert-butylbenzyl)amino)éthyl)amine 2:²

Dans un ballon contenant du méthanol anhydre (10 mL), du tamis moléculaire et la tris(2-aminoéthyl)amine (1,3 g; 8,9 mmol), est ajoutée à 0 °C au goutte à goutte une solution de 4-tert-butylbenzaldéhyde (5,1 g, 31,4 mmol) dans du méthanol anhydre (10 mL). Le mélange sous azote est agité à 25 °C pendant 6 h. Le NaBH_4 (2,3 g; 62 mmol) est ajouté par petites portions, à 0 °C. Puis la réaction est agitée à 25 °C pendant 18 h. Une solution de NaOH à 30 % (90 mL) est ajoutée jusqu'à dissolution de

¹ Barré, G.; Taton, D.; Lastécouères, D.; Vincent, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7764.

² Harmand, L.; Cadet, S.; Kauffmann, B.; Scarpantonio, L.; Batat, P.; Jonusauskas, G.; McClenaghan, N. D.; Lastécouères, D.; Vincent, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7333.

tous les sels. Le milieu réactionnel est ensuite extrait avec 3×40 mL de CH₂Cl₂. Les phases organiques sont regroupées, séchées sur Na₂SO₄ puis évaporées. L'huile jaune est purifiée par chromatographie sur colonne (Gel de silice, éluant CH₂Cl₂/MeOH 5 %/NEt₃ graduellement de 0 à 1 %). L'huile obtenue est ensuite dissoute dans de l'hexane et mise à recristalliser à -80 °C. Le produit obtenu est une poudre blanche (2,1 g) avec un rendement de 40 %.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,32 (d, *J* = 8,3 Hz, 6H, H^{Ar}), 7,21 (d, *J* = 8,3 Hz, 6H, H^{Ar}), 3,72 (s, 6H, 3×CH₂-Ph), 2,67 (t, *J* = 5,7 Hz, 6H, 3×CH₂-N), 2,59 (t, *J* = 5,7 Hz, 6H, 3×CH₂-NH), 1,79 (s^{large}, 3H, 3×NH), 1,30 (s, 27H, 9×CH₃).

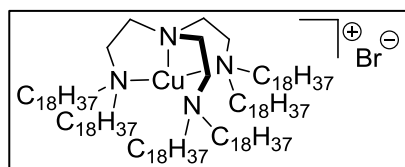
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 149,8 (3C, 3×C^{Ar}), 137,5 (3C, 3×C^{Ar}), 127,9 (6C, 6×C^{Ar}), 125,4 (6C, 6×C^{Ar}), 54,7 (3C, 3×CH₂-N), 53,8 (3C, 3×CH₂-Ph), 47,4 (3C, 3×CH₂-NH), 34,6 (3C, 3×Cq), 31,5 (9C, 9×CH₃).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₃₉H₆₁N₄ [M+H]⁺: 585,4890; Trouvé: 585,4902.

Analyse élémentaire: calculé (%) pour C₃₉H₆₀N₄: C = 80,08; H = 10,34; N = 9,58; Trouvé: C = 79,86; H = 10,31; N = 9,56.

Point de fusion: 59 °C.

5.2.2. Synthèse des complexes

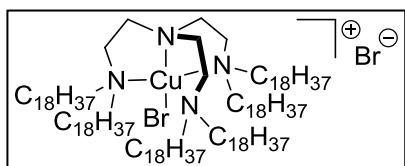


Complexe 3:¹ Du dioxane (20 mL) dégazé par 3 cycles gel-dégel est canulé sur le mélange de ligand **1** (214 mg; 0,13 mmol) et de CuBr (19 mg; 0,13 mmol) placé sous atmosphère d'argon dans un tube de Schlenk.

La solution est agitée à 60 °C pendant 18 h. Après être revenu à température ambiante, le précipité est filtré et lavé au dioxane froid. Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche (204 mg; 0,11 mmol) avec un rendement de 88 %.

SM (Maldi): m/z calculé pour C₁₁₄H₂₃₄N₄Cu [M-Br]⁺: 1723,8; Trouvé: 1723,8.

Analyse élémentaire: calculé (%) pour C₁₁₄H₂₃₄BrCuN₄·2C₄H₈O₂: Cu = 3,21; C = 73,98; H = 12,72; N = 2,83; Br = 4,03; Trouvé: Cu = 3,89; C = 71,26; H = 12,35; N = 2,62; Br = 3,82.



Complexe 4:³ Le ligand **1** (200 mg; 0,12 mmol) est ajouté à une solution de CuBr₂ (0,12 mmol; 99,999 % de pureté) dans 20 mL de CH₂Cl₂. Après avoir agité la solution pendant 30 minutes à température ambiante, le milieu réactionnel est concentré, puis mis à précipiter à -

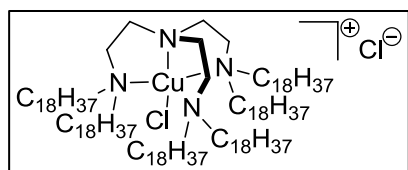
18 °C toute la nuit. La poudre verte est ensuite filtrée et lavée à l'éthanol froid, elle est obtenue avec un rendement de 95 % (215 mg, 0,11 mmol).

SM (Maldi): m/z calculé pour C₁₁₄H₂₃₄N₄Cu [M-2Br]²⁺: 1723,8; Trouvé: 1723,8.

³ Harmand, L.; Lescure, M.-H.; Candelon, N.; Duttine, M.; Lastécouères, D.; Vincent, J.-M. *Tetrahedron lett.* **2012**, *53*, 1417.

Analyse élémentaire: calculé (%) pour $C_{114}H_{234}Br_2CuN_4, CH_2Cl_2$: C = 70,13; H = 12,08; N = 2,84; Trouvé: C = 69,46; H = 12,07; N = 2,81.

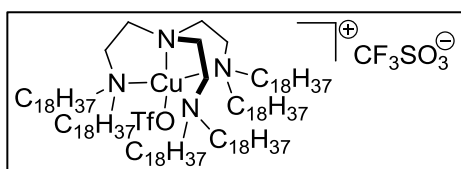
UV-visible: (n-octane) [λ_{max} , nm (ξ , $M^{-1} cm^{-1}$)]: 344 (4965), 771 (135).



Complexe 5: Le ligand **1** (110 g; 120 μ mol) est ajouté à une solution de méthanol (5 mL) contenant $CuCl_2 \cdot 5H_2O$ (21 mg; 120 μ mol). La solution change instantanément de couleur. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis le solvant est évaporé.

L'huile verte est reprise dans un minimum de dichlorométhane et placée à $-18^\circ C$ pendant 18 h. Le précipité vert est filtré et lavé à l'éthanol froid. Le complexe **5** (176 mg; 98 μ mol) est obtenu avec un rendement de 82 %.

SM (Maldi): m/z calculé pour $C_{114}H_{234}N_4Cu [M-2Cl]^{2+}$: 1723,8; Trouvé: 1724,5.

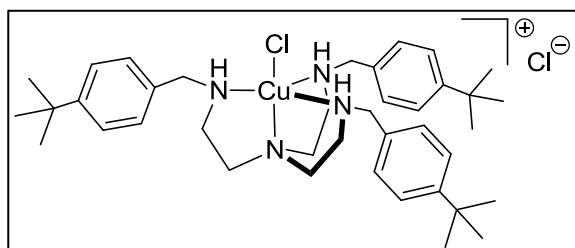


Complexe 6:³ Le ligand **1** (200 mg; 0,12 mmol) est ajouté à $Cu(CF_3SO_3)_2$ dissout dans 20 mL de CH_2Cl_2 . Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à température ambiante, puis il est concentré et placé à $-18^\circ C$ toute la nuit. La poudre verte est ensuite

filtrée et lavée à l'éthanol froid. Le complexe **6** est obtenu avec un rendement de 82 % (202 mg, 100 μ mol).

SM (Maldi): m/z calculé pour $C_{114}H_{234}N_4Cu [M-2CF_3SO_3]^{2+}$: 1723,8; Trouvé: 1723,8.

Analyse élémentaire: calculé (%) pour $C_{116}H_{234}F_6CuN_4O_6S_2, CH_2Cl_2$: C = 66,67; H = 11,29; N = 2,66; S = 3,04; Trouvé: C = 66,90; H = 11,46; N = 2,68; S = 2,90.

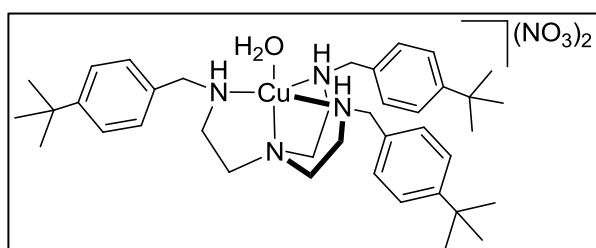


Complexe 7: Le ligand **2** (207 mg; 0,34 mmol) est ajouté à $CuCl_2 \cdot 5H_2O$ (60 mg; 0,34 mmol) dissout dans 20 mL de méthanol. La solution passe instantanément du vert au bleu foncé. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à température ambiante. Le méthanol est ensuite

évaporé, la poudre verte est reprise dans un minimum de CH_2Cl_2 pour être précipitée à l'éther avant d'être filtrée, lavée à l'éther et séchée. Le produit est obtenu sous forme d'une poudre bleue (215 mg; 0,30 mmol) avec un rendement de 91 %.

SM (ESI): m/z calculé pour $C_{39}H_{60}N_4CuCl [M-Cl]^+$: 682,4; Trouvé: 682,4.

Analyse élémentaire: calculé (%) pour $C_{39}H_{60}Cl_2CuN_4, 2H_2O$: C = 62,01; H = 8,54; Cl = 9,39; Cu = 8,41; N = 7,42; Trouvé: C = 61,97; H = 8,42; Cl = 9,18; Cu = 8,56; N = 7,20.

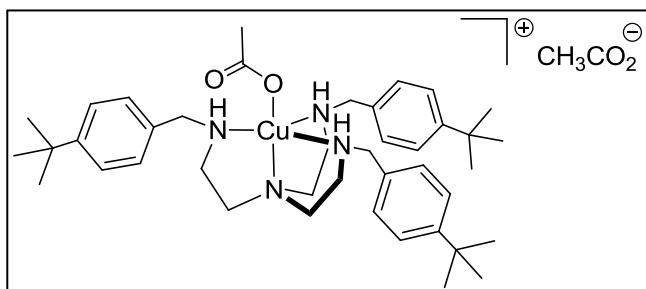


Complexe 8: Le ligand **2** (200 mg; 0,34 mmol) est ajouté à $Cu(NO_3)_2 \cdot 2,5H_2O$ (79 mg; 0,34 mmol) dissout dans 20 mL de méthanol. La solution bleue se fonce instantanément. Le milieu réactionnel est agité pendant

30 minutes à température ambiante. Le méthanol est ensuite évaporé, la poudre verte est reprise dans un minimum de CH_2Cl_2 pour être précipitée à l'éther avant d'être filtrée, lavée à l'éther et séchée. Le produit est obtenu sous forme d'une poudre bleue (249 mg; 0,32 mmol) avec un rendement de 95 %.

SM (ESI): m/z calculé pour $\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{N}_4\text{Cu} [\text{M}-2\text{NO}_3^- \cdot \text{H}^+]^+$: 646,40; Trouvé: 646,40.

Analyse élémentaire: calculé (%) pour $\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{CuN}_6\text{O}_6$, CH_3OH : C = 59,72; H = 8,02; Cu = 7,90; N = 10,45; Trouvé: C, 59,63; H, 8,11; Cu, 7,89; N, 10,43.



Complexe 9:² $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ (65 mg; 0,36 mmol) est dissout dans 20 mL de méthanol, puis le ligand **2** (209 mg; 0,36 mmol) est ajouté à cette solution. La solution bleue se fonce instantanément. La solution est agitée à température ambiante pendant 30 minutes. Le solvant est évaporé, l'huile est reprise

dans un minimum de CH_2Cl_2 et précipitée au pentane. La poudre bleue obtenue est filtrée et lavée au pentane. Le complexe **9** (226 mg; 0,29 mmol) est obtenu avec un rendement de 90 %.

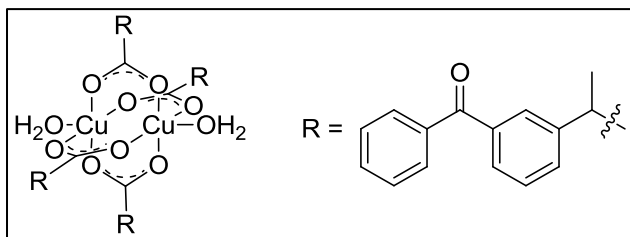
SM (ESI): m/z calculé pour $\text{C}_{41}\text{H}_{63}\text{N}_4\text{O}_2\text{Cu} [\text{M}-\text{CH}_3\text{CO}_2^-]^+$: 706,42; Trouvé: 706,42.

Analyse élémentaire: calculé (%) pour $\text{C}_{39}\text{H}_{60}\text{CuN}_6\text{O}_6$, $2 \cdot \text{CH}_3\text{OH}$: C = 65,07; H = 8,98; N = 6,75; Cu = 7,65; Trouvé: C = 64,92; H = 8,71; N = 6,95; Cu = 7,80.

UV-visible: (méthanol) [λ_{max} , nm (ξ , $\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$)]: 833 (421).

FTIR: (poudre, cm^{-1}) 2957, 1573, 1514, 1461, 1391, 1364, 1332, 1269, 1110, 1005, 799.

Cristallisation: Des cristaux de **9** sont obtenus par « layering » du complexe solubilisé dans CH_2Cl_2 avec du pentane, suivi d'une concentration par évaporation lente.

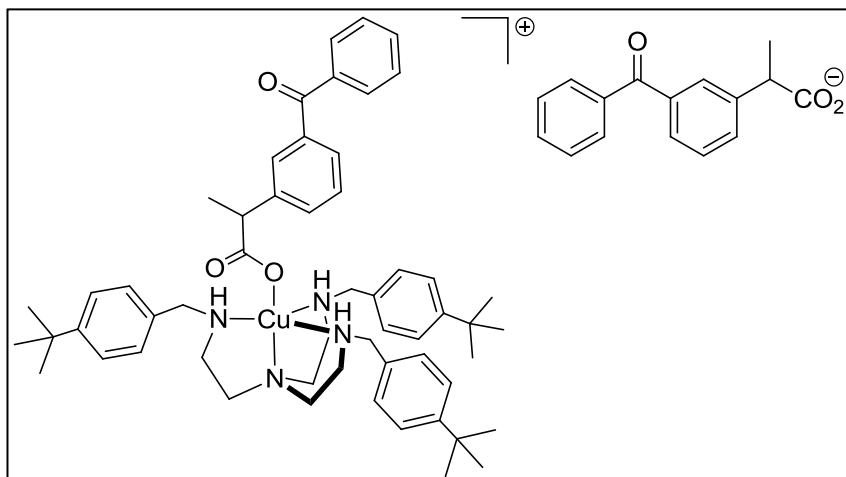


Complexe 10:² Une solution de soude (0,3 mL; 1,55 M; 0,46 mmol) est ajouté à une suspension de kétoprofène (118 mg; 0,46 mmol) dans l'eau (5 mL). Lorsqu'une solution limpide est obtenue, $\text{Cu}(\text{CF}_3\text{SO}_3)_2$ (84 mg; 0,23 mmol) est ajouté. Il

apparaît instantanément un précipité bleu. Le milieu réactionnel est agité pendant 30 minutes à température ambiante. Le précipité est filtré et lavé à l'eau. Le complexe **10** (poudre verte, 127 mg; 0,17 mmol) est obtenu avec un rendement de 97 %.

Analyse élémentaire: calculé (%) pour $\text{C}_{32}\text{H}_{26}\text{CuO}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$: C = 65,35; H = 4,80; Cu = 10,81; Trouvé: C = 64,93; H = 4,60; Cu = 10,82.

FTIR: (poudre, cm^{-1}) 1657, 1606, 1580, 1459, 1448, 1408, 1369, 1319, 1283, 710.



Complexe 11:² Le complexe **10** (111 mg; 0,19 mmol) est dissout dans 10 mL de méthanol, puis le ligand **2** (114 mg; 0,19 mmol) est ajouté. La solution passe de verte à bleue immédiatement, elle est agitée pendant 30 minutes à température ambiante. Le solvant est évaporé, l'huile est reprise dans un minimum de CH₂Cl₂ et précipitée au pentane.

La poudre bleue obtenue est filtrée et lavée au pentane. Le complexe **11** est obtenu (poudre bleue; 202 mg; 0,17 mmol) avec un rendement de 90 %.

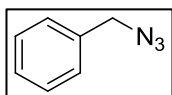
SM (ESI): m/z calculé pour C₅₃H₇₃CuN₄O₃ [M-Kt]⁺: 900,50; trouvé: 900,50.

Analyse élémentaire: calculé (%) pour C₇₁H₈₆CuN₄O₆·H₂O: C = 72,70; H = 7,56; Cu = 5,42; N = 4,78; Trouvé: C = 72,49; H = 7,36; Cu = 5,50; N = 4,61.

UV-visible: (méthanol) [λ_{max}, nm (ξ, M⁻¹ cm⁻¹)]: 828 (393).

FTIR: (poudre, cm⁻¹) 2962, 1655, 1579, 1512, 1448, 1378, 1352, 1318, 1281, 1245, 999, 798, 706.

5.2.3. Synthèse des azotures



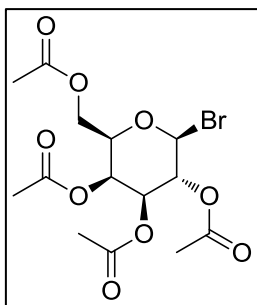
Azoture de benzyle 12:⁴ Un mélange de bromure de benzyle (5 mL; 42 mmol) et d'azoture de sodium (3,00 g; 46 mmol) dans 20 mL d'acétonitrile est porté à reflux pendant 18 h.

Après être revenu à température ambiante, de l'eau (25 mL) est ajoutée au milieu réactionnel. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est lavée à l'éther diéthylique (3×20 mL). Les phases organiques sont regroupées, séchées sur MgSO₄, puis les solvants sont évaporés. L'huile jaunâtre est purifiée sur colonne de silice (éluant: Ether de pétrole, R_f = 0,5). Le produit est obtenu sous forme d'une huile incolore (4,83 g; 36 mmol) avec un rendement de 86 %.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,33-7,45 (m, 5H, H^{Ar}), 4.36 (s, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (CDCl₃, 151 MHz): δ (ppm) = 135,5 (1C, C^{Ar}), 129,0 (2C, 2×C^{Ar}), 128,4 (1C, C^{Ar}), 128,3 (2C, 2×C^{Ar}), 54,9 (1C, CH₂).

⁴ Antoni, P.; Hed, Y.; Nordberg, A.; Nystrom, D.; von, H. H.; Hult, A.; Malkoch, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2126.

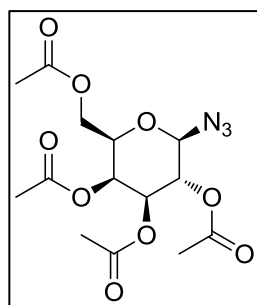


1-Bromo-2,3,4,6-tétra-*O*-acétyl- α -D-galactopyrannosyle 13:⁵ Du 1,2,3,4,6-penta-*O*-acétyl- β -D-galactopyrannose (5,00 g; 13 mmol) est dissout dans 100 mL de dichlorométhane puis 20 mL d'acide bromhydrique à 33 % dans l'acide acétique sont ajoutés goutte à goutte. La solution est ensuite agitée à température ambiante pendant 2 h. Après être revenu à t.a., 200 mL d'eau sont ajoutés lentement au milieu réactionnel, les phases sont séparées et la phase organique est lavée successivement

avec une solution saturée de NaHCO₃ (2×100 mL), une solution saturée de NaCl (2×100 mL), puis à l'eau (2×100 mL). Le produit est obtenu sous forme d'huile incolore (4.71 g; 11 mmol) avec un rendement de 89 %.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 6.70 (d, J = 4,2 Hz, 1H, H1), 5,52 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H4), 5,41 (dd, J = 10,4 Hz et J = 3,4 Hz, 1H, H3), 5,05 (dd, J = 10,4 Hz et J = 4,2 Hz, 1H, H2), 4,49 (t, J = 6,6 Hz, 1H, H5), 4,12-4,18 (m, 2H, H6), 2,15, 2,11, 2,06, 2,01 (4s, 4×3H, 4×CH₃)

RMN ¹³C (MeOD, 101 MHz): δ (ppm) = 170,5, 170,2, 170,0, 169,9 (4×1C, 4×CO), 88,3 (1C, C1), 71,2 (1C, C5), 68,1 (1C, C2), 67,9 (1C, C3), 67,1 (1C, C4), 61,0 (1C, C6), 20,9, 20,8, 20,7, 20,7 (4 × 1C, 4×CH₃).



Azoture 2,3,4,6-tetra-*O*-acétyl- β -D-galactopyrannosyle 14:⁶ Le 1-bromo-2,3,4,6-tetra-*O*-acétyl- α -D-galactopyrannosyle **13** (4,67 g; 11,3 mmol) et l'azoture de sodium (2,27 g; 34,9 mmol) sont agités dans 40 mL de DMF à 50 °C pendant 2 h. Le milieu réactionnel est ensuite concentré (ne pas dépasser 50 °C), puis l'huile jaune est reprise dans 150 mL de chloroforme et 50 mL d'eau. Les phases sont séparées et la phase organique est lavée successivement avec de l'eau (50 mL), une

solution saturée de NaHCO₃ (50 mL) et une solution saturée de NaCl (50 mL) avant d'être séchée avec Na₂SO₄. Le solvant est évaporé et le produit est cristallisé dans un mélange d'acétate d'éthyle et d'éther diéthylique à -18°C. Il est isolé sous forme d'une poudre blanche (2,59 g; 6,94 mmol) avec un rendement de 61 %.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 5,42 (d, J = 3,4 Hz, 1H, H1); 5,15 (t, J = 9,3 Hz, 1H, H3) 5,01 (dd, J = 9,3 Hz et J = 3,4 Hz, 1H, H2); 4,60 (d, J = 9,3 Hz, 1H, H4); 4,16-4,19 (m, 2H, H6); 4,01 (t, J = 6,6 Hz, 1H, H5); 2,17, 2,09, 2,06, 1,99 (4s, 4 × 3H, 4×CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz): δ (ppm) = 170,1 (2C, 2×CO); 169,5 (1C, CO); 167,7 (1C, CO); 88,5 (1C, C⁴); 73,0 (1C, C⁵); 70,9 (1C, C²); 68,2 (1C, C³); 67,0 (1C, C¹); 61,4 (1C, C⁶); 20,8 (3C, 3×CH₃); 20,7 (1C, CH₃).

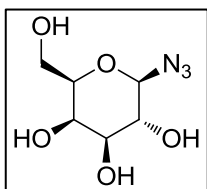
SMHR (ESI): m/z calculé pour C₄H₁₉N₃O₉Na [M + Na]⁺: 396,1013; trouvé: 396,1015.

Point de fusion: 96 °C (Lit: 94-96 °C).⁷

⁵ Floyd, N.; Vijayakrishnan, B.; Koeppe, J. R.; Davis, B. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 7798.

⁶ Berthold, H. J.; Franke, S.; Thiem, J.; Schotten, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3859.

⁷ Maier, M. A.; Yannopoulos, C. G.; Mohamed, N.; Roland, A.; Fritz, H.; Mohan, V.; Just, G.; Manoharan, M. *Bioconjugate Chem.* **2003**, *14*, 18.



Azoture β -D-galactopyrannosyl 15:⁸ Du méthanoate de sodium (1,48 g; 27,4 mmol) est ajouté à une suspension d'azoture 2,3,4,6-tetra-*O*-cétyle- β -D-galactopyrannosyle **14** (2,56 g; 6,86 mmol) dans 20 mL de méthanol. Le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 1 h. De l'amberlite IR120 est ajoutée au milieu réactionnel qui est

agité pendant 1h à température ambiante. La solution est filtrée sur coton, le résidu solide lavé au méthanol, puis le solvant est évaporé. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: 80/20, acétate d'éthyle/éthanol, $R_f = 0,3$). Le produit est obtenu sous forme d'une poudre blanche (1,02 g; 4,97 mmol) avec un rendement de 73 %.

RMN ^1H (MeOD, 300 MHz): δ (ppm) = 4,43 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H1), 3,86 (dd, $J = 3,0$ Hz, $J = 0,9$ Hz, 1H, H4), 3,69-3,81 (m, 2H, H6), 3,59-3,63 (m, 1H, H5), 3,49-3,54 (m, 2H, H2+H3).

RMN ^{13}C (MeOD, 75 MHz): δ (ppm) = 92,6 (1C, C1); 78,9 (1C, C5); 75,0 (1C, C3); 72,0 (1C, C4); 70,2 (1C, C2); 62,5 (1C, C6).

SMHR (ESI): m/z calculé pour $\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_3\text{O}_5\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 228,0590; trouvé: 228,0587.

Point de fusion: 148-150 °C (Lit: 150 °C).⁹

5.2.4. Synthèse des triazoles

5.2.4.1. Synthèse générale des triazoles avec les complexes 3-6

Le catalyseur (0,1-2 mol%), l'alcyne (1 mmol) et l'azoture (1 mmol) sont agités dans le solvant désiré (1 mL) pendant 24 h, à 25 °C. Le milieu réactionnel est placé à -18 °C pendant 2 h afin de précipiter le produit qui est récupéré par filtration et lavé deux fois avec le solvant de réaction refroidi à 0 °C.

Pour les réactions réalisées sans solvant, le solide obtenu en fin de réaction est lavé avec du *n*-octane froid pour extraire le catalyseur. Les triazoles sont isolés sous forme d'une poudre blanche.

5.2.4.2. Synthèse générale des triazoles avec les complexes 7-9

Dans un ballon de 2 mL, le catalyseur (0,05-2 mol%) et la RAME- β -CD (3, 6 ou 10 équivalents) sont solubilisés dans le minimum d'eau (0,5 mL) à l'aide des ultrasons et en chauffant. Puis le reste d'eau (0,5 mL), l'alcyne (1 mmol) et l'azoture (1 mmol) sont ajoutés et le milieu réactionnel est agité à 25 °C pendant 24 h.

Lorsque les produits formés sont insolubles dans l'eau, le précipité est filtré, lavé à l'eau froide et séché.

Pour les produits solubles dans l'eau, le catalyseur est extrait avec CH_2Cl_2 (1 mL), les phases sont séparées et la phase organique est lavée avec 1 mL d'eau. Les phases aqueuses sont regroupées, l'eau est

⁸ Geng, J.; Lindqvist, J.; Mantovani, G.; Chen, G.; Sayers, C. T.; Clarkson, G. J.; Haddleton, D. M. *QSAR Comb. Sci.* **2007**, *26*, 1220.

⁹ Huang, J.; Bonduelle, C.; Thevenot, J.; Lecommandoux, S.; Heise, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 119.

évaluée. La poudre obtenue est purifiée sur colonne (Gel de silice, éluant CH₂Cl₂/méthanol graduellement de 80/20 à 70/30), de façon à éliminer la RAME-β-CD.

5.2.4.3. Synthèse des triazoles avec le complexe **11**

5.2.4.3.1. Réaction suivie par RMN ¹H dans le méthanol

L'azoture β-D-galactopyranosyl **15** (51 mg, 0,25 mmol), le précatalyseur **11** (0,5 mol%, 1,44 mg) et l'alcyne (0,26 mmol) sont dissouts dans CD₃OD (750 μL). La solution est ensuite transférée dans un tube RMN, fermée avec un bouchon de caoutchouc et dégazée par barbotage d'argon pendant 20 min. Le tube est placé à une distance d'environ 0,5 mm de la lampe UV et est irradié à 365 nm pendant 15 min. Quand l'irradiation est arrêtée le tube est placé à 20 °C. Régulièrement un spectre RMN ¹H a été enregistré, les conversions sont calculées à partir de l'intégration des pics correspondant au proton sur le carbone portant la fonction azoture ou triazole.

5.2.4.3.2. Réaction suivie par RMN ¹H dans l'eau

Le précatalyseur **11** (0,5 mol%, 1,44 mg) et la RAME-β-CD (16,6 mg, 12 μmol) sont solubilisés dans D₂O à l'aide des ultrasons et en chauffant, puis l'azoture β-D-galactopyranosyl **15** (51 mg, 0,25 mmol) et l'alcool propargylique (15 μL, 0,26 mmol) sont ajoutés. La solution est ensuite transférée dans un tube RMN, fermée avec un bouchon de caoutchouc et dégazée par barbotage d'argon pendant 20 min. Le tube est placé à une distance d'environ 0,5 mm de la lampe UV et est irradié à 365 nm pendant 15 min, 30 min ou en continu. Quand l'irradiation est arrêtée le tube est placé à 20 °C. Régulièrement un spectre RMN ¹H a été enregistré, les conversions sont calculées à partir de l'intégration des pics correspondant au proton sur le carbone portant la fonction azoture ou triazole.

5.2.4.3.3. Préparation des triazoles dans le méthanol

Dans un ballon de 1 mL, le complexe **11** (0,5-1 mol%) est solubilisé dans le méthanol (1 mL), puis l'alcyne (0,34 mmol) et l'azoture (0,33 mmol) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est dégazé en faisant barboter de l'argon pendant 20 min, puis le ballon est placé à environ 0,5 mm de la lampe CCM et irradié à 365 nm pendant 30 min. La solution est ensuite agitée à 25 °C pendant le temps nécessaire, la conversion est suivie par RMN. Le méthanol est évaporé, du diéthyl éther ou du toluène (2 mL) est ajouté et le milieu réactionnel est mis à précipiter à -18 °C pendant 18 h. Le produit est ensuite filtré et lavé au diéthyl éther ou au toluène froid.

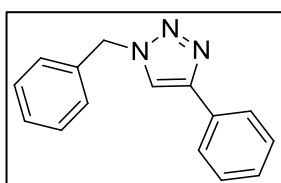
5.2.4.3.4. Préparation des triazoles dans le toluène

Dans un ballon de 1 mL, le complexe **12** (0,5-1 mol%) est solubilisé dans le toluène (1 mL), puis l'alcyne (0,34 mmol) et l'azoture (0,33 mmol) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est dégazé en faisant barboter de l'argon pendant 20 min, puis le ballon est placé à environ 0,5 mm de la lampe CCM et irradié à 365 nm pendant 30 min. La solution est ensuite agitée à 25 °C pendant 24 h.

Lorsque les produits formés sont insolubles dans le toluène le milieu réactionnel est mis pendant 2 h à -18 °C, puis le précipité est filtré, lavé au toluène froid et séché.

Lorsque les produits formés sont solubles dans le toluène le solvant est évaporé, du diéthyl éther ou du pentane (2 mL) est ajouté et le milieu réactionnel est mis à précipiter à -18 °C pendant 2 h. Le produit est ensuite filtré et lavé au diéthyl éther ou au pentane froid.

5.2.4.4. Caractérisation des triazoles



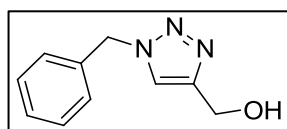
1-Benzyl-4-phényl-1H-1,2,3-triazole 16: poudre blanche.

RMN ¹H (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) = 8,65 (s, 1H, triazole), 7,82-7,87 (m, 2H, H^{Ar}), 7,28-7,48 (m, 8H, H^{Ar}), 5,65 (s, 2H, CH₂)

RMN ¹³C (DMSO, 151 MHz): δ (ppm) = 146,6 (1C, triazole), 136,0 (1C, C^{Ar}), 130,6 (1C, C^{Ar}), 128,9 (2C, C^{Ar}), 128,8 (1C, triazole), 128,1 (2C, C^{Ar}), 127,9 (2C, C^{Ar}), 125,1 (2C, C^{Ar}), 121,5 (2C, C^{Ar}), 53,0 (1C, CH₂)

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₅H₁₃N₃Na [M+Na]⁺: 258,1001; Trouvé: 258,1001.

Point de fusion: 131-133 °C (Lit: 126-130 °C).¹⁰



(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)méthanol 17: poudre blanche.

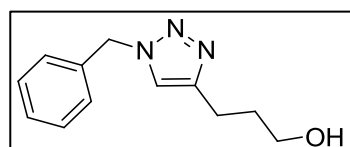
RMN ¹H (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) = 8,02 (s, 1H, triazole), 7,28-7,41 (m, 5H, H^{Ar}), 5,57 (s, 2H, CH₂Ph), 5,17 (t, *J* = 5,7 Hz, 1H, OH), 4,49 (d, *J* = 5,7 Hz, 2H,

CH₂OH).

RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz): δ (ppm) = 148,3 (1C, triazole), 136,2 (1C, triazole), 128,7 (2C, C^{Ar}), 128,1 (1C, C^{Ar}), 127,9 (2C, C^{Ar}), 122,8 (1C, C^{Ar}), 55,0 (1C, CH₂OH), 52,7 (1C, CH₂Ph).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₀H₁₁N₃ONa [M+Na]⁺: 212,0794; Trouvé: 212,0795.

Point de fusion: 76-77 °C (Lit: 76-77 °C).¹¹



4-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)butan-1-ol 18: poudre blanche.

RMN ¹H (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) = 7,90 (s, 1H, triazole), 7,25-7,41 (m, 5H, H^{Ar}), 5,53 (s, 2H, CH₂Ph), 4,39 (t, *J* = 5,6 Hz, 1H, OH), 3,40 (q, *J* =

¹⁰ Kacprzak, K. *Synlett*. **2005**, 943.

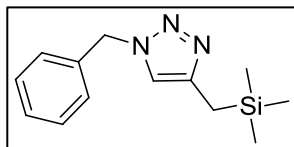
¹¹ Girard, C.; Onen, E.; Aufort, M.; Beauvière, S.; Samson, E.; Herscovici, J. *J. Org. Lett.* **2006**, 8, 1689.

5,6Hz, 2H, CH₂OH), 2,60 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂-triazole), 1,39-1,64 (m, 4H, CH₂CH₂).

RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz): δ (ppm) = 136,3 (1C, triazole), 129,5 (1C, triazole), 128,7 (2C, C^{Ar}), 128,0 (1C, C^{Ar}), 127,8 (2C, C^{Ar}), 121,9 (1C, C^{Ar}), 60,4 (1C, CH₂OH), 52,6 (1C, CH₂Ph), 32,0 (1C, CH₂-triazole), 25,54 (1C, CH₂), 24,9 (1C, CH₂).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₃H₁₇N₃ONa [M+Na]⁺: 254,1263; Trouvé: 254,1264.

Point de fusion: 79-80 °C (Lit: 80 °C).¹²



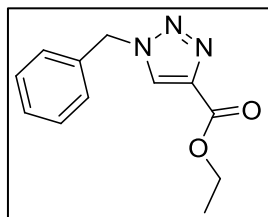
1-Benzyl-4-(triméthylsilyl)-1H-1,2,3-triazole 19: poudre blanche.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 8,21 (s, 1H, triazole), 7,33-7,35 (m, 5H, H^{Ar}), 5,60 (s, 2H, CH₂), 0,24 (s, 9H, 3CH₃).

RMN ¹³C (DMSO, 100 MHz): δ (ppm) = 145,1 (1C, triazole), 136,2 (1C, triazole), 130,5 (1C, C^{Ar}), 128,7 (2C, C^{Ar}), 128,0 (1C, C^{Ar}), 127,9 (2C, C^{Ar}), 52,2 (1C, CH₂), -1,04 (3C, 3 × CH₃).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₂H₁₈N₃Si [M+H]⁺: 232,1264; Trouvé: 232,1271.

Point de fusion: 59-60 °C (Lit: 60-61 °C).¹³



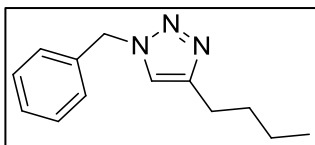
1-Benzyl-4-éthanoate -1H-1,2,3-triazole 20: poudre blanche.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 7,96 (s, 1H, triazole), 7,38-7,41 (m, 3H, H^{Ar}), 7,26-7,30 (m, 2H, H^{Ar}), 5,58 (s, 2H, CH₂Ph), 4,41 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂-CH₃), 1,39 (t, *J* = 7,1, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz): δ (ppm) = 160,7 (1C, CO); 139,5 (1C, triazole), 136,0 (1C, triazole), 129,7 (1C, C^{Ar}), 129,3 (2C, C^{Ar}), 128,8 (1C, C^{Ar}), 128,5 (2C, C^{Ar}), 61,0 (1C, CH₂-CH₃), 53,6 (1C, CH₂Ph), 14,6 (1C, CH₃).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₂H₁₃N₃O₂Na [M+Na]⁺: 254,0899; Trouvé: 254,0888.

Point de fusion: 88-89 °C (Lit: 88-90 °C).¹⁰



1-Benzyl-4-(n-butyl)-1H-1,2,3-triazole 21: poudre blanche.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 7,89 (s, 1H, triazole), 7,26-7,40 (m, 5H, H^{Ar}), 5,53 (s, 2H, CH₂), 2,59 (t, *J* = 7,5Hz, 2H, CH₂), 1,55 (q, *J* = 7,5Hz,

2H, CH₂), 1,30 (s, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂), 0,88 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH₃).

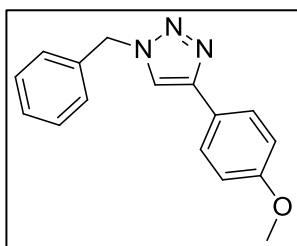
RMN ¹³C (DMSO, 100 MHz): δ (ppm) = 147,2 (1C, triazole), 136,3 (1C, triazole), 128,7 (2C, C^{Ar}), 127,8 (1C, C^{Ar}), 127,7 (2C, C^{Ar}), 121,9 (1C, C^{Ar}), 52,6 (1C, CH₂-Ph), 31,1 (1C, CH₂), 24,6 (1C, CH₂), 21,6 (1C, CH₂), 13,6 (1C, CH₃).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₃H₁₈N₃ [M+H]⁺: 216,1495; Trouvé: 216,1496.

¹² Chassaing, S.; Sani Souna Sido, A.; Alix, A.; Kumarraja, M.; Pale, P.; Sommer, J. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 6713.

¹³ Candelon, N.; Lastécouères, D.; Diallo, A. K.; Aranzaes, J. R.; Astruc, D.; Vincent, J.-M. *Chem. Commun.* **2008**, 741.

Point de fusion: 61-62 °C (Lit: 62-63 °C).¹⁴



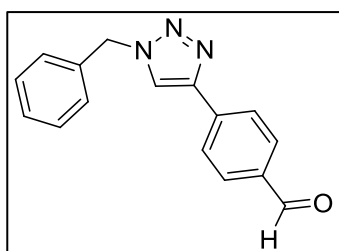
1-Benzyl-4-(4-méthoxyphényl)-1H-1,2,3-triazole 22: poudre blanche.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 8,52 (s, 1H, triazole), 7,75-7,78 (m, 2H, H^{Ar}), 7,33-7,39 (m, 5H, H^{Ar}), 6,98-7,01 (m, 2H, H^{Ar}), 5,62 (s, 2H, CH₂), 3,78 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz): δ (ppm) = 159,0 (1C, C^{Ar}), 146,6 (1C, triazole), 136,1 (1C, triazole), 128,8 (2C, C^{Ar}), 128,1 (1C, C^{Ar}), 127,9 (2C, C^{Ar}), 126,5 (2C, C^{Ar}), 123,2 (1C, C^{Ar}), 120,6 (1C, C^{Ar}), 114,3 (2C, C^{Ar}), 55,1 (1C, CH₂), 52,9 (1C, CH₃).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₆H₁₅N₃ONa [M+Na]⁺: 288,1107; Trouvé: 288,1120.

Point de fusion: 144-146 °C (Lit: 145 °C).¹²



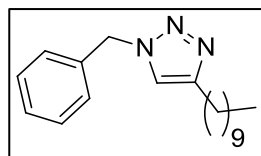
4-(1-Benzyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)benzaldéhyde 23: poudre jaunâtre.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 10,00 (s, 1H, COH), 8,84 (s, 1H, triazole), 7,96-8,10 (m, 4H, H^{Ar}), 7,35-7,41 (m, 5H, H^{Ar}), 5,68 (s, 2H, CH₂).

RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz): δ (ppm) = 192,5 (1C, CO), 145,6 (1C, triazole), 136,3 (1C, triazole), 135,8 (1C, C^{Ar}), 135,4 (1C, C^{Ar}), 130,3 (2C, C^{Ar}), 128,8 (2C, C^{Ar}), 128,2 (1C, C^{Ar}), 128,0 (2C, C^{Ar}), 125,5 (2C, C^{Ar}), 123,1 (1C, C^{Ar}), 53,1 (1C, CH₂).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₆H₁₃N₃ONa [M+Na]⁺: 286,0950; Trouvé: 286,0959.

Point de fusion: 138-140 °C.³



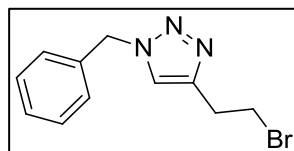
1-Benzyl-4-(n-décyl)-1H-1,2,3-triazole 24: poudre blanche.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 7,88 (s, 1H, triazole) 7,25-7,39 (m, 5H, H^{Ar}), 5,53 (s, 2H, CH₂-Ph), 2,58 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH₂-triazole), 1,53-1,58 (m, 2H, CH₂-CH₂triazole), 1,23-1,29 (m, 14H, 7×CH₂), 0,85 (t, *J* = 6,7 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz): δ (ppm) = 147,2 (1C, triazole), 136,3 (1C, triazole), 128,7 (2C, C^{Ar}), 128,0 (1C, C^{Ar}), 127,7 (2C, C^{Ar}), 121,9 (1C, C^{Ar}), 52,6 (1C, CH₂-Ph), 31,3 (1C, CH₂), 29,0 (3C, 3 × CH₂), 28,7 (2C, 2×CH₂), 28,5 (1C, CH₂), 25,0 (1C, CH₂), 22,1 (1C, CH₂), 13,9 (1C, CH₃).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₉H₂₉N₃Na [M+Na]⁺: 322,2253; Trouvé: 322,2263.

Point de fusion: 81-82 °C (Lit: 80-81 °C).¹⁴



1-Benzyl-4-(2-bromoéthyl)-1H-1,2,3-triazole 25: poudre blanche.

Purification: colonne de gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH: 99/1) car ce composé ne précipite pas de façon efficace dans le toluène, à basse température.

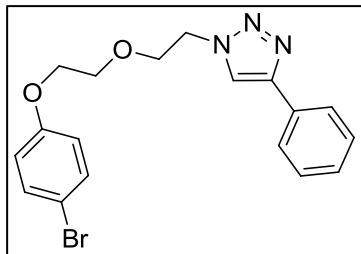
RMN ¹H (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) = 8,03 (s, 1H, triazole), 7,26-7,38 (m, 5H, H^{Ar}), 5,58 (s, 2H, CH₂-Ph), 3,73 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂), 3,18 (t, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH₂).

¹⁴ Alonso, F.; Moglie, Y.; Radivoy, G.; Yus, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1875.

RMN ¹³C (DMSO, 101 MHz): δ (ppm) = 144,4 (1C, triazole), 136,1 (1C, triazole), 128,7 (2C, C^{Ar}), 128,0 (1C, C^{Ar}), 127,8 (2C, C^{Ar}), 122,9 (1C, C^{Ar}), 52,7 (1C, CH₂-Ph), 32,7 (1C, CH₂-Br), 28,9 (1C, CH₂-triazole).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₁H₁₂N₃BrNa [M+Na]⁺: 288,0106; Trouvé: 288,0106.

Point de fusion: 73-74 °C.³



1-(2-(2-(4-Bromophénoxy)éthoxy)éthyl)-4-phényl-1H-1,2,3-triazole 26:

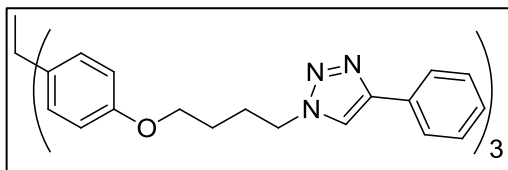
poudre blanche.

RMN ¹H (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) = 8,51 (s, 1H, triazole), 7,78-7,82 (m, 2H, H^{Ar}), 7,29-7,47 (m, 5H, H^{Ar}), 6,83-6,91 (m, 2H, H^{Ar}), 4,60 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H, CH₂-triazole), 4,05 (td, *J* = 4,5 Hz, 2H, CH₂-OPh), 3,93 (t, *J* = 5,0 Hz, 2H, CH₂-CH₂triazole), 3,75 (td, *J* = 4,5 Hz, 2H, CH₂-CH₂OPh).

RMN ¹³C (DMSO, 101 MHz): δ (ppm) = 157,7 (1C, C^{Ar}), 146,2 (1C, triazole), 132,0 (2C, C^{Ar}), 130,8 (1C, C^{Ar}), 128,8 (2C, C^{Ar}), 127,7 (1C, triazole), 125,1 (2C, C^{Ar}), 121,7 (1C, C^{Ar}), 116,8 (2C, C^{Ar}), 112,0 (1C, C^{Ar}), 68,7 (1C, CH₂O), 68,6 (1C, CH₂O), 67,3 (1C, CH₂-OPh), 49,5 (1C, CH₂-triazole).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₈H₁₈N₃O₂BrNa [M+Na]⁺: 410,0474; Trouvé: 410,0479.

Point de fusion: 72-73 °C.³



1,1',1''-(4,4',4''-(4,4',4''-(Ethane-1,1,1-triyl)tris(benzène-4,1-diyl))tris(oxy)tris(butane-4,1-diyl))tris(4-phényl-1H-1,2,3-triazole) 27: poudre blanche.

Purification: colonne de gel de silice (CH₂Cl₂/MeOH

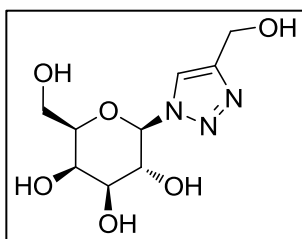
graduellement de 0 à 2 %).

RMN ¹H (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) = 8,60 (s, 3H, triazole), 7,82-7,87 (m, 6H, H^{Ar}), 7,40-7,48 (m, 6H, H^{Ar}), 7,28-7,36 (m, 3H, H^{Ar}), 6,78-6,92 (m, 12H, H^{Ar}), 4,47 (t, *J* = 7 Hz, 6H, CH₂N), 3,96 (t, *J* = 6,3 Hz, 6H, CH₂O), 1,95-2,10 (m, 9H, CH₃+CH₂-CH₂O), 1,67-1,78 (m, 6H, CH₂-CH₂N).

RMN ¹³C (MeOD, 101 MHz): δ (ppm) = 156,4 (3C, C^{Ar}), 146,3 (3C, triazole), 141,3 (3C, C^{Ar}), 130,8 (3C, C^{Ar}), 129,2 (6C, C^{Ar}), 128,9 (6C, C^{Ar}), 127,8 (3C, triazole), 125,1 (6C, C^{Ar}), 121,3 (3C, C^{Ar}), 113,6 (6C, C^{Ar}), 66,6 (3C, CH₂O), 54,9 (1C, CH₃), 50,1 (1C, Cq), 49,3 (3C, CH₂N), 26,5 (3C, CH₂-CH₂O), 25,8 (3C, CH₂-CH₂N).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₅₆H₅₇N₉O₃Na [M+Na]⁺: 926,4476; Trouvé: 926,4484.

Point de fusion: 70-71 °C



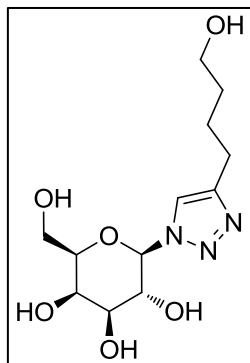
[1-(β-D-Galactopyranosyle)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-méthanol 28: poudre blanche.

RMN ¹H (MeOD, 300 MHz): δ (ppm) = 8,18 (s, 1H, triazole), 5,59 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H, H1), 4,70 (s, 2H, CH₂-triazole), 4,17 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H, H2), 4,00 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H, H4), 3,86 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, H5), 3,70-3,81 (m, 3H, H3+H6).

RMN ¹³C (MeOD, 75 MHz): δ (ppm) = 149,1 (1C, triazole), 123,0 (1C, triazole), 90,1(1C, C1), 79,8 (1C, C5), 75,2 (1C, C3), 71,4 (1C, C2), 70,3 (1C, C4), 62,4 (1C, C6), 56,4 (1C, CH₂).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₉H₁₅N₃O₆Na [M+Na]⁺: 284,0853; Trouvé: 284,0849.¹⁵

Point de fusion: 50-51 °C.²



4-[1-(β-D-Galactopyranosyle)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-butan-1-ol 29: poudre blanche.

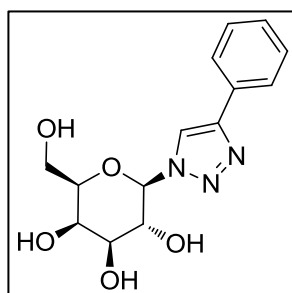
RMN ¹H (MeOD, 300 MHz): δ (ppm) = 7,98 (s, 1H, triazole), 5,52 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, H1), 4,13 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H, H2), 3,98 (d, *J* = 3,1 Hz, 1H, H4), 3,66-3,85 (m, 4H, H3+H5+H6), 3,58 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H, CH₂OH), 2,75 (t, 2H, *J* = 7,4 Hz, CH₂-triazole), 1,55-1,80 (m, 4H, 2×CH₂).

RMN ¹³C (MeOD, 101 MHz): δ (ppm) = 149,2 (1C, triazole), 121,9 (1C, triazole), 90,2 (1C, C1), 79,9 (1C, C6), 75,3 (1C, C5), 71,4 (1C, C2), 70,4 (1C, C4), 62,5 (1C,

C3), 62,4 (1C, CH₂-OH), 33,0 (1C, CH₂), 26,8 (1C, CH₂), 26,1 (1C, CH₂-triazole).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₂H₂₁N₃O₆Na [M+Na]⁺: 326,1322; Trouvé: 326,1326.¹⁴

Point de fusion: 125-126 °C.²



4-[1-(β-D-Galactopyranosyle)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-phényle 30: poudre blanche.

RMN ¹H (MeOD, 400 MHz): δ (ppm) = 8,57 (s, 1H, triazole), 7,84 (d, *J* = 7,0 Hz, 2H, H^{Ar}), 7,33-7,47 (m, 3H, H^{Ar}), 5,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, H1), 4,21 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H, H2), 4,01 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H, H4), 3,88 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, H5) 3,71-3,84 (m, 3H, H3+H6).

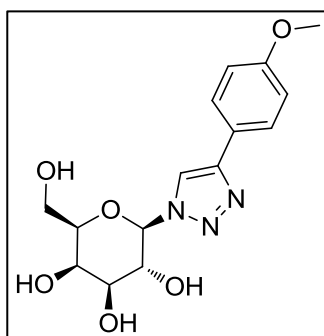
RMN ¹³C (MeOD, 101 MHz): δ (ppm) = 148,9 (1C, triazole), 131,6 (1C, C^{Ar}), 130,0 (2C, C^{Ar}), 129,5 (1C, C^{Ar}), 126,7 (2C, C^{Ar}), 120,9 (1C, triazole), 90,4 (1C, C1), 80,0 (1C, C5), 75,3 (1C, C3), 71,5 (1C, C2), 70,4 (1C, C4), 62,5 (1C, C6).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₄H₁₇N₃O₅Na [M+Na]⁺: 330,1060; Trouvé: 330,1072.

Point de fusion: 205-206 °C (Lit: 201-203 °C).¹⁶

¹⁵ Carvalho, I.; Andrade, P.; Campo, V. L.; Guedes, P. M. M.; Sesti-Costa, R.; Silva, J. S.; Schenkman, S.; Dedola, S.; Hill, L.; Rejzek, M.; Nepogodiev, S. A.; Field, R. A. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 2412.

¹⁶ Rossi, L. L.; Basu, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 3596.



4-[1-(β-D-Galactopyranosyle)-1H-1,2,3-triazol-4-yl](4-méthoxyphényle)

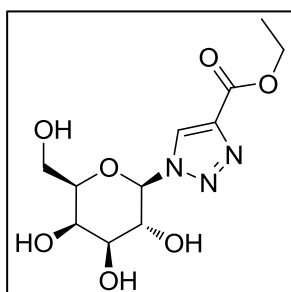
31: poudre blanche.

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz): δ (ppm) = 8,63 (s, 1H, triazole), 7,83 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H^{Ar}), 7,02 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H^{Ar}), 5,50 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H, H1), 5,24 (d, OH), 5,04 (d, OH), 4,65-4,70 (m, 2×OH), 4,05-4,13 (m, 1H, H2), 3,73-3,78 (m, 5H, CH₃+H3+H4), 3,50-3,58 (m, 3H, H5+H6).

RMN ¹³C (DMSO, 101 MHz): δ (ppm) = 159,0 (1C, triazole), 146,2 (1C, C^{Ar}), 126,6 (2C, C^{Ar}), 123,2 (1C, C^{Ar}), 119,2 (1C, triazole), 114,3 (2C, C^{Ar}), 88,3 (1C, C1), 78,4 (1C, C4), 73,7 (1C, C6), 69,3 (1C, C2), 68,5 (1C, C3), 60,5 (1C, C5), 55,1 (1C, CH₃).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₅H₁₉N₃O₆Na [M+Na]⁺: 360,1166; Trouvé, 360,1169.

Point de fusion: 243-244 °C (Lit: 240-241 °C).¹⁷



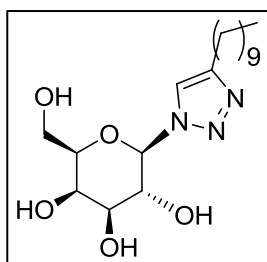
4-[1-(β-D-Galactopyranosyle)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]éthanoate 32: poudre blanche.

RMN ¹H (MeOD, 300 MHz): δ (ppm) = 8,81 (s, 1H, triazole), 5,64 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H, H1), 4,40 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H, CH₂), 4,15 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H, H2), 3,99 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H, H4), 3,86 (t, *J* = 5,9 Hz, 1H, H5), 3,69-3,82 (m, 3H, H3+H6), 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (MeOD, 101 MHz): δ (ppm) = 161,9 (1C, C=O), 141,0 (1C, triazole), 128,7 (1C, triazole), 90,4 (1C, C1), 80,1 (1C, C6), 75,2 (1C, C3), 71,5 (1C, C2), 70,4 (1C, C4), 62,4 (2C, C5+CH₂), 14,5 (1C, CH₃).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₁H₁₇N₃O₇Na [M+Na]⁺: 326,0958; Trouvé: 326,0959

Point de fusion: 156-157 °C.²



4-[1-(β-D-Galactopyranosyle)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-n-décyle 33: poudre blanche.

RMN ¹H (MeOD, 300 MHz): δ (ppm) = 7,96 (s, 1H, triazole), 5,52 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H, H1), 4,13 (t, *J* = 9,3 Hz, 1H, H2), 3,97 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H, H4), 3,83 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H, H5), 3,66-3,77 (m, 3H, H3+H6), 2,71 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂-triazole), 1,68 (qu, *J* = 7,4 Hz, 2H, CH₂-CH₂triazole), 1,30-1,35 (m, 14H, 7×CH₂), 0,90 (t, *J* = 6,8

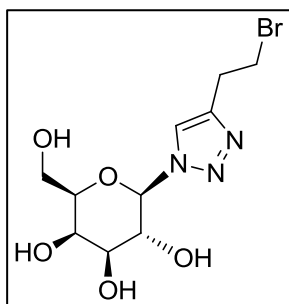
Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (MeOD, 151 MHz): δ (ppm) = 149,3 (1C, triazole), 121,8 (1C, triazole), 90,1 (1C, C1), 79,9 (1C, C5), 75,3 (1C, C3), 71,4 (1C, C2), 70,4 (1C, C4), 62,4 (1C, C6), 33,1 (1C, CH₂-triazole), 30,7 (2C, 2×CH₂), 30,5 (3C, 3×CH₂), 30,3 (1C, CH₂), 26,3 (1C, CH₂), 23,7 (1C, CH₂), 14,4 (1C, CH₃)

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₈H₃₃N₃O₅Na [M+Na]⁺: 394,2312; Trouvé: 394,2317.

Point de fusion: 117-118 °C.²

¹⁷ Celen, S.; Cleyhens, J.; Deroose, C.; de Groot, T.; Ibrahimi, A.; Gijssbers, R.; Debysers, Z.; Mortelmans, L.; Verbruggen, A.; Bormans, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5117.



4-[1-(β-D-Galactopyranosyle)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-(2-bromoéthyle) 34:

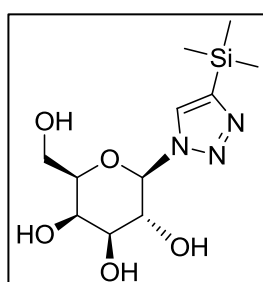
poudre blanche.

RMN ¹H (DMSO, 200 MHz): δ (ppm) = 8,10 (s, 1H, triazole), 5,45 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H, H1), 5,16 (d, OH), 5,00 (d, OH), 4,64-4,71 (m, 2×OH), 3,94-4,07 (m, 1H, H2), 3,67-3,80 (m, 4H, CH₂Br+H3+H4), 3,47-3,58 (m, 3H, H5+H6), 3,22 (t, *J* = 7,0 Hz, 2H, CH₂-triazole).

RMN ¹³C (DMSO, 101 MHz): δ (ppm) = 143,9 (1C, triazole), 121,4 (1C, triazole), 88,0 (1C, C1), 78,4 (1C, C5), 73,7 (1C, C3), 69,3 (1C, C2), 68,4 (1C, C4), 60,4 (1C, C6), 32,4 (1C, CH₂-Br), 29,0 (1C, CH₂-triazole).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₀H₁₆N₃O₅BrNa [M+Na]⁺: 360,0165; Trouvé: 360,0180.

Point de fusion: 77-79 °C.²



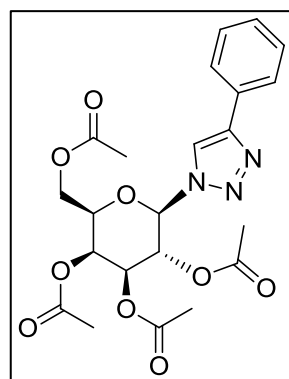
4-[1-(β-D-Galactopyranosyle)-1H-1,2,3-triazol-4-yl]-triméthylsilyle 35:

RMN ¹H (MeOD, 300 MHz): δ (ppm) = 8,27 (s, 1H, triazole), 5,62 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H, H1), 4,16 (t, *J* = 9,2 Hz, 1H, H2), 3,99 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H, H4), 3,84 (t, *J* = 6,1 Hz, 1H, H5), 3,66-3,77 (m, 3 H, H3+H6), 0,33 (s, 9H, 3×CH₃).

RMN ¹³C (MeOD, 101 MHz): δ (ppm) = 147,5 (1C, triazole), 130,3 (1C, triazole), 89,8 (1C, C1), 80,0 (1C, C5), 75,4 (1C, C3), 71,6 (1C, C2), 70,5 (1C, C4), 62,5 (1C, C6), -1,2 (1C, CH₃).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₁H₂₁N₃O₅SiNa [M+Na]⁺: 326,1142; Trouvé: 326,1146.

Point de fusion: 98-100 °C.²



1-(2,3,4,6-Tétra-O-acétyl-β-D-galactopyranosyle)-1H-1,2,3-triazole-4-phényle

36: poudre blanche

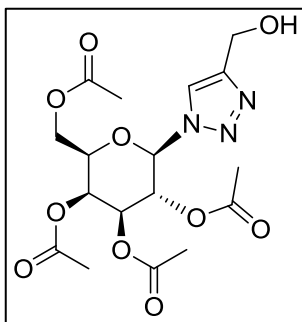
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz): δ (ppm) = 8,05 (s, 1H, triazole), 7,84-7,87 (m., 2H, H^{Ar}), 7,35-7,46 (m, 3H, H^{Ar}), 5,90 (d, *J* = 9,9 Hz, H1), 5,64 (t, *J* = 9,9 Hz, 1H, H2), 5,57 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H, H4), 5,27 (dd, *J* = 3,6 Hz et *J* = 10,2 Hz, 1H, H3), 4,17-4,28 (m, 3H, H5+H6), 2,25-2,05-2,02-1,90 (4s, 4×3H, 4×CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) = 170,5-170,1-169,9-169,3 (4C, 4×CO), 148,6 (1C, triazole), 130,1 (1C, C^{Ar}), 129,0 (2C, C^{Ar}), 128,7 (1C, C^{Ar}), 126,1 (2C, C^{Ar}), 117,9 (1C, triazole), 86,5 (1C, C1), 74,3 (1C, C6), 71,0 (1C, C3), 67,9 (1C, C2), 67,1 (1C, C4), 61,4 (1C, C5), 56,5 (1C, CH₂), 20,8-20,8-20,6-20,4 (4C, 4×CH₃).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₂₂H₂₅N₃O₉Na [M+Na]⁺: 498,1483; Trouvé: 498,1491.

Point de fusion: 199-200 °C (Lit: 195-198 °C).¹⁸

¹⁸ Kumar, R.; Maulik, P. R.; Misra, A. K. *Glycoconjugate J.* **2008**, *25*, 595.



1-(2,3,4,6-Tétra-O-acétyl-β-D-galactopyranosyle)-1H-1,2,3-triazole-4-

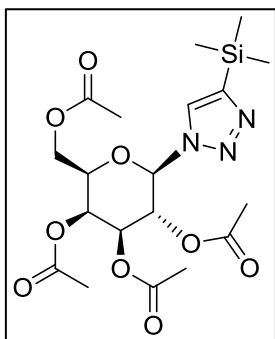
méthanol 37: poudre blanche.

RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) = 7,84 (s, 1H, triazole), 5,85 (d, *J* = 9,6 Hz, H1), 5,52-5,55 (m, 2H, H2+H4), 5,25 (dd, *J* = 3,6 Hz et *J* = 10,2 Hz, 1H, H3), 4,79 (s^{large}, 2H, CH₂), 4,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H, H5), 4,10-4,18 (m, 2H, H6), 2,94 (s^{large}, 1H, OH), 2,20-2,02-1,99-1,87 (4s, 4×3H, 4×CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 151 MHz): δ (ppm) = 170,5-170,1-169,9-169,3 (4C, 4×CO), 148,6 (1C, triazole), 120,4 (1C, triazole), 86,3 (1C, C1), 74,1 (1C, C5), 70,9 (1C, C3), 68,0 (1C, C2), 67,0 (1C, C4), 61,3 (1C, C6), 56,5 (1C, CH₂), 20,8-20,8-20,6-20,4 (4C, 4×CH₃).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₇H₂₃N₃O₁₀Na [M+Na]⁺: 452,1275; Trouvé: 452,1279.

Point de fusion: 153-154 °C (Lit: 148-150 °C).¹⁸



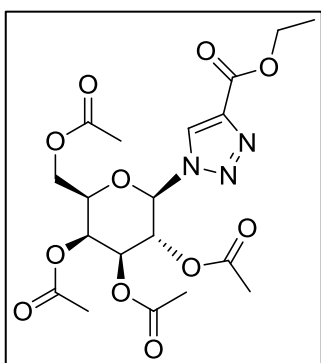
1-(2,3,4,6-Tétra-O-acétyl-β-D-galactopyranosyle)-1H-1,2,3-triazole-4-
triméthylsilyle 38: poudre blanche.

RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) = 7,78 (s, 1H, triazole), 5,92 (d, *J* = 9,7 Hz, H1), 5,58 (t, *J* = 9,7 Hz, 1H, H2), 5,54 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H, H4), 5,24 (dd, *J* = 3,0 Hz et *J* = 9,7 Hz, 1H, H3), 4,12-4,23 (m, 3H, H5+H6), 2,22-2,04-2,00-1,85 (4s, 4×3H, 4×CH₃), 0,33 (s, 9H, 3×CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 151 MHz): δ (ppm) = 170,5-170,1-169,9-169,1 (4C, 4×CO), 147,6 (1C, triazole), 127,3 (1C, triazole), 85,8 (1C, C1), 74,1 (1C, C5), 71,1 (1C, C3), 68,0 (1C, C2), 67,1 (1C, C4), 61,3 (1C, C6), 20,8-20,8-20,6-20,4 (4C, 4×CH₃), -1,10 (3C, 3×CH₃).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₉H₂₉N₃O₉SiNa [M+Na]⁺: 494,1565; Trouvé: 494,1568.

Point de fusion: 137-138 °C.



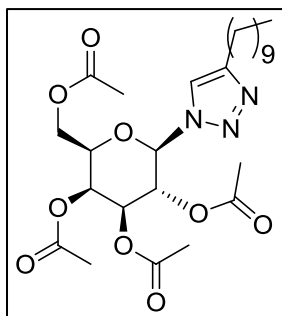
1-(2,3,4,6-Tétra-O-acétyl-β-D-galactopyranosyle)-1H-1,2,3-triazole-4-
éthanoate 39: poudre blanche.

RMN ¹H (CDCl₃, 600 MHz): δ (ppm) = 8,38 (s, 1H, triazole), 5,89 (d, *J* = 9,6 Hz, H1), 5,56 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H, H4), 5,50 (t, *J* = 9,6 Hz, 1H, H2), 5,26 (dd, *J* = 3,0 Hz et *J* = 9,6 Hz, 1H, H3), 4,41-4,45 (m, 2H, CH₂), 4,24 (t, *J* = 6,3 Hz, 1H, H5), 4,14-4,21 (m, 2H, H6), 2,23-2,04-2,01-1,91 (4s, 4×3H, 4×CH₃), 1,42 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 151 MHz): δ (ppm) = 170,4-170,0-169,9-169,3 (4C, 4×CO), 160,4 (1C, CO), 141,4 (1C, triazole), 126,2 (1C, triazole), 86,6 (1C, C1), 74,4 (1C, C5), 70,6 (1C, C3), 68,1 (1C, C2), 66,9 (1C, C4), 61,7 (1C, CH₂), 61,3 (1C, C6), 20,8-20,8-20,6-20,4 (4C, 4×CH₃), 14,4 (1C, CH₃).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₉H₂₅N₃O₁₁Na [M+Na]⁺: 494,1381; Trouvé: 494,1388.

Point de fusion: 122-123 °C.



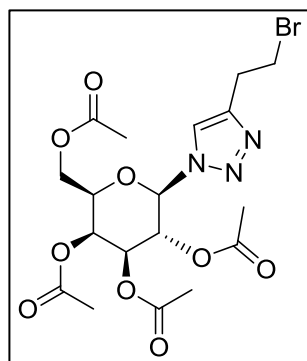
1-(2,3,4,6-Tétra-*O*-acétyl- β -D-galactopyranosyle)-1*H*-1,2,3-triazole-4-(n-décyle) 40: poudre blanche.

RMN ¹H (CDCl₃, 200 MHz): δ (ppm) = 7,55 (s, 1H, triazole), 5,81 (d, J = 9,8 Hz, H1), 5,51-5,60 (m, 2H, H2+H4), 5,23 (dd, J = 3,4 Hz et J = 9,8 Hz, 1H, H3), 4,07-4,25 (m, 3H, H5+H6), 2,71 (t, J = 7,6 Hz, 2H, CH₂), 2,22-2,04-2,00-1,87 (4s, 4 \times 3H, 4 \times CH₃), 1,63-1,71 (m, 2H, CH₂), 1,17-1,32 (m, 14H, 7 \times CH₂), 0,87 (t, J = 6,4 Hz, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 151 MHz): δ (ppm) = 170,4-170,1-169,9-169,2 (4C, 4 \times CO), 149,3 (1C, triazole), 118,9 (1C, triazole), 86,3 (1C, C1), 74,1 (1C, C5), 71,0 (1C, C3), 67,9 (1C, C2), 67,1 (1C, C4), 61,3 (1C, C6), 32,0-29,7-29,7-29,5-29,4-29,3-29,3-25,8-22,8 (9C, 9 \times CH₂), 20,8-20,8-20,6-20,3 (4C, 4 \times CH₃), 14,2 (1C, CH₃).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₂₆H₄₁N₃O₉Na [M + Na]⁺: 562,2735; Trouvé: 562,2749.

Point de fusion: 110-11 °C



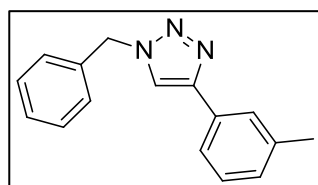
1-(2,3,4,6-Tétra-*O*-acétyl- β -D-galactopyranosyle)-1*H*-1,2,3-triazole-4-(2-bromoéthyl) 41: poudre blanche

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,72 (s, 1H, triazole), 5,83 (d, J = 9,9 Hz, H1), 5,54-5,59 (m, 2H, H2+H4), 5,24 (dd, J = 3,4 Hz et J = 9,9 Hz, 1H, H3), 4,14-4,22 (m, 3H, H5+H6), 3,65 (t, J = 6,8 Hz, 2H, CH₂Br), 3,30 (t, J = 6,8 Hz, 2H, CH₂), 2,22-2,04-2,00-1,88 (4s, 4 \times 3H, 4 \times CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) = 170,5-170,1-169,9-169,2 (4C, 4 \times CO), 145,7 (1C, triazole), 120,3 (1C, triazole), 86,4 (1C, C1), 74,2 (1C, C5), 71,0 (1C, C3), 67,9 (1C, C2), 67,0 (1C, C4), 61,3 (1C, C6), 32,2 (1C, CH₂), 29,5 (1C, CH₂), 20,8-20,8-20,6-20,4 (4C, 4 \times CH₃).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₈H₂₄N₃O₉BrNa [M+Na]⁺: 528,0588; Trouvé: 528,0592.

Point de fusion: 67 °C.



1-(4-Méthylphényl)-4-phényl-1*H*-1,2,3-triazole 42: poudre blanche.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz): δ (ppm) = 7,79-7,81 (m, 2H, H^{Ar}), 7,65 (s, 1H, triazole); 7,38-7,42 (m, 2H, H^{Ar}), 7,28-7,33 (m, 2H, H^{Ar}), 7,17-7,22 (m, 1H, H^{Ar}), 7,11-7,12 (m, 2H, H^{Ar}), 5,54 (s, 2H, CH₂), 2,35 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 101 MHz): δ (ppm) = 148,3 (1C, triazole), 139,1 (1C, C^{Ar}), 134,7 (1C, C^{Ar}), 130,7 (1C, C^{Ar}), 129,6 (1C, C^{Ar}), 129,1 (1C, C^{Ar}), 128,9 (2C, C^{Ar}), 128,2 (1C, C^{Ar}), 125,9 (2C, C^{Ar}), 125,2 (1C, C^{Ar}), 119,6 (1C, triazole), 54,4 (1C, CH₂), 21,5 (1C, CH₃).

SMHR (ESI): m/z calculé pour C₁₆H₁₅N₃Na [M+Na]⁺: 272,1158; Trouvé: 272,1159.

Point de fusion: 130-131 °C (Lit: 129-131 °C).¹⁹

¹⁹ Meng, X.; Xu, X.; Gao, T.; Chen, B. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 5409.

Publications

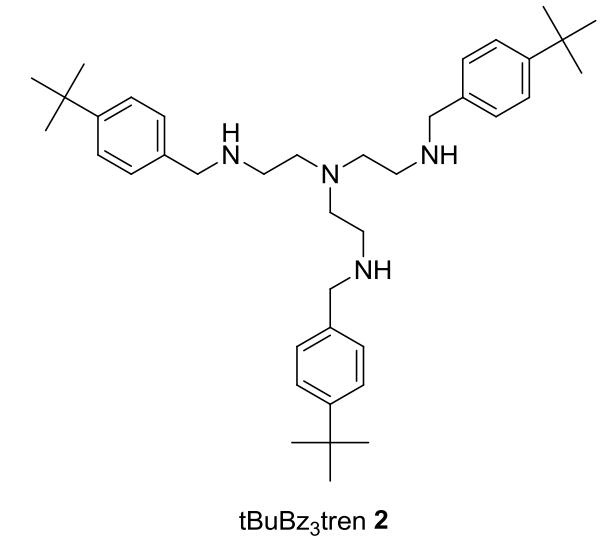
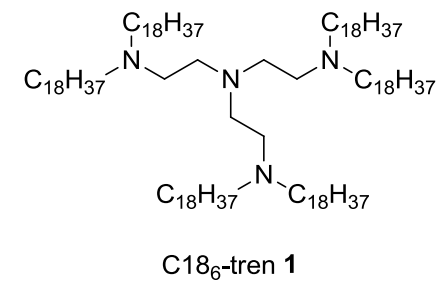
“Huisgen click cycloadditions from a copper(II)-tren precatalyst without external sacrificial reductant”

Harmand, L.; Lescure, M.-H.; Candelon, N.; Duttine, M.; Lastécouères, D.; Vincent, J.-M. *Tetrahedron lett.* **2012**, *53*, 1417.

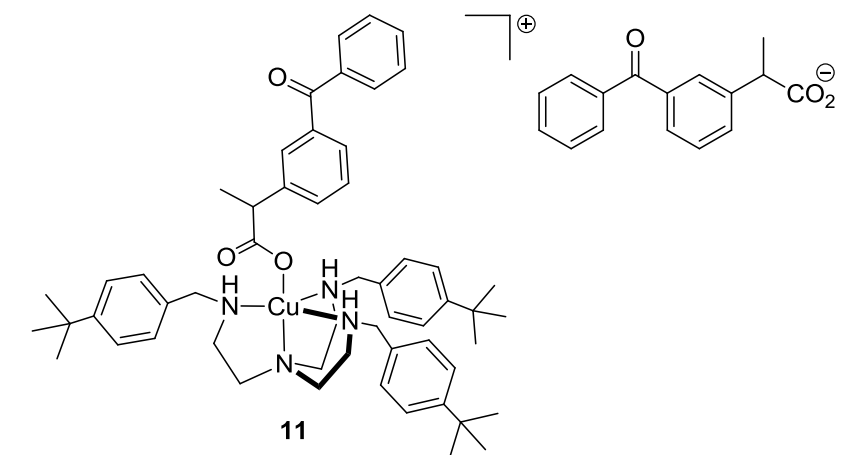
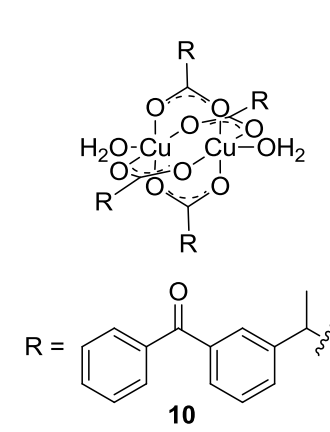
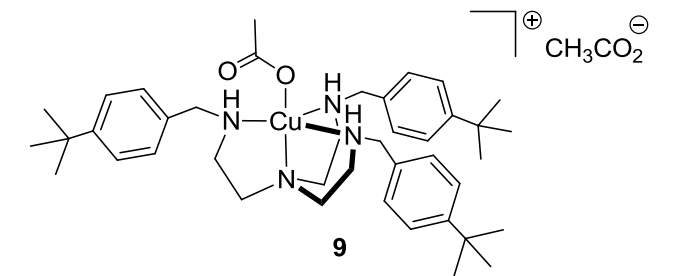
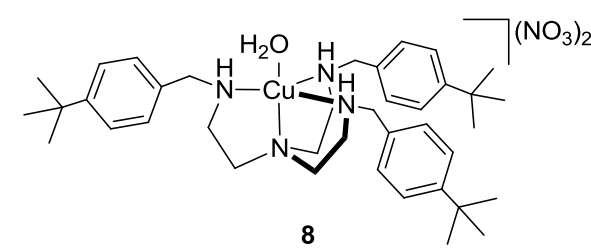
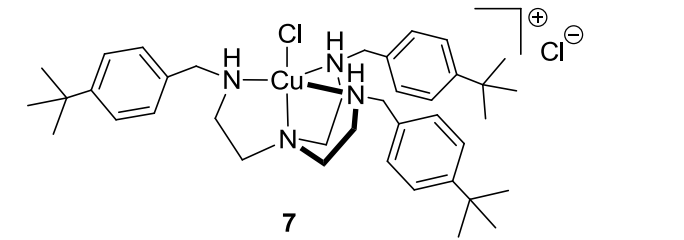
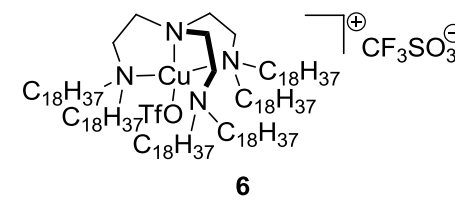
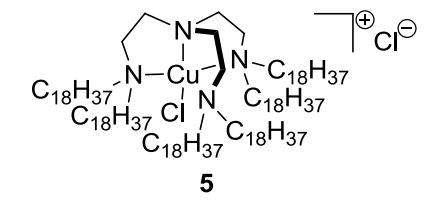
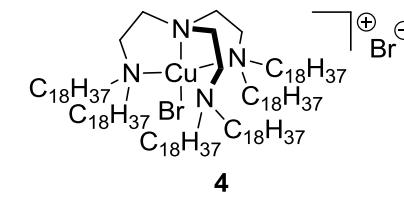
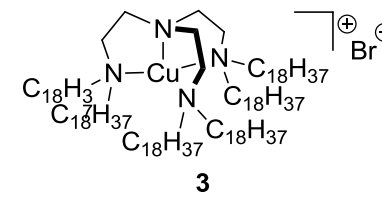
“Copper Catalyst Activation Driven by Photoinduced Electron Transfer: A Prototype Photolabile Click Catalyst”

Harmand, L.; Cadet, S.; Kauffmann, B.; Scarpantonio, L.; Batat, P.; Jonusauskas, G.; McClenaghan, N. D.; Lastécouères, D.; Vincent, J.-M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7333.

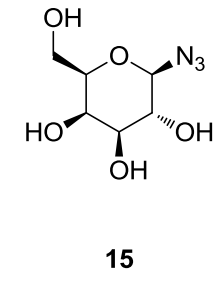
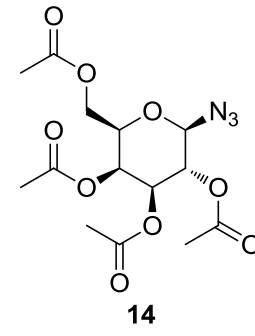
Ligands



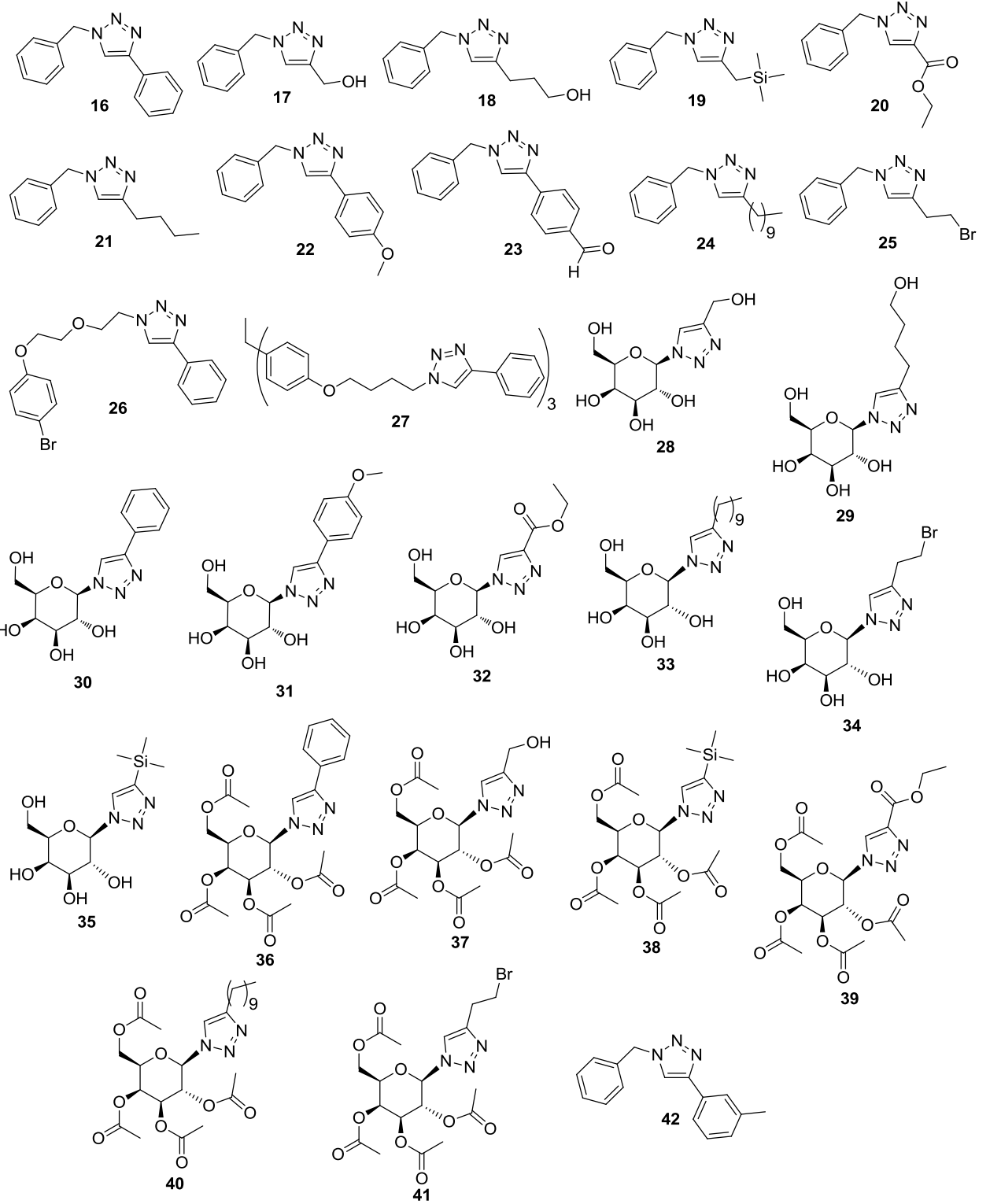
Complexes



Azotures



Triazoles



New copper-based catalytic systems for the Huisgen cycloaddition: synthesis and reactivity studies of supramolecular photoactivable catalysts for “click” chemistry

Summary:

This thesis focuses on the development of catalysts for the copper-catalyzed reaction between alkynes and azides (CuAAC), one of the most important reactions of modern chemistry. As a first step, we have shown that the copper(II) complex [Cu(C18₆-tren)]Br₂ could be used as catalyst for this reaction, and this without adding an external sacrificial reductant such as sodium ascorbate. Spectroscopic studies (EPR, UV-visible) suggest that the alkyne serves as the "internal reductant". In a second step, the use of a tren ligand (*t*BuBz₃tren) bearing three *tert*-butylbenzene groups allowed to obtain supramolecular copper(II) complexes that were soluble in water by formation of inclusion complexes with β-cyclodextrins. These complexes proved to be good catalysts for CuAAC, particularly if using sodium ascorbate as the reductant. We then prepared the copper(II) complex, [Cu(*t*BuBz₃tren)ketoprofenate]ketoprofenate, whose counter-ion is the ketoprofenate anion which contains a benzophenone function as a photosensitizer. Under irradiation at 365 nm, the complex is very effectively reduced to copper(I) by photoinduced electron transfer (PET). Our studies have shown that the copper(II) precatalyst can be very efficiently activated by light to generate a highly active copper(I) catalyst for the CuAAC. The control over the catalytic activity of the complex was tested in methanol or toluene for the reaction between various azides and alkynes. The corresponding triazoles were isolated with excellent yields by simple filtration. In addition, once the reaction is initiated photochemically, it is possible to instantly stop it by introducing air into the reaction medium. Overall, this is the first example of a photoactivatable catalyst for click chemistry.

Keywords: Click chemistry, Huisgen cycloaddition, copper, photoactivable catalysts, Supramolecular catalysts.

Nouveaux systèmes catalytiques au cuivre pour la cycloaddition de Huisgen : synthèses et études de la réactivité des catalyseurs supramoléculaires photoactivables pour la chimie « click »

Résumé:

L'objectif de la thèse était le développement de catalyseurs pour la cycloaddition entre alcynes et azotures catalysée par le cuivre(I) (CuAAC), une des réactions les plus importantes de la chimie moderne. Dans un premier temps, nous avons montré que le complexe de cuivre(II) [Cu(C18-tren)]Br₂ pouvait être utilisé comme catalyseur pour cette réaction, et ceci sans ajout d'un réducteur sacrificiel externe de type ascorbate de sodium. Des études spectroscopiques (RPE, UV-visible) suggèrent que l'alcyne sert de « réducteur interne ». Dans un deuxième temps, l'utilisation d'un ligand tren portant trois groupements *tert*-butylbenzène (*t*BuBz₃tren) a permis d'obtenir des complexes supramoléculaires de cuivre(II) solubles dans l'eau par formation de complexes d'inclusion avec des β-cyclodextrines. Ces complexes se sont avérés être de bons catalyseurs pour la CuAAC, particulièrement en utilisant l'ascorbate de sodium comme réducteur. Nous avons ensuite préparé le complexe de cuivre(II), [Cu(*t*BuBz₃tren)kétoprofénate]kétoprofénate, dont le contre-ion est l'anion kétoprofénate qui possède une fonction benzophénone comme photosensibilisateur. Sous irradiation à 365 nm, ce complexe est réduit très efficacement en cuivre(I) par transfert d'électron photo-induit. Nos études ont montré que le précatalyseur de cuivre(II) peut donc être activé très efficacement par la lumière pour générer une espèce cuivre(I) très réactive pour la cycloaddition de Huisgen. Le contrôle de l'activité catalytique du complexe a été testé dans le méthanol ou le toluène pour la réaction entre différents azotures et alcynes. Les triazoles correspondants ont été isolés avec d'excellents rendements par simple filtration. De plus, une fois la réaction initiée photochimiquement, il est possible de la stopper instantanément en introduisant de l'air dans le milieu réactionnel. Il s'agit du premier exemple de catalyseur photoactivable pour la chimie click.

Mots clés: Chimie click, cycloaddition de Huisgen, cuivre, catalyseur photoactivable, catalyseur supramoléculaire