

CONCEPTION, SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION D'UN NOUVEAU  
MATÉRIAU MULTI-STIMULI-RESPONSIVE À BASE DE SPIROPYRANNE

Par

**Yanan ZHU**

Mémoire présenté au Département de chimie en vue  
de l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.)

FACULTÉ DES SCIENCES  
UNIVERSITÉ DE SHERBROOKE

Sherbrooke, Québec, Canada, Mai 2016

Le 9 Mai 2016

*Le jury a accepté le mémoire de Madame Yanan Zhu dans sa version finale.*

Membres du jury

Professeur Yves Dory  
Directeur de recherche  
Département de chimie

Professeur Claude Legault  
Membre interne  
Département de chimie

Professeur Yue Zhao  
Président rapporteur  
Département de chimie

*“ Action is the foundational key to all success.”*

PABLO PICASSO

## SOMMAIRE

Ce mémoire de maîtrise porte sur la conception et la synthèse de monomères polymérisables en vue d'obtenir des macromolécules sensibles à plusieurs stimulations externes.

Tout d'abord, nous introduirons la molécule spiropyranne et ses propriétés spéciales. En effet, le spiropyranne joue un rôle de premier plan pour la construction de nouveaux matériaux dynamiques. Il s'agit en effet d'une molécule qui s'isomérisé en réponse à une stimulation UV. De même, nous présenterons aussi les propriétés et les applications de différentes stimulations autres que la lumière, telles que le pH, les propriétés redox, la température, etc.

Ensuite, nous passerons aux travaux de recherche proprement dits, consistant en la conception et la synthèse de matériaux intelligents pouvant réagir sous l'action de diverses stimulations. Ainsi les recherches actuelles sur les matériaux intelligents seront passées en revue. Les avantages et les inconvénients de chaque mode de stimulation seront examinés.

Le chapitre 2 concerne, quant à lui, la synthèse d'une molécule polymérisable désirée, qui réagit aux stimulations suivantes : le pH ou le CO<sub>2</sub>, la réaction d'oxydoréduction et la lumière. Les différents designs et leurs synthèses seront expliqués et discutés.

Finalement, nous proposerons des solutions alternatives permettant de contourner et/ou résoudre les problèmes rencontrés, ainsi que des propositions de projets alternatifs ayant la même finalité.

## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord remercier le Pr. Yves Dory de m'avoir accueillie dans son groupe de recherche. Le Pr. Dory a su me transmettre une rigueur scientifique importante. J'ai eu la chance de travailler sur les projets énormément enrichissants me permettant d'élargir mes connaissances initiales. Merci pour les nombreux conseils et discussions qui m'ont permis d'avancer tout au long de cette aventure.

Je tiens à remercier les organismes subventionnaires (CRSNG et FRQNT) ainsi que l'Université de Sherbrooke qui ont fourni les ressources financières nécessaires à la réalisation de ces projets de recherche.

Je remercie également tous mes collègues du laboratoire Dory: Hà, Hui, Thomas, Jean-Louis, Sophie, Vahid, Dominique, Guojing, Arnaud, Hojjat. Merci pour tous les conseils et discussions qui m'auront guidée au cours de mes recherches.

Je tiens à remercier toutes les personnes du département de chimie pour l'aide apportée concernant les nombreuses procédures administratives et les professeurs qui m'ont donné les cours durant mes études universitaires : Serge Lacelle, Yue Zhao et aussi les membres enseignants du CQMF.

Merci aux membres du jury, pour le temps accordé à la lecture de mon mémoire et pour vos judicieux conseils.

Finalement, un gros merci à ma famille, pour le support qu'ils m'ont apporté.

## TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE.....	iv
REMERCIEMENTS.....	v
TABLE DES MATIÈRES .....	vi
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	vii
LISTE DES TABLEAUX.....	ix
LISTE DES FIGURES .....	x
LISTE DES SCHÉMAS .....	xii
INTRODUCTION .....	1
I.1. Généralités sur les polymères sensibles à plusieurs stimulations.....	1
I.1.1. Stimulation : la température .....	2
I.1.2. Stimulation : le pH (acide, base, CO <sub>2</sub> ) .....	3
I.1.3. Stimulation : l'oxydo-réduction .....	4
I.1.4. Stimulation : le photochromisme .....	5
I.1.5. Les autres stimulations .....	7
I.2. Généralités sur la molécule spiropyranne.....	9
I.2.1. Synthèse de spiropyranes .....	10
I.2.2. Les propriétés des spiropyranes et leurs applications .....	11
I.3. Projet de maîtrise.....	15
CHAPITRE 1 : OBJECTIFS .....	16
1.1. Résultats déjà connus de la littérature.....	16
1.1.1. Double stimulations .....	16
1.1.2. Polymère et copolymère .....	18
1.2. Résultats désirés.....	20
CHAPITRE 2 : RÉSULTATS ET DISCUSSIONS .....	23
CONCLUSION.....	52
PARTIE EXPÉRIMENTALE .....	54
BIBLIOGRAPHIE.....	72
ANNEXE 1 : SPECTRES DE RMN DES PROTONS .....	78
ANNEXE 2 : SPECTRES DE RMN DES CARBONES .....	94

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

$\delta$	Déplacement chimique (en ppm) en spectrométrie de résonance magnétique nucléaire ou position sur un acide aminé (à partir du groupe carbonyle)
Ac	Acétyle
ACN	Acétonitrile
AcOH	Acide acétique
Boc	<i>t</i> -Butoxycarbonyl
BBr <sub>3</sub>	Tribromure de bore
CBr <sub>4</sub>	Tétabromométhane
CCM	Chromatographie sur couche mince
CDCl <sub>3</sub>	Chloroforme deutéré
d	Doublet
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DIAD	Diisopropyl azodicarboxylate
DCM	Dichlorométhane
DMAP	4-(Diméthylamino) pyridine
DMF	N,N-Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EDG	Groupe électro-donneur
Et	Éthyle
EtOH	Éthanol
Et <sub>3</sub> N	Triéthylamine
eq	Équivalent
h	Constante de Planck
H	Enthalpie
Het	Hétérocycle

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

NaBH <sub>4</sub>	Borohydrure de sodium
m	Multiplet
Me	Méthyle
MeCN	Acétonitrile
NBS	N-Bromosuccinimide
PBr <sub>3</sub>	Tribromure de phosphore
Ph	Phényle
Pont H	Pont hydrogène (interaction supramoléculaire)
Pyr	Pyridine
q	Quadruplet
R <sub>f</sub>	Rapport frontal
RMN <sup>1</sup> H	Spectre de résonance magnétique nucléaire du proton
RMN <sup>13</sup> C	Spectre de résonance magnétique nucléaire du carbone
s	Singulet
TBDMS	tert-Butyldimethylsilyl
<i>t</i> -Buli	tert-Butyllithium
TFA	Acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Triisopropylsilyl
UV	Ultraviolet
UPLC	Ultra Performance Liquid Chromatography
Vis	Visible

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau 1.</b> Les effets de diverses stimulations sur la livraison de médicaments retenus dans des hydrogels sensibles.....	8
<b>Tableau 2.</b> Les fonctionnalités et leurs structures proposées.....	15

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure 1.</b> Diagrammes représentant les « lower critical solution temperature » (LCST) et « upper critical solution temperature » (UCST). .....	2
<b>Figure 2.</b> Le PNIPAM et ses changements en fonction de la température. ....	3
<b>Figure 3.</b> Variation d'un polymère sensible au pH dans l'eau. ....	3
<b>Figure 4.</b> La livraison de médicaments dans une capsule sensible au pH. ....	4
<b>Figure 5.</b> Structure des polymères aux applications les plus populaires.....	5
<b>Figure 6.</b> Les propriétés importantes du photochromisme.....	6
<b>Figure 7.</b> Stockage de l'énergie solaire. $\Delta H = 1,55$ eV par molécule d'azobenzène. ....	7
<b>Figure 8.</b> Représentation schématique d'un copolymère bloc sensible au pH, à la température et au potentiel redox. ....	9
<b>Figure 9.</b> Le réarrangement de la molécule spiropyranne (Het est un hétérocycle). ....	10
<b>Figure 10.</b> Les changements de couleur de 1',3'-dihydro-1',3',3'-triméthyl-6-nitrospiro (2H-1-benzopyran-2,2'-2H-indole) (6-NO <sub>2</sub> -BIPS) sur les cycles d'irradiation UV - chaleur dans différents solvants (du toluène à l'éthanol). ....	12
<b>Figure 11.</b> L'isomérisation par la force mécanique. ....	14
<b>Figure 12.</b> Les réactions photoswitch et redox du couple Fc-SP/Fc-MC. ....	17
<b>Figure 13.</b> Le mécanisme de commutation "On-off-on" de spiropyranne stimulée par un acide fort (pH <2,0) et une base forte (pH ≥12.0). ....	18
<b>Figure 14.</b> A) Structure du polymère à base de spiropyranne.....	19
<b>Figure 15.</b> Le copolymère P(SPMA)-b-P(DEGMMA) photo- et thermo- sensible et le contrôle des types de micelles selon la stimulation appliquée dans l'eau. ....	20
<b>Figure 16.</b> Les modifications du monomère désiré A en fonction du pH (ou CO <sub>2</sub> ), de la lumière UV/vis et de l'oxydo-réduction. ....	21
<b>Figure 17.</b> Les changements d'état des groupements fonctionnels selon les variations environnementales correspondantes. ....	22
<b>Figure 18.</b> Mécanisme de la synthèse de Fischer de l'indole. ....	24
<b>Figure 19.</b> Le mécanisme de la réaction de Vilsmeier-Haack. ....	27
<b>Figure 20.</b> Le mécanisme de la réaction de Reimer-Tiemann. ....	30

<b>Figure 21.</b> Orientation -o, -m, -p avec activation par le groupe –OH. Les signes indiquent l'intensité de l'activation aux différentes positions aromatiques. ....	31
<b>Figure 22.</b> Le mécanisme de la réaction de formation la molécule spiropyranne .....	34
<b>Figure 23.</b> La polymérisation radicalaire du PMMA initié par l'azobisisobutyronitrile (AIBN).....	35
<b>Figure 24.</b> Le mécanisme de la synthèse de Williamson. ....	36
<b>Figure 25.</b> Le mécanisme de la réaction de Baylis–Hillman. ....	36
<b>Figure 26.</b> La réactivité de deux groupes OH dans la molécule 2,4-dihydroxybenzaldehyde. ....	39
<b>Figure 27.</b> Nouvelle stratégie d'introduction d'un groupe amine. ....	42
<b>Figure 28.</b> Deux voies pour synthétiser la molécule désirée et leurs conditions. ....	42
<b>Figure 29.</b> Les trois possibilités d'hydrolyse de <b>61</b> en utilisant une base assez forte. ....	46
<b>Figure 30.</b> La cible précédente A et la nouvelle cible B .....	47
<b>Figure 31.</b> Le résultat UPLC. ....	48
<b>Figure 32.</b> Type de monomère visé dans cet ouvrage.....	52
<b>Figure 33.</b> Nouveau type de monomère vers des matériaux photosensibles, oxydables et sensibles au pH ou au CO <sub>2</sub> . ....	53

## LISTE DES SCHÉMAS

<b>Schéma 1.</b> .....	6
<b>Schéma 2.</b> .....	10
<b>Schéma 3.</b> .....	11
<b>Schéma 4.</b> .....	12
<b>Schéma 5.</b> .....	13
<b>Schéma 6.</b> .....	14
<b>Schéma 7.</b> .....	15
<b>Schéma 8.</b> .....	23
<b>Schéma 9.</b> .....	25
<b>Schéma 10.</b> .....	26
<b>Schéma 11.</b> .....	26
<b>Schéma 12.</b> .....	28
<b>Schéma 13.</b> .....	29
<b>Schéma 14.</b> .....	29
<b>Schéma 15.</b> .....	30
<b>Schéma 16.</b> .....	31
<b>Schéma 17.</b> .....	32
<b>Schéma 18.</b> .....	33
<b>Schéma 19.</b> .....	34
<b>Schéma 20.</b> .....	35
<b>Schéma 21.</b> .....	37
<b>Schéma 22.</b> .....	37
<b>Schéma 23.</b> .....	38
<b>Schéma 24.</b> .....	38
<b>Schéma 25.</b> .....	39
<b>Schéma 26.</b> .....	39
<b>Schéma 27.</b> .....	40
<b>Schéma 28.</b> .....	40
<b>Schéma 29.</b> .....	41
<b>Schéma 30.</b> .....	43
<b>Schéma 31.</b> .....	43
<b>Schéma 32.</b> .....	44
<b>Schéma 33.</b> .....	44
<b>Schéma 34.</b> .....	44
<b>Schéma 35.</b> .....	45

<b>Schéma 36.</b> .....	45
<b>Schéma 37.</b> .....	47
<b>Schéma 38.</b> .....	48
<b>Schéma 39.</b> .....	49
<b>Schéma 40.</b> .....	49
<b>Schéma 41.</b> .....	50
<b>Schéma 42.</b> .....	50
<b>Schéma 43.</b> .....	51
<b>Schéma 44.</b> .....	51
<b>Schéma 45.</b> .....	51

## INTRODUCTION

Les polymères sensibles, les lipides et les autres macromolécules qui sont capables de réagir aux changements de l'environnement local, ont généré un énorme intérêt au cours des dernières années.

De nombreux nouveaux matériaux sensibles aux stimulations externes ont été synthétisés. Ils ont déjà fait l'objet d'explorations fondamentales et aussi appliquées.

Les applications de ces matériaux incluent les catalyseurs, les interfaces intelligentes, l'ingénierie tissulaire, les biocapteurs, les diagnostics et la livraison de médicament. Les polymères sensibles à un seul stimulus et leurs applications ont déjà été largement mis en évidence.

Quant aux polymères et autres macromolécules sensibles à deux ou plusieurs stimulations, leur étude et leur utilisation ont bien avancé durant les dernières années, bien qu'ils ne soient pas vraiment faciles à synthétiser.<sup>1</sup>

### **I.1. Généralités sur les polymères sensibles à plusieurs stimulations**

Les polymères sensibles à plusieurs stimulations peuvent changer certaines de leurs propriétés telles que la forme, les propriétés mécaniques, la séparation de phase, la surface, la perméabilité, les propriétés optiques, les propriétés électriques et d'autres encore. Le phénomène résulte de petites variations des conditions environnementales, comme la température, le champ électrique, le pH, la lumière, le champ magnétique, les ultrasons, le solvant, les ions, la présence d'enzymes et le glucose.<sup>2</sup>

En l'année 2010, les chercheurs ont proposé trois mots anglais pour résumer les polymères qui ont les propriétés mentionnées ci-dessus :

- “Stimuli-responsive materials” dans « Progress in Polymer Science »
- “Stimuli-sensitive polymers” dans « Advanced Materials »
- “Actively moving polymers” dans « Journal of Materials Chemistry »

Dans la plupart des cas, les polymères qui répondent à plusieurs stimulations présentent souvent l'avantage d'être plus efficaces. Par exemple, la livraison de gènes par

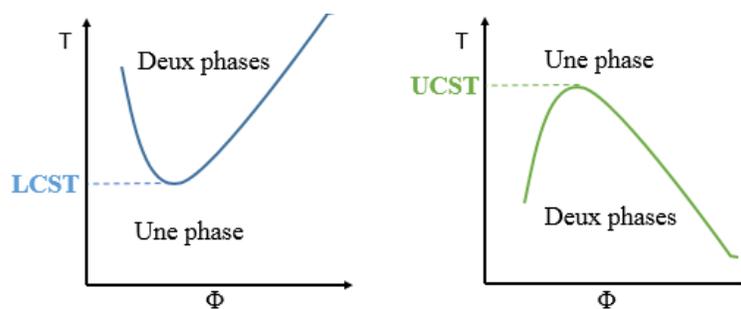
des virus, dans la nature, selon ce principe, s'avère effectivement très efficace.<sup>3</sup> Nous allons maintenant décrire plus précisément certaines des stimulations disponibles et utilisables pour la création de matériaux répondant à ces stimulations.

### I.1.1. Stimulation : la température

La thermo-sensibilité est le plus souvent utilisée pour les applications biomédicales. Cette propriété dépend des températures critiques LCST (lower critical solution temperature) et UCST (upper critical solution temperature).

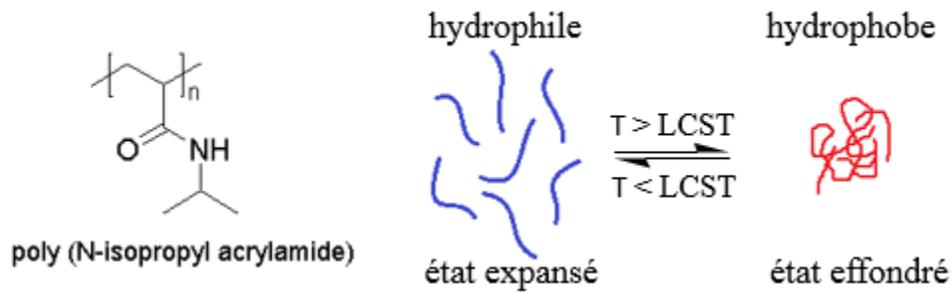
Il existe donc deux diagrammes de phases typiques en fonction de la concentration et de la température (la figure 1).

- La LCST définit la température en dessous de laquelle le polymère existe sous forme de monophasé en solution. Deux phases apparaissent lorsque le chauffage se poursuit au-dessus de cette température critique.
- L'UCST définit la température en dessus de laquelle le polymère existe sous forme de monophasé en solution. Deux phases apparaissent lorsque la monophasé est refroidie en dessous de cette température critique.



**Figure 1.** Diagrammes représentant les « lower critical solution temperature » (LCST) et « upper critical solution temperature » (UCST).  $\Phi$  est la fraction massique de polymère dans la solution, T est la température.<sup>3</sup>

Par exemple, pour le poly (*N*-isopropyl acrylamide) (PNIPAM) (**Fig.2**), la température critique LCST se situe autour de 32 °C. Ce polymère est donc soluble dans l'eau à température ambiante et la solution se sépare en deux phases lorsque la température atteint celle du corps humain (37 °C).<sup>1</sup>

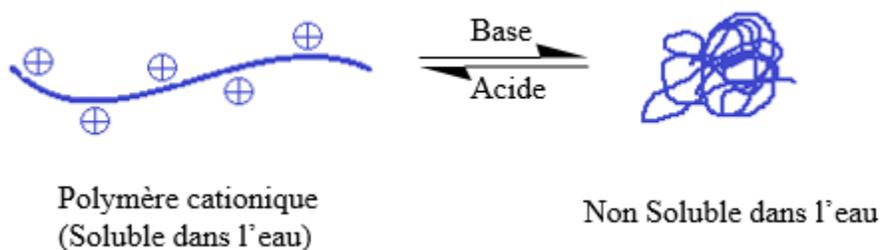


**Figure 2.** Le PNIPAM et ses changements en fonction de la température.<sup>1</sup>

Des chercheurs ont aussi travaillé sur des copolymères présentant des chaînes principales et des chaînes latérales de natures polymériques différentes.<sup>1</sup> Ces chaînes ayant donc des températures critiques également différentes (LCST ou UCST) conduisent à des systèmes ayant des réponses à la température complexes et intéressantes.

### I.1.2. Stimulation : le pH (acide, base, CO<sub>2</sub>)

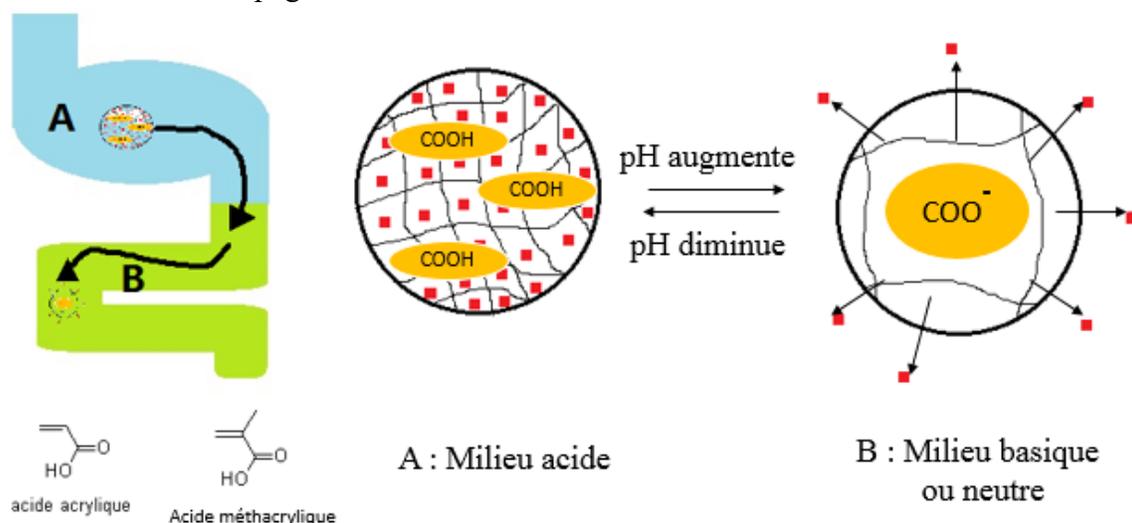
La sensibilité au pH permet de répondre aux variations du pH environnant en modifiant les dimensions du matériau et sa solubilité (**Fig.3**). De tels matériaux présentent souvent des groupements fonctionnels ionisables faisant donc apparaître des charges (+/-) en fonction du pH du milieu dans lequel ils baignent.<sup>4</sup>



**Figure 3.** Variation d'un polymère sensible au pH dans l'eau.<sup>4</sup>

Les polymères sensibles au pH peuvent aussi être utilisés pour la livraison de médicaments. Comme la figure 4 le montre, il existe deux régions importantes du système digestif : l'estomac (A) et le petit intestin (B). Il est nécessaire de protéger le médicament pendant le passage de la zone gastrique (A) car son pH est trop acide et peut endommager la drogue.

Il est donc possible d'encapsuler le médicament à l'intérieur d'une membrane polymérique (ex : l'acide acrylique, l'acide méthacrylique). Cette membrane est stable dans le milieu fortement acide de l'estomac (A) et elle assure donc la protection du médicament à ce stade. Ensuite à pH plus élevé durant le passage vers le petit intestin (B) les groupements acides de la membrane s'ionisent sous forme carboxylate. Il en résulte une forte déstabilisation de la membrane accompagnée de la libération du médicament.



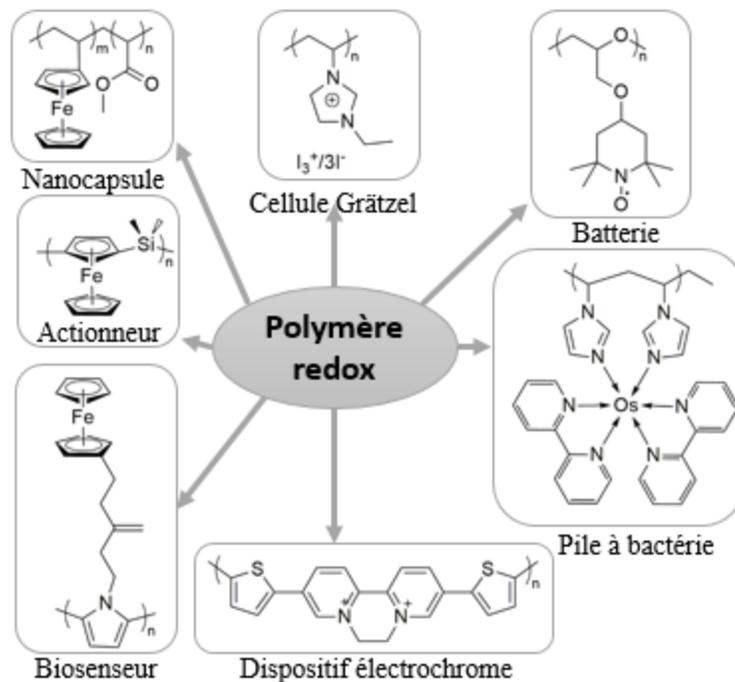
**Figure 4.** La livraison de médicaments dans une capsule sensible au pH.<sup>4</sup>

### I.1.3. Stimulation : l'oxydo-réduction

Les polymères redox ont la capacité de changer leurs propriétés électrochimiques par perte d'électrons (oxydation) ou par gain d'électrons (réduction). UICPA (l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée) définit un polymère redox comme étant un polymère contenant des groupes qui peuvent être réduits ou oxydés réversiblement.

Ces réactions d'oxydoréduction réversible peuvent avoir lieu dans la chaîne principale du polymère, comme dans le cas des polymères conducteurs (exemple : la polyaniline). Ces réactions peuvent aussi se produire sur les groupes latéraux, comme dans le cas d'un polymère possédant une molécule à base de ferrocène. Ainsi ces propriétés dépendent de la nature de la chaîne principale du polymère (conjugué ou non conjugué) et de la présence (ou de l'absence) de groupes redox localisés sur les chaînes latérales.<sup>5,6</sup>

Les structures et les applications pour quelques exemples de polymères redox sont répertoriées dans la figure 5. Par exemple, les dérivés de ferrocène sont beaucoup utilisés comme des biosenseurs ou pour contrôler l'état de nanocapsules lorsqu'ils sont situés sur les chaînes latérales. Par contre, il est aussi possible de les intégrer dans la chaîne principale, où ils agissent alors comme actionneurs (action mécanique modulée par gonflement et contraction d'hydrogel à base de ferrocène et induite par sa stimulation redox).<sup>7</sup>

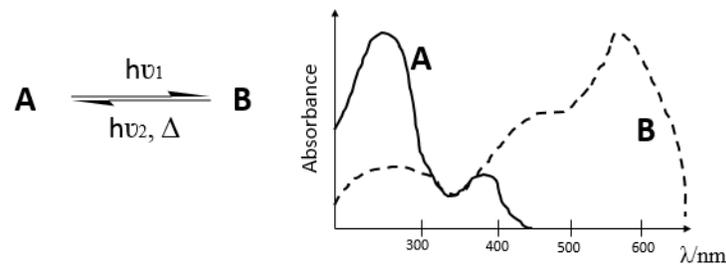


**Figure 5.** Structures des polymères aux applications les plus populaires.<sup>5,6</sup>

#### I.1.4. Stimulation : le photochromisme

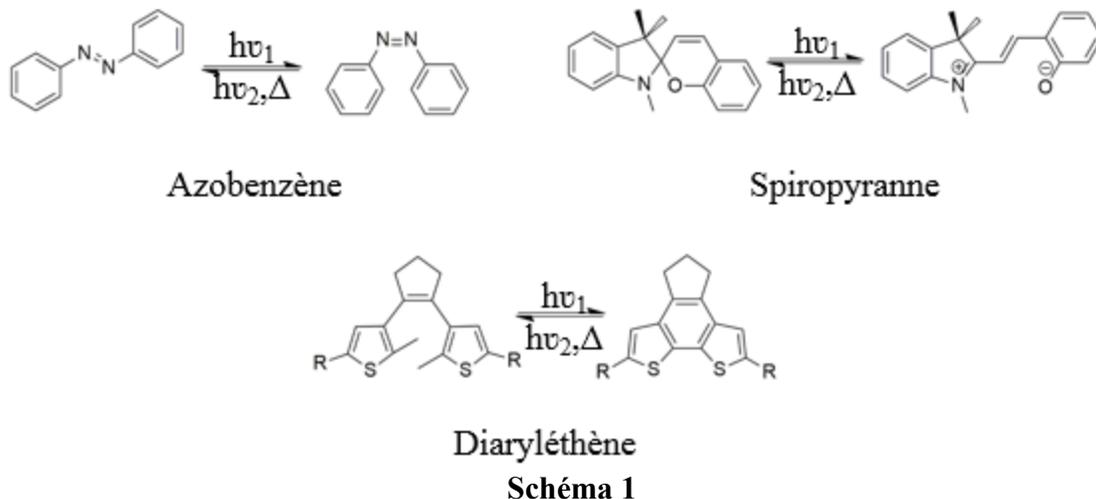
Au cours des dernières décennies, les polymères photosensibles, contenant donc des fragments photosensibles, ont attiré l'attention en raison de leur utilisation en photolithographie, comme revêtements photo-réliculables et comme résines photosensibles<sup>8</sup>.

Le **photochromisme** est la transformation réversible d'une espèce chimique entre deux formes, comme la figure 6 le présente. Une molécule existe sous deux formes A et B possédant deux spectres d'absorbances différents. La forme stable thermodynamiquement A est transformée par irradiation électromagnétique vers la forme moins stable B, possédant un spectre d'absorbance différent (en général, la longueur d'onde d'absorption de B est plus grande que celle de A). La forme B peut être reconvertie en forme A, par voie thermique et/ou photochimique. L'interconversion entre les deux états est habituellement accompagnée par un changement des propriétés physiques de l'espèce chimique, telles que l'indice de réfraction, la solubilité, la viscosité, la mouillabilité d'une surface ou la constante diélectrique.<sup>9, 10</sup>



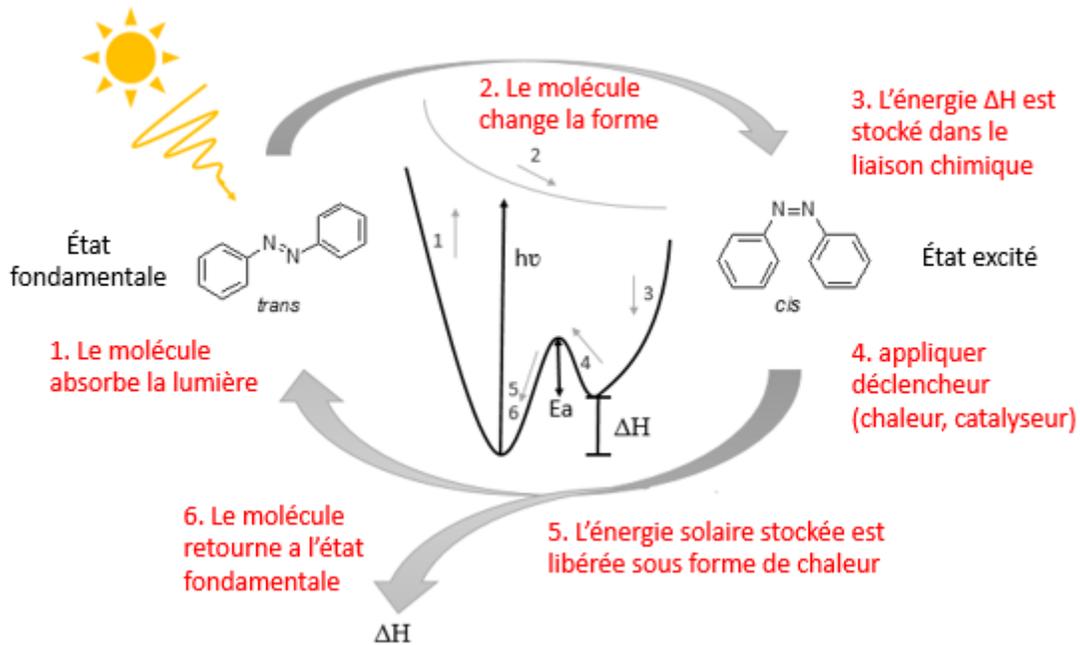
**Figure 6.** Les propriétés importantes du photochromisme

Les polymères photosensibles comportent bien souvent des groupes caractéristiques comme des azobenzènes, des spiropyranes, des diaryléthènes, des coumarines, etc (Schéma 1).



En plus des applications déjà mentionnées au premier paragraphe de la section I.1.4., les chercheurs ont aussi exploré d'autres domaines comme le stockage de l'énergie. L'énergie solaire peut être stockée réversiblement dans les liaisons chimiques de certaines molécules. On a donné à ce type de matériaux le nom de « combustible thermiques solaires » (solar thermal fuels).<sup>11</sup>

La figure 7 présente le cycle du stockage de l'énergie solaire par la transformation de la molécule d'azobenzène. Chaque molécule peut émettre 1.55eV de l'énergie reçue sous forme de chaleur lors de son retour à la forme trans plus stable.



**Figure 7.** Stockage de l'énergie solaire.  $\Delta H = 1,55$  eV par molécule d'azobenzène.<sup>11</sup>

### I.1.5. Les autres stimulations

En plus des stimuli déjà présentés, il faut encore considérer l'électricité, le magnétisme, le solvant, les ions, la force mécanique, etc. Tous ces stimuli peuvent avoir des effets variés comme la perméabilité, l'état de la surface, les effets optiques, la forme, la séparation de la phase<sup>12</sup>, etc.

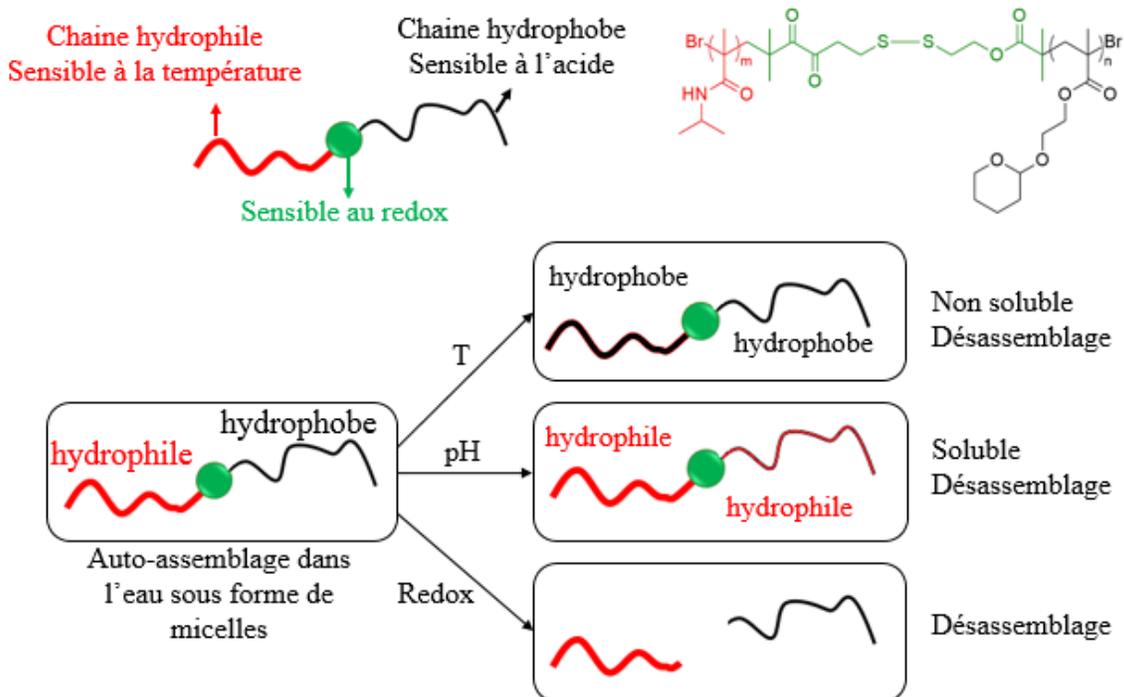
Certaines de ces stimulations peuvent être utilisées pour induire la livraison de médicament tel qu'exposé dans le tableau 1.

**Tableau 1.** Les effets de diverses stimulations sur la livraison de médicaments retenus dans des hydrogels sensibles.<sup>12</sup>

Stimulation	Type d'hydrogel	Mécanisme de relargage
Force ionique	Ionique	La variation de la force ionique provoque ou renverse l'expansion du gel.
Les espèces chimiques	Avec groupes accepteurs d'électron	Des composés avec groupes donneurs d'électrons provoquent un transfert de charge et changent le gonflement de l'hydrogel.
Substrat enzymatique	Avec enzymes immobilisées	La conversion enzymatique du substrat fait apparaître un produit qui contrôle l'expansion du gel.
Magnétisme	Avec des particules magnétiques dans des microsphères	Un champ magnétique appliqué provoque un changement dans les pores du gel; ce qui induit le changement de l'expansion du gel.
Électricité	Poly-électrolyte	Un champ électrique appliqué fait apparaître des charges dans la membrane. L'électrophorèse des médicaments chargés changent le gonflement du gel.
Ultrasons	Éthylène - alcool vinylique	L'irradiation avec des ultrasons fait chauffer le gel.

Dans la réalité, il est assez rare de n'utiliser qu'un seul type de stimulation. On a plutôt recours à des combinaisons comme le pH et le redox, la température et le pH. Nous avons alors affaire à des matériaux sensibles à de multiples stimulations, que nous nommerons matériaux multi-stimulis dans la suite de l'ouvrage. Cependant il existe encore très peu de tels matériaux qui combinent plus que deux stimulants.

Le groupe de Akamol Klaikherd,<sup>13</sup> a publié un nouveau copolymère bloc qui est sensible aux changements de la température, du pH et du potentiel redox. Ce copolymère possède des propriétés micellaires et peut encapsuler des molécules hôtes. La façon dont ce copolymère bloc réagit aux différentes stimulations est représentée schématiquement à la figure 8.



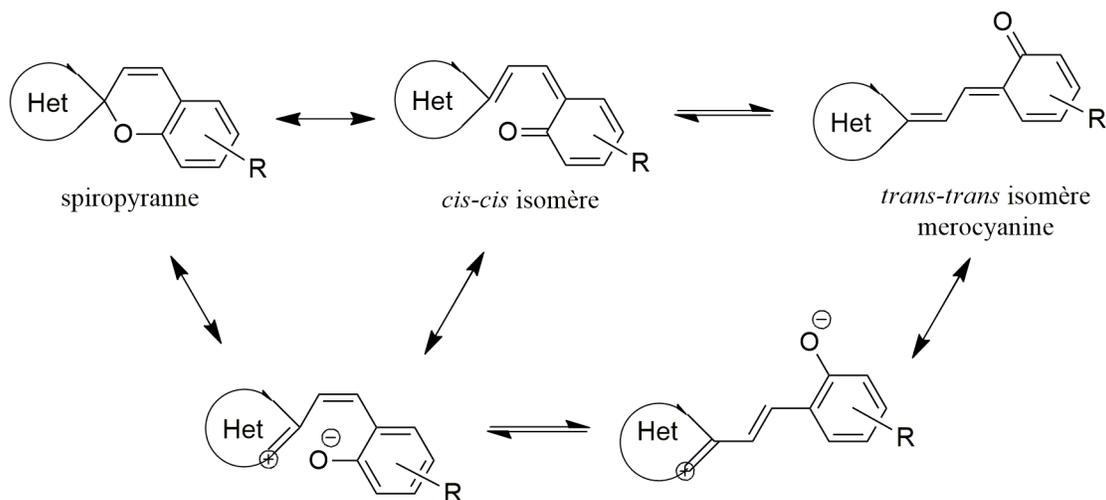
**Figure 8.** Représentation schématique d'un copolymère bloc sensible au pH, à la température et au potentiel redox.

Après avoir résumé des recherches existantes, nous allons maintenant nous attarder sur le spiropyranne comme noyau permettant la construction de polymères multi-stimulation.

## I.2. Généralités sur la molécule spiropyranne

Le spiropyranne (SP) est une des molécules photochromiques les plus étudiées dernièrement. Les matériaux à base de SP sont utilisés dans les lunettes de soleil, la commutation optique, le stockage d'énergie optique, les dispositifs d'optique non linéaire, les nanoparticules optiques, les cristaux photoniques, etc. La molécule de SP est capable de changer le couleur sous l'influence de rayons UV. La plus basse transition électronique du SP se produit pour des longueurs d'onde  $\lambda < 400$  nm.

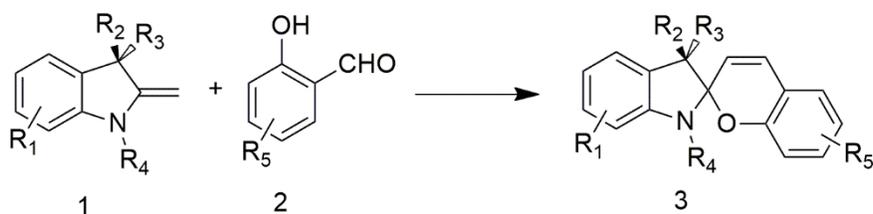
Comme montré dans la figure 9, la liaison simple entre le carbone quaternaire du spiropyranne et l'oxygène adjacent se rompt progressivement après la photo excitation. Ce composé se transforme finalement en merocyanine (MC). En revanche, MC peut également revenir à la forme SP par l'irradiation dans le visible ou le chauffage.<sup>14</sup>



**Figure 9.** Le réarrangement de la molécule spiropyranne (Het est un hétérocycle).<sup>14</sup>

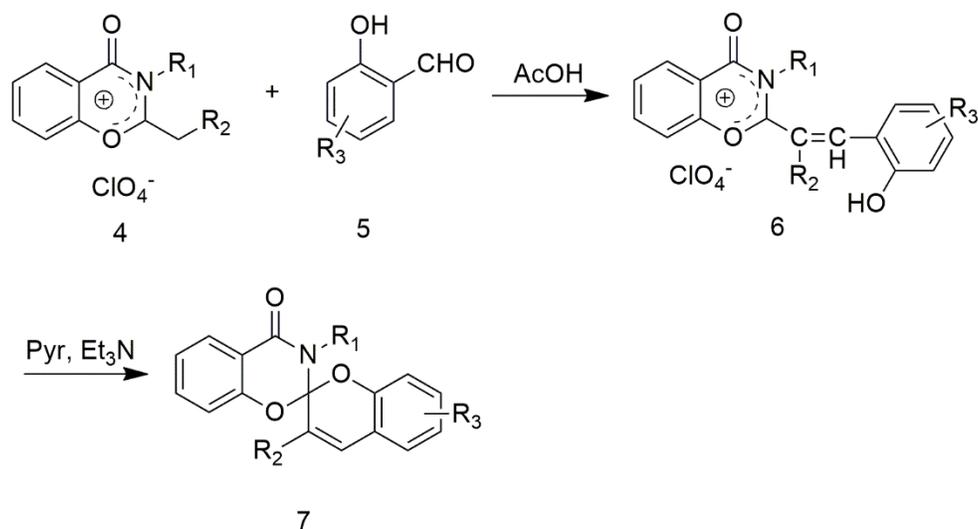
### I.2.1. Synthèse de spiropyranes

En général, il existe plusieurs méthodes pour synthétiser les dérivés de spiropyranne à partir de différents précurseurs. Cependant, dans la plupart des cas, les chercheurs utilisent la méthode suivante (Schéma 2) impliquant la simple condensation entre l'énamine **1** avec l'ortho-hydroxy aldéhyde aromatique **2**.<sup>14</sup>



**Schéma 2**

Étant donné le fort intérêt pour les matériaux à base de spiropyranne, de plus en plus de chercheurs ont travaillé dans ce domaine. Une équipe de l'Université d'État de Rostov (Russie) a trouvé une nouvelle méthode, telle qu'exposée au schéma 3.<sup>14</sup>



**Schéma 3**

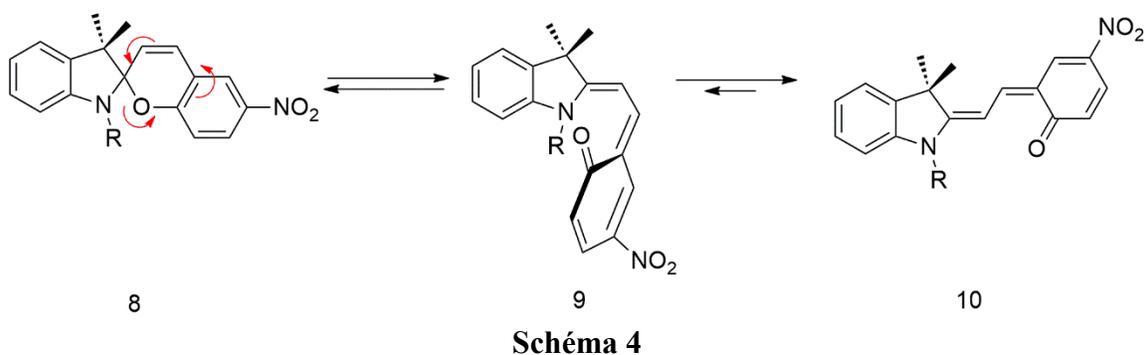
À partir de ces méthodes présentées et leurs variantes, les chercheurs ont aussi synthétisé des molécules spéciales, comme des hétéro-analogues de spiropyranne, des bis-spiropyranne, etc.

Comme nous le verrons plus en détails par la suite, c'est la première méthode qui a été suivie pour synthétiser les molécules spiropyranne du projet.<sup>14</sup>

### I.2.2. Les propriétés des spiropyranne et leurs applications

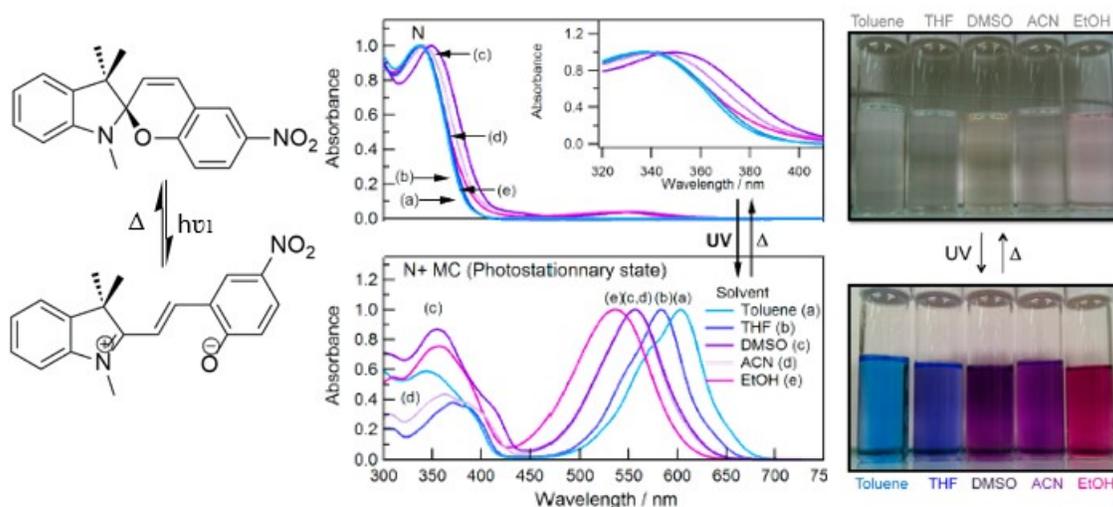
En plus du photochromisme habituel, l'isomérisation réversible qui relie SP avec MC peut être réalisée par les stimulations suivantes<sup>15, 16</sup> :

Le **thermochromisme**, l'isomérisation entre SP et MC peut être réalisée par le changement de la température. En effet, l'isomérisation des spiropyranne se produit de façon thermique par clivage d'une liaison C-O, selon une réaction d'ouverture de cycle (Schéma 4).



Le **solvatochromisme** est observé lorsqu'une molécule change sa couleur selon la polarité du solvant dans lequel elle est dissoute. Le signe du solvatochromisme dépend de la différence du moment dipolaire entre l'état fondamental et l'état excité du chromophore.

La figure 10 nous montre les changements de couleur d'une molécule spirogyranne solvatochromique dans différents solvants.



**Figure 10.** Les changements de couleur de 1',3'-dihydro-1',3',3'-triméthyl-6-nitrospiro (2H-1-benzopyran-2,2'-2H-indole) (6-NO<sub>2</sub>-BIPS) sur les cycles d'irradiation UV - chaleur dans différents solvants (du toluène à l'éthanol).<sup>17</sup>

L'**acidochromisme** est une propriété d'une molécule dont la couleur varie en fonction du pH. La modification de pH dans un solvant peut être réalisée par ajout direct d'acide, de base ou même en bullant du gaz CO<sub>2</sub>. Le Schéma 5 présente l'isomérisation entre les formes SP et MC via la variation du pH.

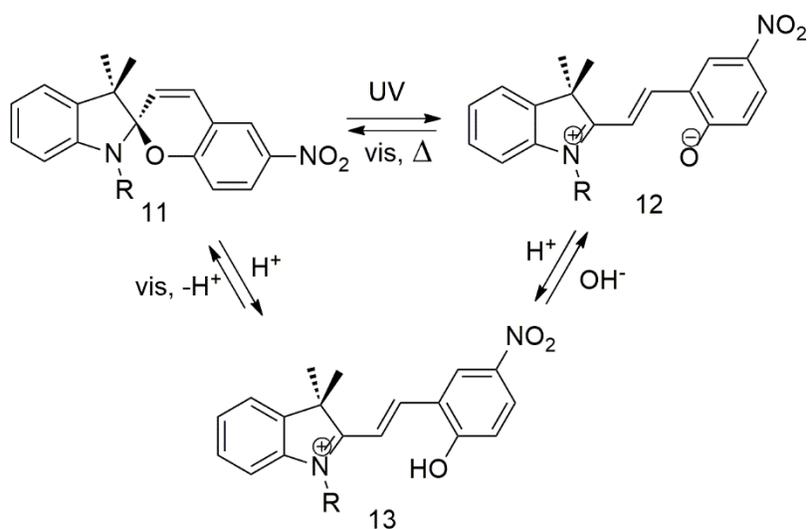
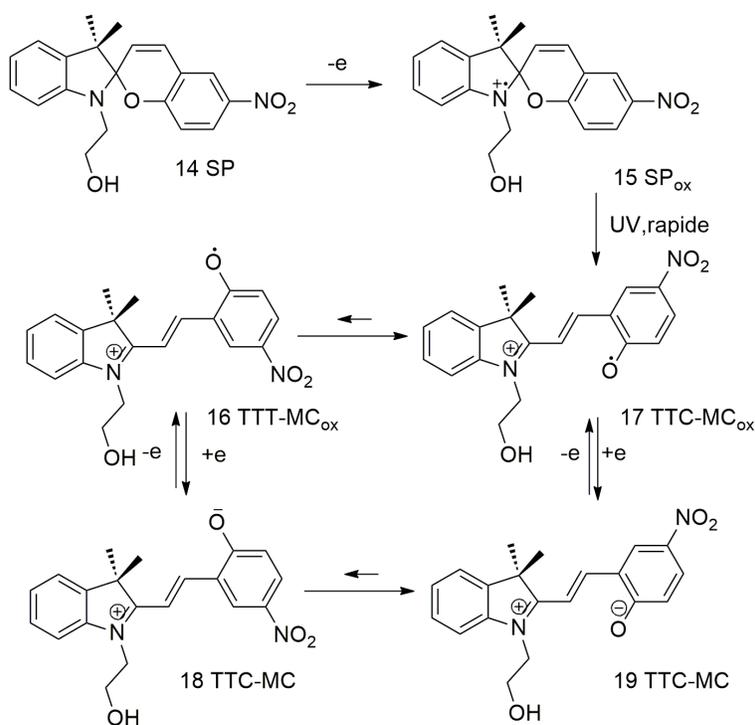


Schéma 5<sup>15</sup>

L'ionochromisme et l'électrochromisme sont similaires, ils sont basés sur la modification de la couleur d'un matériau sous l'influence d'un champ électrique fort, d'un facteur ionique ou d'un flux d'ions.<sup>18, 19</sup> Le matériau reprend la couleur de l'état initial lorsque ce facteur est ôté. Les espèces ionochromes sont utilisables pour la détection de particules chargées.

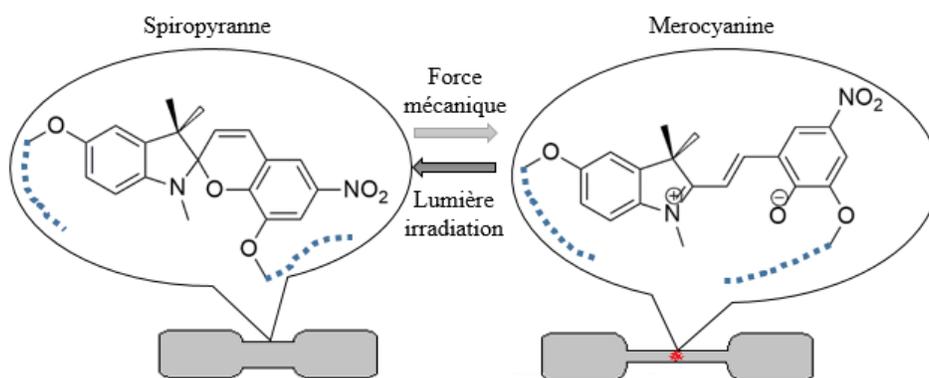
Dans le Schéma 6, nous pouvons observer que la molécule de SP peut être oxydée (perdre un électron) et former la molécule SP<sub>ox</sub>. SP<sub>ox</sub> peut ensuite se transformer rapidement en l'état excité MC.



**Schéma 6**<sup>19</sup> TTC (trans-trans-cis) et TTT (trans-trans-trans)

Le **Mechanochromisme** est un terme général qui décrit le phénomène de changement de couleur en réponse au broyage mécanique, au concassage ou au frottement. Ce phénomène est également connu sous les noms plus spécifiques de tribochromisme dans le cas de friction et de piezochromisme dans le cas de pression. L'échantillon à l'état solide peut retrouver sa couleur d'origine par le chauffage ou la recristallisation.<sup>20</sup>

La **Figure 11** montre comment la molécule de spiropyranne se transforme en merocyanine lorsque le matériau qui la contient change sa forme par l'élongation.



**Figure 11.** L'isomérisation par la force mécanique.

### I.3. Projet de maîtrise

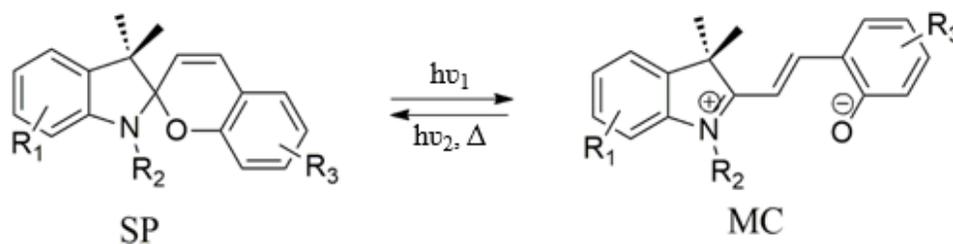
Le but de mon projet de maîtrise est de concevoir et de synthétiser un monomère qui est sensible à plusieurs stimulations. Nous pourrions faire la polymérisation de ce monomère qui devrait donc conduire à un matériau répondant à plusieurs stimulations.

Nous avons donc décidé de synthétiser un monomère qui est sensible au pH, à la lumière et à l'oxydoréduction comme résumé au Tableau 2.

**Tableau 2.** Les fonctionnalités et leurs structures proposées.

Fonctionnalité	Structure	Commentaires
pH (acide)	NR <sub>2</sub>	Peut-être ionisée en milieu acide par simple ajout de l'acide directement ou par « bullage » de gaz CO <sub>2</sub> . <sup>4</sup>
Lumière	Spiropyranne	Peut-être ionisée par excitation par les rayons UV ( <i>voir la partie I.2.</i> ). <sup>9,10</sup>
Redox	Ferrocène	Peut-être ionisée après oxydation provoquée par l'ajout de FeCl <sub>3</sub> , ou par l'électrode. <sup>5,6</sup>
Double liaison	Acrylate	Utilisé pour la création du matériau polymérique.

Tel que présenté au **Schéma 7** R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont les trois positions que nous pouvons substituer par des groupements sensibles aux stimulations sélectionnées.



Ainsi, le cœur SP est sensible à l'UV et les positions R<sub>1-3</sub> sont disponibles pour y introduire les groupes sensibles au pH, à l'oxydoréduction et y ancrer un acrylate polymérisable. Dans le design initial, R<sub>1</sub> est utilisé pour l'oxydoréduction, R<sub>2</sub> pour le pH et R<sub>3</sub> pour la polymérisation. Tous ces aspects sont plus précisément décrits dans le chapitre suivant.

## Chapitre 1 : OBJECTIFS

### 1.1. Résultats déjà connus de la littérature

Des polymères contenant le spiropyranne ont été largement étudiés en raison de leur résistance à la photo-fatigue et leur caractère chromophoriques. Les molécules possédant une partie spiropyranne peuvent également être combinées avec une ou plusieurs autres stimulations.

Actuellement, les macromolécules qui peuvent modifier leurs propriétés sous l'influence de plusieurs stimulations sont souvent des copolymères comme nous l'avons déjà exposé et discuté dans la partie d'introduction.

Les stimulations que nous avons choisies pour notre polymère sont déjà discutées dans l'introduction. Mais il est maintenant souhaitable d'exposer plus en détails les raisons de nos choix. Nous présenterons ensuite certains résultats de recherches existantes dans le domaine pour montrer leurs avantages et inconvénients.

#### 1.1.1. Double stimulations :

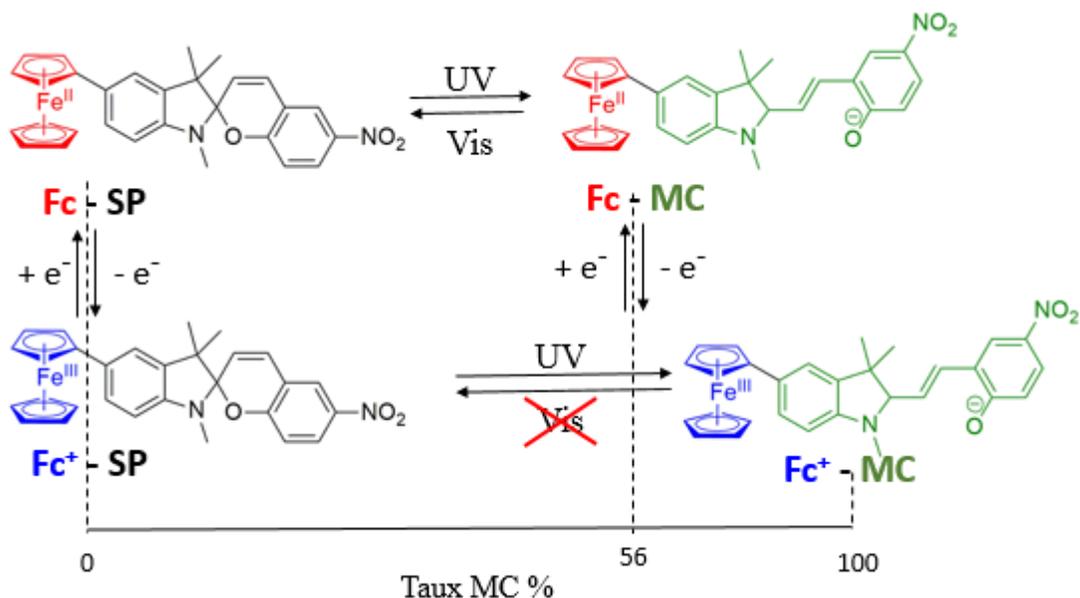
- Les stimulations **redox** et **photoswitch** :

Un groupe japonais a publié sa recherche sur un nouveau système de ce type. Dans ce système, la stabilité de la forme MC peut être commutée complètement et réversiblement par une combinaison de la photo-isomérisation entre SP et MC et un cycle redox du ferrocène et du ferrocérium.<sup>21</sup>

Le moment dipolaire de la forme MC zwitterionique est supérieur à celui de la forme SP neutre. La stabilité de la forme MC dépend donc fortement des effets électroniques du substituant ferrocène présent (sur les centres indole et phényle) et la polarité du solvant.

La nature donneur-accepteur du substituant ferrocène permet de contrôler, par une réaction d'oxydo-réduction, l'équilibre thermodynamique qui existe entre les formes SP et MC.

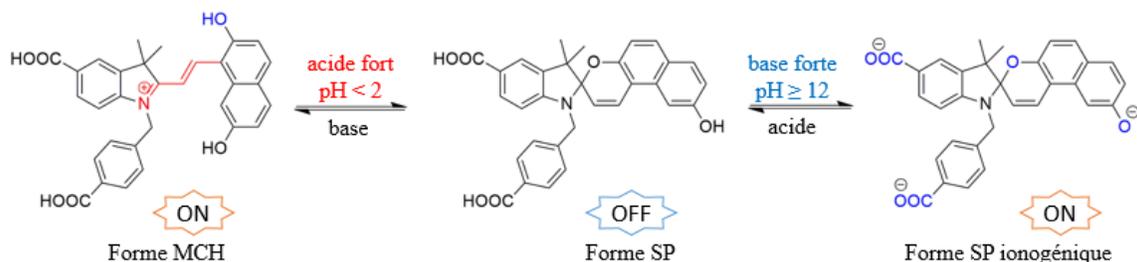
Ainsi la figure 12 montre que la forme  $\text{Fc}^+\text{-MC}$  reste stable après l'oxydation, puisque l'irradiation avec les lumières UV ou visible ne peut pas provoquer le retour à la forme SP.



**Figure. 12.** Les réactions photoswitch et redox du couple  $\text{Fc-SP/Fc-MC}$ <sup>21</sup>

- Les stimulations **pH** et **photoswitch** :

Une publication a présenté une nouvelle molécule de type spiropyrane.<sup>22</sup> Cette molécule (figure 13) peut répondre à la fois à des acides et des bases extrêmement puissants. Ainsi, elle possède un commutateur "on-off-on". Sous l'action d'un acide fort (comme HCl) la protonation de l'éther cyclique de la forme SP neutre (OFF) induit l'ouverture de l'hétérocycle oxygéné vers la forme MCH chargée (ON). Inversement le traitement de la forme neutre SP (OFF) avec une base forte (comme NaOH) transforme les deux acides carboxyliques et le phénol en leurs carboxylates et phénolates respectifs tous chargés (ON), le noyau central restant sous sa forme SP.



**Figure 13.** Le mécanisme de commutation "on-off-on" de spiropyranne stimulée par un acide fort ( $\text{pH} < 2,0$ ) et une base forte ( $\text{pH} \geq 12,0$ ).<sup>22</sup>

### 1.1.2. Polymère et copolymère

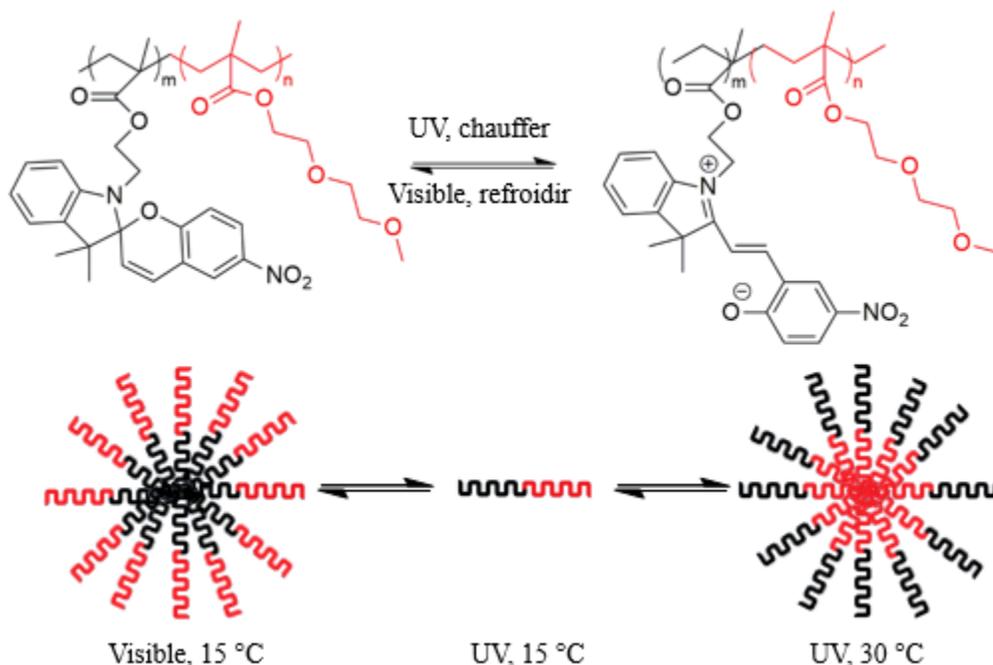
En vue d'obtenir un polymère, il faut tout d'abord concevoir et synthétiser des petites molécules qui possèdent des structures désirées. Ensuite, ces petites molécules, ou monomères, réagissent entre elles et forment une molécule de masse molaire plus élevée, le polymère, une macromolécule.

Au niveau macromoléculaire, les chaînes peuvent être modifiées de différentes façons : l'équilibre entre l'hydrophobie, la conformation, la solubilité, la dégradation et la rupture de certaines liaisons fragiles.<sup>23</sup>

Actuellement, les macromolécules à base de spiropyranne sont souvent synthétisées par la combinaison de deux ou plusieurs polymères ; dans ce cas, ce sont donc des copolymères<sup>24</sup>.

En revanche, un groupe Irlandais a réussi à fabriquer des capillaires de silice avec des brosses de polymère de spiropyranne, le motif de base polymérisable étant du norbornène fonctionnalisé avec un groupe spiropyranne. La photo-réponse des capillaires résultants est aussi efficace que celle des monomères spiropyranne en solution.<sup>25</sup>



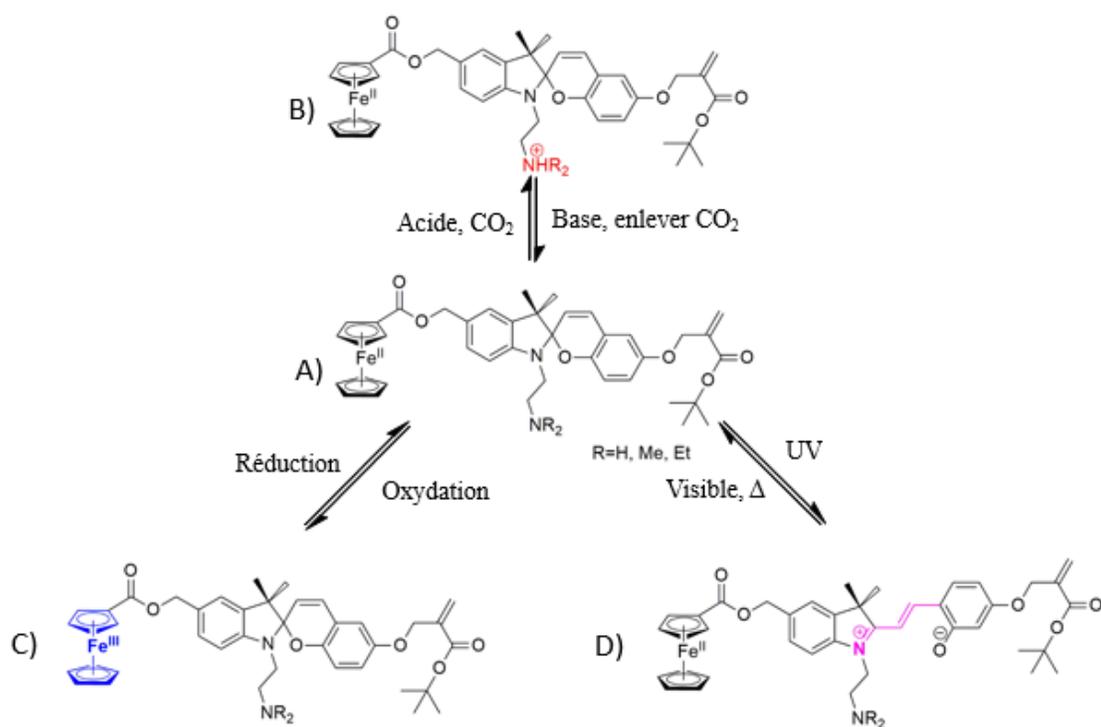


**Figure 15.** Le copolymère P(SPMA)-b-P(DEGMMA) photo- et thermo- sensible et le contrôle des types de micelles selon la stimulation appliquée dans l'eau.

## 1.2. Résultats désirés

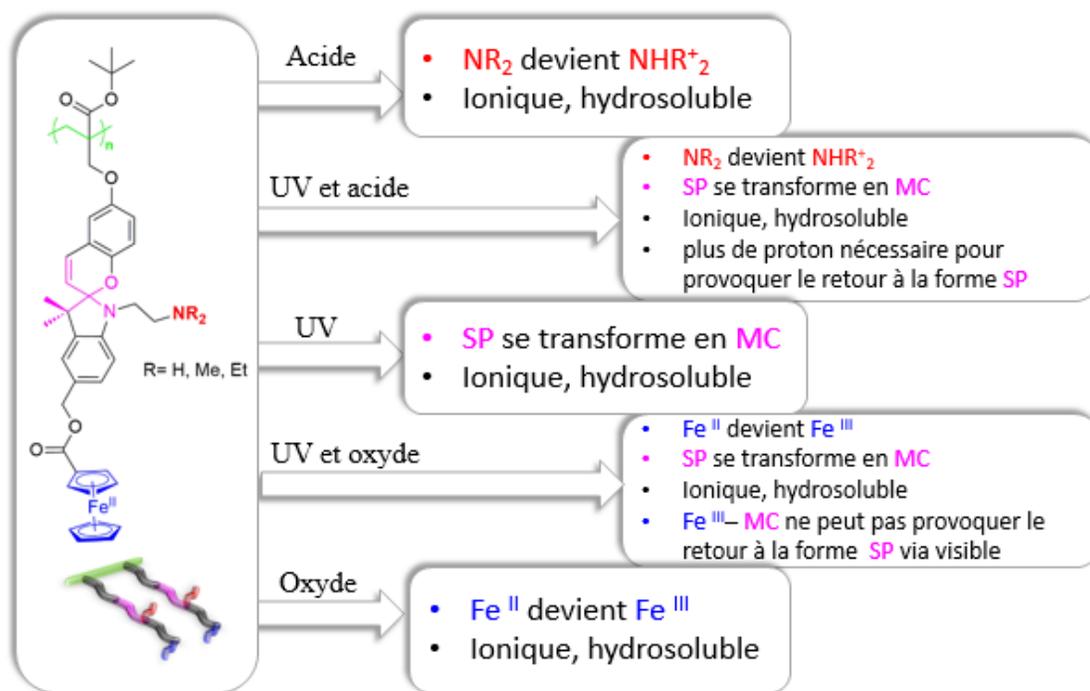
Nous souhaitons créer un nouveau polymère capable de répondre à trois stimulations différentes, soient la lumière, le pH ou le CO<sub>2</sub> et l'oxydation-réduction. Puisque nous avons sélectionné le noyau spiropyranne comme entité sensible à la lumière, il nous faut donc l'« habiller » de façon à ce qu'il puisse porter les autres groupes nécessaires. Le premier groupe absolument incontournable qui doit lui être ajouté est un groupe polymérisable, un acrylate. Il reste ensuite à ajouter un groupe sensible à l'oxydation, le ferrocène, puis finalement une branche sensible au pH ou capable de réagir avec le CO<sub>2</sub>.

Avec tous ces éléments en tête le monomère auquel nous avons décidé de porter notre attention est montré à la figure 16 (molécule A).



**Figure 16.** Les modifications du monomère désiré A en fonction du pH (ou  $\text{CO}_2$ ), de la lumière UV/vis et de l'oxydo-réduction. A serait non soluble dans l'eau mais B, C et D seraient des molécules hydrosolubles. A est la molécule initiale, qui peut se transformer en B en diminuant le pH ou en ajoutant du  $\text{CO}_2$ . A peut aussi se transformer en C par oxydation. Finalement A peut encore se transformer en D par isomérisation photo-induite. Toutes ces réactions seraient bien sûr réversibles.

Après avoir synthétisé ce monomère désiré, nous pourrions le polymériser et obtenir un polymère qui possède la capacité de répondre à trois stimulations différentes et leurs combinaisons telles que résumé à la figure 17.



**Figure 17.** Les changements d'état des groupements fonctionnels selon les variations environnementales correspondantes.

Le but de mon projet est donc de synthétiser cette molécule, ou une molécule aux propriétés similaires, si cela s'avère nécessaire à causes de problèmes de synthèse. Dans le chapitre suivant, nous présenterons les problèmes que nous avons effectivement rencontrés et les solutions que nous avons trouvées.

## CHAPITRE 2 : RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

Le spiropyranne peut être synthétisé par plusieurs méthodes différentes. Nous avons choisi la méthode classique après avoir comparé les conditions des réactions, spécialement leurs influences sur les groupes que nous voulons ajouter dans les molécules cibles. Après avoir choisi quelle serait la molécule finale désirée (figure 16), nous avons donc sélectionné l'acide 4-aminobenzoïque (**20**) comme produit de départ (schéma 8).

A partir du composé **20**, nous protégeons le groupe acide benzoïque COOH sous forme d'ester méthylique en utilisant l'acide chlorhydrique dans le méthanol au reflux (conditions d'estérification de Fisher).<sup>26</sup> Cette réaction nous permet d'obtenir l'ester **21** avec un excellent rendement de 95% sans avoir eu à utiliser le chlorure de thionyle.<sup>27</sup> Cela s'avère maintenant nécessaire puisque ce réactif est interdit au Canada.

Ensuite, le groupe aniline est diazoté par le nitrite de sodium dans l'acide chlorhydrique concentré, la phényldiazonium formé est réduit par le chlorure d'étain et conduit au composé **22**, le chlorhydrate de phénylhydrazine, sous forme de précipité jaune.<sup>28</sup>

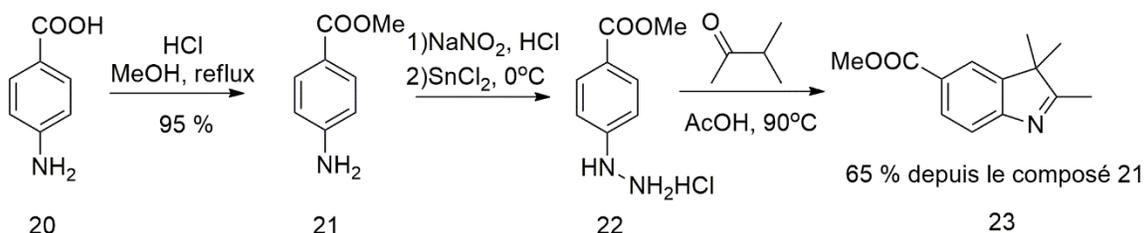
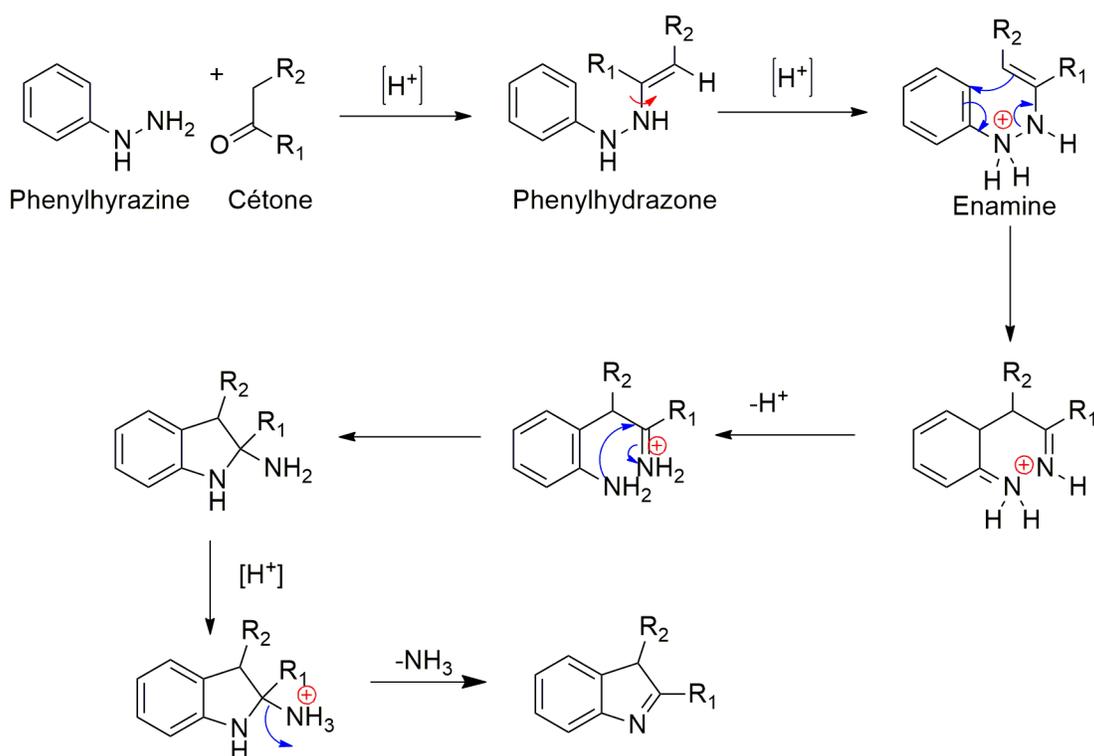


Schéma 8

La phénylhydrazine libre peut être préparée en traitant le chlorhydrate **22** avec un peu plus d'un équivalent de soude caustique. Malheureusement, le composé résultant n'est pas stable, il se décompose rapidement au contact de l'air. Il ne nous a pas été possible d'élucider le mécanisme par lequel la molécule se dégradait. Il est bien évident que, lors de l'étape prochaine conduisant à l'indole **23**, le groupe hydrazine libre sera libéré in situ. Aussi il sera nécessaire de stocker **22** sous forme de sel pour des raisons de stabilité et de ne libérer l'hydrazine correspondante qu'au moment où elle doit réagir avec son partenaire cétonique.

Donc, nous gardons le composé **22** en forme de sel et nous passons à la prochaine étape sans purification.

La **synthèse de Fischer d'indole** nous permet d'obtenir le composé **23** à partir de la phénylhydrazine (amine libre du sel **22**). Au cours de la première étape du mécanisme (Fig. 18), la phénylhydrazine réagit avec la cétone pour former une phénylhydrazone, qui s'isomérise en milieu acide pour former l'énamine correspondante. Après la protonation de la phénylhydrazone, un réarrangement sigmatropique a lieu. La réaromatisation par déprotonation produit une aniline capable de s'impliquer dans une attaque nucléophile intramoléculaire sur l'imine voisine. L'amine résultant du réarrangement forme l'indole par élimination d'une molécule d'ammoniac.



**Figure 18.** Mécanisme de la synthèse de Fischer d'indoles.

La 3-méthylbutan-2-one est donc ajoutée au composé **22** en suspension dans l'acide acétique. Le milieu réactionnel est ensuite chauffé à 90°C pendant quelques heures, pour finalement fournir le composé **23** pur et avec un rendement de 65% à partir de l'aniline **21**.<sup>29</sup> Il est à noter que nous avons essayé de faire réagir l'hydrazine libre avec la méthyl-*i*-

propyl cétone, pour obtenir l'indole **23**. Tous ces essais ont été infructueux et ont conduit à des mélanges indéfinis dans lesquels le produit désiré était absent. Par contre, l'utilisation du sel **22** a toujours bien fonctionné.

Le composé **23** n'est pas stable et nous ne pouvons pas le garder dans le réfrigérateur pour longtemps, même pas dans le congélateur. Ce composé se décompose petit à petit et conduit à une multitude de produits indéterminés (vus par CCM). Nous évaluons que la durée maximale pendant lequel ce composé peut être gardé intact, ou presque, ne dépasse pas trois jours.

Après avoir obtenu le composé **23**, nous avons voulu réduire l'ester méthylique en alcool (schéma 9) pour obtenir le composé **24**. L'hydrure de lithium et d'aluminium ( $\text{LiAlH}_4$ ) est le premier choix pour cette réduction.<sup>30</sup> Dans notre plan, le composé **24** que nous obtiendrions pourrait réagir ensuite avec le composé **26**, la molécule ferrocène qui possède une substitution acide, pour donner l'ester **27**. L'acide **26** serait facilement préparé en arrachant un proton du ferrocène avec du *tert*-Buli. L'anion résultant pourrait ensuite réagir avec du  $\text{CO}_2$  pour donner l'acide désiré **26**.<sup>31</sup>

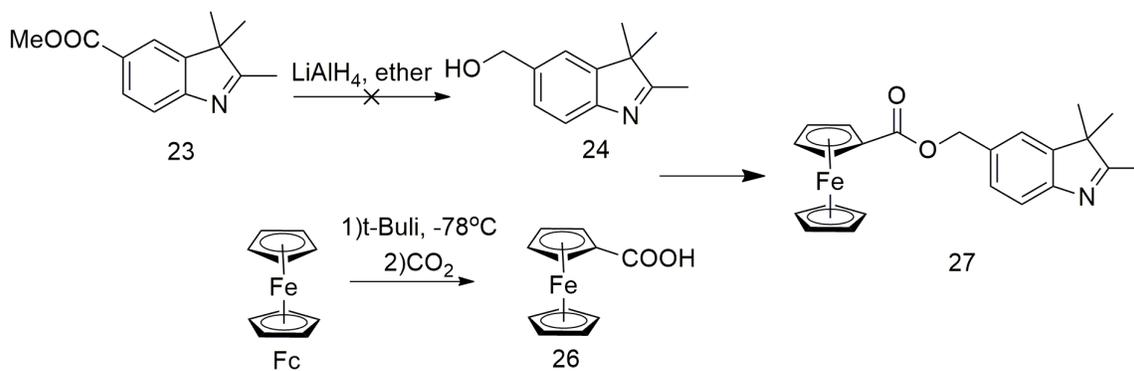
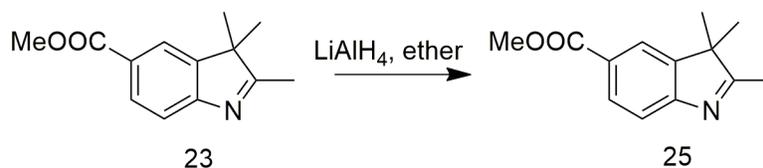


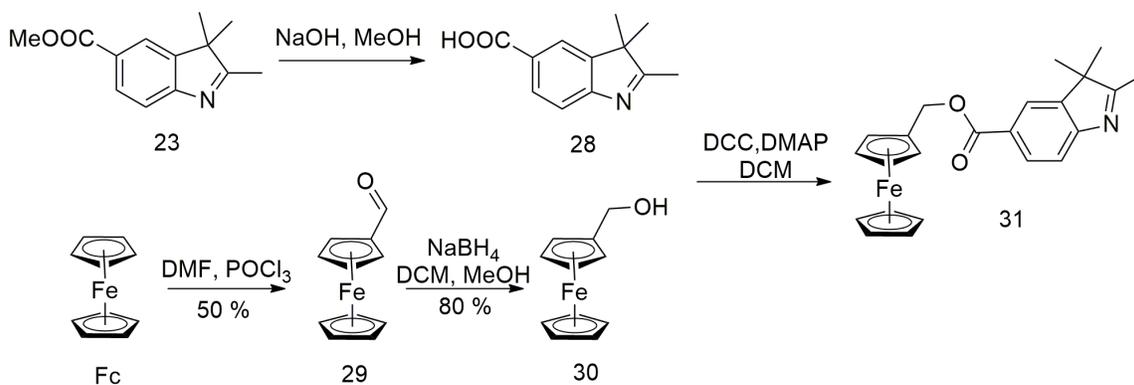
Schéma 9

Cependant, nous n'avons pas pu poursuivre cette voie car l'insaturation  $\text{C}=\text{N}$  de **23** est plus facile à réduire que l'ester et la réaction avec  $\text{LiAlH}_4$  conduit à beaucoup de produits dont le composé **25** identifié par spectrométrie de masse du mélange brut de réaction. (Schéma 10).

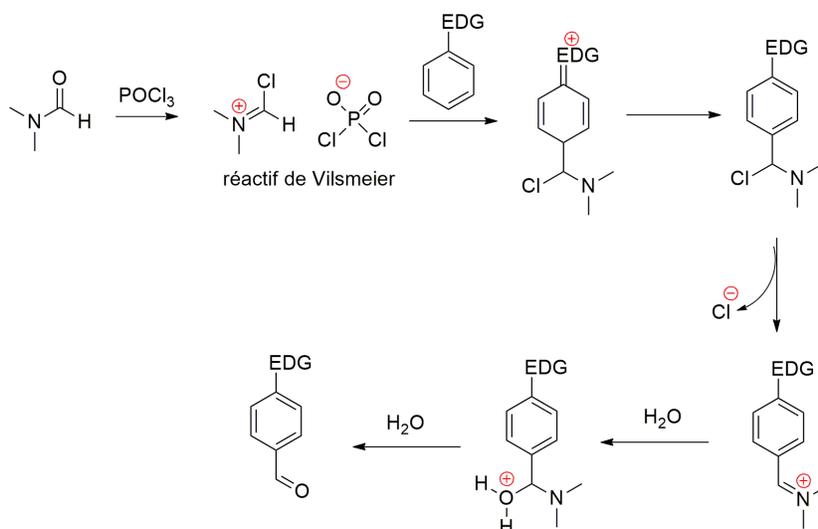


**Schéma 10**

Pour remédier à ce problème de sélectivité de réduction, nous avons décidé d'inverser le sens de la fonction ester entre le noyau ferrocène et le noyau indole. Ainsi le composé cible devient **31** comme représenté au schéma 11. Ce composé serait obtenu par couplage (DCC) entre l'acide **28** et l'alcool **30**. L'acide **28** peut être obtenu par hydrolyse de l'ester **23** par de l'hydroxyde de sodium dans le méthanol. Quant à l'alcool **30** il est préparé par réduction de l'aldéhyde **29** par  $\text{NaBH}_4$  (80%), lui-même préparé par réaction de réaction de Vilsmeier-Haack<sup>32</sup> sur le ferrocène (50%).



**Schéma 11**



**Figure 19.** Le mécanisme de la réaction de Vilsmeier-Haack.

Le mécanisme de la réaction de Vilsmeier-Haack (figure 19) commence avec la réaction du DMF et du trichlorure de phosphore pour former un sel d'iminium connu sous le nom de «réactif de Vilsmeier». Le cycle aromatique riche en électrons attaque ensuite l'ion iminium avec perte d'aromaticité. Il s'ensuit la libération d'un ion chlorure, puis une étape de déprotonation pour réintroduire l'aromaticité. Le parachèvement aqueux conduit alors au produit final aryle aldéhyde.

L'atome de fer dans le ferrocène est à l'état d'oxydation +II. Chaque cycle pentadiényle est donc chargé une fois négativement, amenant le nombre d'électrons  $\pi$  à six sur chaque cycle. Ainsi, ils sont donc aromatiques et on peut donc leur ajouter un groupe aldéhyde *via* la réaction de Vilsmeier-Haack. Ce groupe d'aldéhyde résultant et lié au ferrocène est réduit en l'alcool **30** en présence LiAlH<sub>4</sub><sup>33</sup> ou NaBH<sub>4</sub>. Nous avons testé les deux modes opératoires et avons décidé de poursuivre avec le borohydrure car les manipulations sont plus simples tout en assurant un rendement similaire à celui obtenu avec le LiAlH<sub>4</sub>.

Les composés **28** et **30** peuvent former le composé **31** *via* une réaction d'estérification, comme l'estérification de Steglich en utilisant *N,N'*-dicyclohexylcarbodiimide (DCC) et 4-Diméthylaminopyridine (DMAP), l'estérification de Mitsunobu en utilisant triphénylphosphine (PPh<sub>3</sub>) et Diéthyl azodicarboxylate (DEAD).

Étant donné le problème potentiel d'hydrolyse de l'ester **31** lors de réactions ultérieures, nous avons cependant poursuivi la synthèse avec l'ester **23**. Cet ester moins cher que **31** nous permettra d'évaluer et de remédier aux problèmes de stabilité d'une fonction ester à cette position.

Tout d'abord, nous synthétisons le composé **32** (schéma 12). Pour ce faire le composé **23** est dissous dans de l'acétonitrile avant d'y ajouter un composé dialkylant comportant deux atomes de brome, comme le 1,2-dibromoéthane. Le mélange est chauffé au reflux de l'acétonitrile.<sup>34, 35</sup>

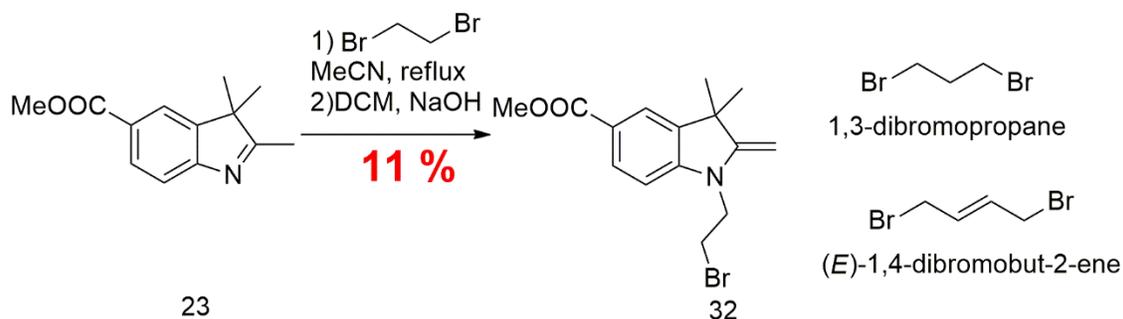


Schéma 12

Un premier atome de brome est attaqué facilement avec des groupes amine primaire, secondaire et tertiaire; dans le cas qui nous intéresse, c'est l'imine de **23** qui agit comme nucléophile et qui conduit donc au composé **32** dont l'atome de brome restant pourra réagir avec une autre amine.

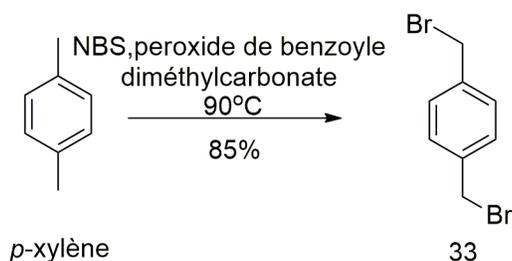
Dans la structure de l'indole, l'azote qui est situé à la position *para* d'un groupe ester est sans doute moins riche en électrons (donc moins nucléophile) que la plupart des noyaux similaires répertoriés dans la littérature. Le rendement maximum de cette réaction est 11 %, il est très faible comme étape intermédiaire du projet.

Suite à ce mauvais rendement, nous avons testé alors les autres molécules similaires comme le 1,3-dibromopropane, 1,4-dibromobut-2-ène (dans le schéma 12), mais tous leurs rendements sont autour de 10 %.

Après avoir effectué plusieurs essais relativement infructueux, nous décidons de compenser la faible nucléophilie de **23** en le faisant réagir avec un bien meilleur

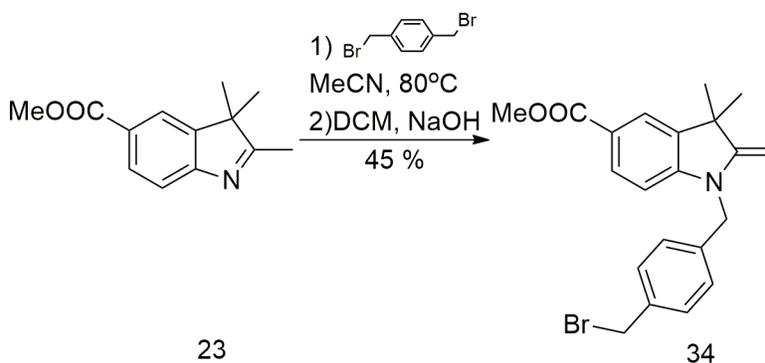
électrophile; c'est pourquoi nous choisissons finalement le 1,4-bis (bromométhyl) benzène dont les atomes de brome sont en position benzylique.<sup>36</sup>

Comme le schéma 13 le montre, ce composé peut être synthétisé par réaction radicalaire à partir du *p*-xylène en utilisant du *N*-Bromosuccinimide et le peroxyde de benzoyle comme catalyseur. Le rendement de la réaction de bis-bromation est très bon (85 %).<sup>37</sup>



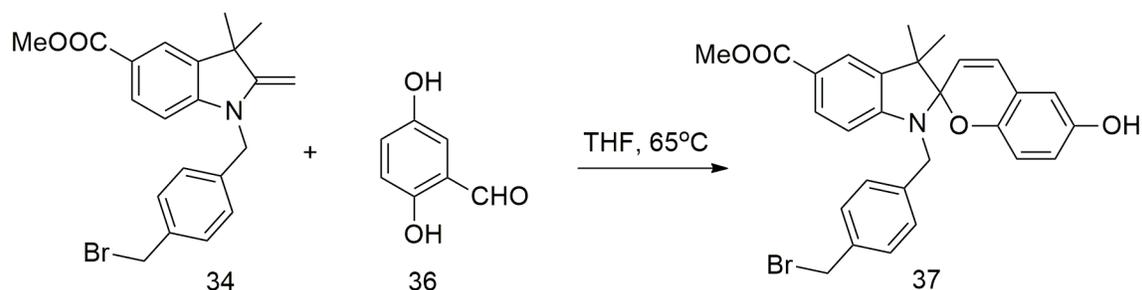
**Schéma 13**

Le composé dibenzylique s'avère être un bon choix car son couplage avec le composé **23**, conduit au composé **34** avec un rendement de 45 % (schéma 14).



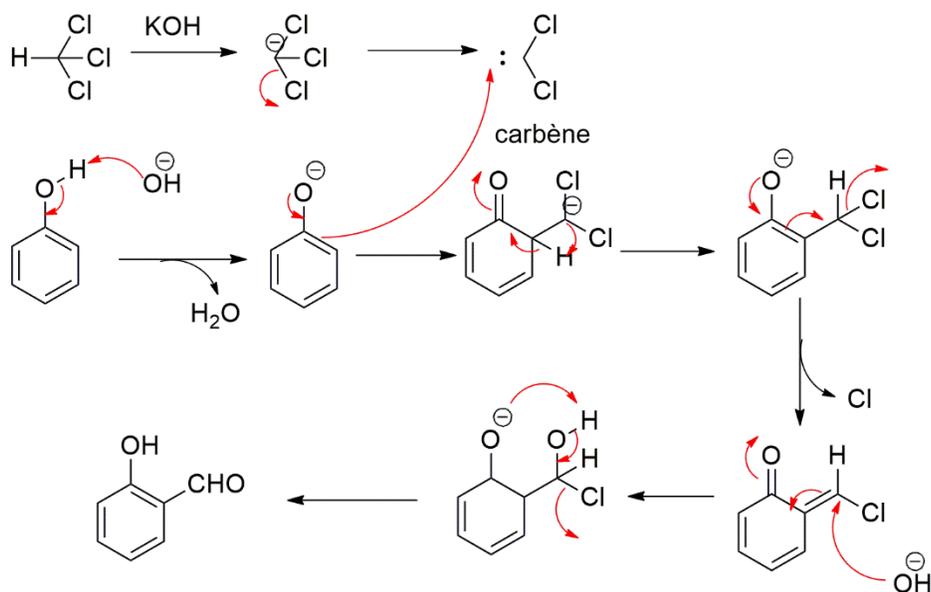
**Schéma 14**

Nous pouvons donc synthétiser le noyau de notre monomère, le spiropyranne **37**. Le composé **34** est un des précurseurs de la molécule **37** (schéma 15), l'autre précurseur étant l'hydroquinone **36**. Il nous faut donc préparer ce composé de façon efficace.<sup>38,39</sup>



**Schéma 15**

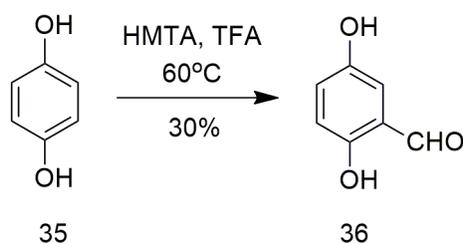
On peut ajouter un aldéhyde à l'hydroquinone (deux groupes OH phénols en positions *para*) par la réaction de Reimer-Tiemann.<sup>40</sup> Cette réaction permet en effet de convertir un phénol en son *o*-hydroxy benzaldéhyde correspondant en utilisant du chloroforme, une base, et en pratiquant un work-up en milieu acide. Le mécanisme (Fig. 20) commence par l'abstraction du proton du chloroforme avec une base (KOH) pour former un trichlorocarbène qui perd spontanément l'ion chlorure pour former finalement un dichlorocarbène neutre. La base déprotone également le phénol dont le phénolate résultant attaque ensuite le carbène par sa position ortho. La ré-aromatisation, puis l'éjection d'un atome de chlore donnent une énone. Cette énone est enfin attaquée selon une approche de type Michaël par un ion hydroxyde. L'éjection subséquente du second atome de chlore produit l'aldéhyde désiré.



**Figure 20.** Le mécanisme de la réaction de Reimer-Tiemann

Malheureusement, il semble que l'hydroquinone ait compliqué la réaction de Reimer-Tiemann, puisque une hydroquinone n'est pas tout à fait un phénol simple normalement utilisé dans ce genre de réaction. Ainsi après avoir réagi deux jours, le produit de départ hydroquinone était toujours présent dans le milieu réactionnelle et il n'y avait quasiment pas de produit **35** formé.

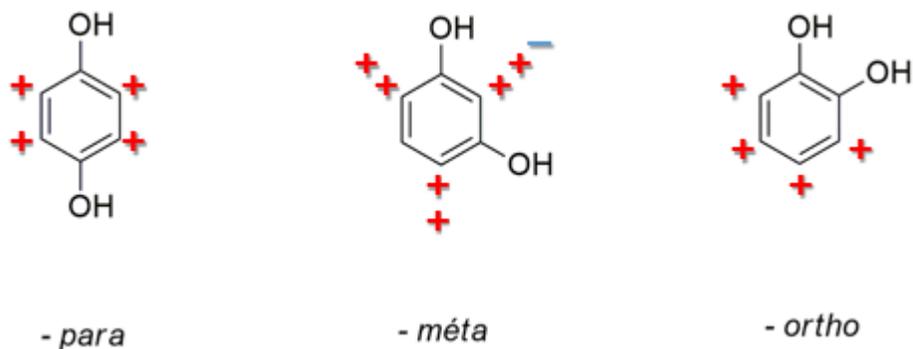
Nous avons donc essayé la réaction de Duff,<sup>41</sup> qui est en fait une réaction de formylation des aromatiques pour préparer des benzaldéhydes. Le réactif utilisé est la hexaméthylène tétramine (HMTA) qui agit comme source carbonée d'un groupe formyle. Cette réaction se base formellement sur une substitution électrophile aromatique où l'espèce électrophile est un ion iminium  $\text{CH}_2^+\text{NR}_2$ . Dans ces conditions **35** est obtenu à partir de **34** avec un rendement modeste de 30% en utilisant le TFA comme solvant (schéma 16).



**Schéma 16**

Bien entendu, l'acide trifluoroacétique est loin d'être un solvant vert et agréable à utiliser. De plus le rendement est assez médiocre par rapport au coût monétaire et environnemental.

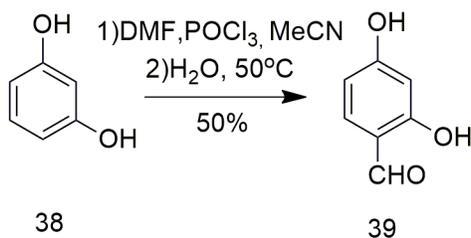
Nous avons donc réfléchi aux causes possibles de ce rendement faible. Ainsi dans un diphenol, chaque groupe OH active fortement les positions *-ortho* et *-para*. Dans l'hydroquinone **35**, les quatre positions activées sont identiques, c'est possiblement une raison pouvant expliquer le rendement faible. Les trois combinaisons sont analysées à la figure 21.



**Figure 21.** Orientation -o, -m, -p avec activation par le groupe –OH. Les signes indiquent l'intensité de l'activation aux différentes positions aromatiques. Le signe négatif provient d'un effet stérique défavorable entre les deux groupes hydroxyles.

Nous avons donc décidé de tirer avantage de cet arrangement plus favorable en partant du diphénol **38** (schéma 17).

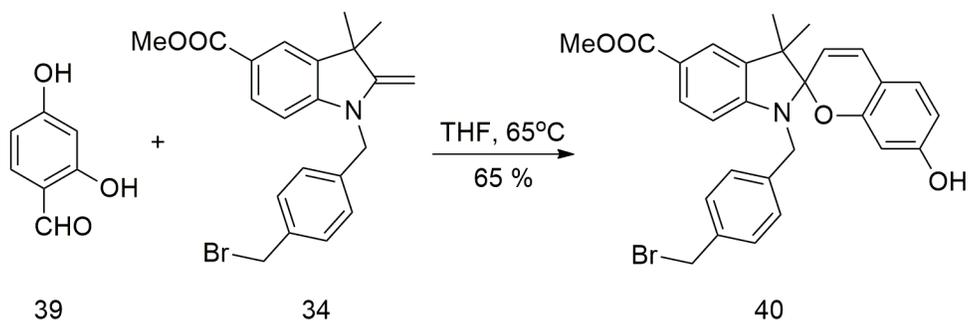
La réaction de Vilsmeier-Haack que nous avons déjà utilisée avec le ferrocène permet d'obtenir l'aldéhyde **39** à partir du composé **38**. Le rendement de cette réaction est de 50 % et le produit brut peut être purifié par recristallisation dans l'eau.<sup>42</sup>



**Schéma 17**

En comparant les rendements et les conditions opérationnelles permettant de préparer les composés **36** et **39**, il est bien évident que le second produit est beaucoup plus avantageux, nous avons donc décidé de continuer les synthèses subséquentes en utilisant le composé **39** uniquement. Nous avons tout de même utilisé le composé **36** que nous avons en stock dans une réaction de couplage avec **34** (schéma 15). Le rendement, quoique bon (65%) ne nous a pas incité à poursuivre cette voie car le composé **39** donne le composé **40** (schéma 18) avec le même rendement lorsque mis en réaction avec le même précurseur **34**. Nous

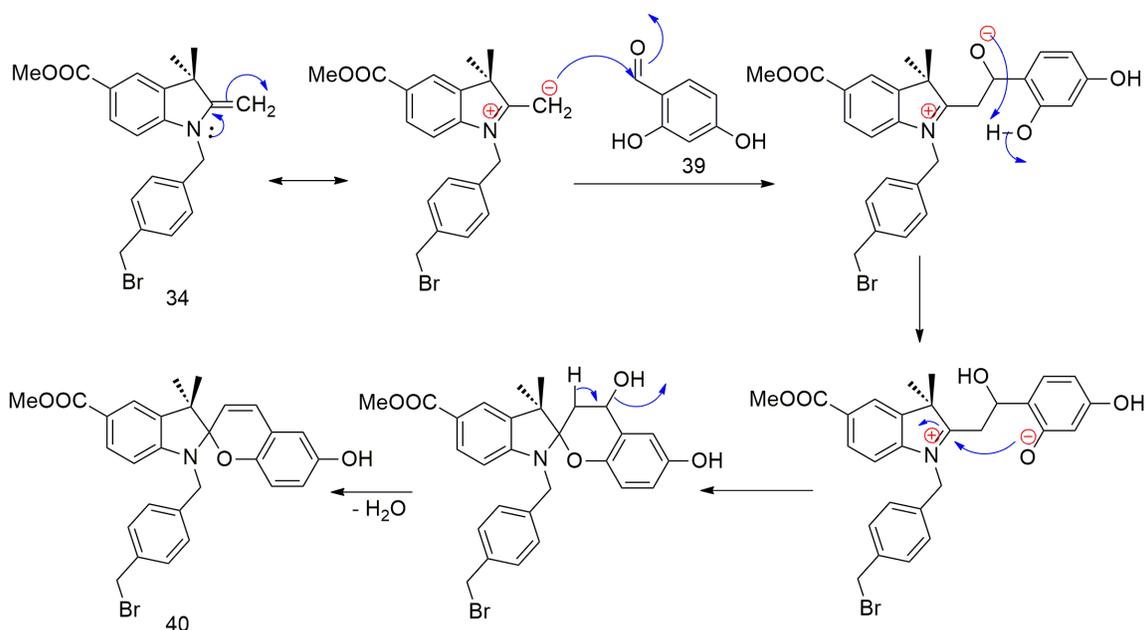
pouvons utiliser le THF aussi bien que l'éthanol comme solvant. Il est toutefois un peu plus compliqué de retirer l'eau lorsque le solvant est l'éthanol.<sup>38, 39</sup>



**Schéma 18**

La figure 22 présente le changement durée cette réaction. Tout d'abord, la réaction de bêta élimination produit une double liaison entre l'azote et le carbone C-4. Ensuite, le doublet non liant sur le carbone du groupe méthylène CH<sub>2</sub> attaque le carbone électrophile de la fonction carbonyle de l'aldéhyde en position ortho du phénol. C'est donc de cette façon que les deux molécules se joignent ensemble.

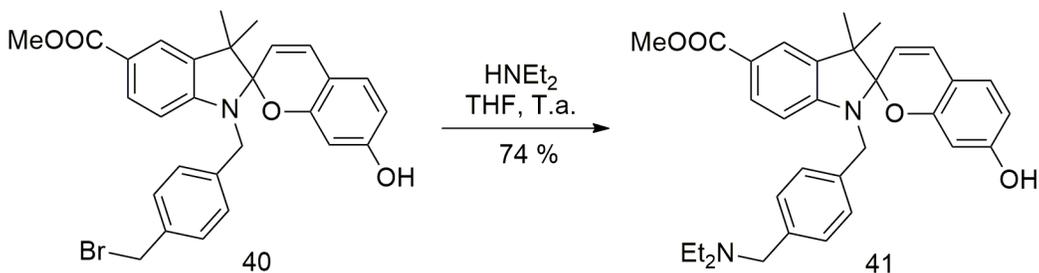
Après transfert intramoléculaire de proton, le doublet non liant sur l'oxygène attaque l'atome de carbone C-4 tout en générant un composé spiro. Enfin, une élimination E2 crée une double liaison et libère une molécule d'eau.



**Figure 22.** Le mécanisme de la réaction de formation la molécule spiropyranne

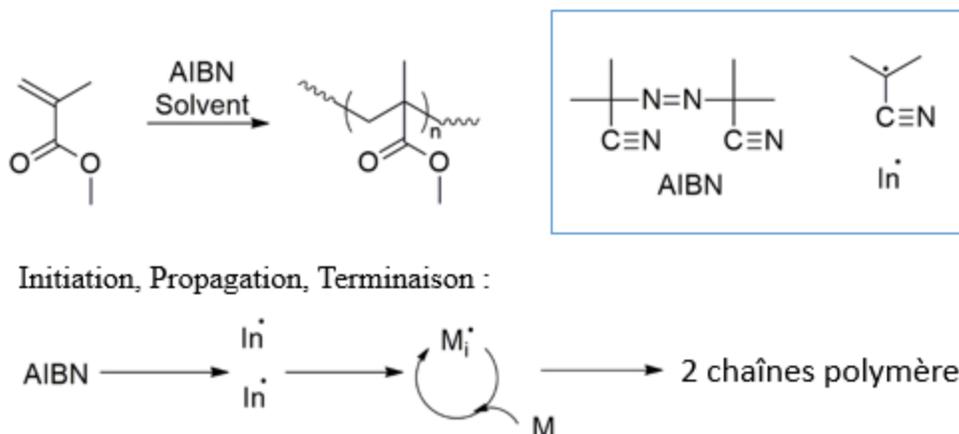
La molécule de spiropyranne **40** est la base de notre projet. Ce composé **40** possède trois positions, un ester (acide protégé), un phénol et un bromure benzylique, qui peuvent être utilisées pour y greffer les groupes manquants, soient deux autre groupes stimulables et un groupe polymérisable, un acrylate.

Nous avons premièrement testé (schéma 19) l'ajout d'un groupe diéthylamine au bromure benzylique en utilisant la diéthylamide en excès (20 équ.). De cette façon nous pouvons obtenir le composé **41** avec 74 % de rendement facilement.<sup>43</sup>



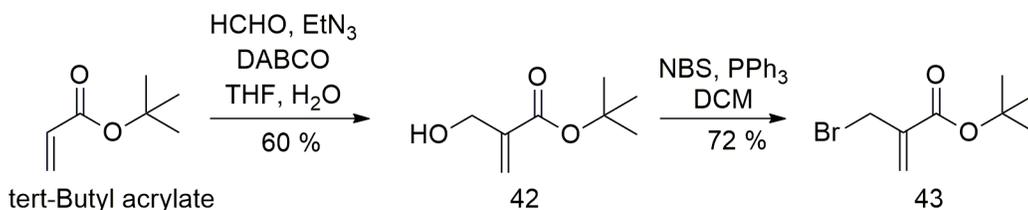
**Schéma 19**

Le méthacrylate de méthyle est un groupe polymérisable qui conduit à un des polymères les plus connus : le poly-méthacrylate de méthyle ou PMMA, par polymérisation radicalaire (Fig. 23).<sup>44</sup>



**Figure 23.** La polymérisation radicalaire du PMMA initié par l’azobisisobutyronitrile (AIBN).

Comme nous avons décidé d’ajouter cette portion polymérisable au noyau spiropyranne, il faut prévoir un point d’ancrage. Cela sera assuré par l’ajout d’un groupe partant, un halogène (Cl, Br, I) en position allylique. Le composé résultant **43** (schéma 20) est facilement obtenu en deux étapes à partir de *tert*-Butyl acrylate. Un groupe hydroxyméthyle est d’abord ajouté avec du formaldéhyde et du DABCO avec un rendement de 60%. Les détails mécanistiques de cette réaction de Baylis–Hillman sont exposés plus bas. L’alcool allylique résultant **42** est transformé en son bromure correspondant en conditions radicalaires avec du NBS et avec un rendement de 72%. Ce groupe activé doit être couplé avec le composé **41** qui possède un groupe phénol. La réaction permettant d’effectuer ce couplage est la synthèse de Williamson.



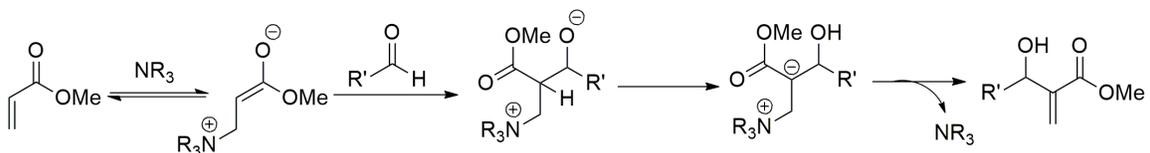
**Schéma 20**

Typiquement, la synthèse de Williamson implique un ion alcoolate (ou phénolate), formé par une réaction entre un alcool (ou phénol) et une base. L'anion qui résulte de cette première étape réagit ensuite avec un halogénure d'alkyle primaire selon un déplacement  $S_N2$ . Le mécanisme général est donc celui décrit à la figure 24.



**Figure 24.** Le mécanisme de la synthèse de Williamson

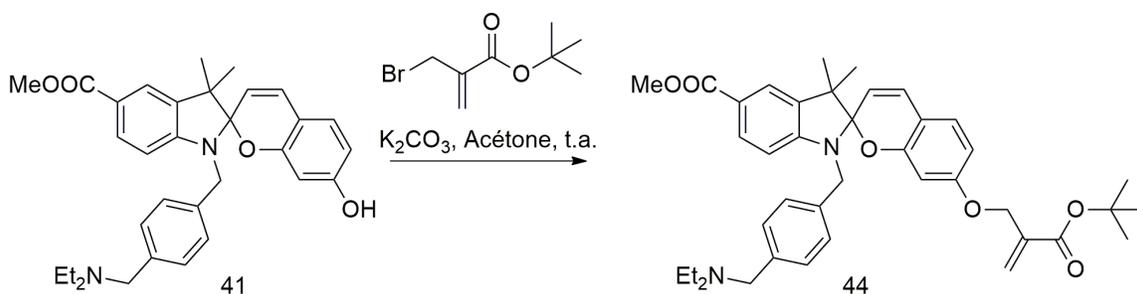
Pour ce qui concerne la réaction de réaction de Baylis–Hillman permettant d'obtenir **42** à partir de *tert*-Butyl acrylate, voici comment elle se produit (Figure 25) : Il y a d'abord addition 1-4 de l'amine tertiaire DABCO, qui agit comme catalyseur, sur l'acrylate de méthyle. Cette étape génère un aza-énolate zwitterionique. Cet énolate est ensuite capable d'attaquer aldéhyde, le formaldéhyde, par une addition d'aldol. L'alcoolate produit peut arracher le proton placé en position alpha de l'ester de façon intramoléculaire. Ce carbanion peut finalement éjecter la base DABCO selon un mécanisme d'élimination E1bc.



**Figure 25.** Le mécanisme de la réaction de Baylis–Hillman

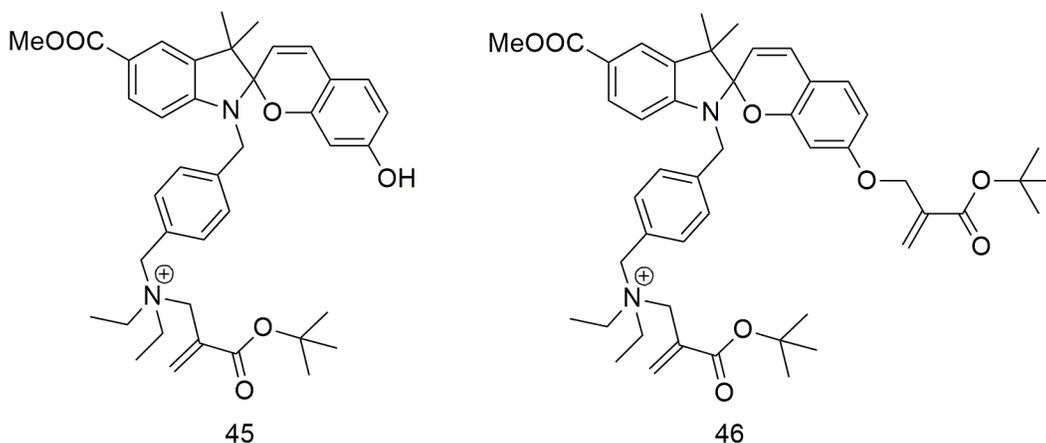
Il est à noter que le réactif  $PBr_3$  est souvent utilisé pour la bromation d'alcools allyliques comme **42** (schéma 20). Il est cependant nettement préférable d'utiliser une méthode plus douce car le produit résultant est polymérisable comme tout méthacrylate. C'est pour cela que nous utilisons le NBS au lieu du  $PBr_3$ .<sup>45</sup>

Avec le méthacrylate **43** en mains, il restait donc à l'ajouter à la molécule spiropyranne **41**, comme décrit au schéma 21. Théoriquement, la synthèse de Williamson marche très bien au milieu basique. Mais comme nous avons un groupe  $-NR_2$ , le problème devient beaucoup plus compliqué.



**Schéma 21**

En effet, nous avons fait la réaction entre le méthacrylate **43** en milieu basique, soit du  $K_2CO_3$  dans du DMF à  $55^\circ C$ . Malheureusement, l'amine et l'alcoolate de la molécule **41** se montent aussi nucléophiles l'un que l'autre et les deux attaquent le brome pour conduire au composé désiré **44** en très faible quantité ainsi qu'aux deux sels d'ammonium **45** et **46** (schéma 22) qui sont majoritaires en observant *via* UPLC.

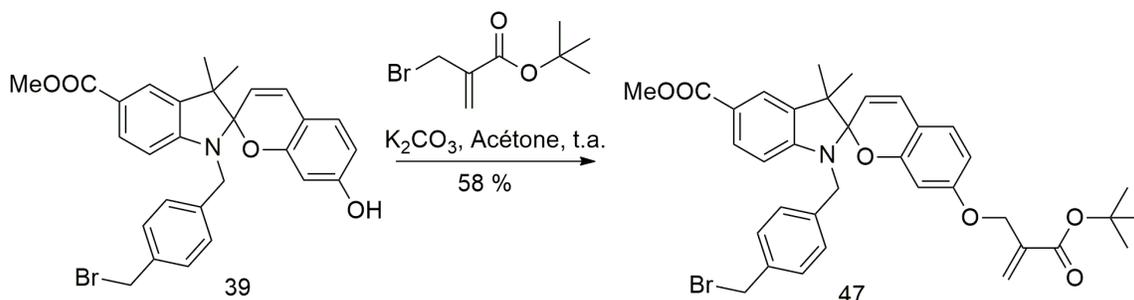


**Schéma 22**

Nous avons tenté, mais en vain, de modifier les conditions de réaction afin d'améliorer la sélectivité. Ainsi le DMF à température ambiante, l'acétone à température ambiante et l'acétone à  $50^\circ C$  ont conduit aux mêmes résultats décevant.

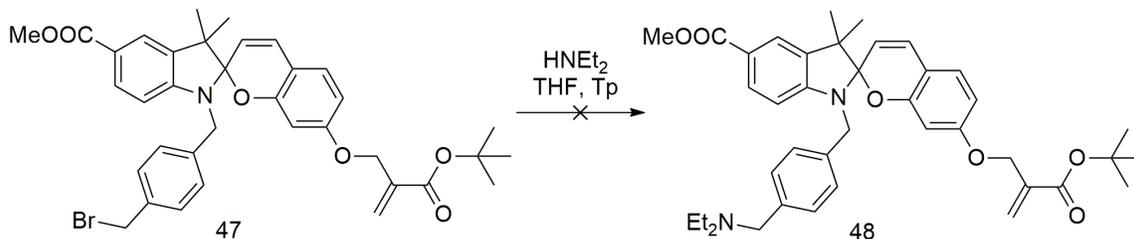
Tout cela nous a montré que nous devons éviter d'avoir un bromure allylique et une amine  $NR_2$  en présence l'un de l'autre dans le milieu réactionnel. Il est donc préférable d'accrocher le méthacrylate avant l'amine. C'est ce que nous avons essayé tel que décrit au schéma 23.

Le composé **39** réagit avec le composé **43** dans l'acétone à température ambiante avec du  $K_2CO_3$  pour produire le composé **47** avec un rendement de 58 %.



**Schéma 23**

En principe le composé **47** devrait pouvoir réagir avec la diéthylamine ( $HNEt_2$ ) en excès à la température de la pièce pour donner le produit désiré **48** (Schéma 24). Cependant, le seul produit obtenu **41** est en fait le produit voulu sans la portion acrylate. De manière attendue, l'amine vient bien déplacer l'atome de brome benzylique pour donner l'amine tertiaire correspondante, mais cette même amine vient aussi attaquer l'acrylate (addition Michaël) avec départ du phénolate (bon groupe partant, quoique moins bon qu'un bromure).



**Schéma 24**

Nous avons réduit la concentration de l'amine,  $HNEt_2$  diminuant sa quantité de 20 équivalents jusqu'à 1 équivalent, mais le résultat n'a pas changé.

À ce moment, quel qu'ait été l'ordre d'addition entre l'amine et le méthacrylate, le résultat s'est invariablement soldé par un échec. Nous avons donc décidé de contourner le problème en couplant **49** avec **50** pour donner le composé cible **48** (schéma 25). De cette façon les problèmes rencontrés précédemment seront tout simplement absents. Il s'agit des mêmes conditions de réaction (THF au reflux) déjà utilisées avec succès pour coupler **34** et **36** (schéma 15) et **34** et **39** (schéma 18).

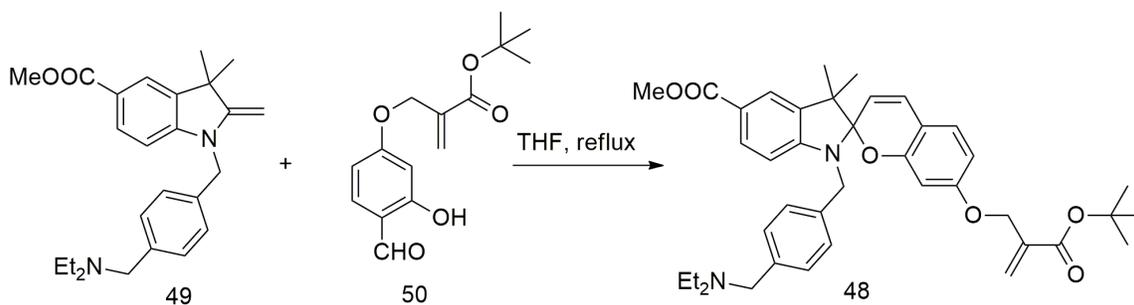


Schéma 25

Il est possible de coupler **39** avec **43** sélectivement à la position voulue (schéma 26) car il existe un pont hydrogène entre l'oxygène du groupe d'aldéhyde et du groupe OH à sa position *ortho* (Fig. 26). Ce groupe OH est donc moins réactif que celui de la position *para*.

Nous obtenons ainsi la molécule **50** (50%) et son homologue dialkylé avec un rendement de 30 % **51** (schéma 26).

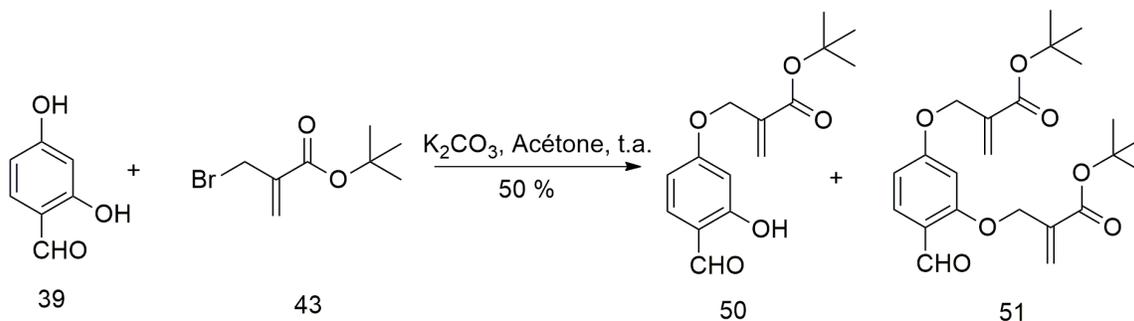


Schéma 26

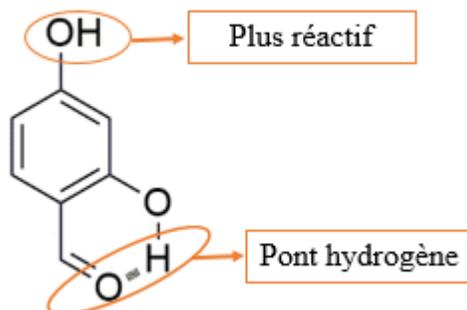


Figure 26. La réactivité de deux groupes OH dans la molécule 2,4-dihydroxybenzaldéhyde.

Afin d'améliorer le rendement en produit désiré **50**, nous diminuons la quantité de  $K_2CO_3$  de 2 équivalents jusqu'à 0,8 équivalent, mais le produit de bis-alkylation **51** est toujours produit en quantité importante (>30%). Il est possible que le pont hydrogène soit brisé dans

un environnement basique. Malheureusement, pour assurer la synthèse de Williamson entre le brome et le phénol, nous n'avons pas d'autre choix; il faut une base.

Avec **50** en mains, nous tentons en premier lieu de le faire réagir avec le composé **34**. Cela permet de vérifier l'influence d'un groupe méthacrylate lors de la formation du noyau spiropyranique. Cette réaction permet d'obtenir le produit voulu **47** avec un rendement de 60 % (schéma 27).

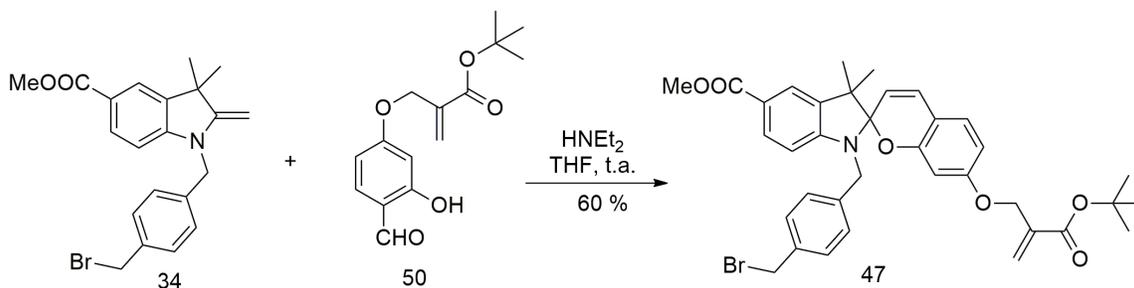


Schéma 27

Puisque cette réaction fonctionne avec succès, nous remplaçons ensuite l'atome de Br du composé **34** par le groupe  $\text{NEt}_2$  pour former le composé **49** comme nous avons fait avant (schéma 28) avec le rendement de 65 %.

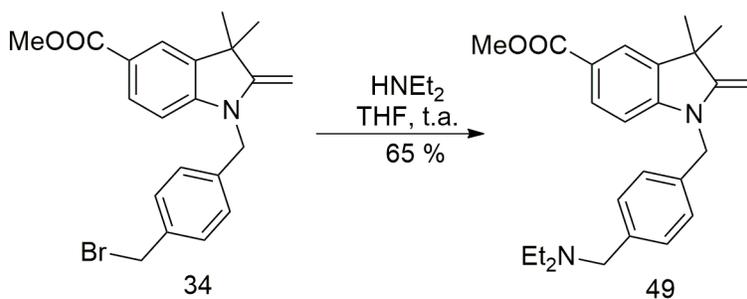
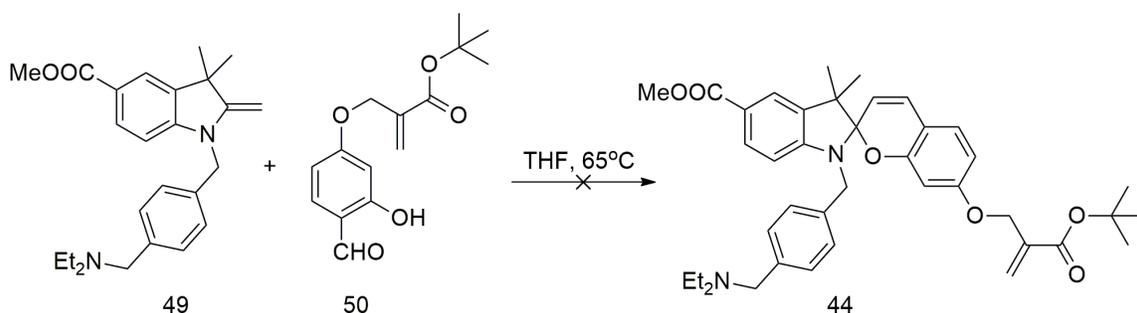


Schéma 28

Le but de cette modification était de coupler **50** avec **49** pour obtenir **44**, de la même façon qu'il avait été possible de coupler **50** avec **34**.



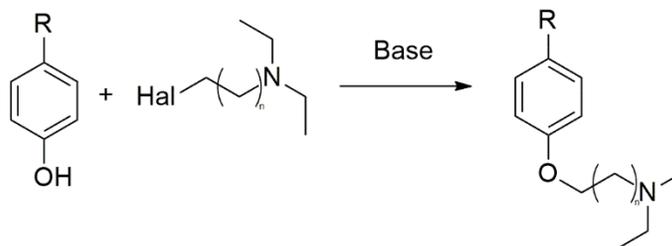
**Schéma 29**

Malheureusement, cette étape clé n'a pas fonctionné bien que nous ayons essayé toutes les conditions de réaction suivantes avec différentes ratio de mass molaire selon les références :

1. THF à reflux.<sup>38, 39, 46</sup> C'est le protocole classique, avec lequel nous avons réussi à synthétiser plusieurs autres molécules spiropyranne. Cependant, dans le cas présent, il ne se passe rien après deux jours, les deux réactifs sont toujours présents.
2. EtOH à reflux.<sup>47</sup> L'éthanol est un autre solvant qui est souvent utilisé pour synthétiser le spiropyranne et dont la température d'ébullition est plus élevée que celle du THF. Le résultat est le même que précédemment, rien ne se produit après deux jours.
3. Toluène à reflux.<sup>48</sup> Là encore le but est de fournir plus d'énergie au système, mais là encore il n'y a pas de produit voulu après deux jours de réaction. Pire encore le composé **49** n'existe plus. Sur la plaque CCM, nous pouvons voir clairement plusieurs taches, mais plus de produit **49**.
4. THF ou EtOH à reflux avec de la pyridine. Certains chercheurs utilisent une base comme la pyridine comme catalyseur dans ce type de réaction. Donc, nous l'utilisons aussi pour essayer d'améliorer le résultat. Mais nous n'obtenons pas un résultat meilleur que les autres.

Ce chemin de synthèse étant un cul-de-sac, nous devons trouver une molécule alternative qui portera les mêmes même fonctionnalités ou presque. Cette nouvelle molécule devra être bâtie de façon à pouvoir éviter tous les problèmes rencontrés jusqu'à présent.

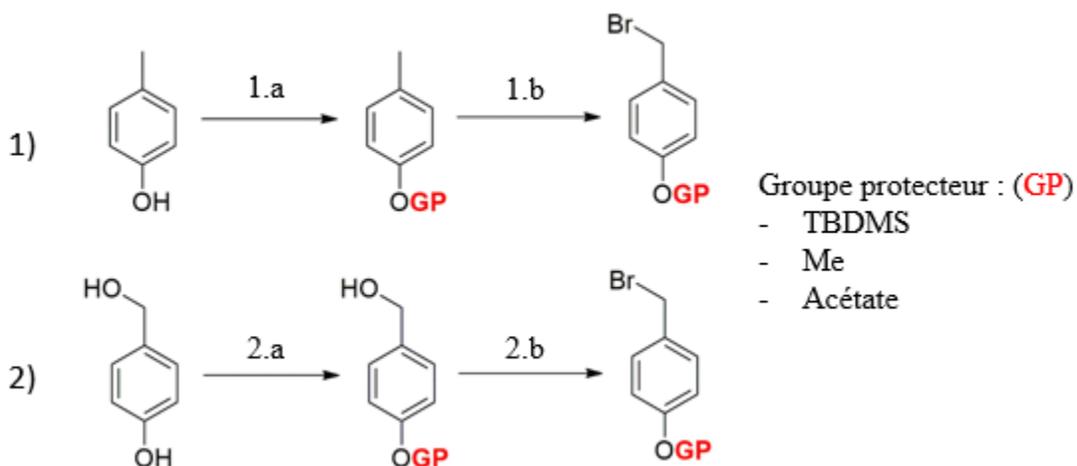
Par rapport à la synthèse de Williamson, nous décidons de faire la molécule de droite comme la figure 27 le montre. L'halogène d'un chloro-amine (tertiaire) peut réagir avec un phénol.



**Figure 27.** Nouvelle stratégie d'introduction d'un groupe amine.

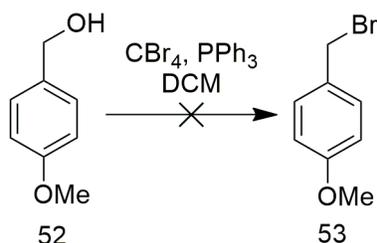
Donc, nous devons remplacer 1,4-bis (bromométhyl) benzène utilisé pour préparer **34** à partir de **23** (Schéma 14) par une molécule qui possède un brome en position benzylique et un phénol. La figure 28 montre deux voies possibles pour synthétiser la molécule nécessaire.

Pour la première voie, le groupe phénol est protégé par un groupe protecteur puis l'atome de brome est ajouté *via* une réaction radicalaire en utilisant le NBS et le peroxyde de benzoyle (l'initiateur). Pour la deuxième voie, le groupe phénol est protégé en premier, comme dans la première voie, car le phénolate est plus réactif que l'alcool primaire; l'alcool est transformé en atome de brome ensuite.



**Figure 28.** Deux voies pour synthétiser la molécule désirée et leurs conditions.

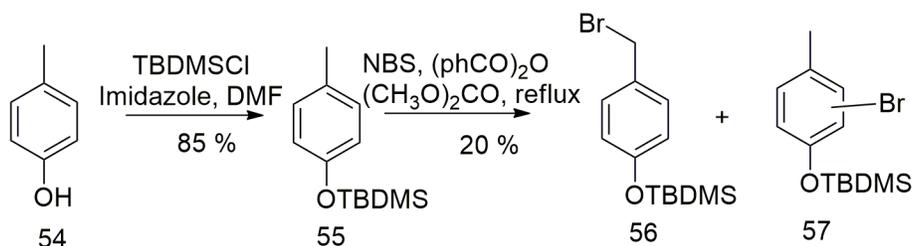
Il est rapidement apparu que la voie 2 ne fonctionne pas. En effet, il s'est avéré impossible de réussir l'étape de bromination de l'alcool du composé **52** au composé **53** (schéma 30). Cette réaction conduit à une multitude de produits, aucun d'entre eux n'étant le produit attendu (analyse par UPLC du brut de la réaction).



**Schéma 30**

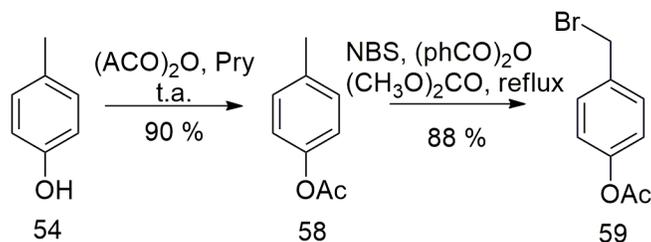
Nous avons donc continué l'exploration de la voie 1 uniquement.

Tout d'abord, nous introduisons le groupement éther silylé sur le phénol **54** à l'aide du TBDMSCI et de l'imidazole (schéma 31) avec un rendement de 85% en composé **55**. Pour la deuxième étape, un produit de bromation du cycle aromatique lui-même, **57**, se forme majoritairement (50 %). Le composé **56** a été formé avec un rendement faible (20 %).<sup>49</sup>



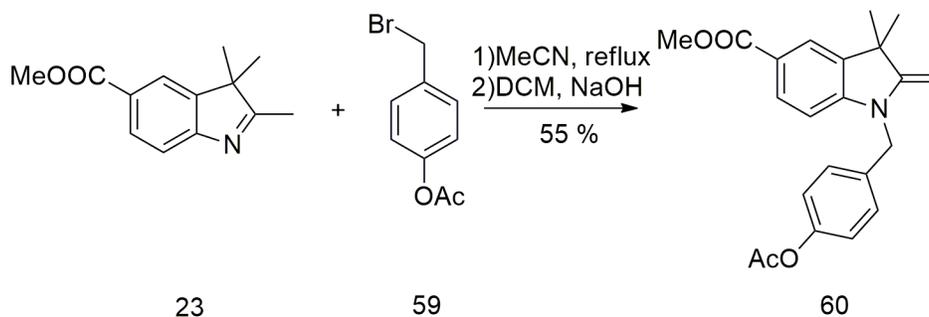
**Schéma 31**

Nous essayons donc une autre protection pour le phénol, soit l'acétate (schéma 32). La réaction de protection produit le composé **58** (90%) en utilisant la pyridine comme un catalyseur.<sup>50</sup> La bromation radicalaire se produit ensuite avec succès pour donner le composé **59** (88 %) purifié par recristallisation.



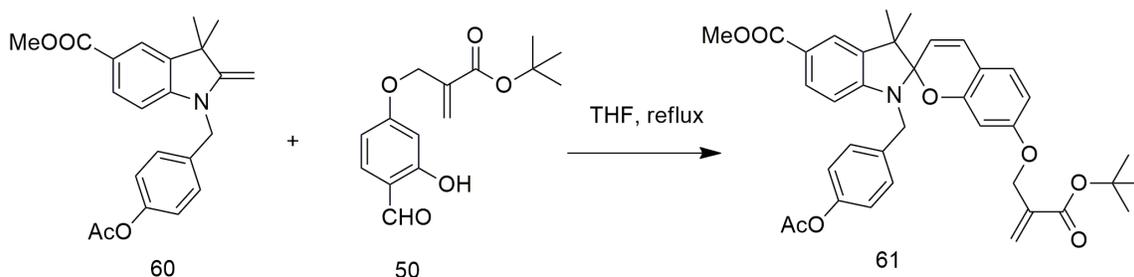
**Schéma 32**

Nous avons provoqué le couplage de l'indole **23** avec le composé **59** (schéma 33). Le composé **60** a donc été produit en utilisant le même protocole que celui déjà suivi pour préparer le composé **34** mais avec un rendement légèrement supérieur (55 %). Contrairement à la synthèse utilisant un composé dibromé (Schéma 14) où il fallait utiliser un excès de celui-ci (3 équivalents), on peut se contenter d'une quantité moindre de **59** (1.5 équivalent) qui ne possède qu'un seul atome de brome benzylique.



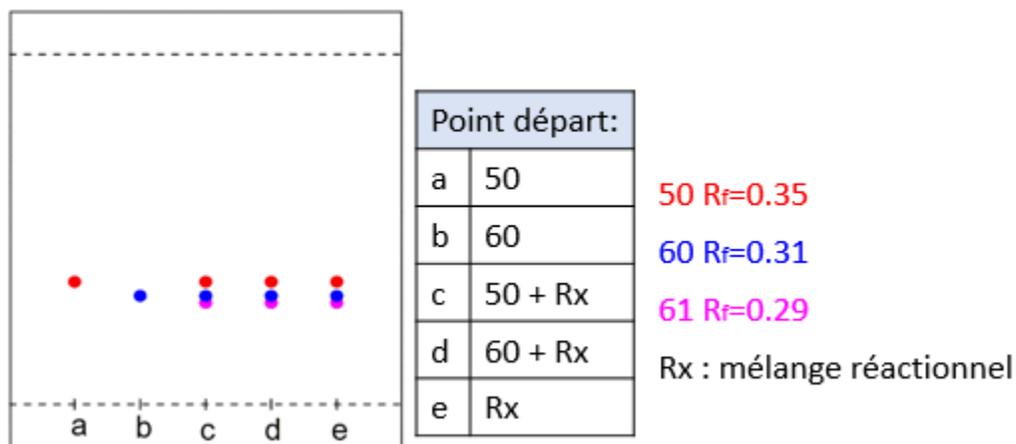
**Schéma 33**

Il est ensuite possible d'obtenir la molécule spiropyranne **61** (schéma 34), mais il s'avère difficile, voire impossible de l'obtenir pure.



**Schéma 34**

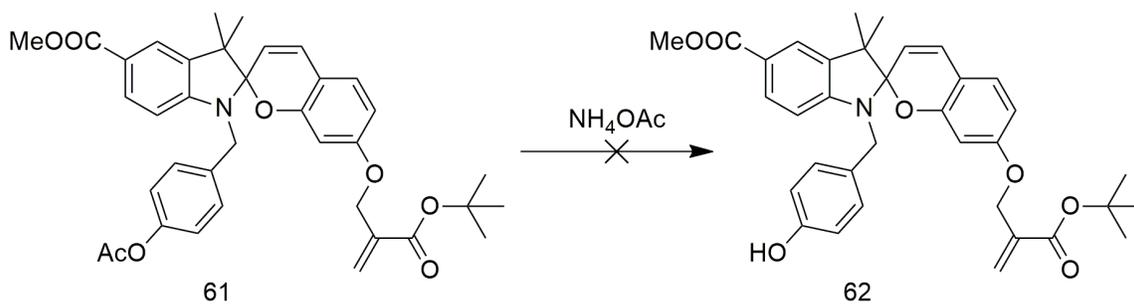
Cette réaction ne se complète pas facilement. Même après deux jours de réaction, il reste toujours les deux réactifs dans le milieu réactionnel. Nous avons tenté de modifier les rapports des quantités pour les composés **50** et **60**. Il n'y a pas eu d'amélioration réelle sauf dans le cas où 1,5 équivalent de **60** avait été utilisé. Dans cette situation, **50** disparaît effectivement, mais le produit **61** est contaminé par le réactif **60** (en excès) dont le Rf est trop proche pour permettre une séparation efficace (schéma 35).



**Schéma 35**

Le composé **61** est bel et bien le produit majoritaire, mais il a donc été impossible de l'obtenir absolument pur.

Ensuite, nous voulons déprotéger le groupe acétate pour joindre le phénol résultant avec le composé portant l'amine. Selon la littérature, on peut libérer le groupe acétate en utilisant l'acétate d'ammonium ( $\text{NH}_4\text{OAc}$ ), qui ne touche pas les autres groupes esters.<sup>51</sup> Mais pour notre molécule, l'ammonium acétate ne s'est pas montré assez fort pour la déprotection du phénol, même avec chauffage (schéma 36).



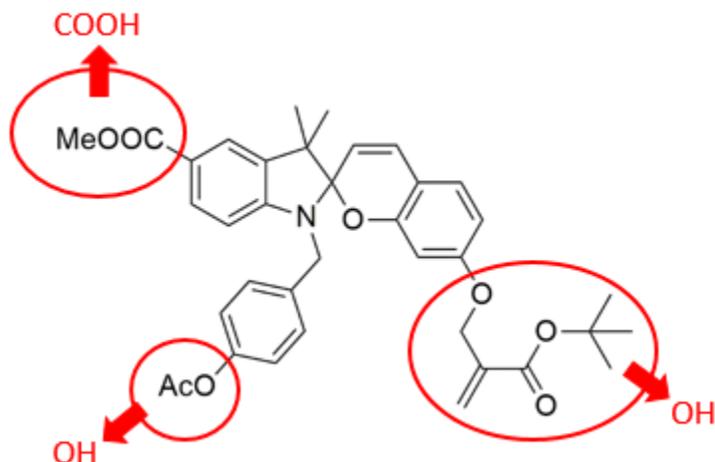
**Schéma 36**

Puis, nous avons également testé les conditions d'hydrolyse suivantes :

1. L'acétate de sodium AcONa dans un mélange d'EtOH et d'eau à 50°C. <sup>52</sup>
2. Le NaHCO<sub>3</sub> dans un mélange d'H<sub>2</sub>O et de MeOH. <sup>53</sup>
3. Le LiOH dans un mélange de THF et d'eau à température ambiante. <sup>54</sup>

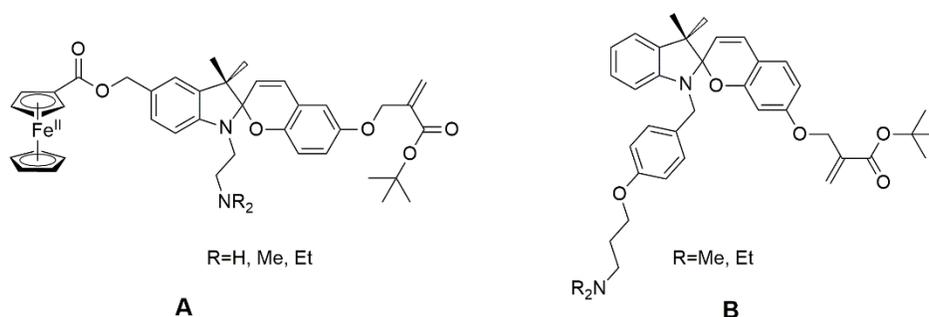
Aucune de ces méthodes n'est capable de libérer le groupe acétate; le produit de départ est récupéré.

En revanche, des conditions plus énergiques comme le NaOH dans le MeOH et le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le MeOH sont trop fortes pour notre molécule, car les trois régions qui sont indiquées dans la figure 29 sont sensibles aux bases fortes. Ce n'est qu'en très petite quantité que nous n'observons la masse du phénol **62** par UPLC.



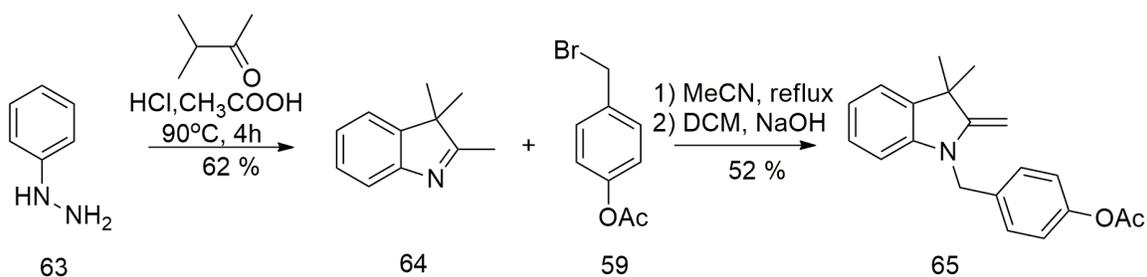
**Figure 29.** Les trois possibilités d'hydrolyse de **61** en utilisant une base assez forte.

Tous ces résultats nous indiquent que la synthèse d'une molécule portant trois groupes stimulables, en plus de l'indispensable méthacrylate, n'est pas chose triviale. Aussi nous nous concentrons maintenant sur la synthèse d'une molécule spiropyranne qui possède seulement un groupe pouvant s'activer. Au total donc cette nouvelle molécule réagit à deux stimulations. Ces stimulations sont donc la lumière pour le noyau spiropyrannique et le pH ou le CO<sub>2</sub> pour l'amine. Ainsi par rapport à la cible précédente, A (Figure 30), la nouvelle cible, B, ne comporte plus la portion ferrocène. De ce fait le précurseur indole **64** (Schéma 37) ne nécessite plus de fonction ester sur l'aromatique.



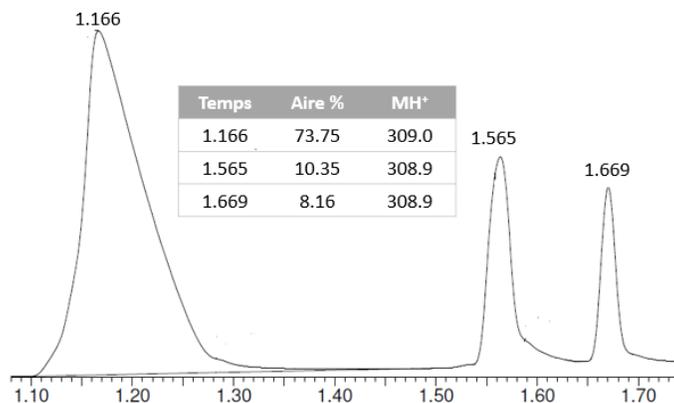
**Figure 30.** La cible précédente A et la nouvelle cible B.

Nous synthétisons donc le composé **64** à partir de la phénylhydrazine **63** par la synthèse de Fischer de l'indole. Le composé **64** réagit ensuite avec le bromure benzylique **59** et produit le composé **65** avec un rendement de 52 % (schéma 37).



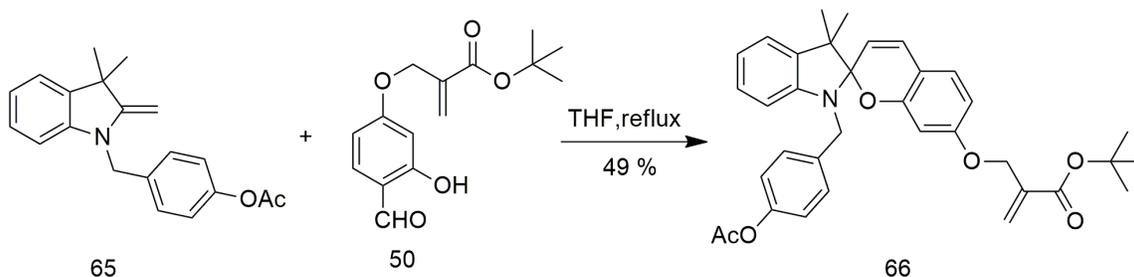
**Schéma 37**

Nous rencontrons des problèmes pour caractériser le composé **65**. Après chromatographie, on ne collecte qu'un seul composé comme attendu (une seule tâche par ccm). Cependant, par UPLC ce composé apparemment unique s'avère être un mélange d'un composé majoritaire ayant la masse attendue ( $MH^+$ ) accompagné de deux produits minoritaires de masses similaires (Figure 31). Le spectre de RMN reflète bien la présence d'un mélange de ces produits.<sup>55, 56, 57</sup>



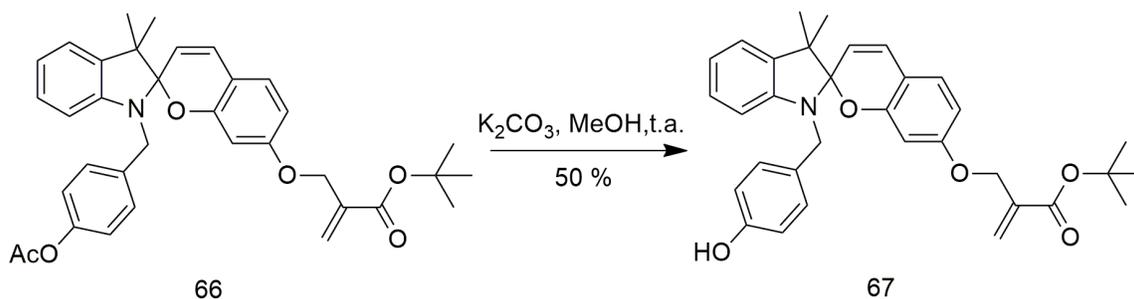
**Figure 31.** Le résultat UPLC.

Malgré l'absence de caractérisation totalement satisfaisante, le composé **65** est mis à réagir avec le composé **50** et il se forme bel et bien le composé attendu **66** (49 %) ayant le noyau spiropyranne (schéma 38). Contrairement à son précurseur, ce composé est bien caractérisé car les différences de polarité entre **50**, **65** et **66** sont un peu plus grandes que celles entre **50**, **60** et **61** (schéma 34).



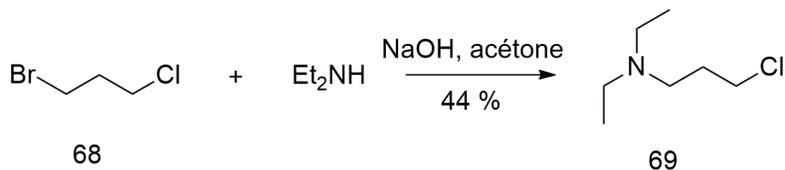
**Schéma 38**

Ensuite, la réaction de déprotection a lieu en utilisant du  $K_2CO_3$  dans le méthanol. La déprotection s'effectue sur les deux substituants : l'acétate et le méthacrylate. Nous obtenons le composé **67** (50 %) avec 1 équivalent du  $K_2CO_3$  (Schéma 39).



**Schéma 39**

Avec le phénol **67** en notre possession, il ne reste plus qu'à introduire une chaîne alkylamine **69** (Schéma 40). Pour cela, le composé **68**, 1-bromo-3-chloropropane réagit avec la diéthylamine HNEt<sub>2</sub> dans un mélange d'acétone et de NaOH aqueux, pour produire le composé **69**.<sup>58</sup>



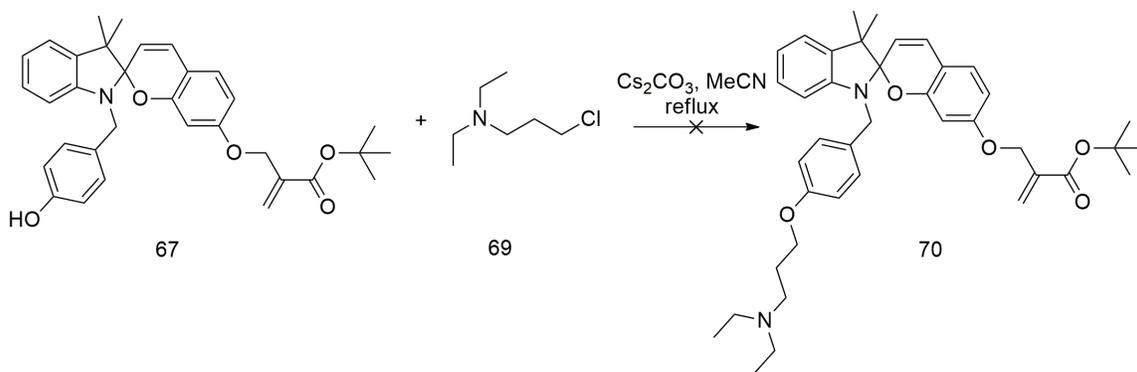
**Schéma 40**

Notre intention était donc de faire réagir le phénolate du, composé **67** avec le chlorure **69** afin de former **70** (schéma 40).

Nous avons essayé plusieurs conditions suivantes :

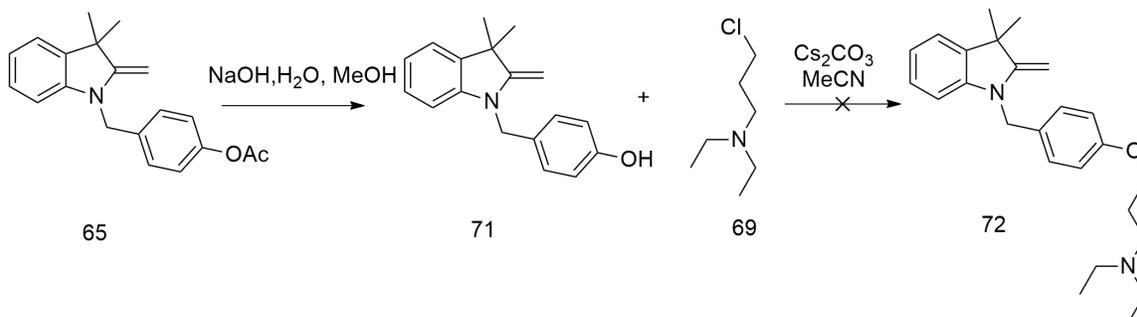
1. Le K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans l'acétone à température ambiante.<sup>59, 60</sup>
2. Le NaH dans le DMF à 65°C.<sup>61</sup>
3. Le Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dans le MeCN à reflux.<sup>62</sup>

Malheureusement, rien ne se passe dans le milieu réactionnel après quatre jours. À ce moment-là, le produit de départ **67** est déjà décomposé.



**Schéma 41**

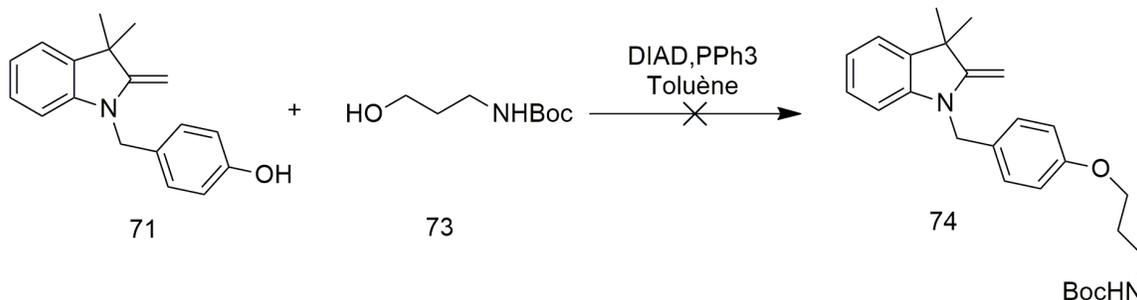
Nous essayons donc d'invertir l'ordre d'introduction des différents éléments menant à la structure **70**. C'est à dire que notre intention est de faire réagir le composé **72** (schéma 42) avec **50** (schéma 38). Le composé **65** est donc transformé en phénol **71**, qui présente le même problème de pureté que le composé **65**. Nous ne parvenons cependant pas à faire réagir le phénolate **71** avec le chlorure **69**.



**Schéma 42**

Après avoir effectué une recherche bibliographique plus approfondie, nous avons découvert que ce type de réaction était le plus souvent effectué en utilisant le chlorhydrate de l'amine **69**.<sup>63</sup> Mais, ce changement ne nous donne aucune aide.

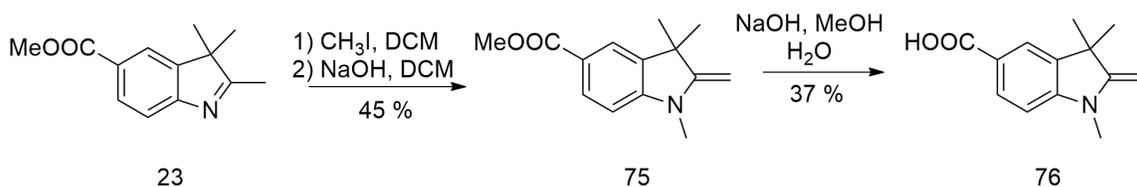
Nous avons aussi essayé les conditions d'estérification de Mitsunobu applicable au phénol **71** et à l'alcool **73** (schéma 43).<sup>64</sup> Malheureusement, cette réaction n'a pas fonctionné une fois de plus, **73** est récupéré intact après deux jours tandis que **71** se décompose.



**Schéma 43**

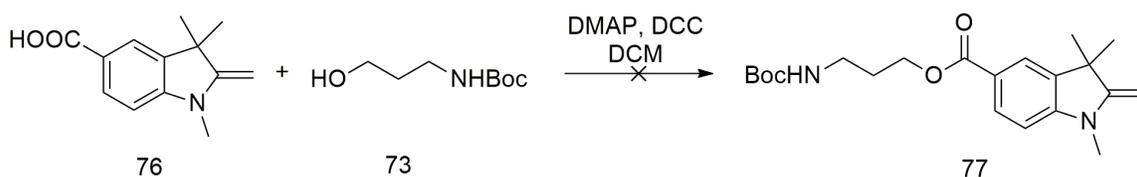
Alors en dernier recours, nous décidons de greffer la chaîne alkylamine sur la partie aromatique de l'indoline **23**, à la place de l'ester méthylique (schéma 44). Pour réaliser la synthèse du composé désiré **77** (schéma 45), il nous faut d'abord obtenir l'acide **76** via le composé **75**.

Le composé **75** est donc synthétisé à partir du composé **23** en utilisant le MeI.<sup>65</sup> Il est ensuite hydrolysé au milieu basique, pour générer **76**.<sup>66</sup>



**Schéma 44**

La réaction d'estérification proprement dite entre **76** et **73** ne fonctionnent pas.<sup>67</sup>

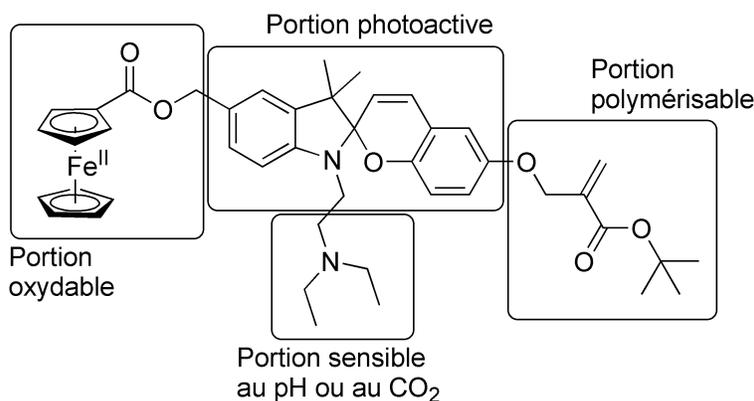


**Schéma 45**

À ce stade, le projet est arrêté, par faute de matériel disponible, dû entre autre à l'instabilité de la plupart des composés élaborés.

## CONCLUSION

Nous avons conçu des molécules polymérisables, des monomères, dont les polymères résultants seraient des matériaux pouvant répondre à plusieurs stimulations : 1) la lumière, 2) le pH (ou le CO<sub>2</sub>) et 3) l'oxydo-réduction. Un monomère cible type est représenté à la Figure 32.



**Figure 32.** Type de monomère visé dans cet ouvrage.

Il est apparu assez rapidement que ce type de molécules est en soi un défi synthétique, pour de multiples raisons. En effet chaque portion de la molécule est plus ou moins réactive et limite donc l'utilisation de certains réactifs. Durant cette étude exploratoire et puisque le greffage de la portion oxydable, le ferrocène, présentait certaines difficultés, nous avons opté pour la suppression pure et simple de cette région de la molécule. Dans un premier temps cette fonction oxydable était remplacée par un simple ester, mais là encore des problèmes furent rencontrés. Ainsi en dernier recours cet ester dont le but premier était d'attacher le ferrocène au reste de l'édifice fut totalement supprimé.

Malheureusement, de nouveaux problèmes apparurent liés entre autres à la fragilité inattendue du lien éther allylique en condition basique et à la difficulté d'introduire la portion sensible au pH (ou CO<sub>2</sub>) sur l'atome d'azote du noyau indole.

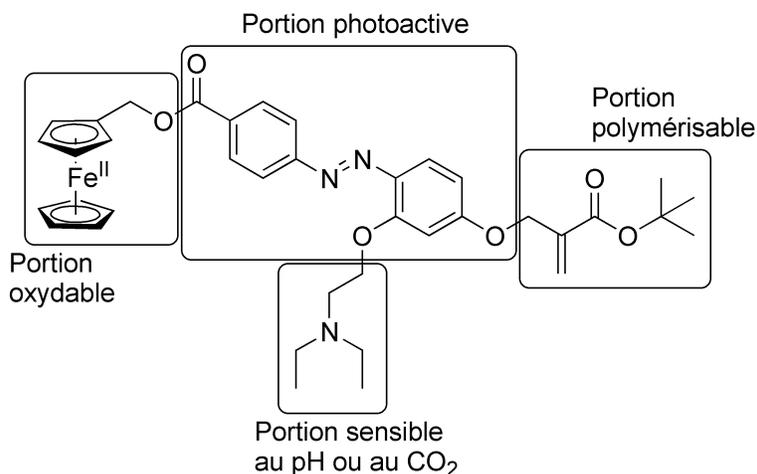
Il est aussi apparu que la portion polymérisable semblait présenter un problème potentiel, peut-être dû à la position allylique d'un phénol. À cette position le phénolate correspondant ou bien même le phénol (obtenu par protonation de l'atome d'oxygène) est un groupe

partant favorisé, de sorte que tout nucléophile capable d'attaquer l'acrylate de façon Michaël, est aussi susceptible de provoquer le clivage de l'éther voisin. Il est malgré tout notable que le groupe Dory ait été capable d'utiliser efficacement un système similaire pour la synthèse de polymères sensible au pH.<sup>68</sup>

Cependant, plus que tout autre problème il fallait bien se rendre à l'évidence que les composés spiropyranes sur lesquels nous travaillions étaient pour la plupart instables, qu'ils soient ou non exposés à la lumière.<sup>69</sup>

À cause de cette instabilité intrinsèque, le projet tel quel ne peut être poursuivi. Par contre le concept même d'obtenir un système répondant à plusieurs stimulations et polymérisable demeure très attrayant.

Aussi, ce projet pourrait être repris en remplaçant le spiropyranne photosensible et fragile par un autre noyau photosensible également, mais robuste. Comme l'azobenzène présente toutes ces caractéristiques désirables une cible type du nouveau projet est montrée à la figure 33.



**Figure 33.** Nouveau type de monomère vers des matériaux photosensibles, oxydables et sensibles au pH ou au CO<sub>2</sub>.

## PARTIE EXPÉRIMENTALE

### Remarques générales

Toutes les réactions ont été effectuées sous atmosphère d'azote dans de la verrerie séchée à la flamme sous pression réduite. Les solvants anhydres et certains réactifs liquides ont été distillés avant leur utilisation et ils sont rapportés dans le tableau 1 suivant.

**Tableau 3** : Agents desséchants utilisés pour la distillation de différents solvants et réactifs.

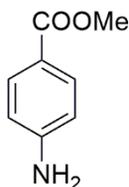
Solvant / Réactif distillé	Agent desséchant
Acétonitrile	Hydruure de calcium
Dichlorométhane	Hydruure de calcium
Diméthylformamide	Tamis moléculaire 4 Å
Méthanol	Tamis moléculaire 4 Å
Pyridine	Hydroxyde de potassium
Tétrahydrofurane	Sodium, potassium
<i>N,N,N</i> -triéthylamine	Hydroxyde de potassium
Toluène	Hydruure de calcium

Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice (0.25 mm, UV 254 Silicyle). Les produits en chromatographie sur couche mince ont été révélés à la lampe UV, puis par trempage dans une solution aqueuse de  $\text{KMnO}_4$  ( $\text{KMnO}_4$  1 g,  $\text{NaHCO}_3$  2 g,  $\text{H}_2\text{O}$  100 mL) ou dans une solution de ninhydrine (ninhydrine 200 mg, EtOH 97 mL AcOH 3 mL), suivi d'un chauffage. Les chromatographies éclair ont été effectuées avec du gel de silice (40-63  $\mu\text{m}$ , Silicyle).

Les spectres de résonance magnétique nucléaire ( $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ) ont été enregistrés avec un appareil Bruker AC-300. L'étalon interne est le chloroforme (7,26 ppm) pour la résonance des protons et le chloroforme (77,0 ppm) aussi pour la résonance des carbones. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un appareil Waters UPLC H-Class couplé à un détecteur UV PDA couplé à un système MS spectra Waters SQ Detector 2 (electrospray)

instrument. Les analyses ont été effectuées sur une colonne Acquity UPLC BEH C18 1.7 $\mu$ m 2.1 x 50 mm<sup>2</sup> column.

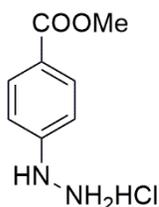
## Experimental procedures



**Methyl 4-aminobenzoate (21):** 4-aminobenzoic acid (3.5 g, 25.5 mmol) was dissolved in MeOH (75 mL) at room temperature. Then the solution was cooled to 0 °C and thionyl chloride (14 mL, 190 mmol) was added. The resulting mixture was allowed to warm up to room temperature. The evolution of the reaction was monitored by TLC. When the starting acid was totally consumed (overnight), MeOH was evaporated and NaOH (20%w) was added until pH 9 was reached. The solution was extracted with EtOAc. The combined EtOAc layer was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and concentrated to obtain the title compound as a light-yellow solid (3.25 g, 84 % yield).

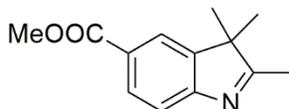
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 7.83 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 6.62 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$  (ppm) 163.73, 151.60, 132.00, 119.74, 114.17, 52.02. MS: (MH<sup>+</sup>): 153.07. mp: 112 - 113 °C

**Methyl 4-aminobenzoate (21):** A 12M aqueous HCl (1.25 mL) was added carefully to a solution of 4-aminobenzoic acid (500 mg, 3.62 mmol) in MeOH (10 mL) at room temperature. The mixture was heated at 65 °C overnight. The course of the reaction was monitored by TLC. After cooling, a saturated aqueous solution of NaHCO<sub>3</sub> and Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solid were added and until pH 9 was reached. The solution was extracted with EtOAc. The combined organic layer was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, and concentrated to obtain the desired ester as a light-yellow solid (506 mg, yield 90 %).



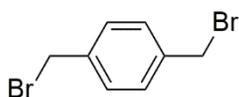
**methyl 4-hydrazinobenzoate hydrochloride (22):** A mixture of aniline **21** (6 g, 39.7 mmol) and 6M HCl (48.0 mL) was stirred for 15 min at room temperature, then cooled

to 0 °C. A solution of NaNO<sub>2</sub> (3.1 g, 44.9 mmol) in water (6 mL) was added dropwise into the cold mixture of **21** and HCl. The resulting mixture was stirred for 2 h at room temperature, affording a yellow homogeneous solution. A solution of SnCl<sub>2</sub>•2H<sub>2</sub>O (18 g, 80 mmol) in 6M HCl (12 mL) was carefully added to the previous solution cooled at 0 °C. The mixture was stirred at 0 °C for another 2 h. The solid residue was filtrated to afford the title compound that was used in the next reaction without further purification.



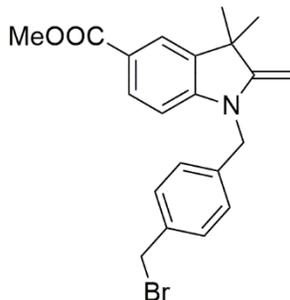
**Methyl 2,3,3-trimethylindole-5-carboxylate (23):** A mixture of hydrazine hydrochloride salt **22** (8 g, 39 mmol) and 3-methyl-2-butanone (5.35 mL, 50 mmol) in glacial acetic acid (60 mL) was heated under reflux for 4 h. After been cooled down to room temperature and 20% (w/v) aqueous NaOH was added until pH 9 was reached. The solution was extracted with DCM. The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, concentrated in vacuum and the residue was chromatographed on silica gel (hexane:EtOAc gradient from 7:3 to 6:4) to afford the title compound (3 g, yield 48 % for 2 steps) as an orange oil.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.86 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.52 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 0.93 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 191.52, 167.03, 157.90, 145.88, 130.13, 127.00, 122.76, 119.68, 53.87, 52.00, 22.87, 15.69. MS: (MH<sup>+</sup>): 219.11.



**1,4-bis (bromomethyl) benzene (33):** The solution of para-xylene (0.5 mL, 4 mmol), NBS (1.44 g, 8 mmol) and benzoyl peroxide (10 mg, 0.04 mmol) in dimethyl carbonate (13.5 mL) was stirred at 90 °C for 6 h. The crude product was obtained after removing solvent. It was purified by crystallization in EtOH to afford the title compound (0.69 g, yield 65 %) as a white solid.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.35 (s, 4H), 4.46 (s, 4H). MS: (MH<sup>+</sup>): 262.91, 264.80, 266.90. mp: 144 - 146 °C.

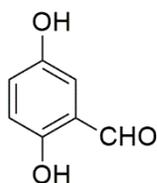


**Methyl 1-([4-(bromomethyl)phenyl]methyl)-3,3-dimethyl-2-methylidene-2,3-dihydro-1H-indole-5-carboxylate (34):**

Step 1: A mixture of imine indole **23** (514 mg, 2 mmol) and 1, 4-bis (bromo-methyl) benzene (1.58 g, 6 mmol) in acetonitrile (4 mL) was heated at 80 °C overnight. The solvent was removed to yield a purple residue.

Step 2: The residue was dissolved in DCM (20 mL) and 0.2M NaOH (20 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and the organic layer became orange over time. The organic layer was collected and, the aqueous layer was extracted with DCM. The combined of organic layer was washed with water and dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, concentrated under vacuum and the residue was chromatographed on silica gel (EtOAc:hexane 5:95). The title product (384 mg, yield 40 %) was obtained as a colorless oil that turned pink immediately.

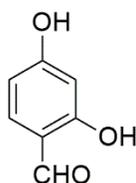
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.82 (m, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.16 (d, *J* = 8.1Hz, 2H), 6.47 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 4.73 (s, 2H), 4.44 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 1.41 (s, 6H) <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 169.68, 167.54, 161.10, 149.97, 137.57, 134.14, 131.24, 127.56, 123.63, 122.08, 120.44, 104.90, 51.89, 45.68, 44.04, 31.78, 30.21, 21.31. MS: (MH<sup>+</sup>): 400.08, 402.09.



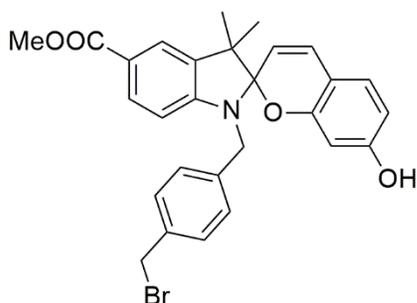
**2, 5-Dihydroxybenzaldehyde (36):** A mixture of hydroquinone was (550 mg, 5 mmol), hexamethylenetetramine (701 mg, 5 mmol) in CF<sub>3</sub>COOH (10 mL) heated under reflux for 16 h. The solvent was evaporated and the residual oil diluted in water (50 mL) and heated at 60 °C for 6 h. The mixture was extracted with AcOEt, the combined organic layer washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and evaporated under

vacuum. The residual brown oil was chromatographed on silica gel (EtOAc:hexane 4:6) to afford the title compound (207 mg, yield 30 %) as green dark solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 10.57 (s, 1H), 9.80 (s, 1H), 7.06 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.88 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H). **MS**: (MH<sup>+</sup>): 140.06. **mp**: 91 - 93 °C.

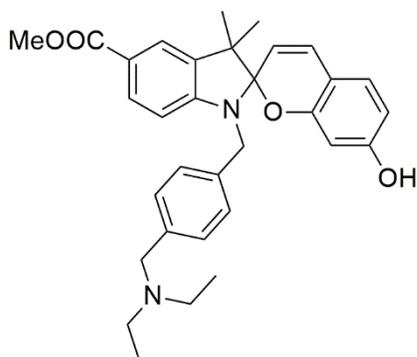


**2, 4-dihydroxybenzaldehyde (39)**: POCl<sub>3</sub> (6.54 mL, 70 mmol) was added carefully to a solution of resorcinol **38** (6.6 g, 60 mmol) in acetonitrile (25 mL) and DMF (4.7 mL) at 0 °C. The mixture was stirred for 4 h at room temperature. The white precipitate was filtered and added to water (30 mL), the resulting mixture was stirred at 50 °C for 1.5 h. After cooling to room temperature, the aqueous layer was extracted with EtOAc. The title product, as a white solid, was obtained by crystallization in water (5.6 g, yield 68 %). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 11.40 (s, 1H), 9.69 (s, 1H), 7.41 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 6.46 (d, *J* = 6.2 Hz, 1H), 6.36 (s, 1H), 5.90 (broad s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 194.87, 164.81, 163.60, 136.54, 115.98, 109.03, 103.58. **MS**: (MH<sup>+</sup>): 140.04. **mp**: 133 -134 °C.



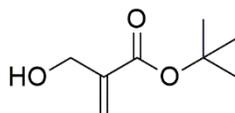
**Spirobenzopyran (40)**: Exposure to light was avoided during the preparation. A solution of indoline **34** (60 mg, 0.15 mmol) and hydroxybenzaldehyde **39** (42 mg, 0.15 mmol) in dry THF (4 mL) was refluxed under argon overnight. The solvent was removed under reduced pressure. The dark purple residue was chromatographed on silica gel (EtOAc:hexane 1:9). The title compound (45 mg, yield 57 %) was obtained as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.76 (m, 2H), 7.28 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.18 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.87 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.56 (m, 2H), 6.21 (m, 1H), 5.68 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.16 (s, 2H), 1.26 (s, 6H). **MS**: (MH<sup>+</sup>): 520.10, 522.11.



**Spirobenzopropan (41)**: Exposure to light was avoided during the preparation. Diethylamine (0.4 mL, 3.8 mmol) was added to a solution of spiropyranne bromide **40** (40 mg, 0.7 mmol) in THF (1 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature. Et<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>Br started to precipitate as white needles after 2 h. After 24 h the precipitate was filtered off and 0.5 M aq. NaHCO<sub>3</sub> (0.8 mL) was added. The mixture solution was stirred for 30 min, the organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with DCM. The combined organic extracted was washed with water and brine, then dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>. DCM was removed under reduced pressure and the resulting crude product was chromatographed on silica gel (MeOH: DCM 5:95) to afford the title compound (34 mg, yield 65 %) as a yellow oil.

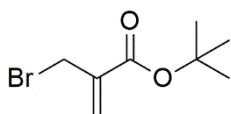
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.71 (m, 2H), 7.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.67 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.54 (m, 2H), 6.43 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 5.62 (d, *J* = 9.9 Hz, 1H), 4.49 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 4.16 (d, *J* = 16.8 Hz, 1H), 3.86 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.80 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 1.20 (m, 12H). **MS**: (MH<sup>+</sup>): 514.27.



**tert-Butyl 2-(hydroxymethyl)acrylate (42)** : A mixture of para-formaldehyde (1.85 g, 62 mmol) in THF (6 mL) and water (4 mL) at 0 °C was stirred for 10 min and trimethylamine (1.5 mL, 11 mmol) was added. The reaction mixture was stirred for

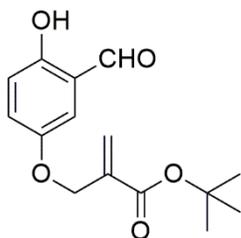
another 30 min, then *tert*-Butyl acrylate (6 mL, 42 mmol) and a solution of DABCO (0.45 g, 4 mmol) in THF (1 mL) and water (1 mL) were added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 3 h then at 55 °C overnight. The reaction course was monitored by TLC. After been cooled to room temperature, ether (20 mL) and water (20 mL) were added and the aqueous layer was extracted with ether. The combined organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, concentrated under vacuum and the residue was chromatographed on silica gel (EtOAc:hexane 1: 9) to afford the title compound (3.4 g, yield 69 %) as a colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6.11 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.24 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.47 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 165.88, 141.06, 124.88, 81.55, 62.84, 28.26. MS: (MH<sup>+</sup>): 160.12.



**tert-Butyl 2-(bromomethyl)acrylate (43)** : NBS (5 g, 28 mmol) was added carefully to a solution of methacrylate **42** (4 mL, 25 mmol) and PPh<sub>3</sub> (7.32 g, 28 mmol) in DCM (40 mL) at – 15 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. The organic layer was washed with a saturated solution of the NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel (EtOAc:hexane 1:9) to afford the title compound (2.8 g, yield 52 %) as a colorless oil.

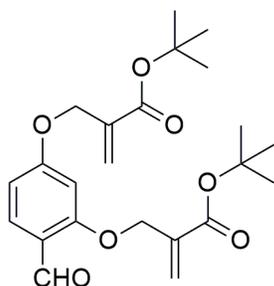
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 6.21 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.12 (s, 2H), 1.50 (s, 9H), <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 169.85, 148.86, 135.65, 130.22, 121.74, 21.10. MS: (MH<sup>+</sup>): 221.05, 223.06.



**4- tert-Butyl 2-(bromomethyl) acrylate hydroxy-benzaldehyde (50)**: Methacrylate **43** (230 mg, 1 mmol) was added to a solution of hydroxybenzaldehyde **39** (130 mg, 0.94 mmol) and K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (130 mg, 0.94 mmol) in acetone (9.5 mL). The reaction mixture was

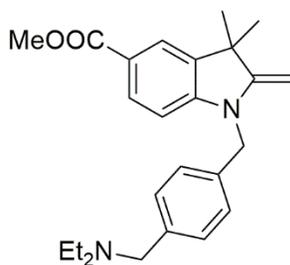
stirred at room temperature overnight. The solvent was removed under reduced pressure and water (15 mL) and EtOAc (15 mL) were added. The aqueous layer was exacted with EtOAc. The combined organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>. The mixture was chromatographed on silica gel (EtOAc:hexane 0.5: 9.5) to afford the title compound (278 mg, yield 60%) as colorless oil.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 11.42 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.40 (d, *J* = 4.2 Hz, 1H), 6.54 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.41 (s, 1H), 6.28 (s, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 1.47 (s, 9H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 194.58, 165.62, 164.50, 136.51, 135.49, 126.00, 115.551 108.76, 101.76, 81.74, 66.72, 53.62, 28.17. MS: (MH<sup>+</sup>): 279.12.



**Di-tert-butyl 2,2'-(((4-formyl-1,3-phenylene)bis(oxy))bis(methylene))diacrylate (51)** : The protocol used to prepare compound **50** afforded also the compound **51** (139 mg, yield 30 %) as oil colorless.

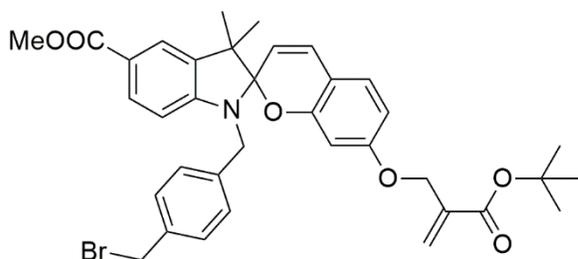
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 10.32 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.50 (m, 2H), 6.31 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 5.90 (d, *J* = 15.5 Hz, 2H), 4.76 (d, *J* = 7.8 Hz, 4H), 1.49 (s, 18H). MS: (MH<sup>+</sup>): 420.21.



**1-(4-dimethylamine-methyl-benzyl)-3-methyl-2-methyene-2, 3-dihydro-1H-indole-5-carboxylic acid methyl ester (49)**: A solution of Et<sub>3</sub>N (0.064 mL, 0.95 mmol) and indoline **34** (100 mg, 0.25 mmol) in acetonitrile (1.6 mL) was stirred for 10 min at 0 °C under argon. Et<sub>2</sub>NH (36 μL, 0.375 mmol) was added into the reaction mixture that stirred

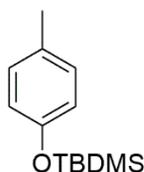
for 1 h at room temperature. The mixture was quenched with water and stirred for another 20 min. Acetonitrile was removed under reduced pressure and the resulting product was chromatographed on silica gel (MeOH: DCM 5:95) to afford the title compound (84 mg, yield 65 %) as an orange oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.79 (m, 2H), 7.39 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 6.45 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.76 (s, 2H), 2.72 (q, *J* = 7.0 Hz, 4H), 1.38 (s, 6H), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). **MS**: (MH<sup>+</sup>): 394.65.



**Spiropyran (47)**: Exposure to light was avoided during the preparation. A solution of indoline **34** (100 mg, 0.25 mmol) and hydroxybenzaldehyde **50** (76 mg, 0.27 mmol) in dry THF (6 mL) was refluxed under argon overnight. The solvent was removed under reduced pressure. The residue was chromatographed on silica gel (EtOAc:hexane 1: 9) to afford the title compound (98 mg, yield 56 %) as a yellow oil.

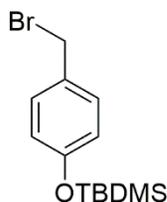
**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.84 (m, 2H), 7.37 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 6.98 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 6.80 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.49 (d, *J* = 10.2 Hz, 1H), 6.33 (m, 3H), 5.89 (s, 1H), 5.60 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 1.54 (s, 9H), 1.31 (s, 6H). **MS**: (MH<sup>+</sup>): 663.19.



**tert-butyl dimethyl (p-tolyloxy)silane (55)**: A solution of TBDMSCl (300 mg, 2 mmol) in DMF (1 mL) was added to a mixture of *p*-cresol **54** (216 mg, 2 mmol) and imidazole (298 mg, 4.4 mmol) in DMF (2 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred under argon at 0 °C for 1 h and then at room temperature overnight. The reaction course was monitored by TLC. The mixture was dilute with DCM, the organic layer was washed

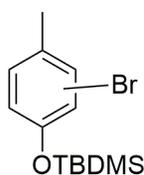
with water, dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ . The solvent was removed under reduced pressure to afford the title compound (390 mg, yield 85 %) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.09 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.80 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 2.35 (s, 3H), 1.06 (s, 9H), 0.26 (s, 6H). **MS**: ( $\text{MH}^+$ ): 244.15.



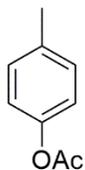
**(4-(bromomethyl)phenoxy)(tert-butyl)dimethylsilane (56)**: A mixture of **55** (150 mg, 0.67 mmol), NBS (120 mg, 0.67 mmol) and benzoyl peroxide (1.63 mg, 0.07 mmol) in dimethyl carbonate (1.5 mL) was heated at 80 °C under argon. The reaction course was monitored by TLC. The mixture was dilute with DCM, the organic layer was washed with water and brine and dried over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ . The resulting crude product was chromatographed on silica gel (hexane) to afford the title compound (68 mg, yield 20 %) as a colorless oil.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.30 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 6.83 (d,  $J = 9.0$  Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 1.02 (s, 9H), 0.24 (s, 6H). **MS**: ( $\text{MH}^+$ ): 303.05.



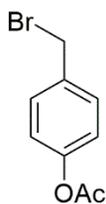
**(57)**: The protocol used to prepare **56** afforded also the compound **57** (190 mg, yield 50 %) as oil colorless.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.31 (s, 1H), 6.93 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 6.75 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.03 (s, 9H), 0.22 (s, 6H). **MS**: ( $\text{MH}^+$ ): 303.15.



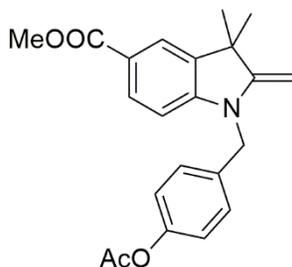
***p*-tolyl acetate (58):** A solution of *p*-cresol **54** (102 mg, 0.94 mmol) in acetic anhydride (1 mL) and pyridine (1 mL) was stirred overnight at room temperature. The reaction course was monitored by TLC. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting mixture was diluted with EtOAc. The organic layer was successively washed with 0.1 M HCl, a saturated solution of NaHCO<sub>3</sub> and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and the solvent was removed to afford the title compound (130 mg, yield 90 %) as colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.04 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 2.39 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 169.49, 148.99, 135.45, 129.96, 121.21, 20.60, 14.22. **MS:** (MH<sup>+</sup>): 152.07.



**4-(bromomethyl) phenyl acetate (59):** A solution of **58** (150 mg, 1 mmol), NBS (178 mg, 1 mmol) and benzoyl peroxide (2.4 mg, 0.01 mmol) in dimethyl carbonate (1.5 mL) was heated at 80 °C. The reaction course was monitored by TLC. The mixture was diluted with DCM and the organic layer was washed with water and brine and dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>. The resulting crude product was purified by crystallization in EtOAc and hexane (1:3) to afford the title compound (200 mg, yield 88 %) as a white solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.39 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 169.31, 150.55, 135.35, 130.22, 121.89, 32.67, 21.14. **MS:** (MH<sup>+</sup>): 240.02. **mp:** 54-55 °C.

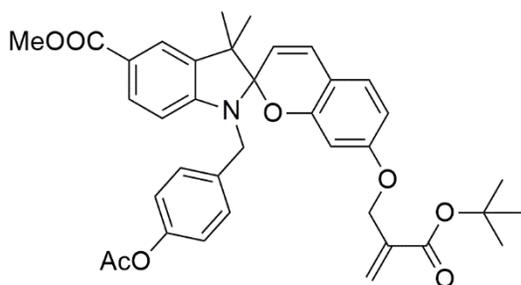


**Methyl 1-(4-acetoxybenzyl)-3,3-dimethyl-2-methyleneindoline-5-carboxylate (60):**

Step 1: A mixture of indole **23** (2 g, 9.2 mmol) and phenyl acetate **59** (3.16 g, 13.8 mmol) in acetonitrile (35 mL) was heated reflux overnight. The solvent was removed to yield a purple residue.

Step 2: The residue was dissolved in DCM (30 mL) and 0.2M NaOH (30 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and the organic layer became orange over time. The organic layer was collected and, the aqueous layer was extracted with DCM. The combined of organic layer was washed with water and dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, concentrated under vacuum and the residue was chromatographed on silica gel (EtOAc:hexane 5:95). The title product (1.85 g, yield 55 %) was obtained as yellow oil that turned pink immediately.

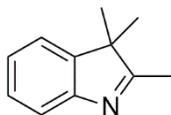
<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7.85 (m, 2H), 7.23 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.05 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.52 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.43 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 169.32, 167.36, 160.84, 149.92, 137.28, 133.96, 130.98, 127.38, 123.27, 121.90, 120.57, 104.64, 51.71, 45.50, 43.86, 30.02, 21.07. MS: (MH<sup>+</sup>): 367.17.



**Methyl 1'-(4-acetoxybenzyl)-7-((2-(tert-butoxycarbonyl) allyl) oxy)-3',3'-dimethylspiro [chromene-2, 2'-indoline]-5'-carboxylate (61):** Exposure to light was avoided during the preparation. A solution of indoline **60** (300 mg, 0.8 mmol) and hydroxybenzaldehyde **50** (250 mg, 0.9 mmol) in THF (20 mL) was heated under reflux overnight. The reaction course was monitored by TLC. The solvent was removed and

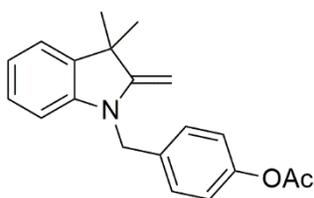
the crude product was chromatographed on silica gel (EtOAc:hexane 5:95) to afford the title compound (256 mg, yield 50 %) as a yellow oil.

**MS:** (MH<sup>+</sup>): 644.0.



**2,3,3-trimethyl-3H-indole (64):** To a solution of phenylhydrazine (350 mg, 3.2 mmol) in acetic acid (4 mL) was added 12 M HCl (0.25 mL). The reaction mixture was stirred at room temperature for 15 min, then 3-methylbutan-2-one (280 mg, 3.3 mmol) was added and the resulting mixture was heated at 90 °C for 4 h. It was allowed to cool down to room temperature, then NaOH 20% (w/v) was added to the mixture until pH 9 was reached. The mixture was extracted with DCM. The combined of organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, concentrated in vacuum and the residue was chromatographed on silica gel (EtOAc:Hexane 6:4) to afford the title compound (3.65 g, 62 %) as an orange oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.45 (d, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 7.20 (d, *J* = 9.8 Hz, 2H), 7.12 (d, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 2.20 (s, 3 H), 1.22 (s, 6 H). **<sup>13</sup>C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 187.92, 153.76, 145.66, 127.55, 125.05, 121.25, 119.90, 53.60, 23.10, 15.40. **MS:** (MH<sup>+</sup>): 161.11.



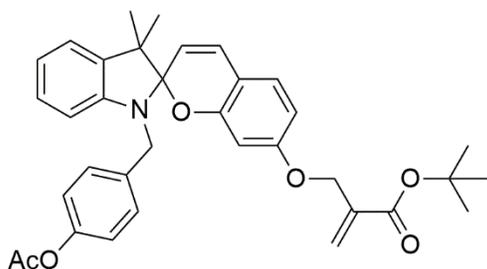
**4-((3,3-dimethyl-2-methyleneindolin-1-yl) methyl) phenyl acetate (65):**

Step 1: A mixture of indole **64** (0.7 g, 4.3 mol) and phenyl acetate **59** (1.5 g, 6.6 mmol) in acetonitrile (20 mL) was heated reflux overnight. The solvent was removed to yield a purple residue.

Step 2: The residue was dissolved in DCM (20 mL) and 0.2M NaOH (20 mL) was added. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and the organic layer became orange over time. The organic layer was collected and the aqueous layer was extracted with DCM. The combined of organic layer was washed with water and dried

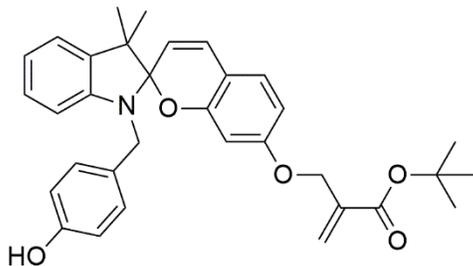
over anhydrous  $\text{MgSO}_4$ , concentrated under vacuum and the residue was chromatographed on silica gel (EtOAc:hexane 5:95) to afford the title product (0.68 g, 52 %) as a yellow oil that turned pink immediately.

$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.41 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.26 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.09 (m, 3H), 6.81 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H), 6.52 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.48 (s, 2H), 3.90 (s, 2H), 2.28 (d,  $J = 5.9$  Hz, 6H), 1.42 (s, 6H). **MS:** ( $\text{MH}^+$ ): 309.0.

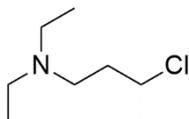


**tert-butyl 2-(((1'-(4-acetoxybenzyl)-3',3'-dimethylspiro[chromene-2,2'-indolin]-7-yl)oxy)methyl)acrylate (66):** Exposure to light was avoided during the preparation. A solution of indoline **65** (221 mg, 0.7 mmol) and hydroxybenzaldehyde **50** (220 mg, 0.8 mmol) in THF (3 mL) was heated under reflux overnight. The reaction course was monitored by TLC. The solvent was removed and the crude product was chromatographed on silica gel (EtOAc:hexane 5:95) to afford the title compound (216 mg, yield 49 %) as a yellow oil.

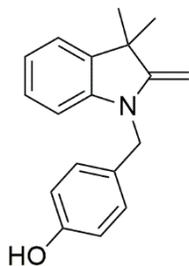
$^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.28 (d,  $J = 8.5$  Hz, 2H), 6.92 (m, 7H), 6.33 (m, 4H), 5.83 (s, 1H), 5.57 (d,  $J = 10.2$  Hz, 1H), 4.55 (m, 3H), 2.27 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.33 (s, 3H).  $^{13}\text{C NMR}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 170.06, 165.03, 160.41, 155.96, 149.84, 147.86, 137.37, 137.27, 127.96, 121.96, 119.86, 116.81, 112.82, 108.13, 107.80, 105.56, 101.67, 81.78, 66.70, 52.43, 47.65, 28.53, 26.63, 21.59, 20.46. **MS:** ( $\text{MH}^+$ ): 570.30.



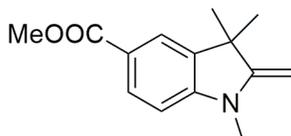
**tert-butyl 2-(((1'-(4-hydroxybenzyl)-3',3'-dimethylspiro[chromene-2,2'-indolin]-7-yl)oxy)methyl)acrylate (67):** Exposure to light was avoided during the preparation. A mixture of spiropyranne **66** (58 mg, 0.1 mmol) and  $K_2CO_3$  (43 mg, 0.3 mmol) in MeOH (5 mL) was stirred at room temperature overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous  $MgSO_4$ , concentrated under vacuum and the residue was chromatographed on silica gel (EtOAc:hexane 3:7) to afford the title product (28 mg, yield 50 %) as a yellow oil.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 7.09 (m, 4H), 6.79 (m, 5H), 6.33 (m, 4H), 5.82 (s, 1H), 5.57 (m, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.46 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 4.06 (d,  $J = 16.3$  Hz, 1H), 1.55 (s, 6H), 1.48 (s, 9H), 1.32 (s, 3H), 1.23 (s, 5H), 0.86 (s, 2H). **MS:** ( $MH^+$ ): 527.23.



**3-chloro-N,N-diethylpropan-1-amine (69):** A solution of HNEt<sub>2</sub> (3.65 mL, 35 mmol) and 1-bromo-3-chloropropane **68** (5.6 mL, 52 mmol) in acetone (7.5 mL) and 5 M NaOH (8.4 mL) was stirred overnight at room temperature. The reaction course was monitored by TLC. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting mixture was extracted with EtOAc. The combined organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous  $MgSO_4$ , concentrated under vacuum and the residue was chromatographed on silica gel (MeOH:DCM 1:9) to afford the title product (2.29 g, yield 44%) as a colorless liquid.  $^1H$  NMR (300 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 3.46 (t,  $J = 6.5$  Hz, 6H), 2.89 (m, 6H), 1.76 (q,  $J = 6.2$  Hz, 2H), 0.88 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H).  $^{13}C$  NMR (75 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  (ppm) 49.81, 47.05, 43.41, 30.45, 11.89. **MS:** ( $MH^+$ ): 151.09.



**4-((3,3-dimethyl-2-methyleneindolin-1-yl)methyl)phenol (71)** : A solution of indoline **65** (0.7 g, mmol) and LiOH (108 mg, mmol) in H<sub>2</sub>O (1 mL) and THF (10 mL) was stirred at room temperature overnight. To the reaction mixture was added 0.1M HCl until pH 7 was reached. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting mixture was dilute with EtOAc. The organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, concentrated under vacuum and the residue was chromatographed on silica gel to afford the product **66** was a yellow solid and turned to pick immediately. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.11 (m, 5H), 6.75 (m, 4H), 6.50 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.37 (s, 1H), 3.86 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 1.37 (s, 1H). MS: (MH<sup>+</sup>): 267.31.

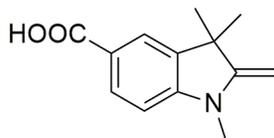


**methyl 1,3,3-trimethyl-2-methyleneindoline-5-carboxylate (75)** :

Step 1: A mixture of indole **23** (1.25 g, 5.8 mmol) and MeI (0.7 mL, 11.3 mmol) in DCM (40 mL) was heated at 40 °C overnight. Cooling to room temperature then filtration gave a white precipitate.

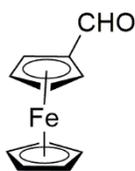
Step 2: The white solid was added into 0.2M NaOH (20 mL), the reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h, then exacted with DCM. The combined organic layer was washed with water and dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, concentrated under vacuum and the residue was chromatographed on silica gel (EtOAc:hexane 4:6) to afford the title compound (0.7 g, yield 40 %) as a colorless oil that turned to pink immediately.

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.87 (d, *J* = 10.0 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.06 (s, 3H), 1.33 (s, 6H). <sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 167.70, 162.36, 150.47, 137.70, 131.23, 123.36, 120.21, 104.42, 76.03, 51.87, 43.84, 30.03, 29.05. MS: (MH<sup>+</sup>): 233.13.



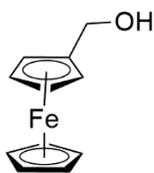
**1,3,3-trimethyl-2-methyleneindoline-5-carboxylic acid (76)** : A solution of indoline **70** (200 mg, 0.86 mmol) in MeOH (4 mL) and 3M NaOH (1 mL) was stirred at room temperature overnight. To the mixture was added 1M HCl until pH 7 was reached. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting mixture was diluted with EtOAc, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, concentrated under vacuum and the residue was chromatographed on silica gel (MeOH:DCM 2:8) to afford the title compound (46 mg, yield 37 %) as a yellow oil.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 7.95 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.53 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.08 (s, 3H), 1.34 (s, 6H). **MS**: (MH<sup>+</sup>): 219.65.



**Ferrocene carboxaldehyde (29)**: Phosphorus oxychloride (11.25 mL, 120 mmol) was added dropwise in DMF (16.2 mL) at 0 °C over a 40 min period. The resulting mixture was added into a solution of ferrocene (5.58 g, 30 mmol) in chloroform (60 mL) at 0 °C. The resulting reaction mixture was stirred under reflux for 12 h. After removal of solvent, the product was poured into ice water and filtered. The filtrate was treated with NaOH (10 %, w/v) until pH 9 was reached. The mixture was extracted with ether. The combined organic layer was washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub>, concentrated under vacuum and the residue was chromatographed on silica gel (EtOAc:hexane 2:8) to afford the title compound (3.06 g, yield 47 %) as a red solid.

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) 9.92 (s, 1H), 4.77 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.24 (s, 5H). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 193.36, 79.58, 73.22, 69.82. **MS**: (MH<sup>+</sup>): 216.01. **mp**: 124 – 125 °C.



**Ferrocene ethanol (30):** To a mixture of **29** (1 g, 4.3 mmol) and NaBH<sub>4</sub> (0.49 g, 12.9 mmol) in DCM (56 mL) was added carefully MeOH (35 mL) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 2 h at room temperature and then washed with water and brine, dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and finally concentrated under vacuum. The residue was chromatographed on silica gel (EtOAc:hexane 4:6) to afford the title compound as a yellow crystal (0.95 g, 94 %).

**<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.31 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.16 (s, 7H). **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 88.72, 68.31, 68.07, 60.99. **MS:** (MH<sup>+</sup>): 217.71. **mp:** 78 – 79 °C.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Zhuang, J.; Gordon, M. R.; Ventura, J.; Li, L.; Thayumanavan, S. Multi-stimuli responsive macromolecules and their assemblies. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 7421-7435. doi: 10.1039/c3cs60094g
2. Meng, H.; Li, G. A review of stimuli-responsive shape memory polymer composites. *Polymer.* **2013**, *54*, 2199-2221. doi:10.1016/j.polymer.2013.02.023
3. Hrubý, M.; Filippov, S.K.; Štěpánek, P. Smart polymers in drug delivery systems on crossroads: Which way deserves following? *Eur. Polym. J.* **2015**, *65*, 82–97. doi:10.1016/j.eurpolymj.2015.01.016
4. Grainger, S. J.; El-Sayed, M. E. H. "Stimuli-sensitive particles for drug delivery" in *Biologically Responsive Hybrid Biomaterials*, Esmail Jabbari and Ali Khademhosseini (Ed), Artech House, Boston, MA, USA, Pages: 171-190.
5. Gracia, R.; Mecerreyes, D. Polymers with redox properties: materials for batteries, biosensors and more. *Polym. Chem.* **2013**, *4*, 2206. doi: 10.1039/c3py21118e
6. Zhang, P.; Deng, F.; Peng, Y.; Chen, H.; Gao, Y.; Li, H. Redox- and pH-responsive polymer gels with reversible sol–gel transitions and self-healing properties. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 47361. doi: 10.1039/c4ra08189g
7. Senel, M. Construction of reagentless glucose biosensor based on ferrocene conjugated polypyrrole. *Synth. Met.* **2011**, *161*, 1861 – 1868. doi:10.1016/j.synthmet.2011.06.025
8. Tunc, D.; Coz, C.L.; Alexandre, M.; Desbois, P.; Lecomte, P.; Carlotti, S. Reversible Cross-Linking of Aliphatic Polyamides Bearing Thermo and Photoresponsive Cinnamoyl Moieties. *Macromolecules* **2014**, *47*, 8247–8254. doi: 10.1021/ma502083p
9. Crano, J.C.; Gugliemetti, R.J. *Organic Photochromic and Thermochromic Compounds: Main Photochromic Families*. Springer Science & Business Media, 1999. ISBN 978-0-306-46911-4.
10. Bouas-Laurent, H. Organic photochromism. *Pure Appl. Chem.* **2001**, *73*, 639-665. doi:10.1351/pac200173040639
11. Grossman, A. M. Azobenzene-Functionalized Carbon Nanotubes as High-Energy Density Solar Thermal Fuels. *Nano Lett.* **2011**, *11*, 3156–3162. doi :10.1021/nl201357n
12. Priya Bawa, V. P. Stimuli-responsive polymers and their applications in drug delivery. *Biomed. Mater.* **2009**, *4*, 022001 (15pp). doi:10.1088/1748-6041/4/2/022001
13. Akamol Klaiherd, C. N. Multi-Stimuli Sensitive Amphiphilic Block Copolymer Assemblies. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 4830–4838. doi : 10.1021/ja809475a
14. Lukyanov, B. S.; Lukyanova, M. B. Spiropyran: synthesis, properties, and application (review), *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, *41*, 281. doi : 10.1007/s10593-005-0148-x

15. Klajn, R., Spiropyran-based dynamic materials. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 148. ISSN : 0306-0012
16. Chowdhury, M. A; Joshi, M.; Butola, B. S. Photochromic and Thermo-chromic Colorants in Textile Applications. *J Eng. Fiber Fabr.* **2014**, *9*, 107-123.
17. Piard, J. Influence of the Solvent on the Thermal Back Reaction of One Spiropyran. *J. Chem. Educ.* **2014**, *91* (12), 2105–2111. doi:10.1021/ed4005003
18. Somania, P.R. S. Radhakrishnan. Electrochromic materials and devices: present and future. *Mater. Chem. Phys.* **2002**, *77*, 117–133.
19. Wagner, K.; Byrne, R.; Zanoni, M.; Gambhir, S.; Dennany, L.; Breukers, R.; Higgins, M.; Wagner, P.; Diamond, D.; Wallace, G.; Officer, D. L. A Multiswitchable Poly (terthiophene) Bearing a Spiropyran Functionality: Understanding Photo- and Electrochemical Control. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5453–5462. doi : 10.1021/ja1114634
20. Xu, J.; Chi, Z. Chapitre 1: Mechanofluorochromism: An Overview, in *Mechanochromic Fluorescent Materials: Phenomena, Materials and Applications. RSC Smart Materials No. 8. Mechanochromic Fluorescent Materials: Phenomena, Materials and Applications.* doi : 10.1039/2046-0074
21. Nagashima, S.; Murata, M.; Nishihara, H. A Ferrocenylspiropyran That Functions as a Molecular Photomemory with Controllable Depth. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4298–4301. doi: 10.1002/anie.200600535
22. Wan, S.; Zheng, Y.; Shen, J.; Yang, W.; Yin, M. “On–off–on” Switchable Sensor: A Fluorescent Spiropyran Responds to Extreme pH Conditions and Its Bioimaging Applications. *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2014**, *6*, 19515–19519. doi : 10.1021/am506641t
23. Cabane, E.; Zhang, X.; Langowska, K.; Palivan, C.G.; Meier, W. Stimuli-Responsive Polymers and Their Applications in Nanomedicine. *Biointerphases* **2012**, *7*:9, doi : 10.1007/s13758-011-0009-3.
24. Lee, S.Y.; Lee, H.; In, I.; Park, S.Y. pH/redox/photo responsive polymeric micelle via boronate ester and disulfide bonds with spiropyran-based photochromic polymer for cell imaging and anticancer drug delivery, *Eur. Polym. J.* **2014**, *57*, 1–10. doi:10.1016/j.eurpolymj.2014.04.020
25. Florea, L.; Hennart, A.; Diamond, D.; Benito-Lopez, F. Synthesis and characterisation of spiropyran-polymer brushes in micro-capillaries: Towards an integrated optical sensor for continuous flow analysis. *Sens. Actuators, B* **2012**, *175*, 92–99. doi:10.1016/j.snb.2011.12.055
26. Takamatsu, D.; Fukui, K.; Arouac, S.; Yamakoshi, Y. Photoswitching tripodal single molecular tip for noncontact AFM measurements: synthesis, immobilization, and reversible configurational change on gold surface, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, *8*, 3655–3664, doi: 10.1039/c002657c.
27. Özil, M.; Canpolat, M. Solvent-free synthesis of novel phthalocyanines containing triazole derivatives under microwave irradiation. *Polyhedron*, **2013**, *51*, 82–89. doi:10.1016/j.poly.2012.12.016

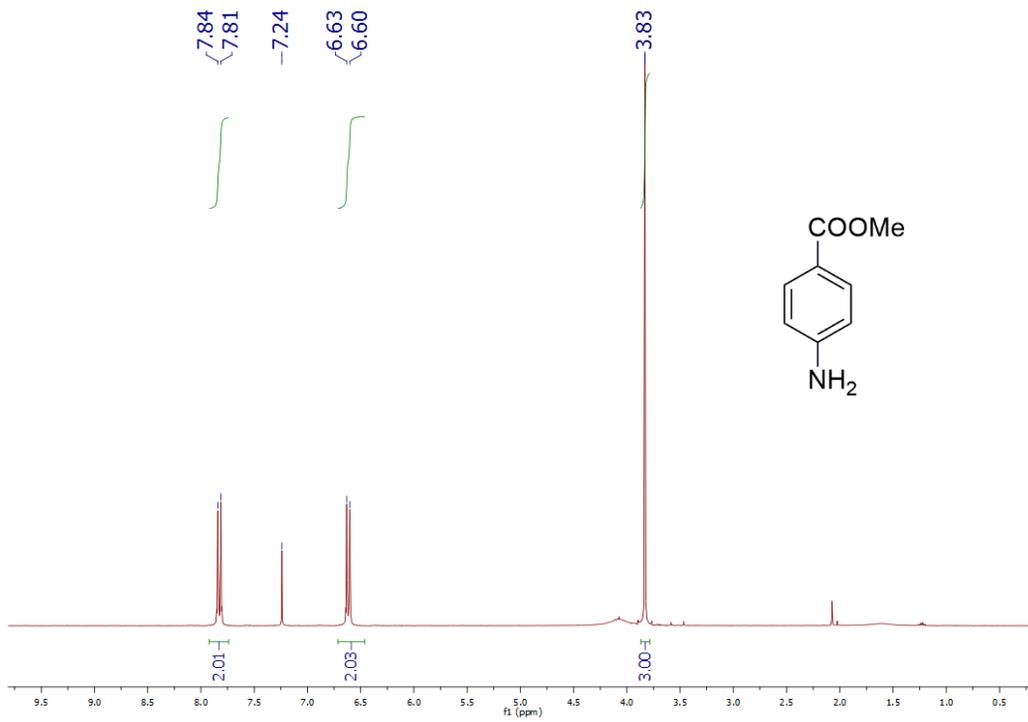
28. Chiruta, C.; Zhao, Y.; Tang, F.; Wang, T.; Schubert, D. Metabolism of apotent neuroprotective hydrazide, *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 2733–2741. doi:10.1016/j.bmc.2013.03.020
29. Gu, J.; Anumala, U.R.; Monte, F.L.; Kramer, T.; Haußen, R.H.; Hölzer, J.; Goetschy-Meyer, V.; Mall, G.; Hilger, I.; Czech, C.; Schmidt, B. 2-Styrylindolium based fluorescent probes visualize neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22*, 7667–7671. doi:10.1016/j.bmcl.2012.09.109
30. Tanaka, R.; Nakano, Y.; Suzuki, D.; Urabe, H.; Sato, F. Selective Preparation of Benzyltitanium Compounds by the Metalative Reppe Reaction. Its Application to the First Synthesis of Alcyopterosin A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 9682–9683. doi: 10.1021/ja027008o
31. Herbert, S.A.; Castell, D.C.; Clayden, J.; Arnott, G.E. Manipulating the Diastereoselectivity of Ortholithiation in Planar Chiral Ferrocenes. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3334–3337. doi : 10.1021/ol4013734
32. Jia, J.; Cui, Y.; Li, Y.; Sheng, W.; Han, L.; Gao, J. Synthesis, third-order nonlinear optical properties and theoretical analysis of vinylferrocene derivatives. *Dyes Pigments*, **2013**, *98*, 273–279. doi:10.1016/j.dyepig.2013.01.028
33. Panov, D.M.; Petrovskii, P.V.; Ezernitskaya, M.G.; Smolýakov, A.F.; Dolgushina, F.M.; Koridze, A.A. Rhodium and iridium complexes of a new ferrocene-derived chelating bis(NHC) ligand. *Dalton Trans.*, **2012**, *41*, 9667–9671, doi: 10.1039/c2dt30898c.
34. Tan, W.; Zhang, D.; Wen, G.; Zhou, Y.; Zhu, D. Tuning the energy transfer process for the ensemble of fluorescein with -cyclodextrin (-CD) unit and spiropyran with adamantyl (AD) unit: A temperature-gated molecular fluorescence switch, *J. Photochem. Photobiol., A: Chem.*, **2008**, *200*, 83–89. doi:10.1016/j.jphotochem.2008.01.018
35. Hammarson, M.; Andersson, J.; Li, S.; Lincoln, P.; Andréasson, J. Molecular AND-logic for dually controlled activation of a DNA-binding spiropyran. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7130–7132, doi: 10.1039/c0cc01682a.
36. Morimitsu, K.; Iftime, G.; Kazmaier, P.M. Photochromic materials incorporated in polymer backbone, **Pub. No.:** US 2011/0082035A1.
37. Murugan, E.; Tamizharasu, G. New soluble multi-site phase transfer catalysts and their catalysis for dichlorocarbene addition to citronellal assisted by ultrasound—A kinetic study. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2012**, *363–364*, 81–89. doi:10.1016/j.molcata.2012.05.020
38. Nilsson, J.R.; Carvalho, C.P.; Li, S.; Da Silva, J.P.; Andrasson, J. Pischel, U. Switching Properties of a Spiropyran–Cucurbit[7]uril Supramolecular Assembly: Usefulness of the Anchor Approach. *ChemPhysChem.* **2012**, *13*, 3691 – 3699, doi: 10.1002/cphc.201200468.
39. Andersson, J.; Li, S.; Lincoln, P.; Andréasson, J. Photo-Switched DNA-Binding of a Photochromic Spiropyran. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130 (36)*, 11836–11837, doi: 10.1021/ja801968f.

40. For, R.; Iles A.; Mello, A.D. Precise control of the reimer-tiemann reaction using integrated heating and thermochromic liquid crystals, *7th International Conference on Miniaturized Chemical and Biochemical Analytical Systems October 5-9, 2003*, Squaw Valley, California USA.
41. Belyanin, M.L.; Stepanova, E.V.; Ogorodnikov, V.D. First total chemical synthesis of natural acyl derivatives of some phenolglycosides of the family Salicaceae. *Carbohydr. Res.* **2012**, *363*, 66–72. doi:10.1016/j.carres.2012.10.006
42. Ramadas, S.; Krupadanam, G. L. D. Enantioselective acylation of 2-hydroxymethyl-2, 3-dihydrobenzofurans catalysed by lipase from *Pseudomonas cepacia* (Amano PS) and total stereoselective synthesis of (–)-(R)-MEM-protected arthrographol. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3375–3393.
43. Gauthier, S.; Cloutier, J.; Dory, Y.L.; Favre, A.; Mailhot, J.; Ouellet, C.; Schwerdtfeger, A.; Mérand, Y.; Martel, C.; Simard, J.; Labrie, F. Synthesis and structure–activity relationships of analogs of EM-652 (acolbifene), a pure selective estrogen receptor modulator. Study of nitrogen substitution. *J. Enzyme. Inhib. Med. Chem.* **2005**, *20(2)*, 165-77. doi: 10.1080/14756360500043448.
44. Les méthodes de synthèse macromoléculaire, Romdhane, H.B. cours pour les étudiants, [www.orgapolym.com/pdf/polym/-chap\\_4\\_3.pdf](http://www.orgapolym.com/pdf/polym/-chap_4_3.pdf).
45. Magee, D.I.; Ratshonka, S.; McConaghy, J.; Hood, M. Synthesis of  $\beta$ - and  $\beta,\beta$ -substituted Morita–Baylis– Hillman adducts using a two-step protocol. *Can. J. Chem.* **2012**, *90*, 450–463, doi: 10.1139/V2012-017.
46. Li, Y.; Duan, Y.; Zheng, J.; Li, J.; Zhao, W.; Yang, S.; Yang, R. Self-Assembly of Graphene Oxide with a Silyl-Appended Spiropyran Dye for Rapid and Sensitive Colorimetric Detection of Fluoride Ions. *Anal. Chem.* **2013**, *85*, 11456–11463. doi: 10.1021/ac402592c
47. Raic-Malic, S.; Tomaskovic, L.; Sermek, D.M.; Prugovecki, B.; Cetina, M.; Grdisa, M.; Pavelic, K.; Mannschreck, A.; Balzarini, J.; Clercq E.D.; Mintasa, M. Spirobipyridopyrans, spirobinaphthopyrans, indolinospiropyridopyrans, indolinospironaphthopyrans and indolinospironaphtho-1,4-oxazines: synthesis, study of X-ray crystal structure, antitumoral and antiviral evaluation. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 1037–1045, doi:10.1016/j.bmc.2003.12.010.
48. Shienok, A. I.; Ivashina, N. A.; Kol'tsova, L. S.; Zaichenko, N. L. One-step synthesis of novel photochemically bifunctional compounds of the spirocyan class. *Russ. Chem. Bull. Int.Ed.* **2008**, *57*, 2437-3439.
49. Keay, B.A.; Mroch, A.R. Synthetic approaches toward (+)-halenaquinone. *MSc Thesis*, **2004**, University of Calgary, URI: <http://hdl.handle.net/1880/42656>.
50. Obreza, A.; Perdih, F. Crystal structures of 4-(oxiran-2-ylmethoxy) benzoic acid and 4-acetoxybenzoic acid. *J. Struct. Chem.* **2012**, *53(4)*, 793-799, 0022-4766/12/5304-0793. UDC 548.737:547.53
51. Ramesh, C.; Mahender, G.; Ravindranath, N.; Das, B. A mild, highly selective and remarkably easy procedure for deprotection of aromatic acetates using ammonium acetate as a neutral catalyst in aqueous medium. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1049–1054.

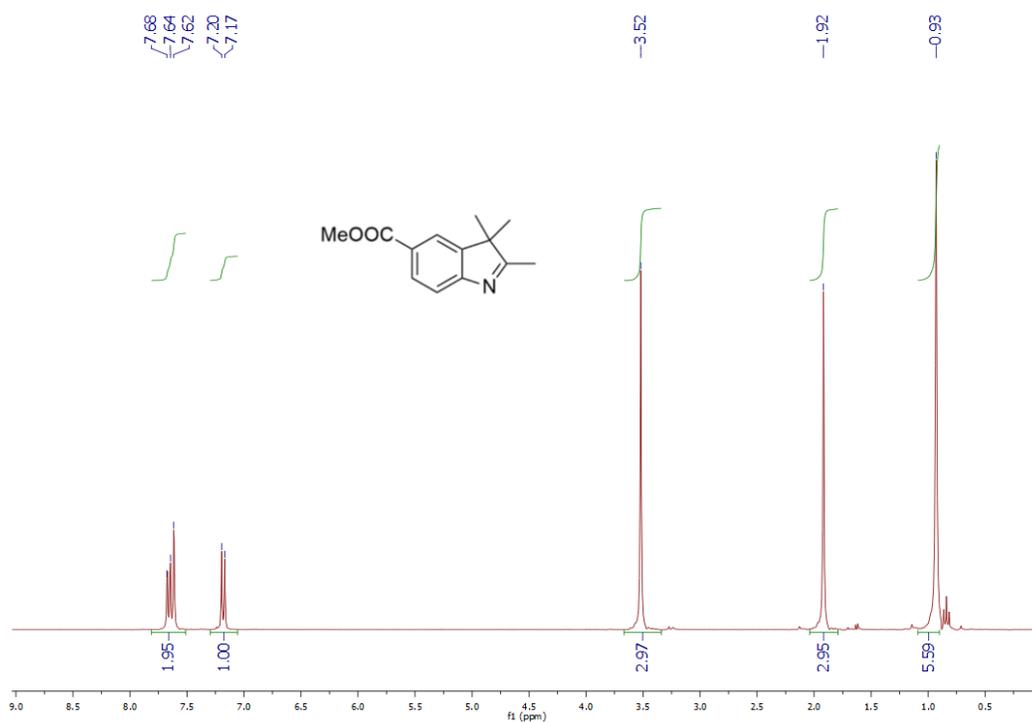
52. Narender, T.; Reddy, K.P.; Madhur, G. NaOAc-Mediated Selective Deprotection of Aromatic Acetates and Its Application in the Synthesis of Natural Products. *Synth. Commun.* **2009**, *39*, 1949–1956, doi: 10.1080/00397910802621731.
53. Utpal, B. An eco-friendly and mild process for deacetylation reactions in water. *Asian J. Chem.* **2011**, *23*, 941-942.
54. Elchert, B.; Li, J.; Wang, J.; Hui, Y.; Rai, R.; Ptak, R.; Ward, P.; Takemoto, J.Y.; Bensaci, M.; Chang, C.T. Application of the Synthetic Aminosugars for Glycodiversification: Synthesis and Antimicrobial Studies of Pyranmycin. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1513-1523.
55. Liu, B.; Wang, B.; Wang, R.; Gao, L.; Huo, S.; Liu, Q.; Lia, X.; Zhu, W. Influence of conjugated p-linker in D–D–p–A indoline dyes: towards long-term stable and efficient dye-sensitized solar cells with high photovoltage. *J. Mater. Chem. A* **2014**, *2*, 804–812.
56. Friedrichsen, W.; Traulsen, T.; Elguero, J.; Katritzky, A.R. Tautomerism of heterocycles: Five-membered rings with one heteroatom. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, Volume 76. [www.ark.chem.ufl.edu/published\\_papers/pdf/1019.pdf](http://www.ark.chem.ufl.edu/published_papers/pdf/1019.pdf).
57. Bansal, R.K. *Heterocyclic Chemistry*, **1999**, New Age International, ISBN: 8122412122, 9788122412123.
58. Bernardelli, P.; Denis, A.; Lorthiois, E.; Jacobelli, H.; Vergne, F.; Serradeil, D.; Rousseau, F.; Cronin, A.; Kemp, M. 3- Or 4-monosubstituted phenol derivatives useful as H3 ligands. *Euro. Patent appl.* **2005**, EP 1 593 679 A1.
59. Percivalle, C.; Sissi, C.; Greco, M.L.; Musetti, C.; Mariani, A.; Artese, A.; Costa, G.; Persore, M.L.; Alcaroc, S.; Freccero, M. Aryl ethynyl anthraquinones: a useful platform for targeting telomeric G-quadruplex structures. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 3744–3754. doi: 10.1039/c4ob00220b
60. Baxter, A.; Brough, S.; Faull, A.; Johnstone, C.; Mcinally, T. Heteroaromatic carboxamide derivatives and their use as inhibitors of the enzyme ikk-2. **2001**, WO0158890 (A1).
61. Wilkinson, J.A.; Raiber, E.; Ducki, S. New stabilising groups for lateral lithiation of ortho-cresol derivatives and a new route to 2-substituted chromans. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 6329–6333, doi:10.1016/j.tet.2008.04.093.
62. Duffey, M.O.; Vos, T.J.; Adams, R.; Alley, J.; Anthony, J.; Barrett, C.; Bharathan, I.; Bowman, D.; Bump, N.J.; Chau, R.; Cullis, C.; Driscoll, D.L.; Elder, A.; Forsyth, N.; Frazer, J.; Guo, J.; Guo, L.; Hyer, M.L.; Janowick, D.; Kulkarni, B.; Lai, S.; Lasky, K.; Li, G.; Li, J.; Liao, D.; Little, J.; Peng, B.; Qian, M.G.; Reynolds, D.J.; Rezaei, M.; Scott, M.P.; Sells, T.B.; Shinde, V.; Shi, Q.J.; Sintchak, M.D.; Soucy, F.; Sprott, K.T.; Stroud, S.G.; Nestor, M.; Visiers, I.; Weatherhead, G.; Ye, Y.; D'Amore, N. Discovery of a Potent and Orally Bioavailable Benzolactam-Derived Inhibitor of Polo-Like Kinase 1 (MLN0905). *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 197–208.
63. Semenovykh, E. V.; Pantsurkin, V. I.; Novikova, V. V.; Odegova, T. F.; Syropyatov, B. Y.; Vakhrin, M. I. Synthesis and antimicrobial activity of 2-aryloxy-n,n-diethylethanamine derivatives. *Pharm. Chem. J.* **2007**, *41(4)*, 33 – 36.

64. Knutsen, L.J.S.; Lau, J.; Petersen, H.; Thomsen, C.; Weis, J.U.; Shalmi, M.; Judge, M.E.; Hansen, A.J.; Sheardown, M.J. N-Substituted Adenosines as Novel Neuroprotective A<sub>1</sub> Agonists with Diminished Hypotensive Effects. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 3463-3477. doi: 10.1021/jm960682u
65. Natali, M.; Giordani, S. Interaction studies between photochromic spiropyrans and transition metal cations: the curious case of copper. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 1162. doi: 10.1039/c1ob06375h
66. Khurana, J.M.; Chauhan, S.; Bansal, G. Facile Hydrolysis of Esters with KOH-Methanol at Ambient Temperature, *Monatsh. Chem.* **2004**, *135*, 83–87, doi: 10.1007/s00706-003-0114-1.
67. Jakob, U.; Mundinger, S.; Bannwarth, W. Efficient Transfer of Chelating Amides into Different Types of Esters and Lactones. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *31*, 6963–6974, doi : 10.1002/ejoc.201402843.
68. Zhang, H.; Marmin, T.; Cuierrier, É.; Soldera, A.; Dory, Y.; Zhao, Y. A New Comonomer Design for Enhancing pH-Triggered LCST Shift of Thermosensitive Polymers. *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 6644-6650. doi: 10.1039/C5PY01126D
69. You, Q.; Li, F.; Chan, W.; Lee, A.W.M.; Shuang, S. Ratiometric spiropyran-based fluorescent pH probe, *RSC Adv.*, **2013**, *3*, 15762–15768. doi: 10.1039/c3ra41456f.

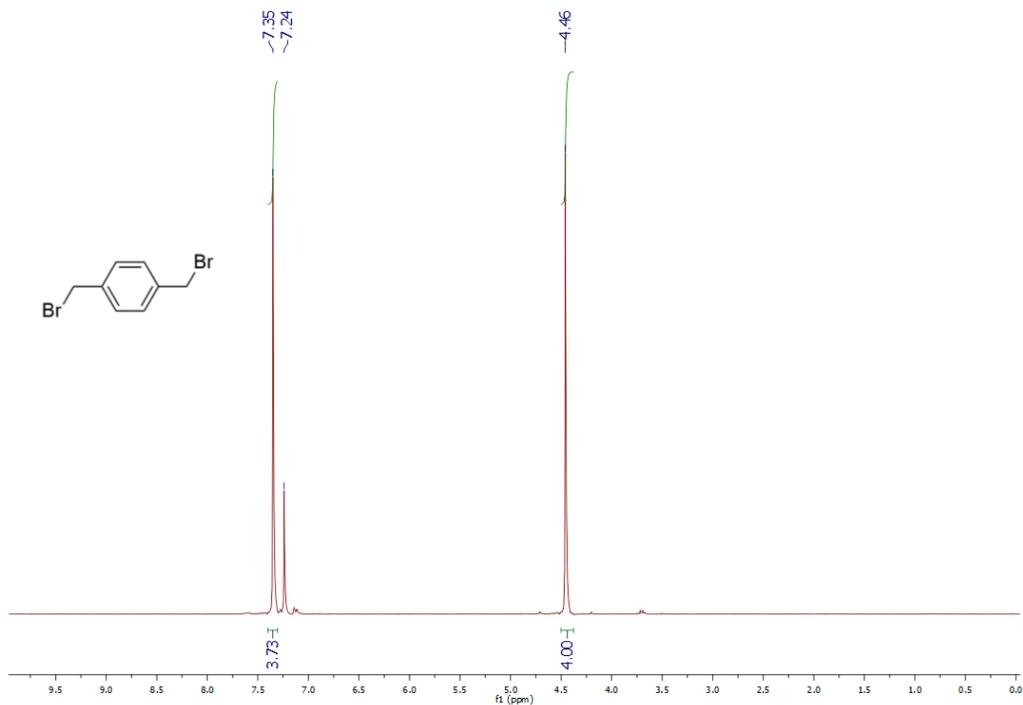
ANNEXE 1 : SPECTRES DE RMN DES PROTONS



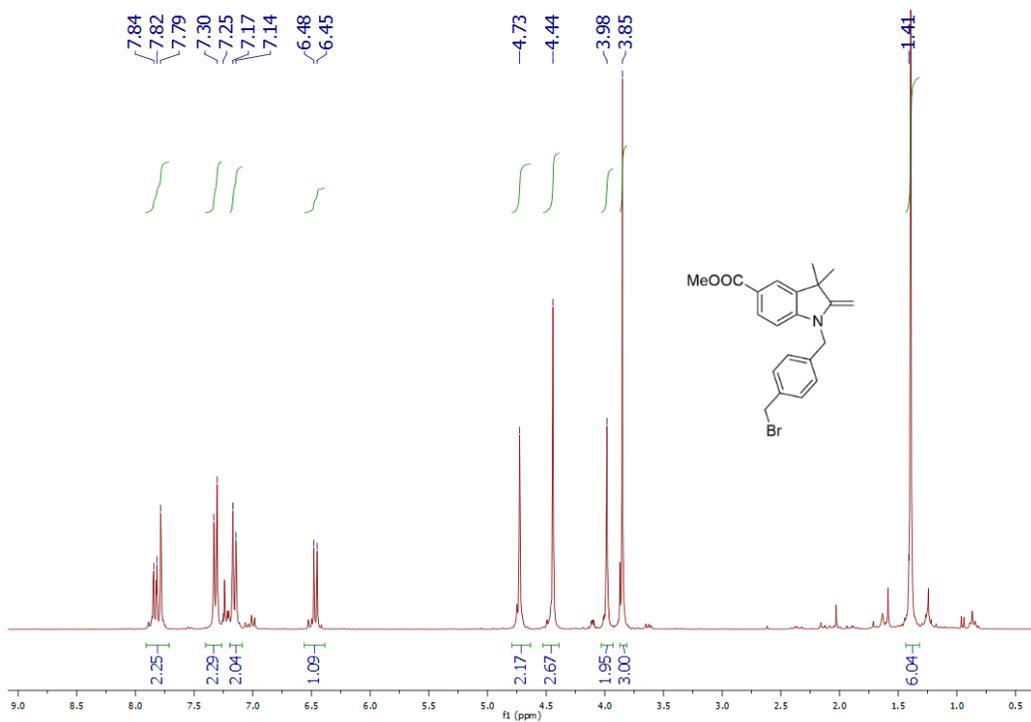
Methyl 4-aminobenzoate (21) dans CDCl<sub>3</sub>



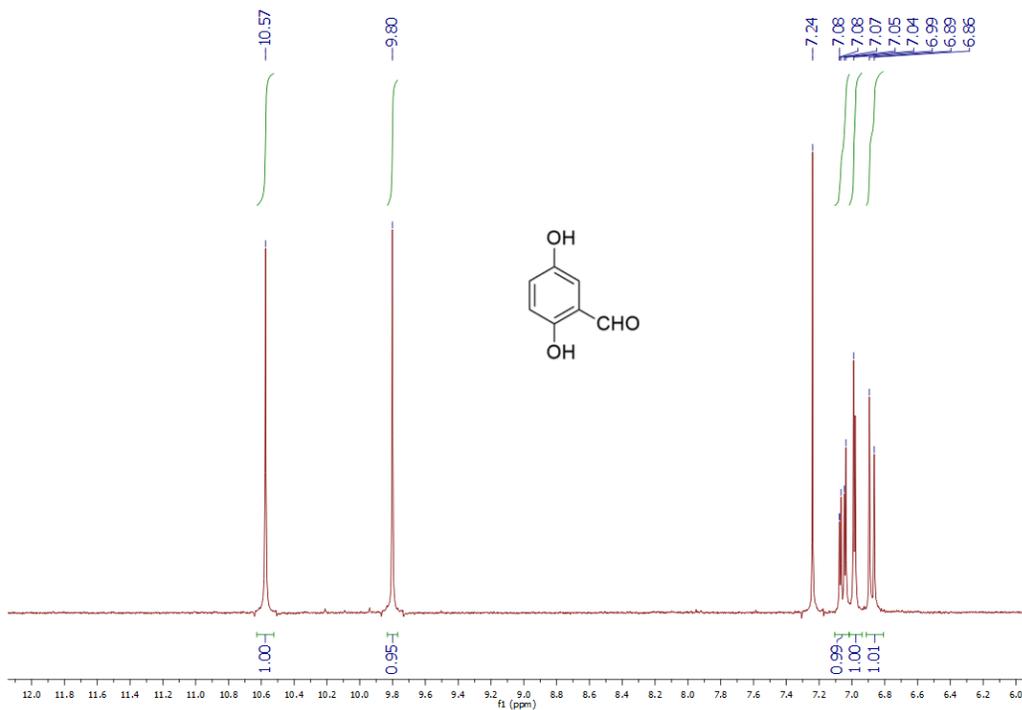
Methyl 2,3,3-trimethylindole-5-carboxylate (23) dans CDCl<sub>3</sub>



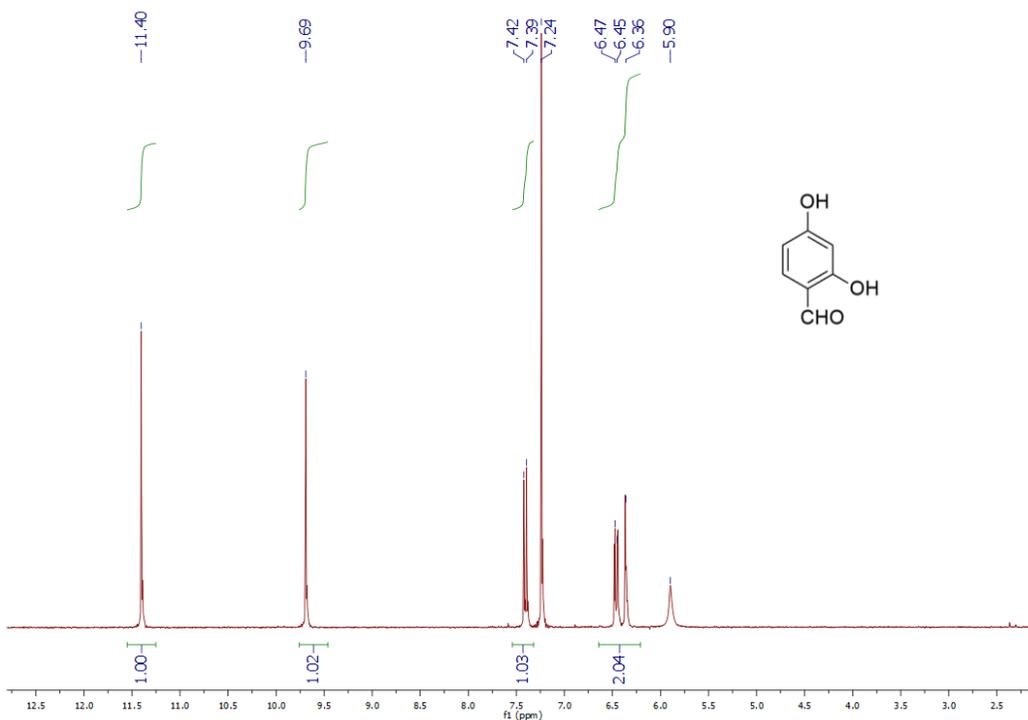
**1, 4-bis (bromomethyl) benzene (33) dans CDCl<sub>3</sub>**



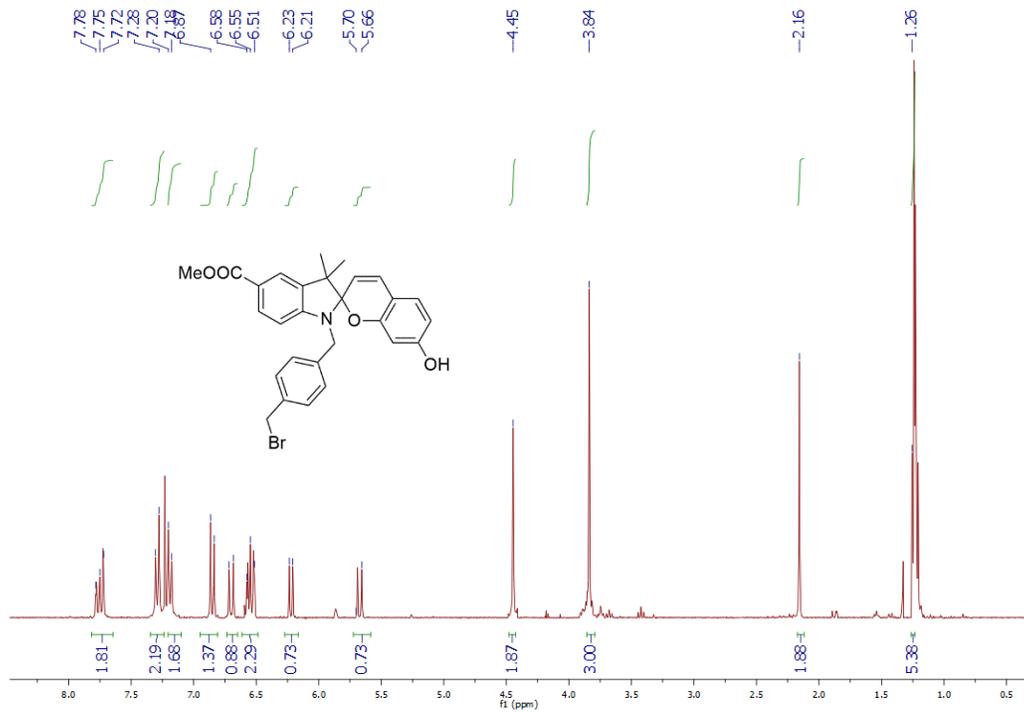
**methyl 1-{[4-(bromomethyl) phenyl] methyl}-3,3-dimethyl-2-methylidene-2,3-dihydro-1H-indole-5-carboxylate (34) dans CDCl<sub>3</sub>**



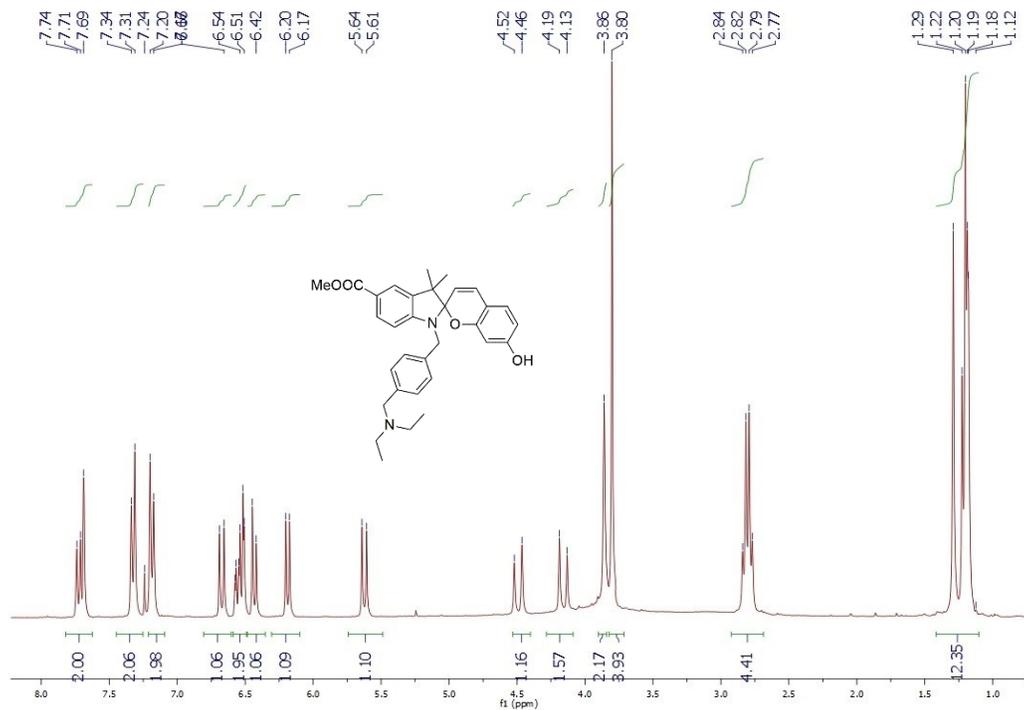
**2, 5-Dihydroxybenzaldehyde (36) dans CDCl<sub>3</sub>**



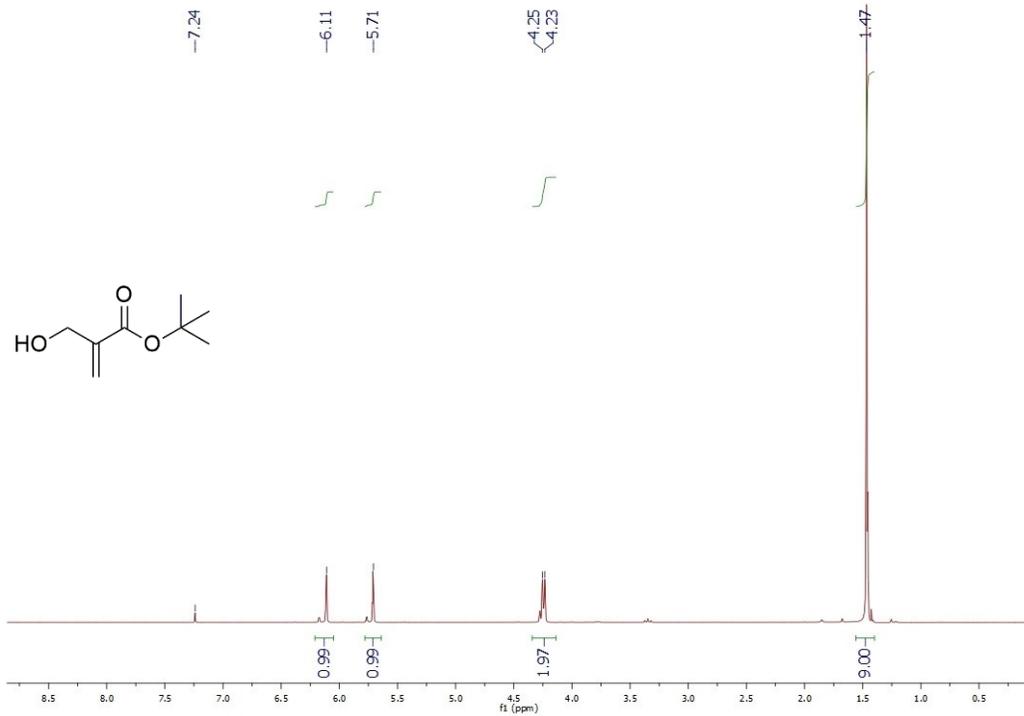
**2, 4-dihydroxybenzaldehyde (39) dans CDCl<sub>3</sub>**



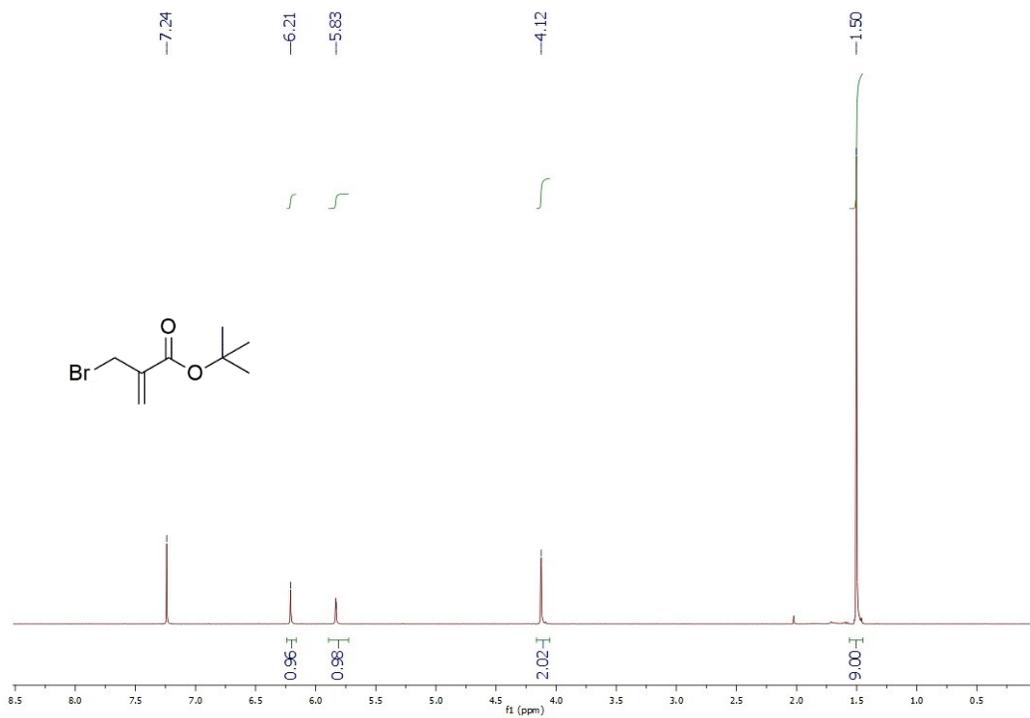
**Spirobenzopyran (40) dans CDCl<sub>3</sub>**



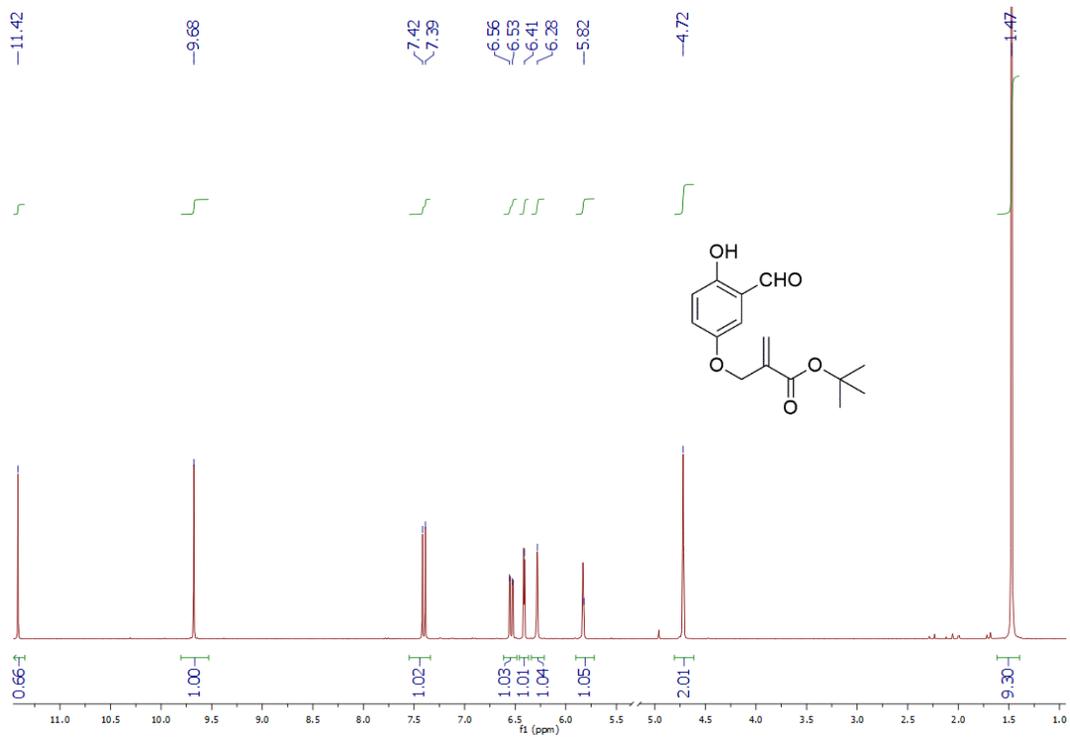
**Spirobenzopyran (41) dans CDCl<sub>3</sub>**



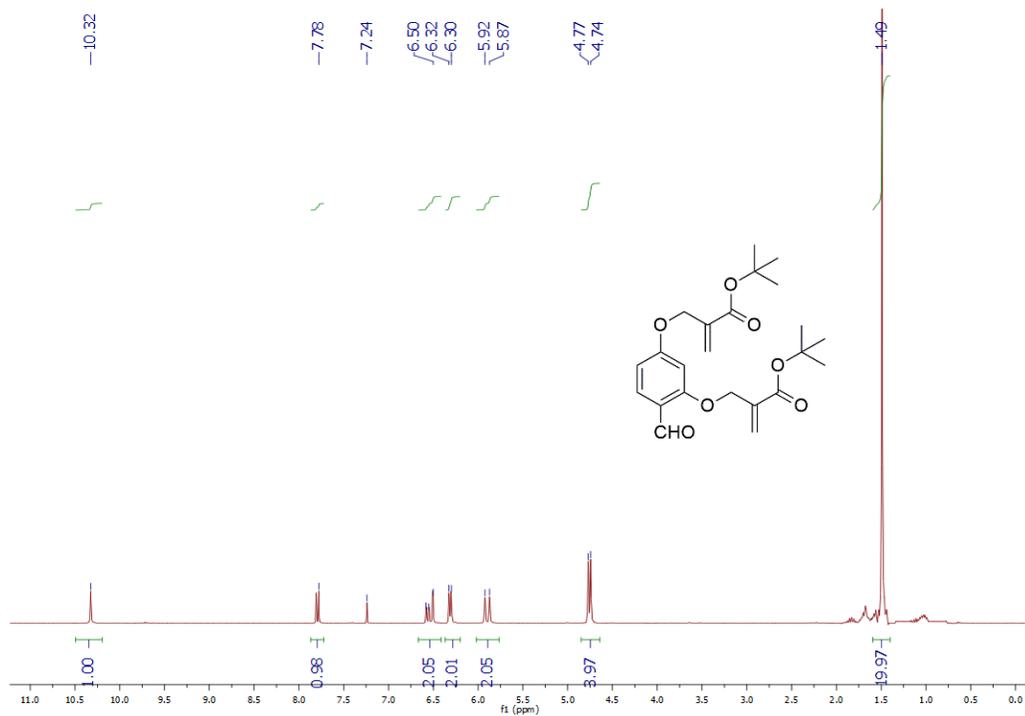
tert-Butyl 2-(hydroxymethyl)acrylate (42) dans CDCl<sub>3</sub>



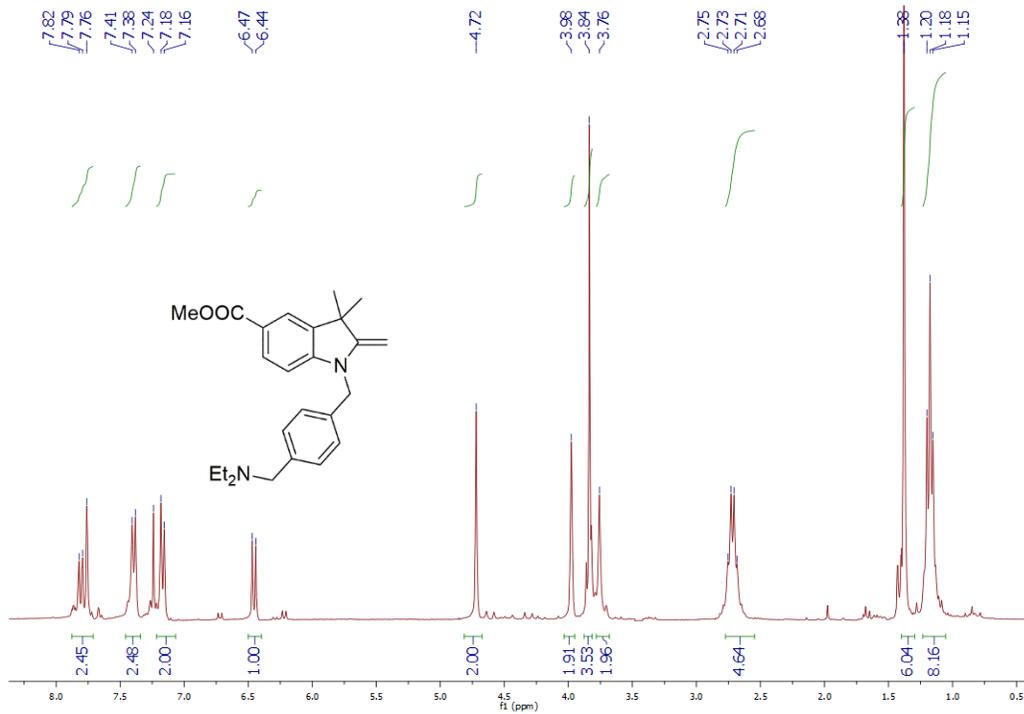
t-Butyl 2-(bromomethyl)acrylate (43) dans CDCl<sub>3</sub>



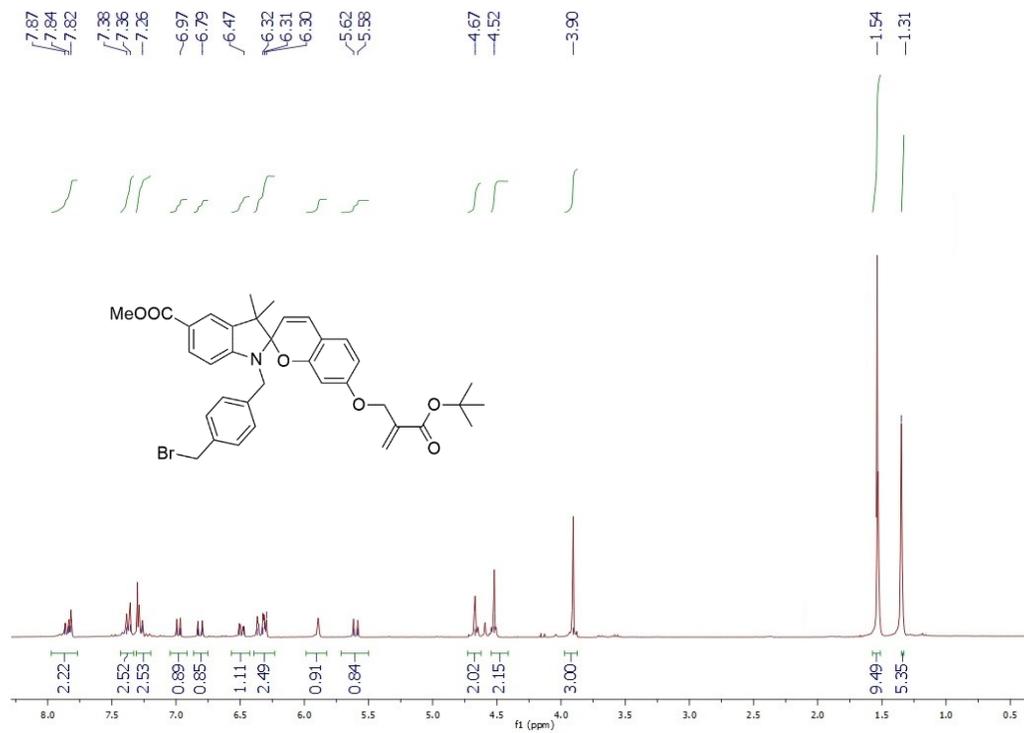
4- tert-Butyl 2-(bromomethyl) acrylate hydroxy-benzaldehyde (50) dans CDCl<sub>3</sub>



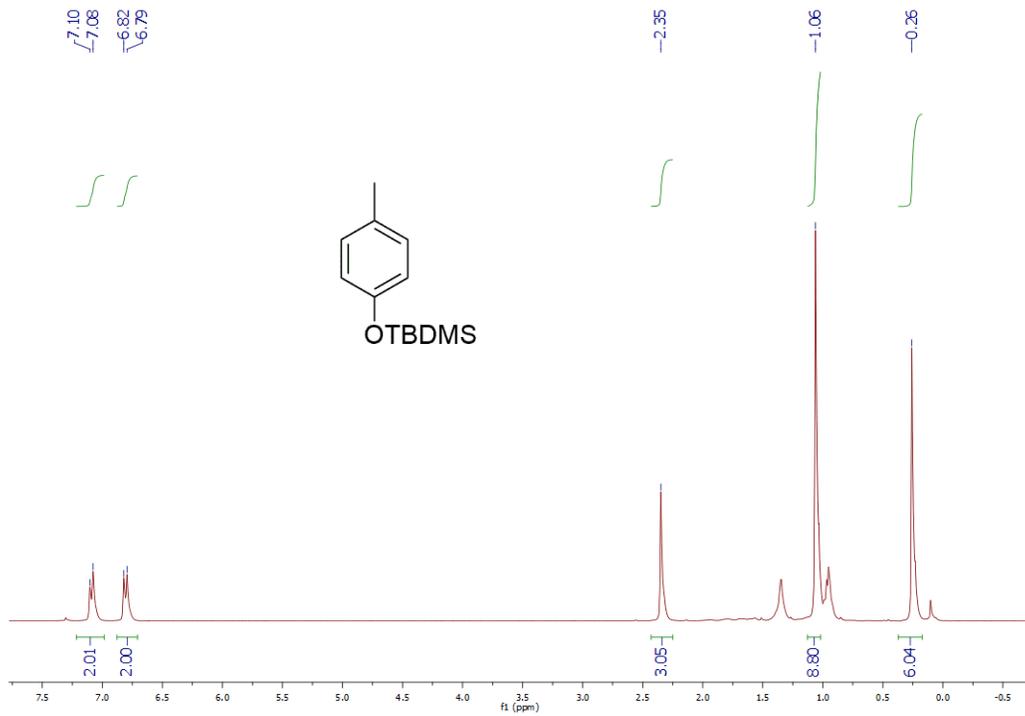
di-tert-butyl 2,2'-(((4-formyl-1,3-phenylene)bis(oxy))bis(methylene))diacrylate ) (51) dans CDCl<sub>3</sub>



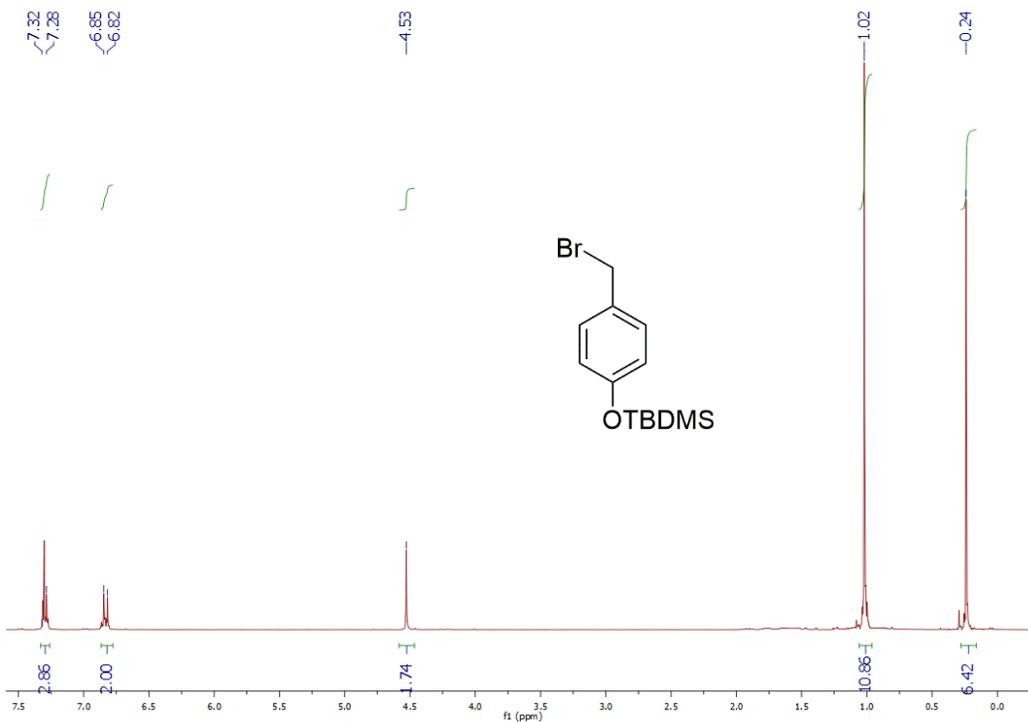
**1-(4-dimethylamine-methyl-benzyl)-3-methyl-2-methylene-2,3-dihydro-1H-indole-5-carboxylic acid methyl ester (49) dans CDCl<sub>3</sub>**



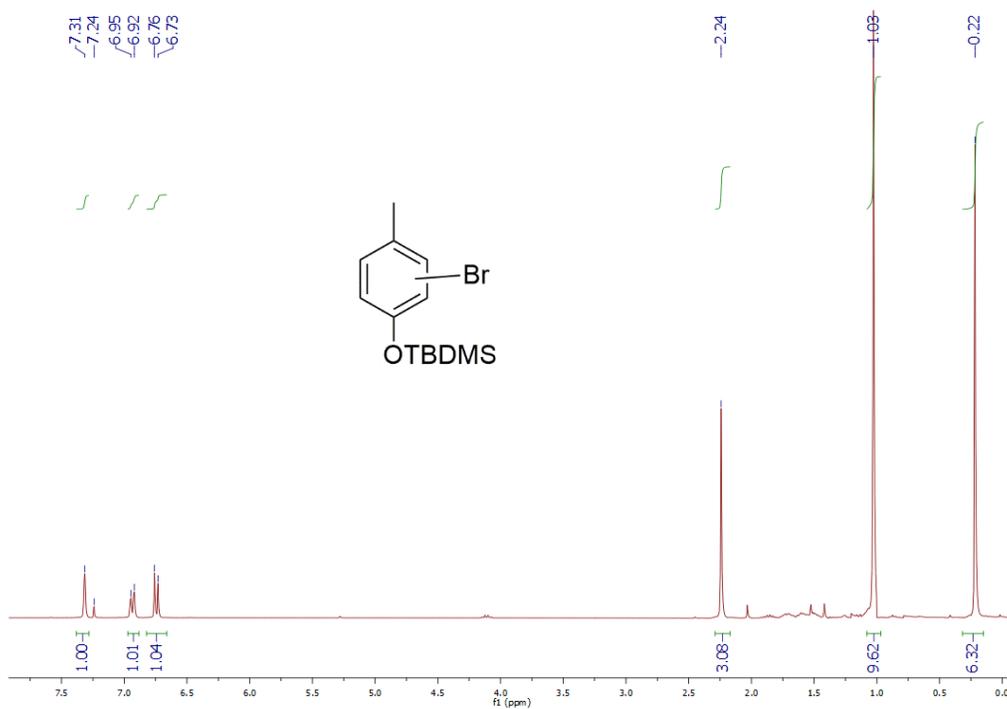
**Spiropyran (47) dans CDCl<sub>3</sub>**



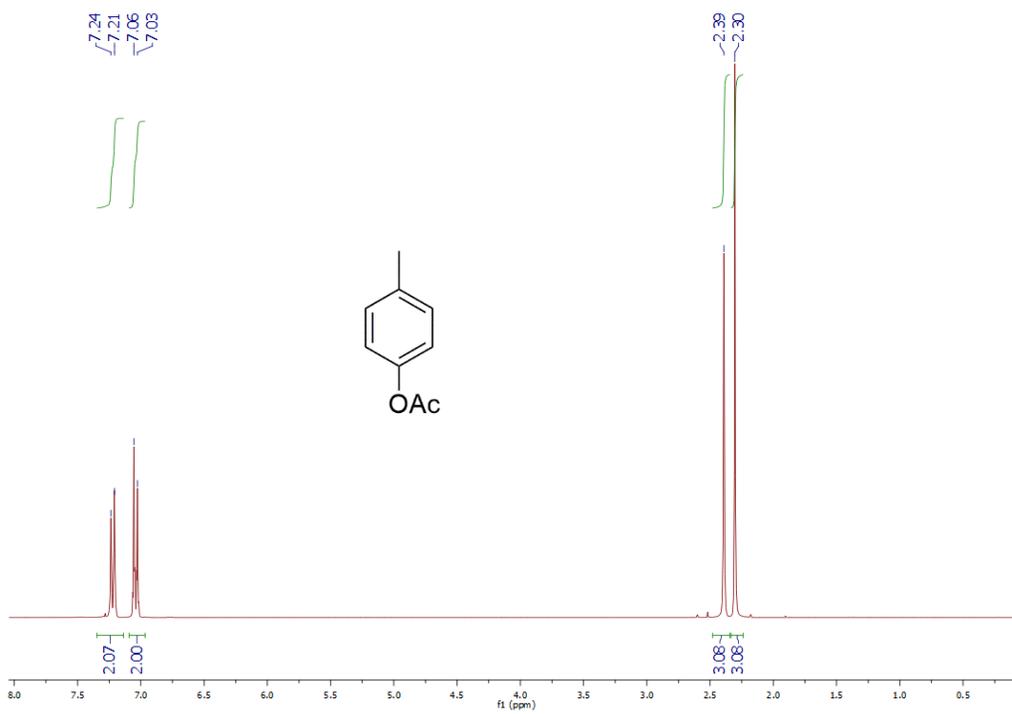
**tert-butyldimethyl (p-tolyloxy) silane (55) dans CDCl<sub>3</sub>**



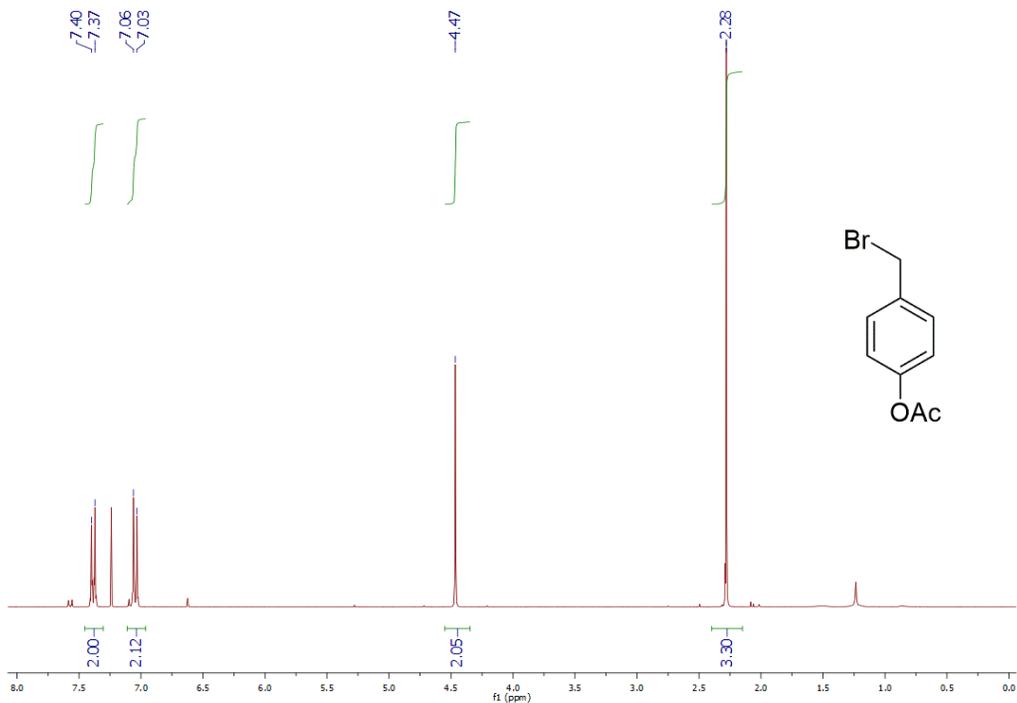
**(4-(bromomethyl)phenoxy)(tert-butyl)dimethylsilane (56) dans CDCl<sub>3</sub>**



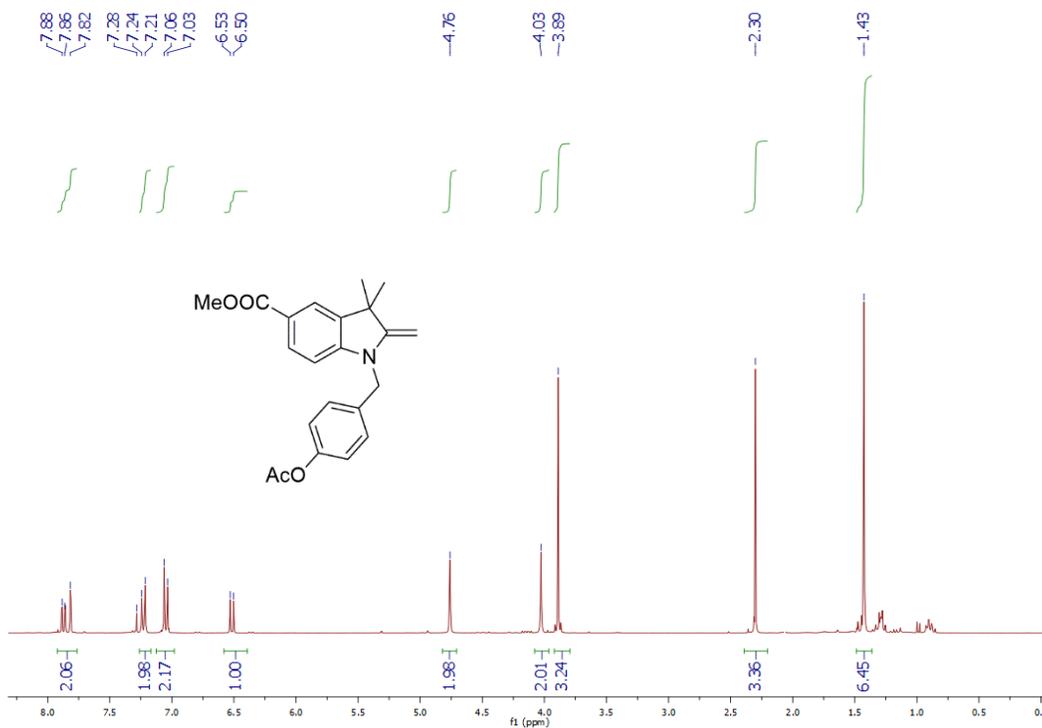
(57) dans CDCl<sub>3</sub>



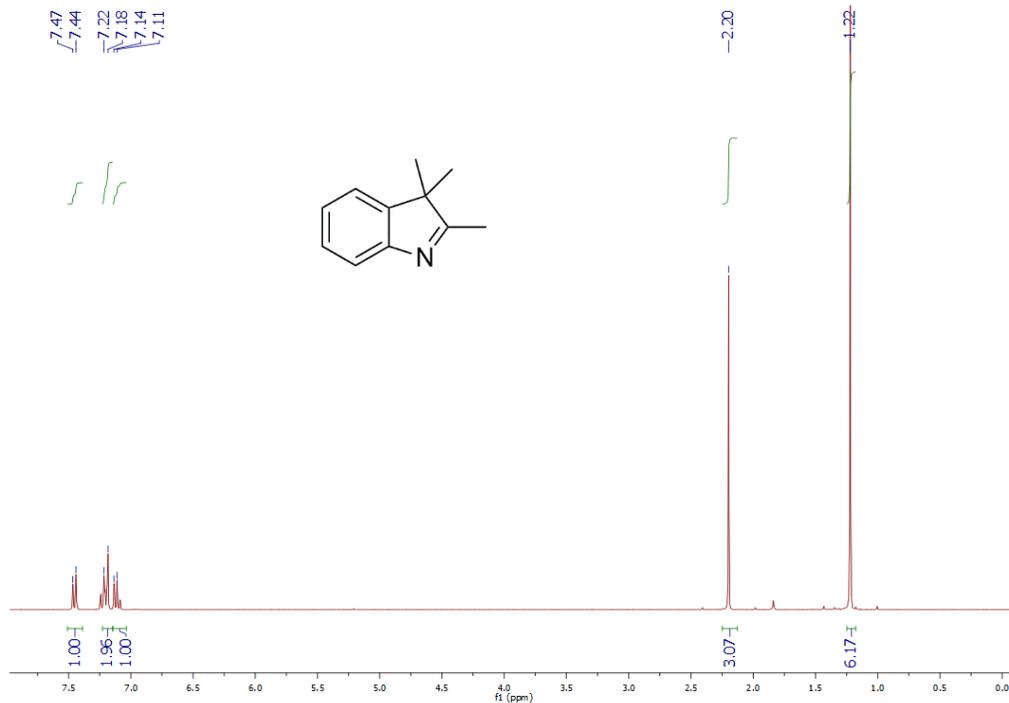
*p*-tolyl acetate (58) dans CDCl<sub>3</sub>



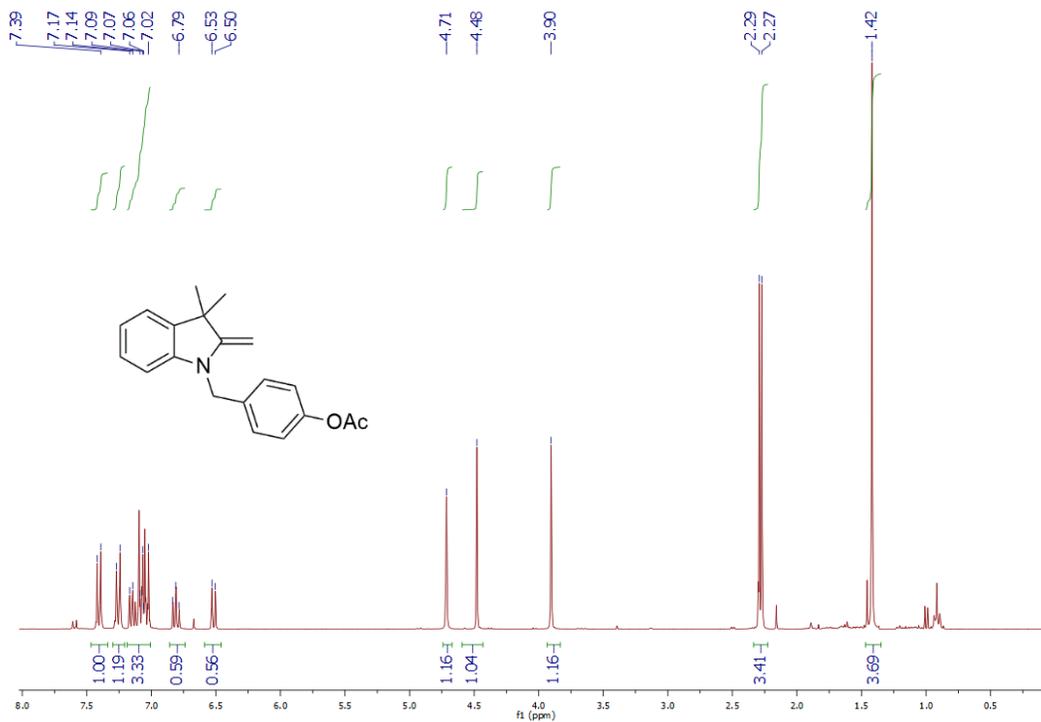
**4-(bromomethyl) phenyl acetate (59) dans CDCl<sub>3</sub>**



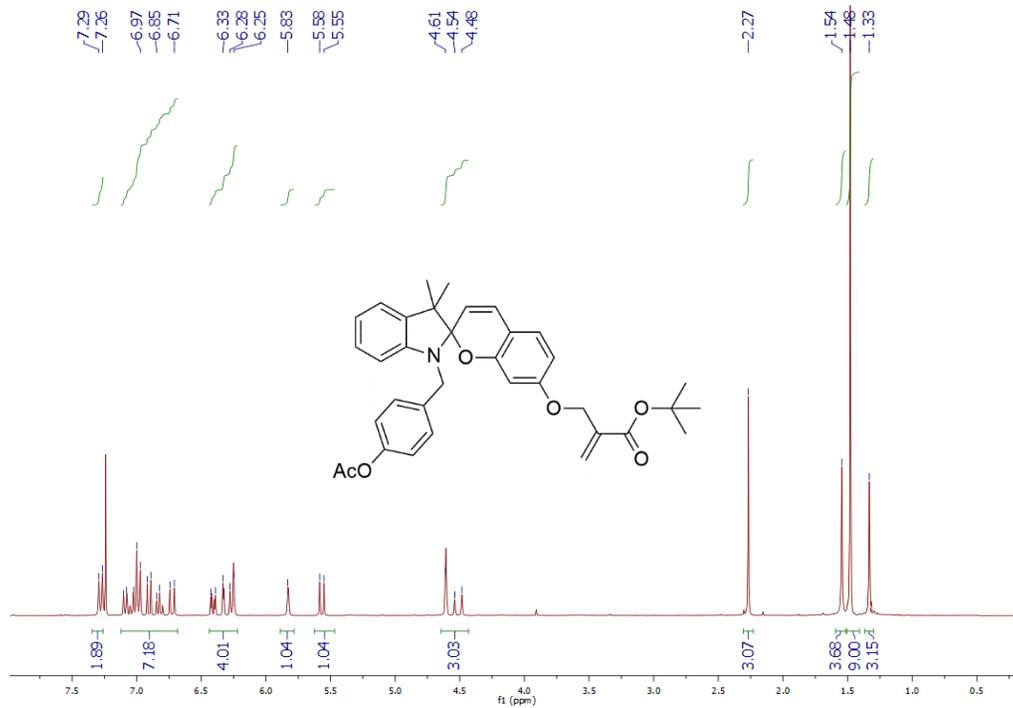
**Methyl 1-(4-acetoxybenzyl)-3,3-dimethyl-2-methyleneindoline-5-carboxylate (60) dans CDCl<sub>3</sub>**



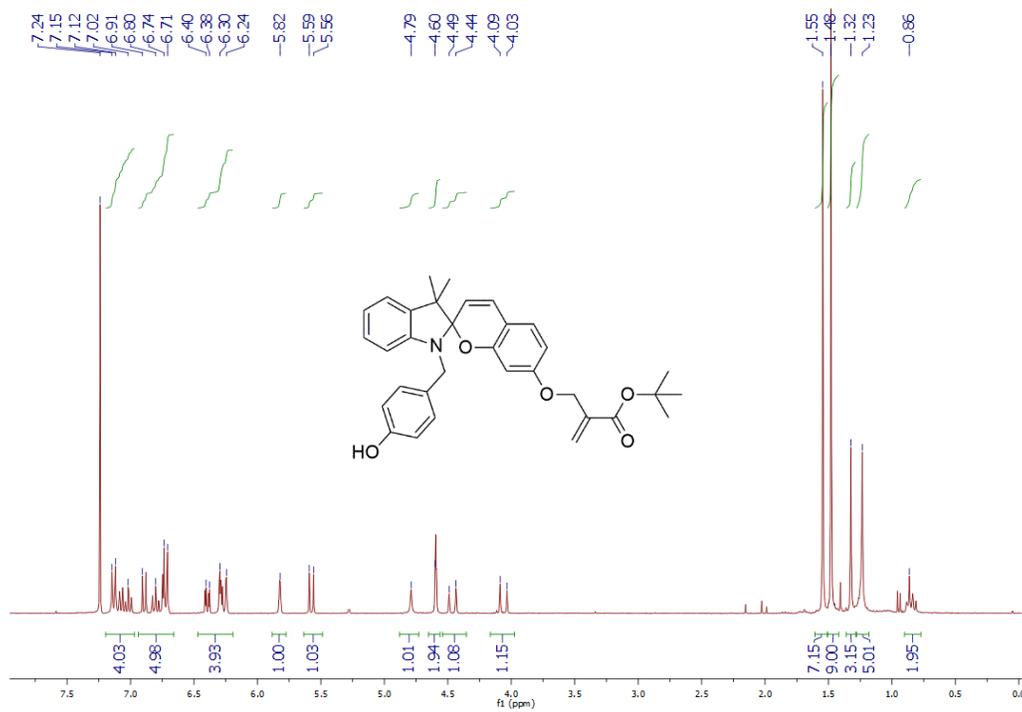
**2,3,3-trimethyl-3H-indole (64) dans CDCl<sub>3</sub>**



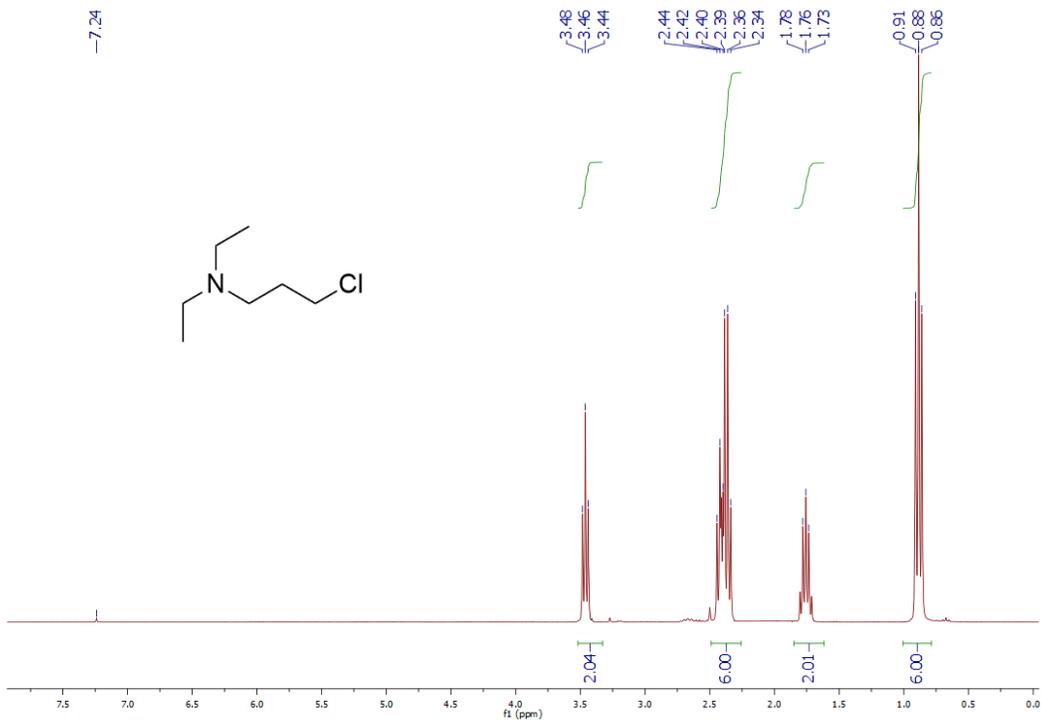
**4-((3,3-dimethyl-2-methyleneindolin-1-yl) methyl) phenyl acetate (65) dans CDCl<sub>3</sub>**



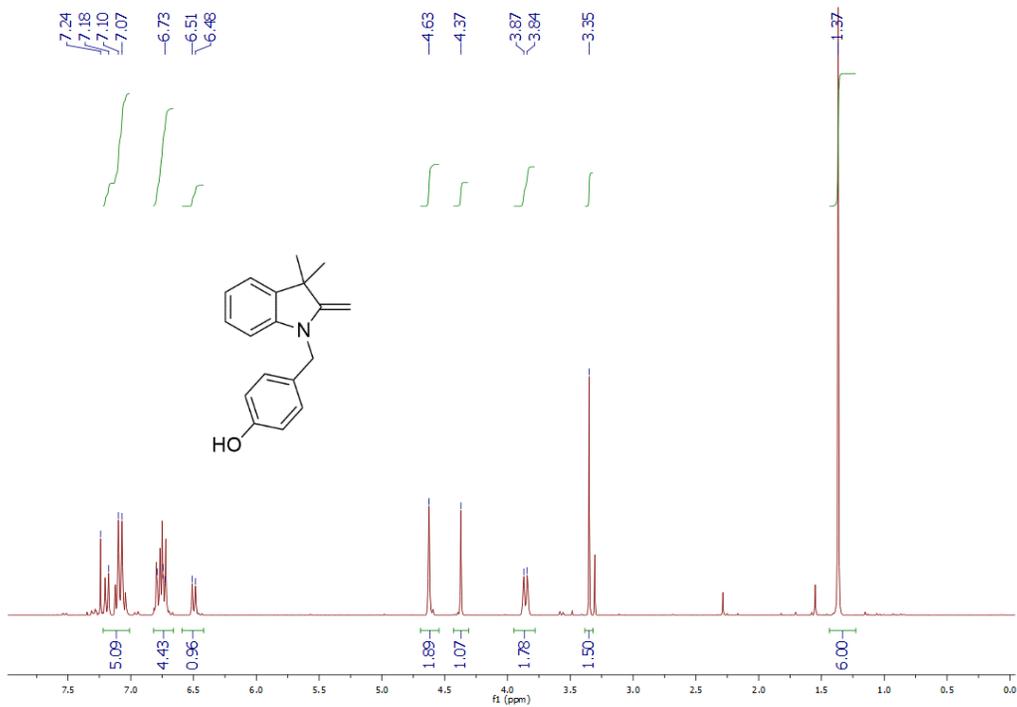
**tert-butyl 2-(((1'-(4-acetoxybenzyl)-3',3'-dimethylspiro [chromene-2,2'-indolin]-7-yl)oxy) methyl) acrylate (66) dans CDCl<sub>3</sub>**



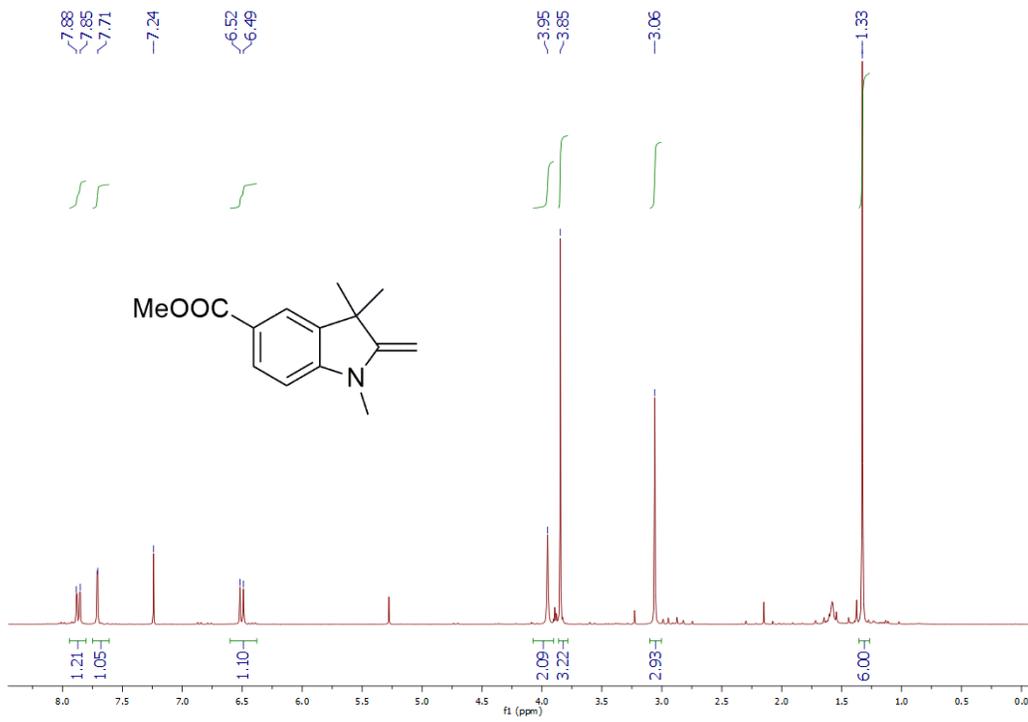
**tert-butyl 2-(((1'-(4-hydroxybenzyl)-3',3'-dimethylspiro[chromene-2,2'-indolin]-7-yl)oxy)methyl)acrylate (67) dans CDCl<sub>3</sub>**



**3-chloro-N,N-diethylpropan-1-amine (69) dans CDCl<sub>3</sub>**



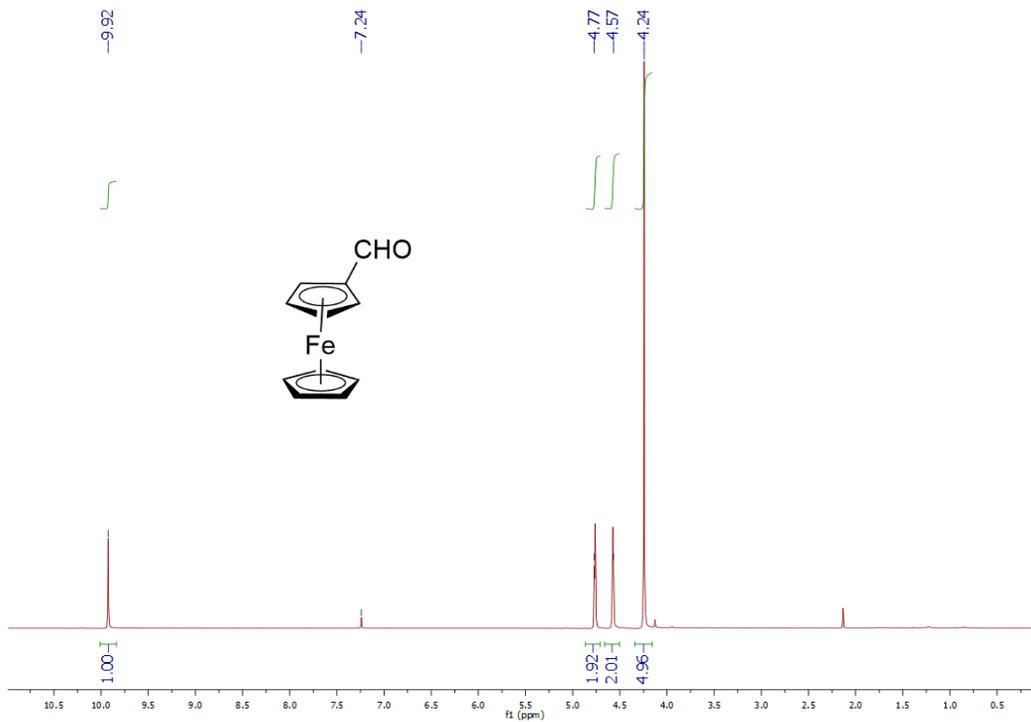
**4-((3,3-dimethyl-2-methyleneindolin-1-yl)methyl)phenol (71) dans CDCl<sub>3</sub>**



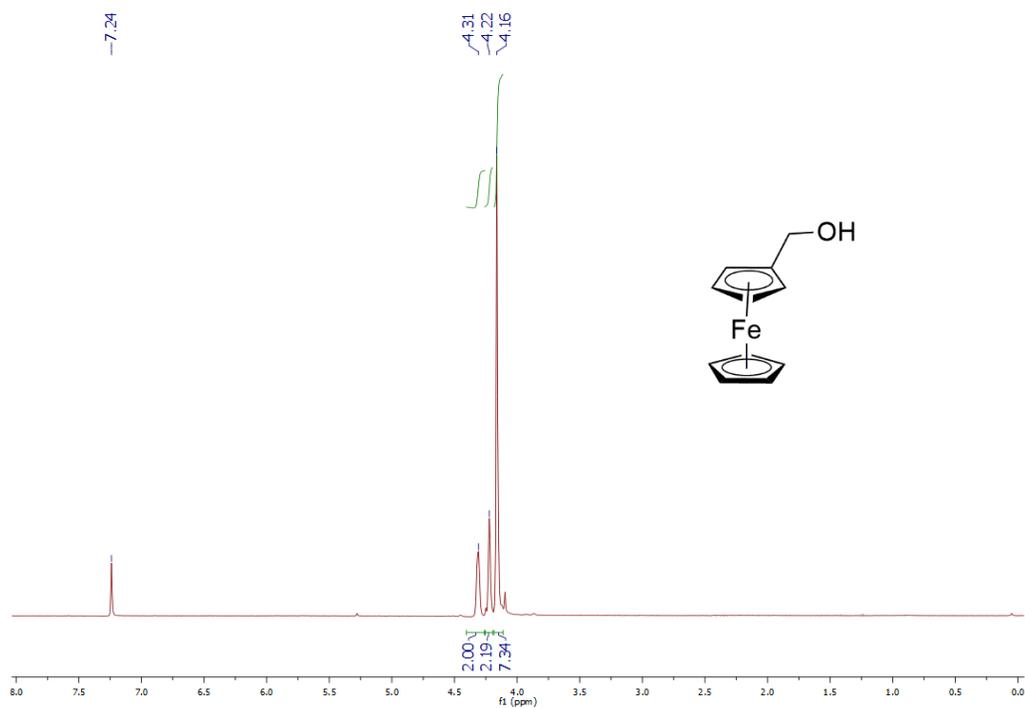
**methyl 1,2,3,3-tetramethylindoline-5-carboxylate (75) dans CDCl<sub>3</sub>**



**1,2,3,3-tetramethylindoline-5-carboxylic acid (76) dans CDCl<sub>3</sub>**

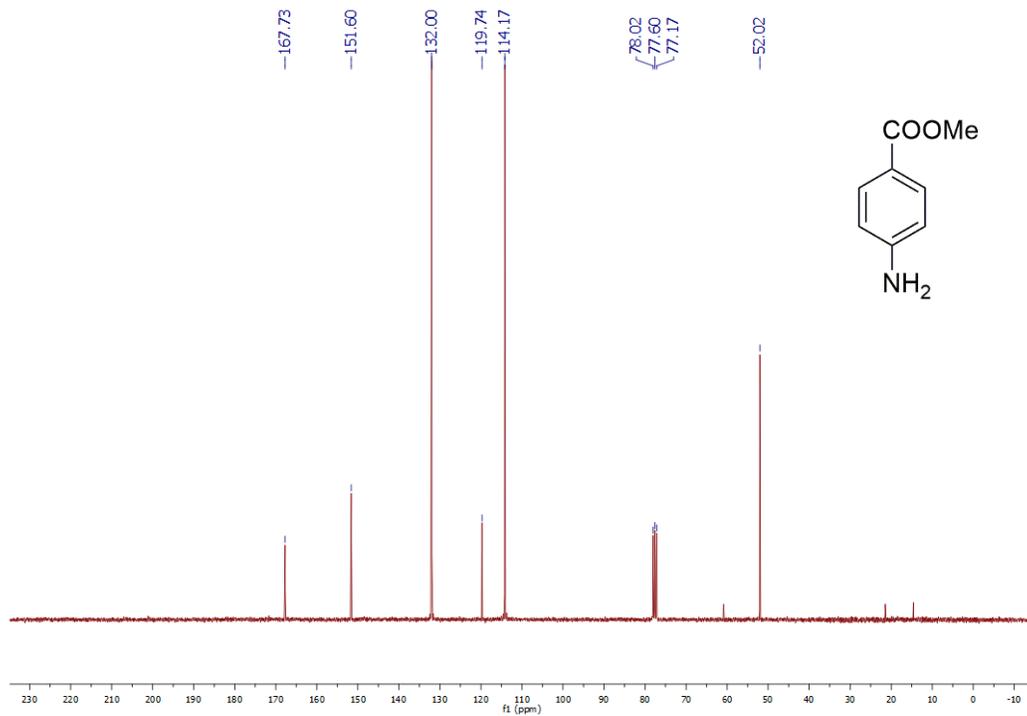


Ferrocene carboxaldehyde (29) dans  $\text{CDCl}_3$

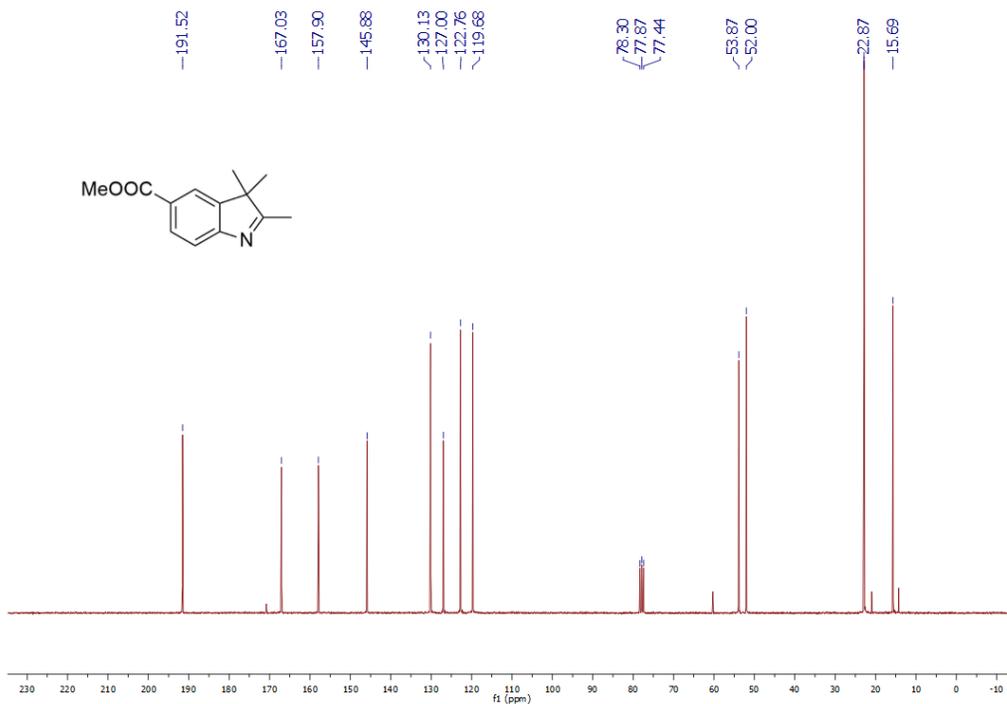


Ferrocene ethanol (30) dans  $\text{CDCl}_3$

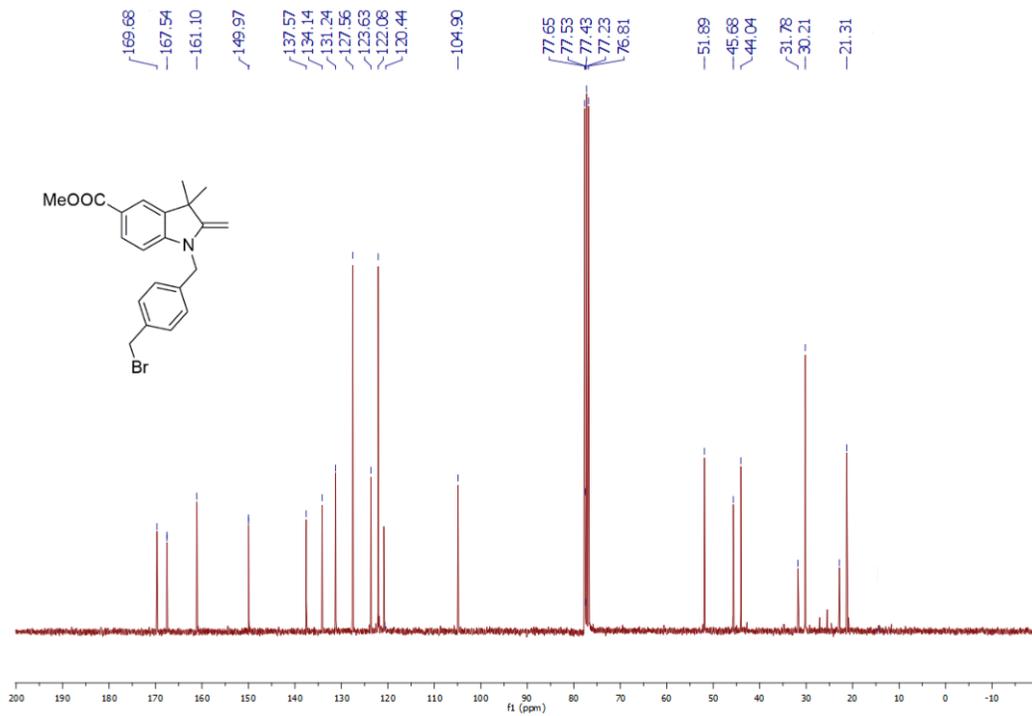
## ANNEXE 2 : SPECTRES DE RMN DES CARBONS



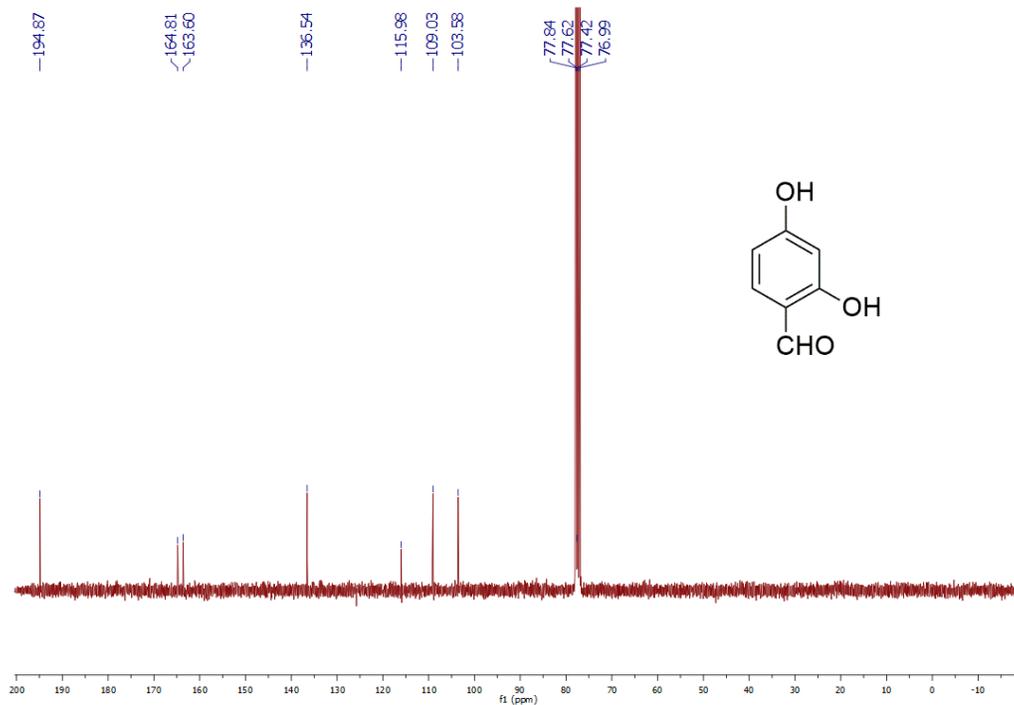
Methyl 4-aminobenzoate (21) dans CDCl<sub>3</sub>



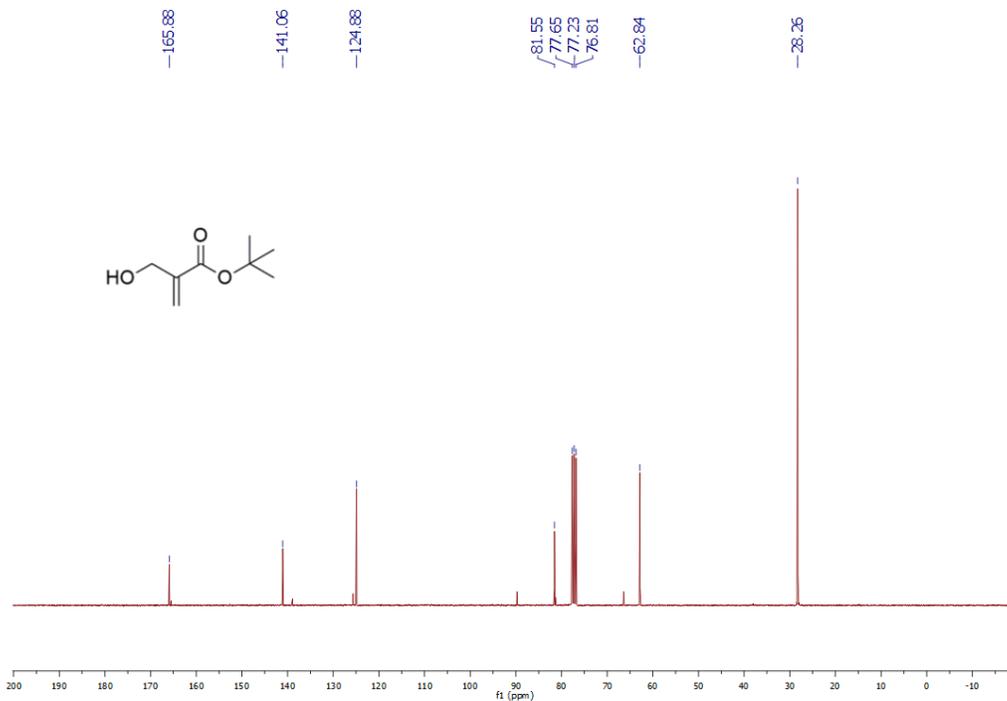
Methyl 2,3,3-triméthylindole-5-carboxylate (23) dans CDCl<sub>3</sub>



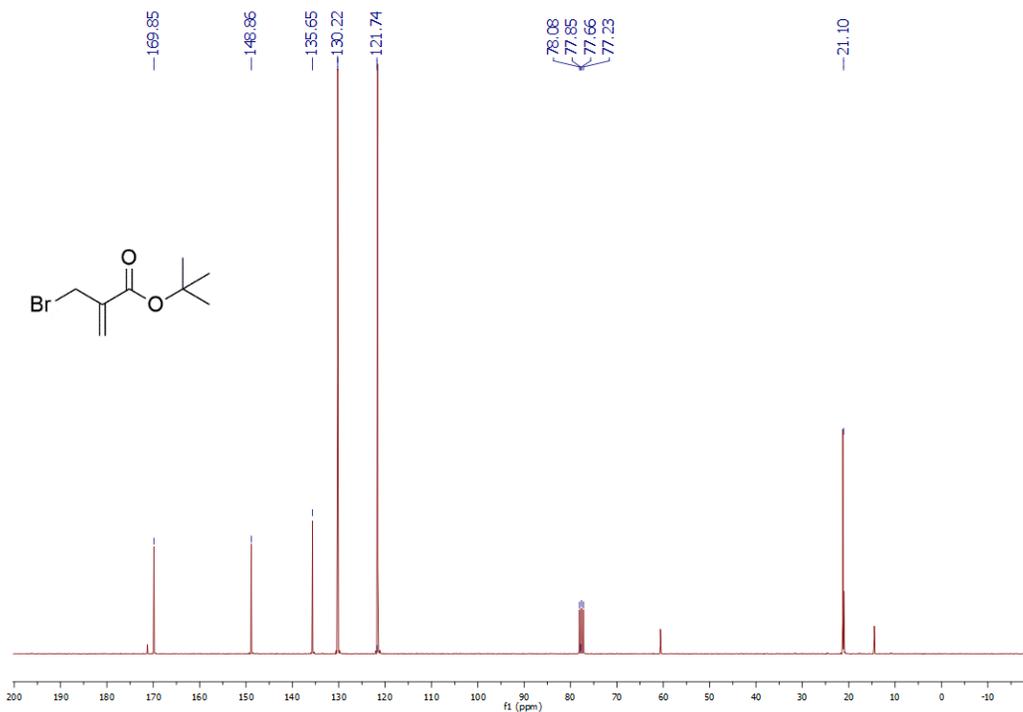
**Methyl 1-{{4-(bromomethyl) phenyl} methyl}-3,3-dimethyl-2-methylidene-2,3-dihydro-1H-indole-5-carboxylate (34) dans CDCl<sub>3</sub>**



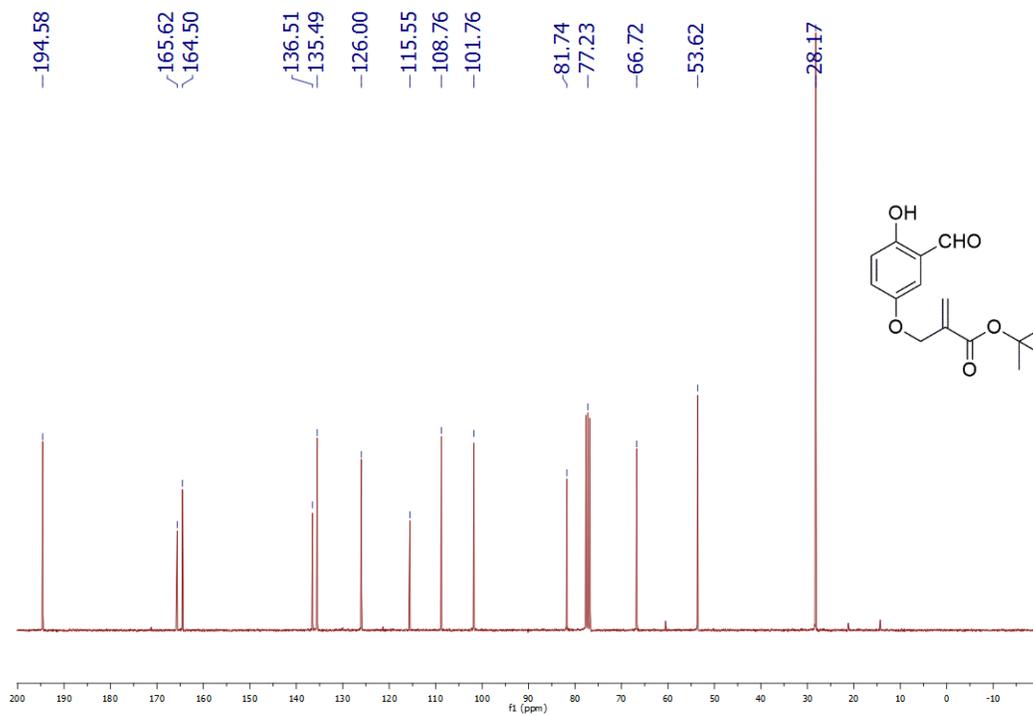
**2, 4-dihydroxybenzaldehyde (39) dans CDCl<sub>3</sub>**



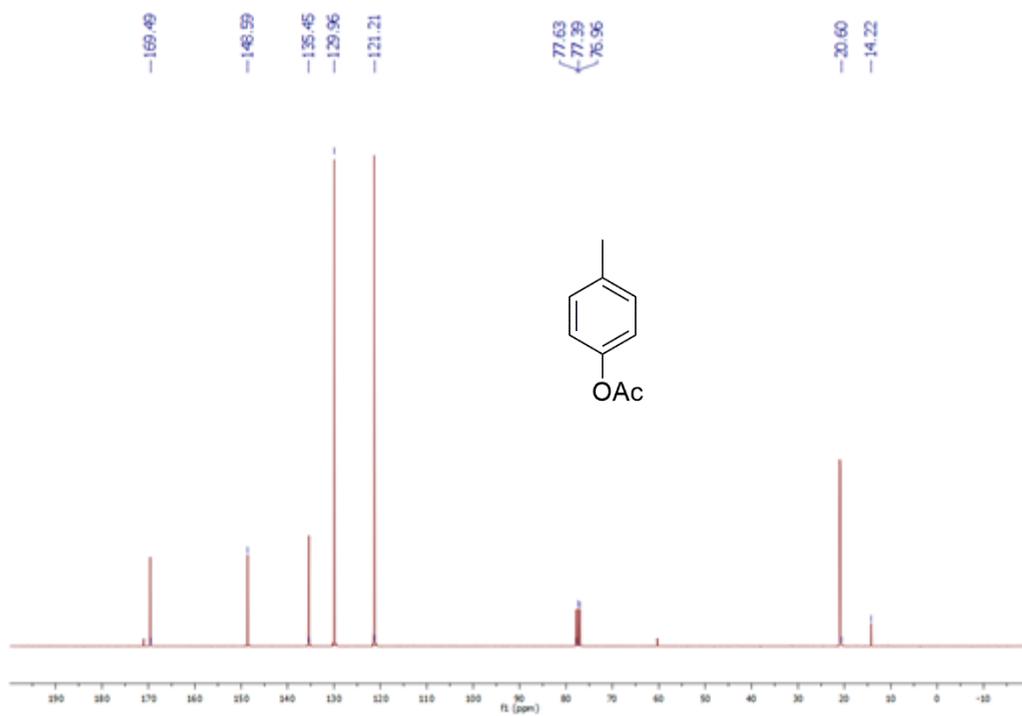
**tert-Butyl 2-(hydroxymethyl)acrylate (42) dans CDCl<sub>3</sub>**



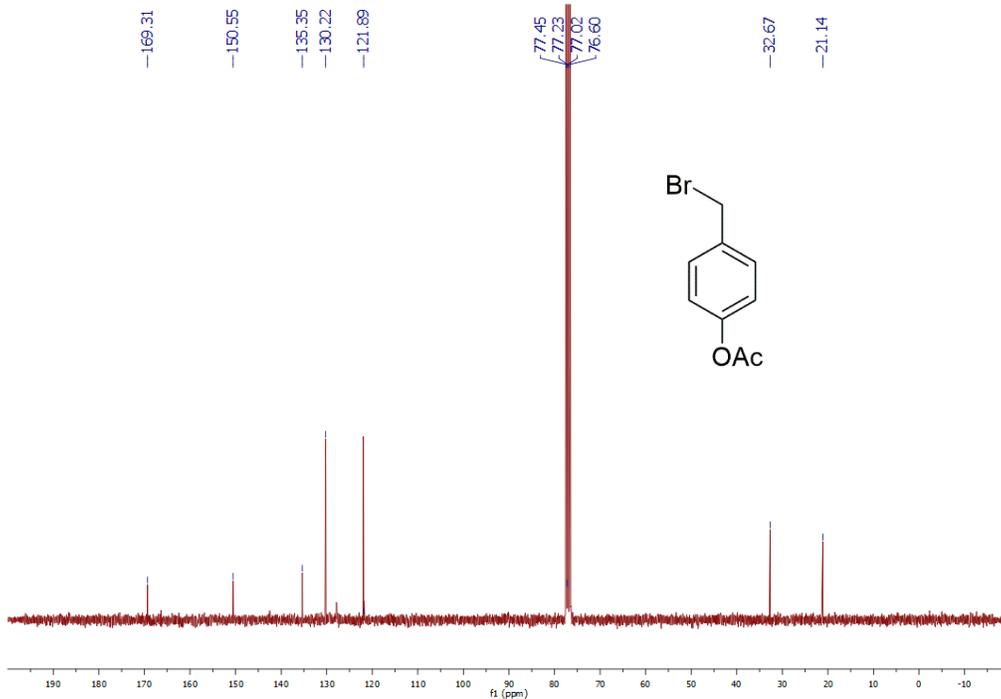
**t-Butyl 2-(bromomethyl)acrylate (43) dans CDCl<sub>3</sub>**



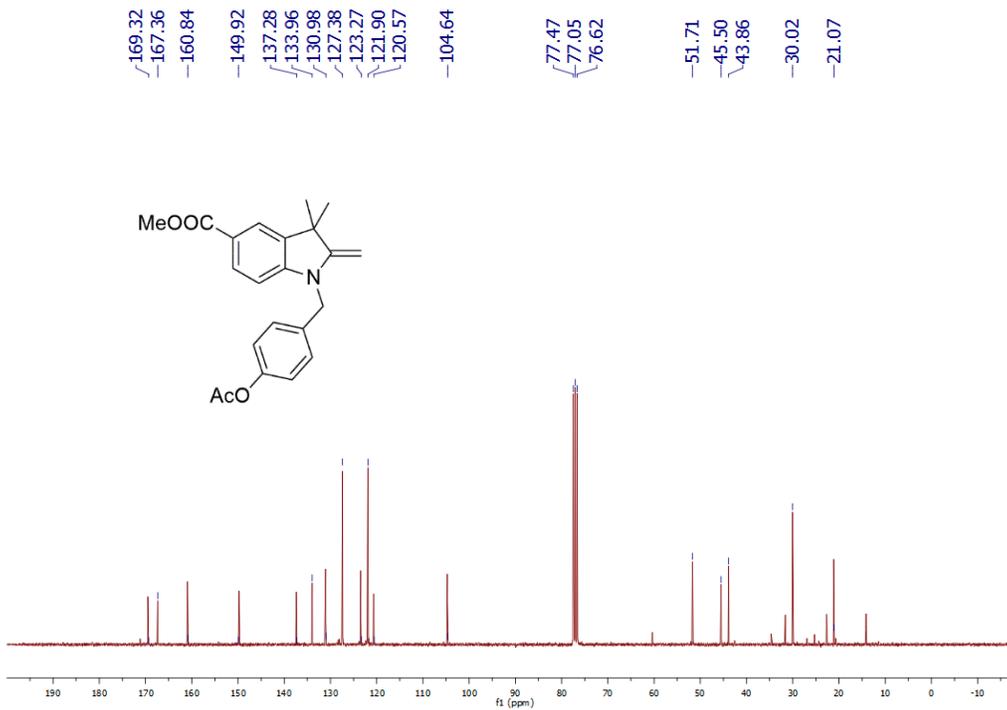
4- tert-Butyl 2-(bromomethyl) acrylate hydroxy-benzaldehyde (50) dans CDCl<sub>3</sub>



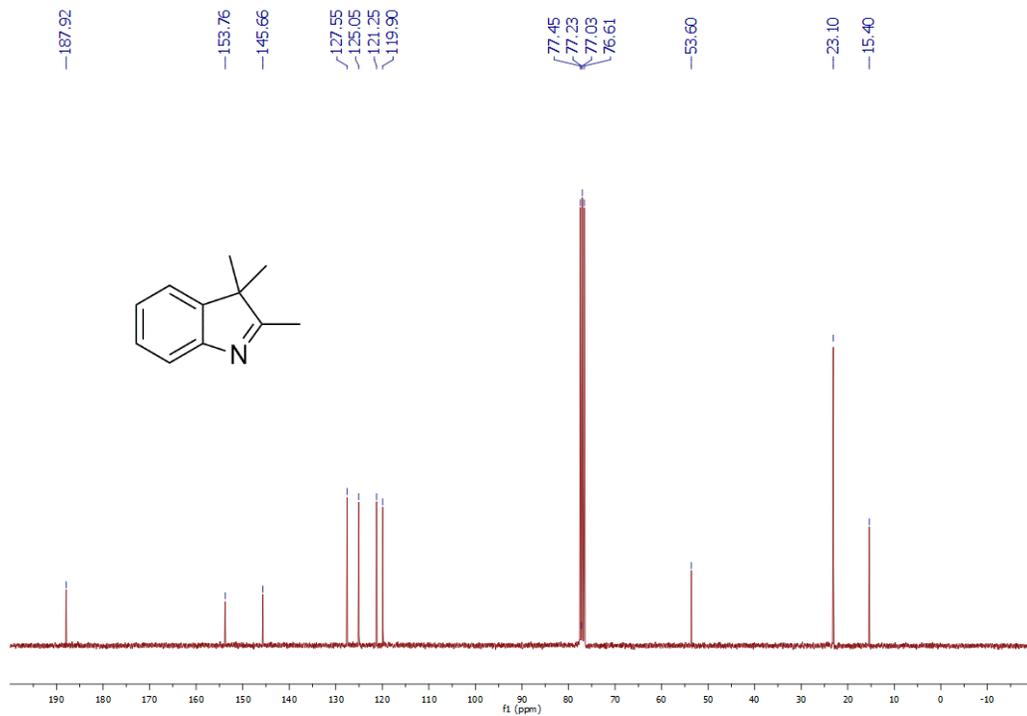
*p*-tolyl acetate (58) dans CDCl<sub>3</sub>



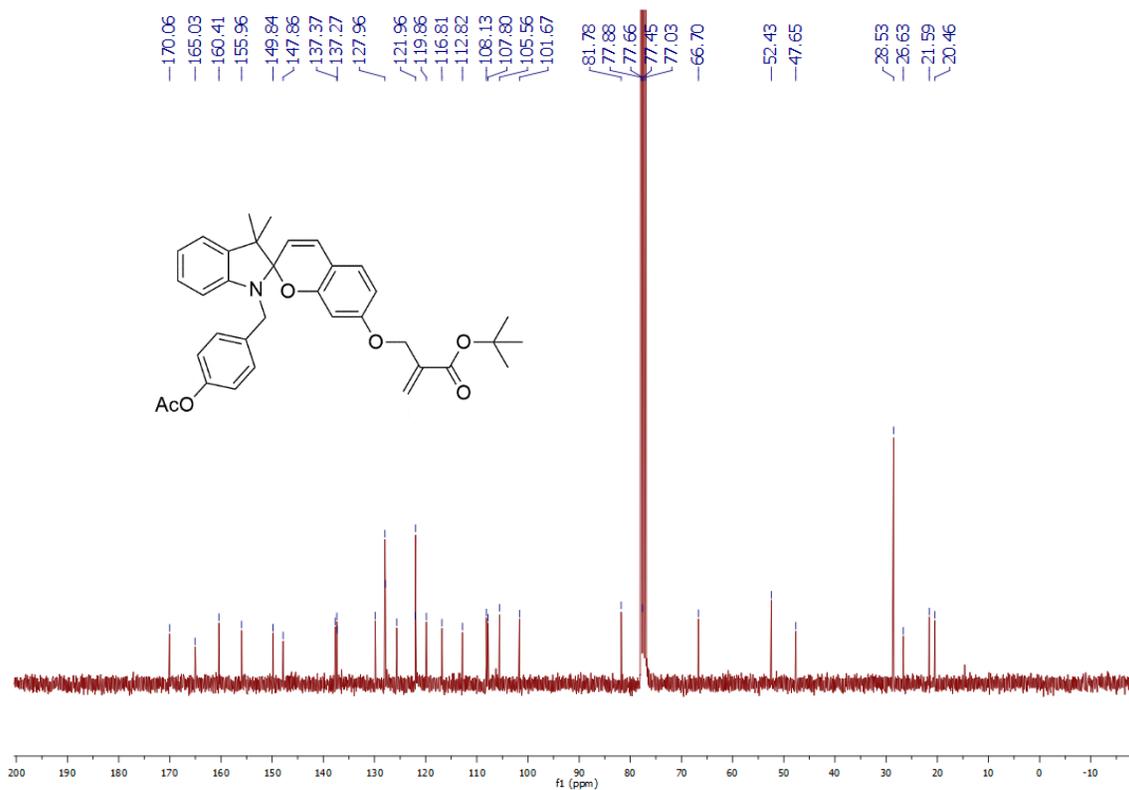
**4-(bromomethyl) phenyl acetate (59) dans CDCl<sub>3</sub>**



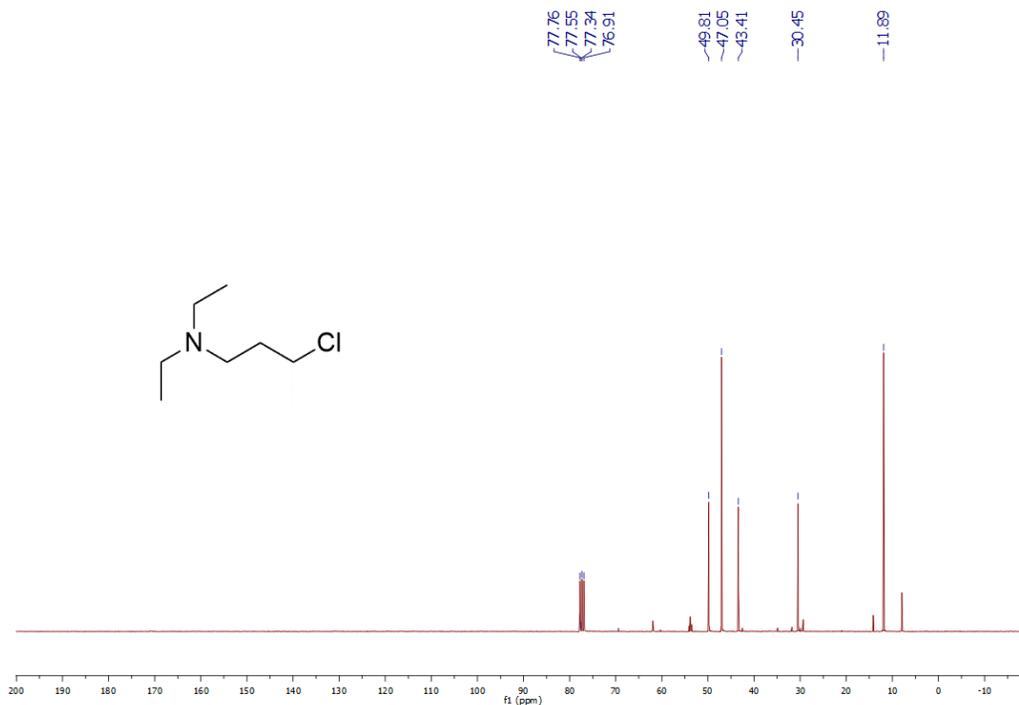
**Methyl 1-(4-acetoxybenzyl)-3,3-dimethyl-2-methyleneindoline-5-carboxylate (60) dans CDCl<sub>3</sub>**



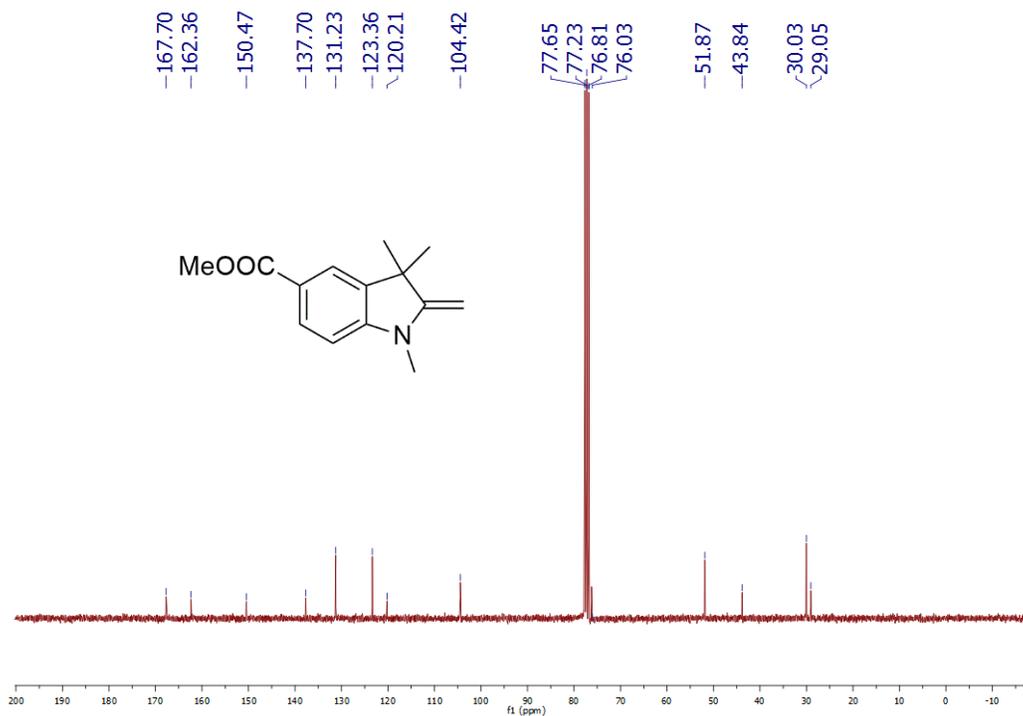
**2,3,3-trimethyl-3H-indole (64) dans CDCl<sub>3</sub>**



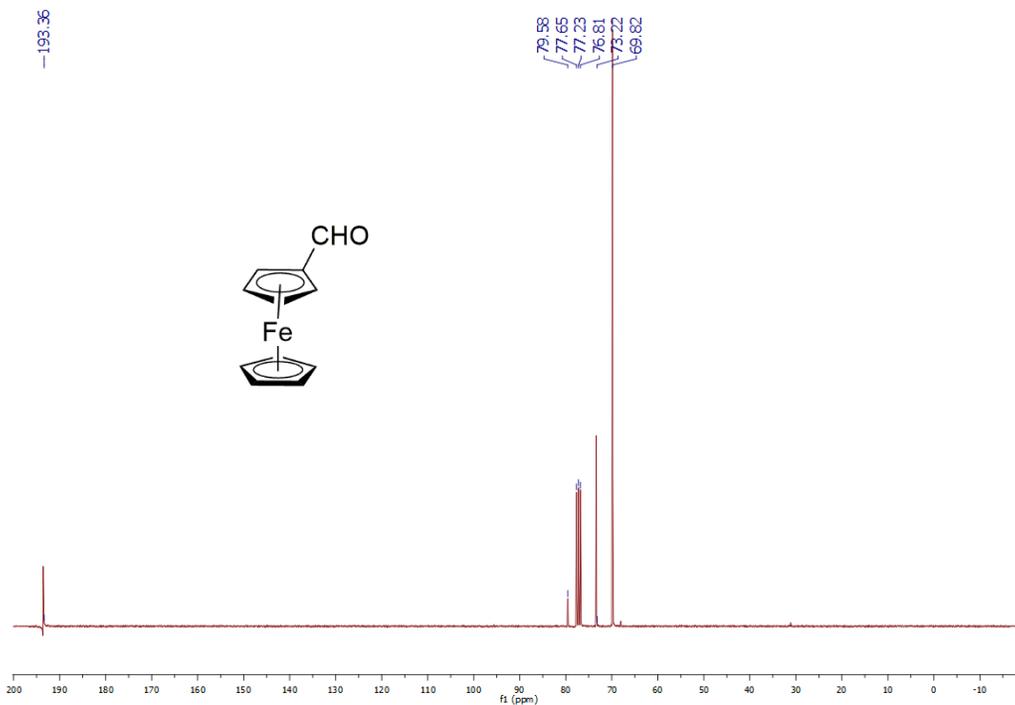
**tert-butyl 2-(((1'-(4-acetoxybenzyl)-3',3'-dimethylspiro[chromene-2,2'-indolin]-7-yl)oxy)methyl)acrylate (66) dans CDCl<sub>3</sub>**



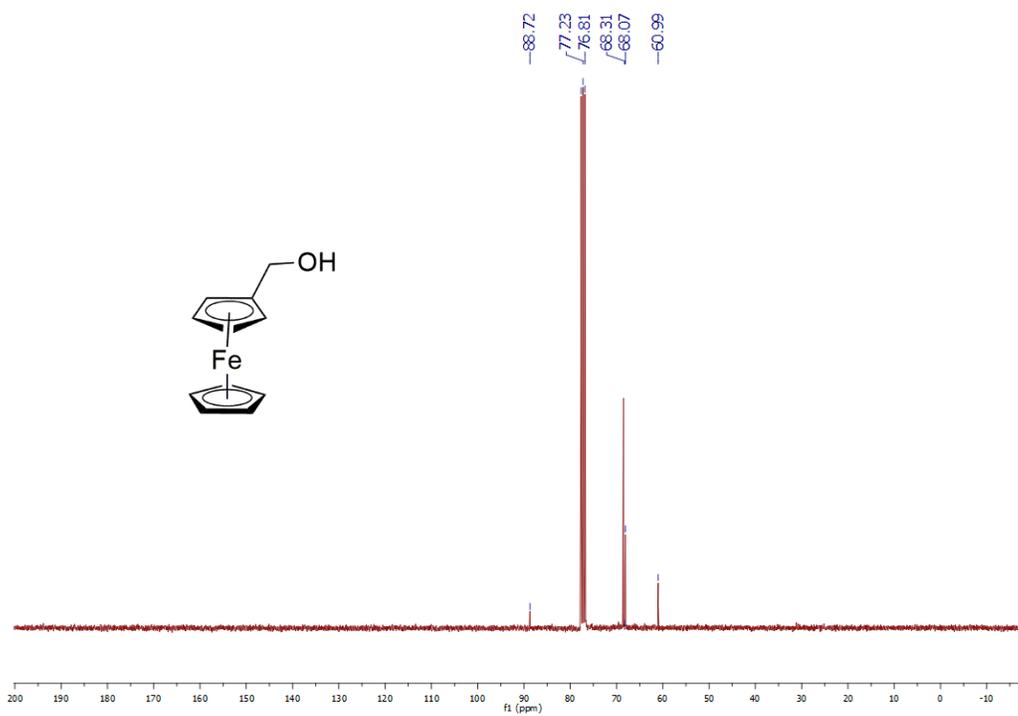
**3-chloro-N,N-diethylpropan-1-amine (69) dans CDCl<sub>3</sub>**



**methyl 1,2,3,3-tetramethylindoline-5-carboxylate (75) dans CDCl<sub>3</sub>**



**Ferrocene carboxaldehyde (29) dans CDCl<sub>3</sub>**



**Ferrocene ethanol (30) dans CDCl<sub>3</sub>**