THÈSE

Présentée pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE BOURGOGNE FRANCHE-COMTÉ

Mention : Chimie

Par

Florian CHOTARD

Maître ès Sciences

LIGANDS PHOSPHINE-DIÈNE ET SALICYLAMIDINES : CHIMIE DE COORDINATION, CATALYSE ET THÉRAPIE

Soutenue le 29 septembre 2017 devant la commission d'examen

Blanca MARTIN-VACA	Professeur à l'Université Paul Sabatier, Toulouse	Rapporteur
Christophe DARCEL	Professeur à l'Université de Rennes I	Rapporteur
Samuel DAGORNE	Directeur de Recherche au CNRS, Strasbourg	Examinateur
Jean-Cyrille HIERSO	Professeur à l'Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon	Examinateur
Pierre LE GENDRE	Professeur à l'Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon	Directeur de Thèse
Ewen BODIO	Maître de Conférences à l'Université de Bourgogne Franche-Comté, Dijon	Co-encadrant de Thèse

Remerciements

Tout d'abord, je remercie le Prof. Pierre Le Gendre de m'avoir offert l'opportunité de réaliser ma thèse au sein de son équipe.

J'ai eu la chance d'effectuer mon doctorat dans de bonnes conditions et c'est en grande partie grâce à lui. Le rapport que peut avoir un thésard avec son directeur est primordial pour la réussite du projet de thèse. Il a su m'inspirer, me guider et aussi me recadrer à certains moments cruciaux. Je peux également évoquer les heures passées à discuter, à planifier, à réfléchir (parfois pour faire des plans sur la comète mais tout de même !). C'est une chance car ces heures, il ne les compte pas…

Je tiens ensuite à remercier le Dr. Ewen Bodio qui m'a également encadré durant tout mon parcours de thésard. Il a toujours été disponible pour répondre à mes questions, à m'apporter des solutions, à distiller ses conseils. Même archioverbooké, il prend quand même le temps. Un grand merci aussi par rapport à la rédaction où il aura été très efficace. Et puis, c'est un distributeur à idées, je crois qu'il aimerait bien pouvoir se dédoubler, voire se décupler pour réaliser lui-même toutes les idées qui débordent de son cerveau, même les plus farfelues !

Je remercie aussi le Dr. Michel Picquet qui m'a également encadré durant la thèse. Archi-archi-archioverbooké, il trouve encore le temps de répondre aux questions, de se rendre disponible quand on a besoin de lui. Et puis, on peut aussi compter sur lui pour donner du courage aux troupes avec ses kilos de M&M's®. Est-ce que d'ici la fin de la thèse d'Audrey tu auras réussi à lui faire manger son poids en cacahouètes, c'est peut-être ton but non ?!

On aura formé une bonne équipe tous les quatre : La team Bretons !

Kenavo messieurs !

J'adresse maintenant ma gratitude aux membres du jury pour avoir accepté de juger mes travaux de thèse:

Le Prof. Blanca Martin-Vaca de l'Université Paul Sabatier à Toulouse.

Le Dr. Samuel Dagorne, directeur de recherche à Strasbourg, que je remercie également pour les tests de ROP de lactides.

Le Prof. Jean-Cyrille Hierso de l'Université de Bourgogne Franche-Comté.

Je remercie tout particulièrement le Prof. Christophe Darcel de l'Université de Rennes I. Premièrement parce qu'il a accepté de participer au jury. Plus généralement pour tout ce qu'il a fait pour moi. Il suit mon parcours depuis que je suis à l'Université et sans lui je ne serais pas à Dijon aujourd'hui. Je pense qu'il a aussi pas mal contribué, par ses enseignements, à mon affection particulière pour la chimie organométallique et j'essaie de mettre à profit ce que j'ai appris durant mes études à Rennes en continuant sur ce chemin-là. Merci !

Je tiens à remercier une autre personne qui m'aura mené sur la voie des sciences, mon prof de physique-chimie du Lycée, M. Le Mignon.

Je tiens également à remercier certaines personnes qui ont contribué à ces travaux de thèse. Le Dr. Philippe Richard pour toutes les jolies structures RX qu'il aura résolues. Didier Poinsot pour les réactions d'hydrogénation. Les membres de PACSMUB qui ont réalisé les analyses sur mes produits, Marie-Jo et Fanny. Marcel Soustelle pour les analyses élémentaires. L'équipe du Prof. Ali Bettaieb et du Dr. Catherine Paul à l'EPHE, et

particulièrement Lucile Dondaine pour les tests biologiques. Le Dr. David Monchaud pour l'utilisation des spectromètres UV-Vis et fluo.

Je remercie toutes les personnes de l'équipe.

Raluca, un grand MERCI pour m'avoir aidé à compléter les études de catalyse à la fin de la thèse, je te dois une fière chandelle. Merci aussi pour la bonne humeur que tu apportes à l'équipe en plus de ta gentillesse.

Cédric, je te dois également un grand MERCI pour l'aide précieuse que tu m'auras apportée au labo tout au long de la thèse. Je t'aurais finalement pas mal embêté et je crois que tu vas fêter mon départ, mais pas pour les mêmes raisons que les autres…

Jérôme, pour tous les conseils que tu m'as apportés en synthèse.

Virginie, merci d'apporter ta gentillesse à l'équipe et merci aussi d'avoir rendu la vie au labo plus confortable en termes de logistique.

Quentin « le bon samaritain » ! C'est toi qui m'as mis sur de bonnes bases en me formant à la paillasse à mon arrivée au labo. Merci aussi pour ton accueil chaleureux, ta gentillesse et ton aide. Il faudrait tout de même que tu songes à dire non parfois !

Adrien « Le Général » ! Merci d'avoir rendu la vie au labo agréable… avec tous tes coups fourrés. Je garderai en mémoire ce jus de banane « maison ». Je suis vraiment content que t'aies pu intégrer l'équipe, je te souhaite le meilleur, que ta recherche soit fructueuse.

Audrey TrommenS « la taupe » ! Tsssssss (c'est un bruit de serpent)

Océane « la p'tiote » ! Bonne continuation

Marie-Jo qui n'aura pas voulu respecter le programme mensuel de gâteaux que j'avais prévu pour ma dernière année de thèse…

Je remercie aussi les anciens, Margot et Semra même si ce fut bref. Je tiens à remercier chaleureusement Benoît qui m'aura permis de trouver le post-doc à Norwich.

Je remercie le Prof. Sylvain Jugé également à l'étage qui est toujours prêt à faire partager son expérience.

Je tiens également à remercier tous les doctorants anciens et présents qui ont contribué à rendre la vie à Dijon bien sympathique.

Les anciens d'abord, Manu, Guillaume, PE, PG.

Un grand merci à Mathieu pour les moments bien sympas passés sur Dijon, les concerts les soirées, les séances d'escalade et j'en passe… On en aura fait quelques bonnes avec Pierre aussi !

Et puis tous ceux encore présents avec qui j'ai passé de bons moments : Baptiste, Johan, Coline, Vivian, Amélie, Léa, Jacques, Adrien, Sergei, Mickaël, Antoine, Léo, Mathieu, Julie, Valentin.

Je remercie aussi mes amis d'enfance de Pont-Réan « City », Ox, Gui, Vinc', Nanard, Romain, Pierre, Yoann. Et également les amis de Rennes, PQ, Flo, Léo, Mateo, Jean-Mi, le Thibz, Rosace, Baston, Lucie, Anasthase, Camille, Lucille, La Bod', Johanna, Vagathe. C'est un peu plus compliqué de se voir avec la distance, mais les retrouvailles font toujours agréablement plaisir.

Je tiens à remercier ma famille, mes grands frères Anthony et Mickaël, mais aussi Didier et tout particulièrement ma mère qui a tellement donné pour que j'arrive où j'en suis aujourd'hui.

Finalement, je dédie cette thèse à mon père, Jacques Chotard, parti trop tôt…

Table des matières

ABREVIATIONS & ACRONYMES ---------- 7

PRESENTATION GENERALE ---------- 9

CHAPITRE I : LIGANDS PHOSPHINE-DIENE POUR LA COORDINATION DU RUTHENIUM, SYNTHESE & CATALYSE ---------- 12

I.A INTRODUCTION ---------- 14
I.A.1 Complexes (η^6-arène)ruthénium ---------- 15
I.A.2 Complexes (η^6-arène)ruthénium pour la catalyse de réactions radicalaires par transfert d'atomes ---------- 18
I.A.3 Complexes (η^6-arène)ruthénium : Rôle de l'arène ---------- 25
I.A.4 Complexes arène-chélate ruthénium ---------- 28
I.B OBJECTIF ---------- 36
I.C RESULTATS ET DISCUSSION ---------- 38
I.C.1 Synthèse des phosphines ---------- 38
I.C.2 Synthèse des complexes arène-ruthénium ---------- 44
I.C.3 Étude de la décoordination de l'arène ---------- 50
I.C.4 Tests de catalyse ---------- 59
I.D CONCLUSION & PERPECTIVES ---------- 70
I.E EXPERIMENTAL PART ---------- 73
I.E.1 General remarks ---------- 73
I.E.2 Procedures ---------- 74
I.E.3 Molecular modeling ---------- 100
I.E.4 Catalysis experiments ---------- 101

CHAPITRE II : NOUVEAUX ANALOGUES DE BASE DE SCHIFF LES SALICYLAMIDINES ---------- 104

II.A INTRODUCTION ---------- 106
II.A.1 Les bases de Schiff ---------- 106
II.A.2 Objectif ---------- 110
II.A.3 Les amidines ---------- 111
II.A.4 Stratégie ---------- 130
II.B RESULTATS ET DISCUSSION ---------- 132
II.B.1 Synthèse de la 1ère génération de salicylamidines ---------- 132
II.B.2 Coordination de la 1ère génération de salicylamidines ---------- 140
II.B.3 Synthèse de la 2nde génération de salicylamidines ---------- 149
II.B.4 Coordination de la 2nde génération de salicylamidines ---------- 152
II.B.5 Application en ROP de lactide en PLA ---------- 169
II.B.6 Vers une 3ème génération de salicylamidines ---------- 184
II.C CONCLUSION & PERSPECTIVES ---------- 192
II.D EXPERIMENTAL PART ---------- 195
II.D.1 General remarks ---------- 195
II.D.2 Procedures ---------- 196
II.D.3 Catalysis experiments ---------- 229

CHAPITRE III : COMPLEXES METALLIQUES COMME AGENTS ANTICANCEREUX ---------- 232

III.A INTRODUCTION ---------- 234
III.A.1 Généralités ---------- 234
III.A.2 Les dérivés du platine ---------- 235
III.A.3 Les dérivés du titane ---------- 237

III.A.4 Les dérivés du ruthénium ---- *239*
III.A.5 Les dérivés de l'or ---- *242*
III.B COMPLEXES PHOSPHINE-RU/-AU ---- 245
III.B.1 Objectif ---- *248*
III.B.2 Résultats et discussion ---- *249*
III.B.3 Conclusion ---- *257*
III.C COMPLEXES AZA-DIPY TI/ZR ---- 259
III.C.1 Objectif ---- *260*
III.C.2 Resultats et discussion ---- *261*
III.C.3 Conclusion ---- *268*
III.D CONCLUSION ---- 270
III.E EXPERIMENTAL PART ---- 271
III.E.1 General remarks ---- *271*
III.E.2 Procedures ---- *272*
III.E.3 Biological experiments ---- *279*

CONCLUSION GENERALE ---- 282

COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES ---- 287

RESUME ---- 288

ABSTRACT ---- 289

Abréviations & Acronymes

Ar : Arène/Aryle
ATRA : Addition radicalaire par transfert d'atomes (Atom Transfer Radical Polymerization)
BODIPY : Bore-DIPYrrométhène
Bpy : 2,2'-Bipyridine
Bzac : 1-Phénylbutane-1,3-dionate
CIP : Cahn-Ingold-Prelog
Cosy : COrrelation SpectroscopY
Cp : Cyclopentadiènyle
Ct: Centroïde
Cy : Cyclohexyle
DABCO : 1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DMAP : 4-Diméthylaminopyridine
DMF : *N*,*N*-Diméthylformamide
DMSO : Diméthylsulfoxyde
Dppe : 1,2-Bis(diphénylphosphino)éthane
Dpypp :1,3-Bis(di-2-pyridylphosphino)propane
ee : Excès énantiomérique
EiBr : 2-bromo-2-méthylpropanoate d'éthyle
en : Éthylène-1,2-diamine
Env. : Environ
FDA : Food and Drug Administration (USA)
Glc : Glucose
IC_{50} : Concentration d'un composé pour laquelle la prolifération des cellules cancéreuses est réduite de moitié
ICP-MS : Spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif (Inductively Coupled Plasma Mass Spectrometry)
Im : Imidazole
In : Indazole
LDA : Diisopropylamidure de lithium
HMBC : Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC : Heteronuclear Single Quantum Correlation
MMA : Méthacrylate de méthyle
M_n : Masse molaire moyenne en nombre
M_w : Masse molaire moyenne en masse
NaH : Hydrure de sodium
NHC : Carbène *N*-hétérocyclique (*N*-heterocyclic carbene)
p. ex. : Par exemple
PDI : Indice de polydispersité (PolyDispersity Index)
PDT : Thérapie PhotoDynamique (PhotoDynamic Therapy)
PS : Polystyrène

Phen :1,10-Phénantroline
Pta : 1,3,5-Triaza-7-phosphaadamantane
Prot. : Protéine
Rdt : Rendement
RMN : Résonnance Magnétique Nucléaire
RMS : Root Mean Square
TA : Température Ambiante
THF : Tétrahydrofurane
THT : Tétrahydrothiophène
TMSD : Triméthylsilyldiazométhane
TOF : Turnover Frequencies
TON : Turnover Number
TrxR : Thiorédoxine Réductase

Présentation Générale

Les travaux de thèse retranscrits dans ce manuscrit ont été réalisés au sein de l'équipe du Prof. Pierre Le Gendre à l'Institut de Chimie Moléculaire de l'Université de Bourgogne (ICMUB). Les axes de recherche du groupe sont orientés selon plusieurs thématiques qui ont pour point commun la conception de nouveaux complexes métalliques et l'étude de leurs propriétés. Historiquement, les travaux de l'équipe se focalisaient sur l'élaboration de composés pour des applications en catalyse. Mais ces dernières années, elle s'est diversifiée en appliquant son savoir-faire en chimie de coordination au profit du développement d'agents thérapeutiques à base de métaux.

C'est dans cet environnement de recherche transversal catalyse/thérapie que le projet de thèse s'est construit. L'objectif principal de ces travaux est le développement et l'étude de nouvelles familles de ligands pouvant apporter des propriétés innovantes aux métaux. La première idée sous-jacente est qu'en catalyse tout comme pour des applications dans le domaine de la santé, il faut trouver un compromis en terme de stabilité. En effet, un catalyseur trop instable présentera un TON extrêmement faible et un agent thérapeutique trop instable sera détruit avant d'atteindre sa cible. À l'inverse, un complexe trop stable sera inactif en catalyse. Quant à l'agent thérapeutique, une trop grande stabilité engendrera une inertie vis-à-vis de sa cible thérapeutique. Il faut donc dans les deux cas trouver un complexe avec un bon compromis au niveau stabilité/réactivité ou développer des systèmes activables. La deuxième idée consiste notamment à travailler sur des ligands comportant des propriétés électroniques innovantes. Ils pourraient permettre le développement de catalyseurs pour des réactions « résistantes » à la catalyse et la conception de complexes dirigés contre de nouvelles cibles thérapeutiques. C'est avec ces buts en ligne de mire que les différents projets développés au cours de ces travaux de thèse ont été conduits.

Récemment au laboratoire, de nouveaux ligands phosphine possédant un substituant « diène » ont été conçus. Ils ont été utilisés pour la coordination de différents métaux et peuvent former dans certains cas des espèces chélates. Dans la continuité de l'étude de ces systèmes, la première partie du manuscrit est consacrée à l'utilisation de ces ligands « phosphine-diène » et au développement d'analogues pour la coordination d'arène-ruthénium. L'intérêt de ces espèces réside dans le potentiel du diène à former, après décoordination de l'arène, une espèce chélate pour stabiliser le ruthénium. Ces complexes pourraient alors présenter des propriétés intéressantes pour une application en catalyse. Ce chapitre est donc constitué d'une introduction sur la chimie des complexes arène–ruthénium et de leur application en catalyse. Le rôle de l'arène sera également évoqué de même que la formation d'espèces chélates par le biais de phosphines possédant un arène pendant. La partie « résultats » traite de la synthèse des ligands « phosphine-diène » et de leurs

analogues ainsi que leur coordination pour la formation de complexes arène-ruthénium. L'étude de la décoordination d'arène sera également détaillée et finalement les premières applications de ces complexes en catalyse seront décrites.

La seconde partie du manuscrit est basée sur le développement d'une nouvelle famille de ligands « post-métallocène ». Il s'agit de ligands azoté/oxygéné NO multidentates qui auraient la capacité de coordiner de nombreux métaux. L'idée consiste à développer de nouveaux analogues de bases de Schiff NO en remplaçant le groupement imino par un amidino et former ainsi ce que nous proposons de nommer les « salicylamidines ». Ces ligands pourraient apporter de nouvelles propriétés aux métaux en termes de réactivité qui s'avèreraient intéressantes pour une application en catalyse. Mais ils pourraient aussi permettre la stabilisation de complexes oxophiles comme les métaux du groupe IV et former des espèces sensiblement résistantes à l'hydrolyse pour une éventuelle application en thérapie. L'introduction de ce chapitre est donc consacrée aux bases de Schiff, aux amidines et à leur chimie de coordination. La partie « résultats » traite des différentes voies de synthèse utilisées pour l'élaboration des ligands salicylamidines ainsi que l'étude de leur coordination. Il est aussi rapporté des résultats préliminaires de l'application de certains des complexes en polymérisation par ouverture de cycle (ROP) de lactide.

Le dernier chapitre du manuscrit est consacré à l'évaluation des propriétés anticancéreuses de certains des complexes métalliques développés pour la catalyse. De plus, au laboratoire, des études ont montré que des complexes phosphine-or possédaient une activité cytotoxique remarquable. Il paraissait donc intéressant de compléter l'étude par la synthèse des analogues d'or afin d'établir des relations structure/activité. Cette partie concerne donc la synthèse des complexes d'or et l'évaluation des propriétés anticancéreuses de ces complexes en plus de certains dérivés de ruthénium du premier chapitre. La seconde partie traite de l'utilisation de nouveaux ligands tétradentates développés au laboratoire qui s'apparentent aux structures décrites dans le 2ème chapitre - des aza-dipyrrométhènes - pour la coordination du titane et du zirconium. Ce type de ligand est connu pour ses propriétés de fluorescence quand il chélate un « BF_2 ». Il pourrait potentiellement permettre le suivi par imagerie de la localisation des complexes en milieu biologique. Les résultats rapportent la synthèse des complexes ainsi que l'étude préliminaire des propriétés photophysiques et anticancéreuses.

Remarques générales :

La numérotation des molécules synthétisées ainsi que celle des références est réalisée de manière indépendante par chapitre.

Les parties expérimentales sont également divisées par chapitre et le choix a été fait de les réaliser en anglais notamment pour faciliter la publication des travaux encore non-publiés.

Chapitre I :

Ligands Phosphine-diène pour la Coordination du Ruthénium, Synthèse & Catalyse

I.A Introduction

Wilkinson et Fischer ont reçu conjointement en 1973 le prix Nobel de chimie pour leur contribution dans les années 1950-60 à l'essor de la chimie organométallique. Leur découverte en 1952 de la structure du ferrocène, le premier composé « sandwich », apporta beaucoup au domaine.[1,2] Il s'agit d'un complexe possédant un atome central de fer positionné entre deux ligands cyclopentadiényles (Cp, η^5) (Figure I.1). Ce type de structure est également possible avec d'autres métaux, ils forment ensemble les métallocènes. On englobe plus largement dans cette famille les composés possédant une géométrie coudée, avec deux autres ligands en plus des deux Cp. Parmi la famille des composés « sandwich », on trouve également les bis(arène) avec un métal positionné entre deux ligands aryles (η^6) (Figure I.1).



Figure I.1 : Ferrocène, métallocène coudé, et bis(arène)

Parmi les dérivés des composés « sandwich », on retrouve notamment les complexes « demi-sandwich ». Comme le nom l'indique, ces composés ne possèdent plus qu'un seul ligand cyclique de type cyclopentadiényle, aryle, ou autre dérivé cyclique polydentate. Dans le cas particulier où le centre métallique possède trois ligands en plus du cycle polydentate, on parle aussi, par analogie, de composé « tabouret de piano » (Figure I.2).



Figure I.2 : Composés « demi-sandwich » et géométrie « tabouret de piano »

Un des premiers composés « demi-sandwich » à avoir vu le jour est le méthylcyclopentadiényle tricarbonyle de manganèse(I) (méthylcymantrène). Il a été développé dans les années 1950 et commercialisé par la suite comme additif pour l'essence (Figure I.3).[3] Le premier complexe synthétisé portant un unique arène est le benzène(tricarbonyl)chrome (Figure I.3), obtenu par Fischer en 1957.[4]

[1] Wilkinson, G.; Rosenblum, M.; Whiting, M. C.; Woodward, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 2125–2126.
[2] Fischer, E. O.; Pfab, W. *Z. Für Naturforschung B*. **1952**, *7*, 377–379.
[3] Davis., J. M. *Environ. Health Perspect.* **1998**, 191–201.
[4] Fischer, E. O.; Öfele, K. *Chem. Ber.* **1957**, *90*, 2532–2535.



Figure I.3 : Méthylcymantrène et benzène(tricarbonyl)chrome

Dès lors, nombre de composés arène-métal ont été développés. Dans le cadre de ce manuscrit, nous allons nous focaliser sur la classe particulière des complexes (η^6-arène)ruthénium.

I.A.1 Complexes (η^6-arène)ruthénium

I.A.1.a Dimères (η^6-arène)ruthénium $[RuCl_2(\eta^6\text{-arène})]_2$

En 1967, Winkhaus et Singer ont synthétisé le premier dimère (η^6-arène)ruthénium.[5] Ils ont utilisé le 1,3-cyclohexadiène qui peut subir une déshydrogénation en présence de chlorure de ruthénium(III) hydraté dans l'éthanol pour donner un composé insoluble (Schéma I.1). Ce composé a, dans un premier temps, été assimilé à un polymère d'unités (η^4-arène)ruthénium(II) pontées par des atomes de chlore (μ-Cl) : $[RuCl_2(\eta^4\text{-benzène})]_n$. Ce n'est que par la suite que le caractère dimèrique de ce composé, $[RuCl_2(\eta^6\text{-benzène})]_2$, a été établi grâce aux travaux de Zelonka et Baird, et de Bennett et Smith.[6,7,8] Il a notamment été démontré par des analyses en infrarouge lointain, où une bande de vibration d'élongation d'une liaison terminale de type Ru–Cl est observée (env. 290 cm^{-1}).

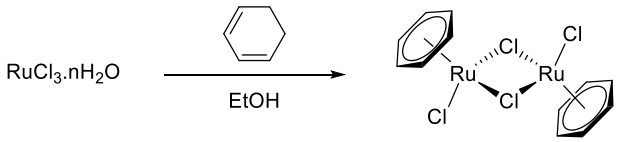


Schéma I.1 : Dimère dichloro(η^6-benzène)ruthénium

Cette méthode de synthèse de dimère (η^6-arène)ruthénium peut être appliquée à d'autres dérivés de type 1,3- ou 1,4-cyclohexadiène pour donner les complexes $[RuCl_2(\eta^6\text{-arène})]_2$ (arène = toluène, *p*-xylène, *p*-cymène, anisole, etc…).[6,9] La méthode est d'autant plus intéressante que les 1,4-cyclohexadiènes peuvent être obtenus par réduction de Birch à partir des arènes correspondants (Schéma I.2).[10]

[5] Winkhaus, G.; Singer, H. *J. Organomet. Chem.* **1967**, *7*, 487–491.
[6] Bennett, M. A.; Robertson, G. B.; Smith, A. K. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *43*, C41–C43.
[7] Zelonka, R. A.; Baird, M. C. *J. Organomet. Chem.* **1972**, *35*, C43–C46.
[8] Zelonka, R. A.; Baird, M. C. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3063–3072.
[9] Bennett, M. A.; Smith, A. K. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1974**, 2, 233–241.
[10] Wang, Z. *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents,* John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 2010; pp 387–397.

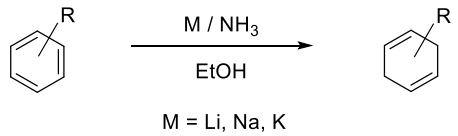


Schéma I.2 : Réduction de Birch d'arènes en 1,4-cyclohexadiènes

Cependant, certains cyclohexadiènes ne sont pas accessibles par réduction de Birch d'arènes, c'est par exemple le cas avec l'hexaméthylbenzène. Une autre méthode peut alors être employée : l'arène d'un dimère peut être substitué par un autre arène. Le « dimère *p*-cymène » (1-isopropyle-4-méthylbenzène) a été particulièrement employé comme précurseur. Il est chauffé à haute température (180°C) dans de l'arène pur (en excès) pour donner quantitativement le « dimère hexaméthylbenzène » (Schéma I.3).[11] À noter que le « dimère *p*-cymène » est un complexe de choix facilement accessible à partir de l'*α*-phellandrène (1-isopropyl-4-méthylcyclohexa-1,3-diène), une molécule d'origine naturelle commercialement disponible.

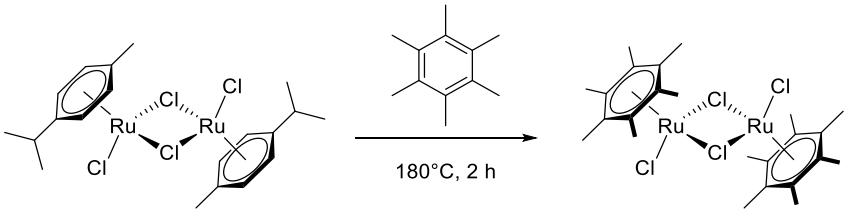


Schéma I.3 : Synthèse de $[RuCl_2(\eta^6\text{-}C_6Me_6)]_2$ par déplacement du p-cymène

Il est également possible de synthétiser les analogues iodés et bromés des dimères.[8,9] L'analogue iodé est obtenu en réalisant la réaction en présence d'un excès d'iodure de sodium. Pour le brome, il faut partir du précurseur tribromure de ruthénium(III), ou alors réaliser la synthèse dans l'eau en présence de bromure de sodium.

I.A.1.b Monomères $[RuCl_2(\eta^6\text{-arène})(L)]$ et $[RuCl(\eta^6\text{-arène})(L)(L/L')][X]$

Les dimères sont des intermédiaires clés pour l'obtention de complexes arène-ruthénium mononucléaires.[12] En effet, le traitement d'un dimère $[RuCl_2(\eta^6\text{-arène})]_2$ par un « ligand à deux électrons » (L) permet la rupture du pont μ-chlorido et la formation d'espèces mononucléaires de type $[RuCl_2(\eta^6\text{-arène})(L)]$ (Schéma I.4). De nombreux complexes peuvent être préparés de la sorte avec des ligands de type phosphine,[6,7,8,9] arsine,[8,9] pyridine,[9] ou monoxyde de carbone[13]. Ces composés adoptent la géométrie « tabouret de piano ». L'utilisation de certaines

[11] Bennett, M. A.; Huang, T.-N.; Matheson, T. W.; Smith, A. K.; Ittel, S.; Nickerson, W. In *Inorganic Syntheses;* Fackler, J. P., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 1982; Vol. 21; pp 74–78.
[12] Bozec, H. L.; Touchard, D.; Dixneuf, P. H. In *Advances in Organometallic Chemistry,* Elsevier, 1989; Vol. 29; pp 163–247.
[13] Werner, H.; Werner, R. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *174*, C67–C69.

phosphines ou d'arsines bidentates (L^L) permet l'obtention de complexes dinucléaires de type [(η^6-arène)Cl_2RuL^LRuCl_2(η^6-arène)] (p. ex., $Ph_2P(CH_2)_4PPh_2$).[8,14]

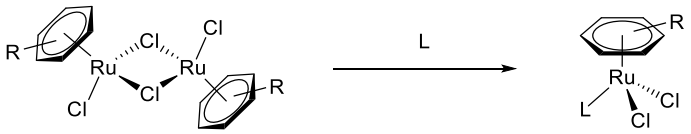


Schéma I.4 : Synthèse de complexes [$RuCl_2$(η^6-arène)(L)]

Comme avec les dimères, il est possible dans certains cas de déplacer l'arène d'un complexe [$RuCl_2$(η^6-arène)(L)] par un autre arène. Le déplacement de l'arène est effectué thermiquement ou photochimiquement (Schéma I.5). Parmi les complexes étudiés, le *p*-cymène semble être l'arène le plus facilement déplacé. Par exemple, l'arène du complexe [$RuCl_2$(η^6-*p*-cymène)(P^nBu_3)] est quantitativement déplacé thermiquement par le toluène (110°C, 4 h) et l'hexaméthylbenzène (100°C, 20 h).[9] À noter que dans la plupart des cas, l'échange est seulement partiel et une décomposition du complexe est observée.

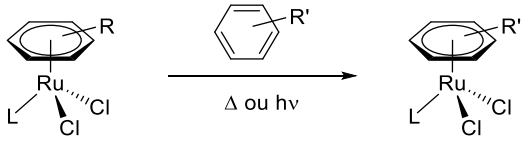


Schéma I.5 : Déplacement d'arène par chauffage ou irradiation

Il est aussi possible à partir de dimère [$RuCl_2$(η^6-arène)]$_2$ d'obtenir des espèces ruthénium(II) cationiques de type [RuCl(η^6-arène)$(L)_2$][X]. Ces complexes sont généralement synthétisés en utilisant lors de la réaction un abstracteur de chlorure avec un contre-ion non coordinant (p. ex., $LiBF_4$ ou NH_4PF_6) (Schéma I.6).[15,16] À noter que l'utilisation d'abstracteurs trop réactifs, comme des sels d'argents, peut former l'espèce dicationique correspondante [RuCl(η^6-arène)$(L)_3$][X]$_2$.[17] Cette méthode est également applicable à certains ligands bidentates (L^L) et conduit ainsi aux espèces chélates mononucléaires correspondantes [RuCl(η^6-arène)(L^L)][X] (p. ex., 2,2'-bipyridine, éthylènediamine).[18,19] Dans certains cas, l'utilisation d'un ligand bidentate sans abstracteur de chlorure peut également donner une espèce cationique chélate de type [RuCl(η^6-arène)(L^L)][Cl], avec le chlorure comme

[14] Faraone, F.; Loprete, G. A.; Tresoldi, G. *Inorganica Chim. Acta*. **1979**, *34*, L251–L253.
[15] Werner, H.; Werner, R. *Chem. Ber.* **1982**, *115*, 3766–3780.
[16] McCormick, F. B.; Cox, D. D.; Gleason, W. B. *Organometallics* **1993**, *12*, 610–612.
[17] Bennett, M. A.; Matheson, T. W.; Robertson, G. B.; Steffen, W. L.; Turney, T. W. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1979**, 1, 32–33.
[18] Solórzano, C.; Davis, M. A. *Inorganica Chim. Acta*. **1985**, *97*, 135–141.
[19] Kumar, P.; Singh, A. K.; Pandey, R.; Li, P.-Z.; Singh, S. K.; Xu, Q.; Pandey, D. S. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 2205–2212.

contre-ion. C'est le cas de certaines diphosphines[14] (p. ex., $Ph_2P(CH_2)_2PCH_2$) ou bipyridines[20].

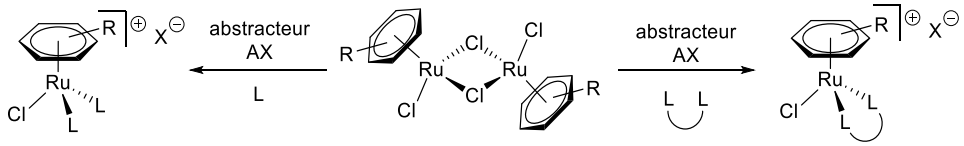


Schéma I.6 : Synthèse de complexes [$RuCl_2(\eta^6$-arène)$(L)_2$][X]

À partir de complexes mononucléaires [$RuCl_2(\eta^6$-arène)(L)], on peut aussi former des espèces possédant deux ligands L et L' différents, [$RuCl(\eta^6$-arène)(L)(L')][X].[13,15,21] De la même manière que précédemment avec les dimères, le complexe mononucléaire initial est traité avec un abstracteur de chlorure et mis en présence du ligand L' souhaité (Schéma I.7). Il faut noter que ces complexes sont chiraux, l'atome central de ruthénium possède quatre ligands différents.

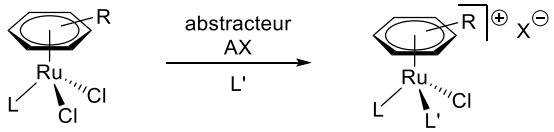


Schéma I.7 : Synthèse de complexes [$RuCl_2(\eta^6$-arène)(L)(L')][X]

Les propriétés des complexes arène-ruthénium ont été largement étudiées. Ils ont de nombreuses applications dans des domaines variés comme la catalyse, la chimie supramoléculaire, la chimie médicinale.[22,23] Nous proposons de rappeler ici certaines applications de ces complexes en catalyse.

I.A.2 Complexes (η^6-arène)ruthénium pour la catalyse de réactions radicalaires par transfert d'atomes

Le début de l'utilisation des complexes de ruthénium comme catalyseur se situe au milieu du XXème siècle, notamment pour l'hydrogénation d'oléfines.[24] À partir des années 1980, l'essor de la chimie organométallique et le développement d'espèces bien définies ont permis l'utilisation de complexes de ruthénium pour une large gamme de transformation. Ils sont maintenant employés pour de nombreuses applications, notamment en synthèse organique et en polymérisation.[25,26,27,28,29]

[20] Freedman, D. A.; Evju, J. K.; Pomije, M. K.; Mann, K. R. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5711–5715.
[21] Werner, H.; Werner, R. *Angew. Chem.* **1978**, *90*, 721–722.
[22] Bennett, M. A. *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *166*, 225–254.
[23] Therrien, B. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 493–519.
[24] Evans, D.; Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Wilkinson, G. *Nature*. **1965**, *208*, 1203–1204.
[25] Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S.-I. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599–2660.
[26] *Ruthenium Catalysts and Fine Chemistry.* Bruneau, C., Dixneuf, P. H., Eds.; Springer, Berlin, Heidelberg, 2004; Vol. 11.
[27] Trost, B. M.; Frederiksen, M. U.; Rudd, M. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6630–6666.
[28] Arockiam, P. B.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5879–5918.

Comme beaucoup de complexes de ruthénium, les dérivés arène-ruthénium peuvent catalyser de nombreuses transformations. Parmi elles, on pense notamment à l'hydrogénation par transfert et aux travaux de Noyori. De notre côté, nous nous sommes intéressés à trois types de réactions :

- La métathèse d'oléfines
- l'addition d'acide carboxylique sur des alcynes
- les réactions radicalaires par transfert d'atomes (ATRA et ATRP)

C'est sur cette dernière classe de réactions que nous allons plus particulièrement nous focaliser.

Les réactions radicalaires permettent d'accomplir certaines transformations qui ne sont pas possibles, ou difficiles autrement. De manière générale, ces réactions font intervenir des intermédiaires très réactifs délicats à contrôler : des radicaux libres. Ainsi la sélectivité est un problème récurrent. Les métaux de transitions peuvent cependant promouvoir ces processus de manière controlée.[30] Les complexes arène-ruthénium ont été particulièrement étudiés pour les réactions d'addition radicalaire par transfert d'atomes (ATRA) et de polymérisation radicalaire par transfert d'atomes (ATRP).

I.A.2.a L'addition radicalaire par transfert d'atomes (ATRA)

L'addition radicalaire par transfert d'atomes (ATRA, Atom Transfer Radical Addition) consiste en l'addition d'une liaison carbone-hétéroatome à une insaturation. Elle a été découverte dans les années 1930 par Kharasch,[31,32] c'est pourquoi on parle également d'addition de Kharasch. Cette réaction a été particulièrement appliquée à l'addition d'espèces polyhalogénées et notamment celle du tétrachlorométhane (CCl_4) à des oléfines (Schéma I.8).

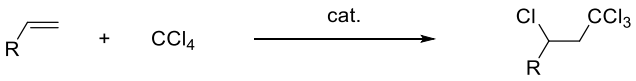


Schéma I.8 : ATRA de CCl_4 à une oléfine

Des complexes [$RuCl_2(\eta^6$-*p*-cymène)(NHC)] peuvent catalyser l'addition de CCl_4 au styrène (Schéma I.9).[33] Conditions réactionnelles : styrène/CCl_4/catalyseur 300:433:1 ; toluène, 60/90°C, 24 h. Le complexe présenté ci-dessous donne les meilleurs résultats avec une bonne conversion dès 60°C et une bonne sélectivité

[29] Ruthenium in Catalysis. Dixneuf, P. H., Bruneau, C., Eds.; In *Topics in Organometallic Chemistry;* Springer International Publishing: Cham, 2014; Vol. 48.
[30] Iqbal, J.; Bhatia, B.; Nayyar, N. K. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 519–564.
[31] Kharasch, M. S.; Engelmann, H.; Mayo, F. R. *J. Org. Chem.* **1937**, *02*, 288–302.
[32] Kharasch, M. S.; Jensen, E. V.; Urry, W. H. *Science*. **1945**, *102*, 128–128.
[33] Richel, A.; Delfosse, S.; Cremasco, C.; Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6011–6015.

pour le produit d'ATRA (conv : 95%, produit d'ATRA : 89%). La modification des substituants sur le groupement NHC influe grandement sur l'activité et la sélectivité. Par exemple, lorsque les chlores sont remplacés par des hydrogènes la conversion chute énormément (60°C, conv : 11%) et reste modeste même à 90°C avec la sélectivité grandement impactée (conv : 70%, produit d'ATRA : 48%). Le complexe « dichloro » catalyse également l'ATRA de CCl_4 à d'autres substrats comme le *n*-butyl acrylate (90°C, 24 h ; conv : 99%, produit d'ATRA : 80%) ou le 1-décène (90°C, 60 h ; conv : 100%, produit d'ATRA : 85%). Cependant, avec le méthacrylate de méthyle (MMA), il est peu actif (90°C, 24 h ; conv : <20%).

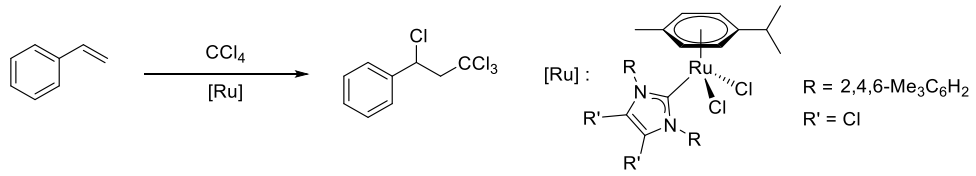


Schéma I.9 : ATRA de CCl_4 au styrène catalysée par [$RuCl_2(\eta^6$-p-cymène)(NHC)]

Des complexes de type [$RuCl_2(\eta^6$-*p*-cymène)(PAr_3)] peuvent catalyser l'ATRA de CCl_4 à différentes oléfines (Schéma I.10).[34] Conditions réactionnelles : oléfine/CCl_4/catalyseur 300:433:1 ; toluène, 60/85°C, 30 h. Les complexes sont faiblement à modestement actifs pour l'ATRA du styrène (60°C, conv : 25-66%) et ils présentent une bonne sélectivité pour le produit d'ATRA. Les complexes possédant les phosphines les moins basiques, avec des aryles substitués par des groupements électroattracteurs (X = F, Cl, CF_3), donnent les moins bons résultats (conv : 25-45%). La conversion des autres complexes (X = H, CH_3, OCH_3) est significativement plus élevée (conv : 62-66%). Cette différence d'activité est également marquée avec le MMA à 85°C (X = F, Cl, CF_3 ; conv : 39-50% / X = H, CH_3, OCH_3 ; conv : 87-99%). Dans tous les cas la sélectivité pour le produit d'ATRA est faible (p. ex., X = OCH_3 ; conv : 99% ; produit d'ATRA : 40%). Cette faible sélectivité est imputée à la formation d'oligomères. Les complexes sont relativement actifs pour l'ATRA du 1-décène à 85°C (conv : 45-89%) et ils présentent une bonne sélectivité pour le produit d'ATRA. La différence d'activité en fonction du substituant de l'aryle est relativement marquée (X = F, Cl, CF_3 ; conv : 45-64% / X = H, CH_3, OCH_3 ; conv : 67-89%). Ces résultats sont intéressants car le 1-décène est un substrat difficile pour l'ATRA car non-activé. Les complexes avec les phosphines basiques (X = H, CH_3, OCH_3) ont également été testés pour d'autres substrats non-activés à 85°C. Ils présentent une bonne activité pour le 1-octène (82-97%), mais ils sont moins actifs pour le 1-hexène ou le 1 dodécène (conv : respectivement 40-48% et 55-63%).

[34] Richel, A.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2077–2081.

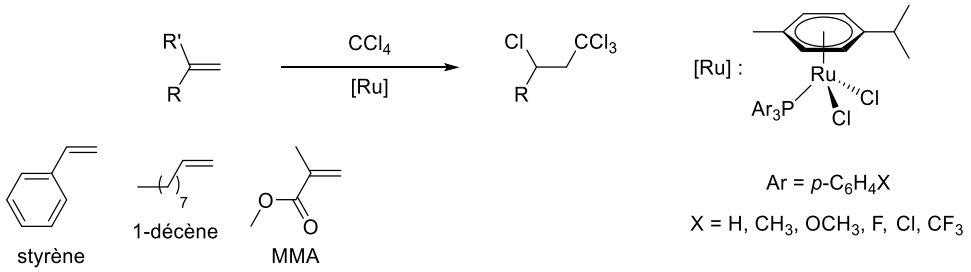


Schéma I.10 : ATRA de CCl_4 catalysée par $[RuCl_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(PR_3)]$

Il faut noter que le complexe $[RuCl_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(PCy_3)]$, avec la phosphine PCy_3 basique et stériquement encombrée, est inactif pour l'ATRA de CCl_4 au styrène, au 1-octène ou au MMA.[35]

Des conditions de synthèse assistée par micro-ondes (MW) ont été développées par Demonceau pour l'ATRA de CCl_4 aux oléfines avec les complexes $[RuCl_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(PAr_3)]$ précédents (Schéma I.10).[36] L'appareil micro-ondes utilisé est de type monomode, il permet un chauffage rapide et homogène ainsi que le travail en surpression.[37] Conditions réactionnelles : oléfine/CCl_4/catalyseur 300:433:1 ; toluène, MW, 135°C, 30 min/160°C, 10 min. Pour l'ATRA de CCl_4 au 1-décène avec le complexe $[RuCl_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(PPh_3)]$, les conditions classiques (85°C, 30 h) donnent une conversion modeste (conv : 67%). En conditions MW, la conversion du substrat est beaucoup plus rapide (160°C ; conv : 10/20/30 min, 92/95/99%). De plus, la réaction en conditions MW est également plus efficiente qu'en tube scellé chauffé par un bain d'huile (160°C ; conv : 10/20/30 min 37/70/85%).

Séverin a développé le complexe $[RuCl(\eta^6\text{-}1,3,5\text{-}^iPr_3C_6H_3)(PCy_3)]$ possédant un mésitylène plus encombrant stériquement que le classique *p*-cymène (Figure I.4).[38] Ce complexe est généré *in situ* lors des réactions d'ATRA par mélange de $[RuCl_2(\eta^6\text{-}1,3,5\text{-}^iPr_3C_6H_3)]_2$ et de PCy_3. De manière analogue à $[RuCl_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(PCy_3)]$, le complexe est inactif pour l'ATRA de CCl_4 au styrène. Cependant, il est actif pour l'ATRA de $CHCl_3$ à différentes oléfines. Conditions réactionnelles : oléfine/$CHCl_3$/dimère/PCy_3 100:150:1:2 ; toluène, 40°C, 48 h. Dans ces conditions, le complexe présente une bonne activité et une bonne sélectivité pour le produit d'ATRA du styrène (conv : 95%, produit d'ATRA : 91%). Il convertit également le MMA mais donne très peu du produit d'ATRA (conv : 92%, produit d'ATRA : 15%). L'étude RMN du mélange $[RuCl_2(\eta^6\text{-}1,3,5\text{-}^iPr_3C_6H_3)]_2$ et de PCy_3 a montré qu'il y avait, dans les conditions réactionnelles (toluène, 40°C), une lente

[35] Simal, F.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5689–5693.
[36] Borguet, Y.; Richel, A.; Delfosse, S.; Leclerc, A.; Delaude, L.; Demonceau, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6334–6338.
[37] Kappe, C. O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6250–6284.
[38] Quebatte, L.; Haas, M.; Solari, E.; Scopelliti, R.; Nguyen, Q. T.; Severin, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1084–1088.

évolution du complexe lié à un départ de l'arène. Le refroidissement à TA provoque la précipitation d'un nouveau composé qui a pu être isolé et analysé par diffraction aux rayons X. Il s'agit d'un complexe tétranucléaire avec deux fragments bimétalliques [(η^6-1,3,5-^{i}Pr$_3$C$_6$H$_3$)Ru(μ-Cl)$_3$RuCl(PCy$_3$)] séparés par un pont diazote (Figure I.4). Ce complexe présente pour l'ATRA de $CHCl_3$ des activités analogues au complexe [$RuCl_2$(η^6-1,3,5-^{i}Pr$_3$C$_6$H$_3$)(PCy$_3$)] mais il est également actif pour l'ATRA de CCl_4.

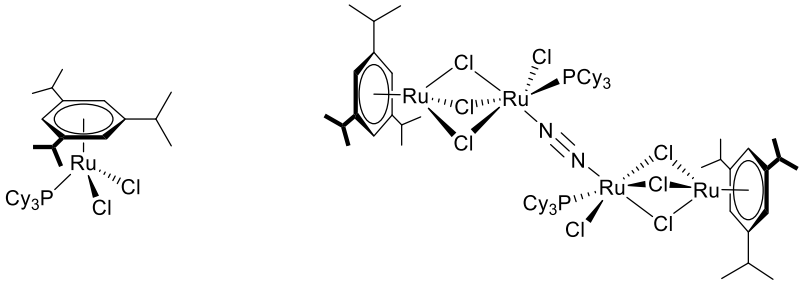


Figure I.4 : [RuCl$_2$(η^6-1,3,5-^{i}Pr$_3$C$_6$H$_3$)(PCy$_3$)] et dérivé tétranucléaire pour l'ATRA

Par la suite, Severin a également développé la synthèse d'un complexe dinucléaire [(η^6-*p*-cymène)Ru(μ-Cl)$_3$RuCl(PCy$_3$)(C_2H_4)] (Schéma I.11).[39] Ce composé est obtenu à partir de [$RuCl_2$(η^6-*p*-cymène)]$_2$ par départ d'arène en présence d'1 éq. de PCy$_3$ sous atmosphère d'éthylène (C_2H_4). Il est actif pour l'ATRA de CCl_4 et de $CHCl_3$ à différentes oléfines. Conditions réactionnelles : oléfine/CCl_4/catalyseur 300:450:1 ; toluène, 0/24°C ; ou oléfine/$CHCl_3$/catalyseur 100:150:1 ; toluène, 40°C, 48 h. L'ATRA de CCl_4 au styrène est très rapide et sélective (24°C, 2 h ; conv : 98%, produit d'ATRA : 98%) et peut même être effectuée à basse température (0°C, 10 h ; conv : 99%, produit d'ATRA : 99%). Le complexe est également actif pour l'ATRA de CCl_4 au MMA et présente une sélectivité remarquable (24°C, 5 h ; conv : 78%, produit d'ATRA : 62%). De plus, la sélectivité peut être améliorée à basse température (0°C, 12 h ; conv : 99%, produit d'ATRA : 86%). Pour l'ATRA de $CHCl_3$ au styrène il présente une bonne activité et sélectivité (conv : 94%, produit d'ATRA : 94%). Cependant avec le MMA, la sélectivité est moindre (conv : 92%, produit d'ATRA : 25%).

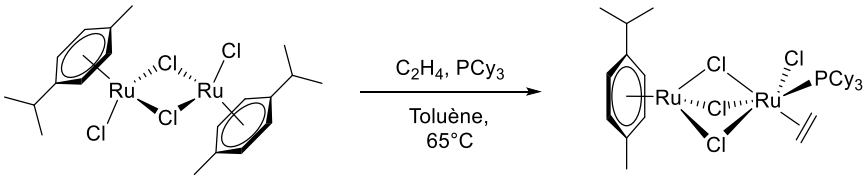


Schéma I.11 : Synthèse du complexe dinucléaire [(η^6-p-cymène)Ru(μ-Cl)$_3$RuCl(PCy$_3$)(C_2H_4)]

[39] Quebatte, L.; Solari, E.; Scopelliti, R.; Severin, K. *Organometallics* **2005**, *24*, 1404–1406.

I.A.2.b La polymérisation radicalaire par transfert d'atomes

La polymérisation radicalaire par transfert d'atomes (ATRP, Atom Transfer Radical Polymerization) est une extension de l'ATRA.[40] Il s'agit d'une réaction de polymérisation d'oléfines (Schéma I.12). Les conditions réactionnelles diffèrent de l'ATRA par la quantité limitée d'initiateur utilisée. De nombreux métaux de transition peuvent catalyser l'ATRP de manière contrôlée, c'est le cas de certains complexes de ruthénium.[40,41] Il faut noter que les complexes actifs en ATRA ne sont pas forcément de bons catalyseurs pour l'ATRP et *vice versa*.

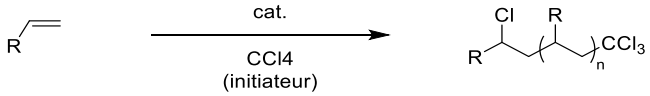


Schéma I.12 : ATRP initiée par CCl_4

L'activité de complexes [$RuCl_2(\eta^6$-*p*-cymène)(PR_3)] a été évaluée pour l'ATRP du MMA en polyméthacrylate de méthyle (PMMA) (Schéma I.13).[42] Conditions réactionnelles : oléfine/initiateur (2-bromo-2-méthylpropanoate d'éthyle)/catalyseur 800:2:1 ; 85°C, 16 h. Ce sont les complexes possédant une phosphine à la fois basique et encombrée (p. ex., PCy_3, P^iPr_3, $PPhCy_2$) qui permettent une bonne activité et un bon contrôle de la polymérisation. L'activité des complexes semble également reliée à la labilité de l'arène. Plus l'arène est labile (phosphine avec un encombrement stérique important) et meilleure est l'activité. Cela suggère un mécanisme *via* décoordination de l'arène. Le complexe PCy_3 convertit quantitativement le MMA en PMMA et le polymère obtenu possède un étroit PDI (1,12). Avec le même complexe, le méthacrylate de *tert*-butyle et le méthacrylate d'isobornyle sont également polymérisés de manière contrôlée (PDI : 1,2 pour les deux) avec un bon rendement (respectivement 80 et 70%). Avec l'acrylate de *n*-butyle, le rendement est bon (80%) mais le polymère obtenu possède un large PDI (1,9).

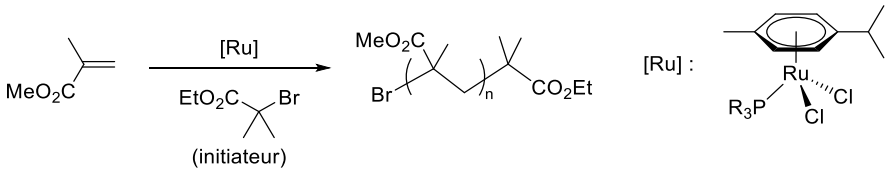


Schéma I.13 : ATRP du MMA en PMMA catalysée par [$RuCl_2(\eta^6$-p-*cymène*)(PR_3)]

Des complexes [$RuCl_2(\eta^6$-*p*-cymène)(NHC)] peuvent catalyser l'ATRP de MMA ou de styrène (Figure I.5).[43] Conditions réactionnelles : oléfine/2-bromo-2-

[40] Matyjaszewski, K.; Xia, J. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 2921–2990.
[41] Kamigaito, M.; Ando, T.; Sawamoto, M. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3689–3746.
[42] Simal, F.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 538–540.
[43] Delaude, L.; Delfosse, S.; Richel, A.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Chem. Commun.* **2003**, *13*, 1526–1527.

méthylpropanoate d'éthyle/catalyseur 800:2:1 ; 85°C, 16 h. Les substituants sur le groupement NHC influencent grandement l'activité du complexe. Ainsi les meilleurs résultats pour l'ATRP du MMA sont obtenus lorsque R = mésityle et R' = H. Dans ce cas le rendement est modeste (conv : 49%), mais la polymérisation est contrôlée (PDI : 1,35). Les meilleurs résultats pour l'ATRP du styrène sont obtenus lorsque R = Cy et R' = H. Dans ce cas, le rendement en PS est bon (86%) et la polymérisation est contrôlée (PDI : 1,25).

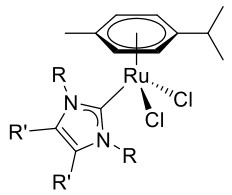


Figure I.5 : Complexes [$RuCl_2(\eta^6$-p-cymène)(NHC)] pour l'ATRP de MMA et de styrène

Le complexe [$RuCl_2(\eta^6$-1,3,5-$^i Pr_3C_6H_3)(PCy_3)$], actif pour l'ATRA (Figure I.4), est également actif pour l'ATRP du MMA.[38] Conditions réactionnelles : oléfine/2-bromo-2-méthylpropanoate d'éthyle/dimère/PCy_3 1600:4:2:1 ; 50°C, 24 h. Le PMMA est obtenu dans ces conditions avec un bon rendement (90%) et la polymérisation est contrôlée (PDI : 1,19).

Severin a développé la synthèse du complexe dinucléaire [$(\eta^6$-1,3,5-$^i Pr_3C_6H_3)Ru(\mu$-$Cl)_3RuCl(PCy_3)(C_2H_4)$] (Figure I.6).[44] Il est synthétisé à la manière de l'analogue *p*-cymène utilisé en ATRA (Schéma I.11). Il a été utilisé pour l'ATRP du MMA. Conditions réactionnelles : oléfine/2-bromo-2-méthylpropanoate d'éthyle/catalyseur 800:2:1 ; 35°C, 96 h. Dans ces conditions la polymérisation est contrôlée (PDI ~ 1,1), sauf lorsque les temps de réaction sont prolongés (nécessaire pour une conversion totale du MMA), où des chaînes polymériques de masse moléculaire importante sont formées. Le complexe catalyse également l'ATRP d'autres monomères, comme le méthacrylate d'éthyle ou le méthacrylate de *tert*-butyle pour lesquels la polymérisation est contrôlée même avec des temps de réaction prolongés (PDI : respectivement 1,15 et 1,14). Le complexe est cependant inactif pour l'ATRP d'acrylates.

Des analogues *p*-cymène avec un ligand NHC à la place de PCy_3 [$(\eta^6$-*p*-cymène)$Ru(\mu$-$Cl)_3RuCl(NHC)(C_2H_4)$] ont été synthétisés par Delaude et Demonceau de manière analogue au complexe précédent (Figure I.6).[45] Ces composés sont actifs pour l'ATRP du MMA. Conditions réactionnelles : oléfine/ 2-bromo-2-méthylpropanonate d'éthyle/catalyseur 800:2:1 ; 85°C, 16 h. Le complexe avec le ligand NHC substitué par deux hydrogènes présente la meilleure activité

[44] Haas, M.; Solari, E.; Nguyen, Q. T.; Gautier, S.; Scopelliti, R.; Severin, K. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 439–442.
[45] Sauvage, X.; Borguet, Y.; Noels, A. F.; Delaude, L.; Demonceau, A. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 255–265.

avec un rendement de PMMA élevé (81%) et une polymérisation contrôlée (PDI : 1,25). L'influence des substituants du NHC est importante sur l'activité, l'analogue chloré donne un rendement nettement plus faible (47%).

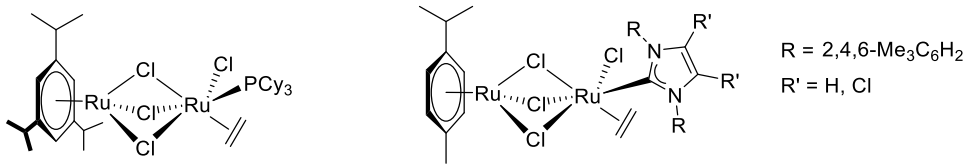


Figure I.6 : Complexes [(η^6-arène)Ru(μ-Cl)$_3$Ru(PCy$_3$/NHC)(C$_2$H$_4$)] pour l'ATRP

I.A.2.c Conclusion pour [RuCl$_2$(η^6-arène)(L)] en ATRA et ATRP

Ainsi, les espèces [RuCl$_2$(η^6-arène)(L)] et certains de leurs dérivés polynucléaires présentent des résultats intéressants pour l'ATRA et l'ATRP. Il est cependant assez difficile de convenir des caractéristiques des complexes nécessaires à une activité optimale. Néanmoins, on peut noter qu'à la fois la nature du ligand « L » et celle de l'arène exercent une influence significative sur l'activité des catalyseurs.

I.A.3 Complexes (η^6-arène)ruthénium : Rôle de l'arène

Pour certains processus catalytiques, il est admis que l'arène n'est que spectateur. C'est par exemple le cas lors de l'hydrogénation par transfert avec les complexes de Noyori qui utilisent des conditions réactionnelles particulièrement douces (TA) (Figure I.7).[46] L'arène permet de fixer la géométrie du métal, il occupe trois positions adjacentes donnant au complexe théoriquement octaédrique une configuration pseudo-tétraédrique. Cette géométrie est particulièrement utile pour la catalyse asymétrique.

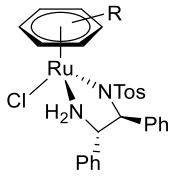


Figure I.7 : Catalyseurs de Noyori pour l'hydrogénation par transfert asymétrique

Cependant pour d'autres processus catalytiques, son rôle n'est pas clairement établi et fait toujours débat. En effet, on a rappelé que l'arène pouvait se décoordiner du métal lorsqu'il est soumis à certaines conditions réactionnelles. C'est le cas par exemple lorsqu'il est substitué thermiquement ou photochimiquement par un autre arène (Schéma I.5).[9] Ainsi, lorsque des conditions réactionnelles de catalyse impliquent un chauffage assez important, on ne peut omettre cette capacité qu'a l'arène à se décoordiner du métal. C'est le cas pour l'exemple de l'ATRP effectuée à 85°C où la labilité de l'arène semble reliée à l'activité du complexe (Schéma I.13).[42] De plus lorsque les conditions expérimentales impliquent une exposition à la lumière,

[46] Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97–102.

même « normale » (luminosité ambiante), cela peut avoir un impact significatif sur la réaction. On peut notamment citer l'influence considérable de la lumière dans un exemple de polymérisation par ouverture de cycle par métathèse (ROMP) du cyclooctène, où la conversion est très faible dans le noir (conv : 22%) par rapport à la luminosité ambiante (conv : 93%).[47] On peut également citer un cas où l'activation UV a un impact important sur la vitesse de réaction pour la métathèse de fermeture de cycle (RCM) de diènes.[48]

I.A.3.a Travaux théoriques de Muetterties sur les échanges d'arènes

Les travaux expérimentaux et théoriques de Muetterties sur les composés arène-métal, notamment les espèces (η^4-arène)métal et sur l'échange d'arène sont d'une importance cruciale pour comprendre ces phénomènes.[49] Par exemple, le complexe bis(hexaméthylbenzène)ruthénium(0) a la particularité d'avoir un de ses arènes plan classiquement η^6-coordiné tandis que l'autre arène n'est pas plan mais plié, il est η^4-coordiné (Figure I.8). Il faut noter que la molécule n'est pas forcément figée ; en RMN à 50°C, les méthyles ne donnent plus qu'un seul signal et sont donc équivalents. Le processus proposé pour expliquer cet équilibre dynamique (η^6-arène)Ru(η^4-arène) ⇔ (η^4-arène)Ru(η^6-arène) est le passage par un état Ru(η^4-arène)$_2$.

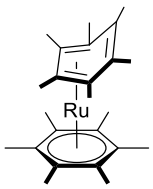


Figure I.8 : bis(hexaméthylbenzène)ruthénium(0)

La substitution d'arène d'un complexe saturé (η^6-arène)ML_3 à 18 électrons par un arène libre est un phénomène très complexe. À notre connaissance, il n'y a pas d'exemple dans la littérature qui fait état d'intermédiaires réactionnels isolés. Néanmoins, Muetterties suggère plusieurs voies pour expliquer cette substitution d'arène.[50]

(i) Via un processus dissociatif

Dans ce cas (Schéma I.14), l'arène est décoordiné du métal pour donner l'arène libre et l'espèce insaturée ML_3 (1). La décoordination peut s'effectuer en une ou en plusieurs étapes discrètes (2). Il y a alors coordination du second arène au métal (3). Il faut noter que ce processus implique l'hypothèse d'une espèce insaturée ML_3 à 12

[47] Delaude, L.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Chem. Commun.* **2001**, 11, 986–987.
[48] Picquet, M.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Chem. Commun.* **1998**, 20, 2249–2250.
[49] Muetterties, E. L.; Bleeke, J. R.; Wucherer, E. J.; Albright, T. *Chem. Rev.* **1982**, *82*, 499–525.
[50] Muetterties, E. L.; Bleeke, J. R.; Sievert, A. C. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *178*, 197–216.

électrons qui a très peu de chances d'exister en réalité compte tenu de sa faible stabilité. Ce processus dissociatif est aussi envisageable avec les ligands L.

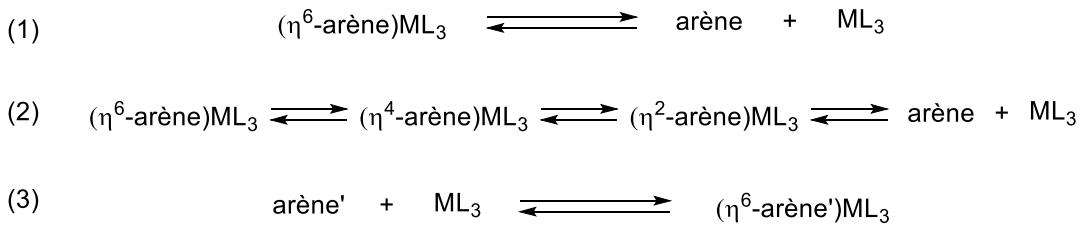


Schéma I.14 : Échange d'arène via un processus dissociatif

(ii) Via un processus associatif

Dans ce cas (Schéma I.15), tandis que l'arène est partiellement décoordiné, l'espèce insaturée correspondante est stabilisée par la coordination du second arène (4). La première étape d'un tel processus pourrait impliquer un état de transition à 20 électrons (5).

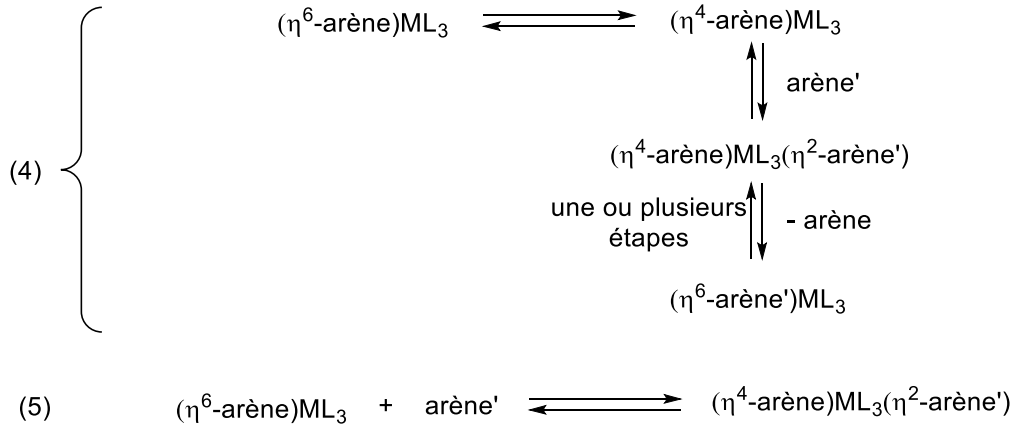


Schéma I.15 : Échange d'arène via un processus associatif

(iii) Via un processus intermoléculaire

Dans ce cas (Schéma I.16), tandis que l'arène est partiellement décoordiné, l'espèce insaturée correspondante est stabilisée, non plus par le second arène, mais par un autre complexe pour former une espèce bimétallique (6). Ce processus requiert des ligands L ayant la capacité de ponter deux métaux. Cette stabilisation peut aussi être effectuée par le solvant si la réaction est réalisée en milieu coordinant.

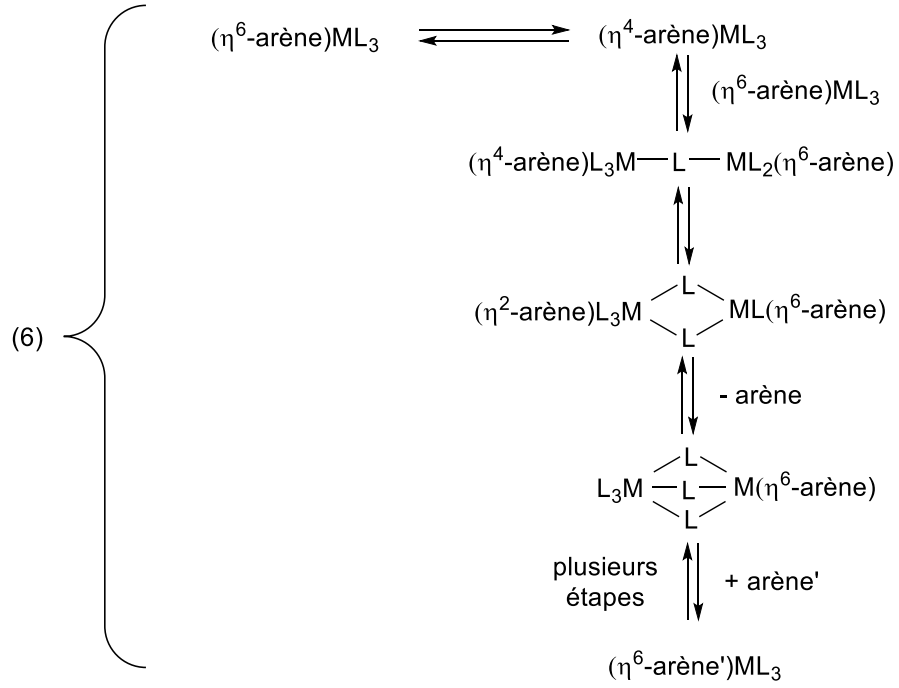


Schéma I.16 : Échange d'arène via un processus intermoléculaire

Bien que ce processus d'échange d'arène ne soit pas encore totalement compris, il a été largement employé pour la synthèse de nouveaux complexes organométalliques. Ce phénomène a notamment été utilisé pour l'élaboration de complexes organométalliques possédant un arène-chélate.

I.A.4 Complexes arène-chélate ruthénium

Les complexes arène-chélate ont leur arène qui est ancré à un des autres ligands du complexe (Figure I.9).[23] Le but principal est d'apporter de la robustesse à l'édifice *via* l'effet chélate. Ainsi, on peut s'attendre à ce que le complexe résiste à des conditions réactionnelles plus dures que les complexes arène ruthénium non-chélates. De plus, on peut envisager qu'un tel chélate puisse favoriser la décoordination partielle et non totale de l'arène pour promouvoir des réactions catalytiques contrôlées avec une bonne activité. Le ligand « L-arène » aurait alors un caractère hémilabile intéressant.

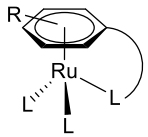


Figure I.9 : Complexe arène-chélate ruthénium

I.A.4.a Synthèse de complexes arène-chélate ruthénium

Plusieurs méthodes ont été employées pour la synthèse de tels édifices :

(i) Déprotonation d'un proton d'un méthyle de l'arène

Cette méthode a été développée par Bennett.[51,52] L'acidité d'un proton méthylique d'un arène est exacerbée par la coordination au ruthénium. En présence de base, l'anion correspondant peut s'additionner de manière intramoléculaire sur un thioéther vinylique pour donner l'espèce chélate correspondante (Schéma I.17). Cette méthode a été utilisée pour la synthèse d'autres analogues souffrés,[53] et aussi à partir d'une phosphine vinylique[54].

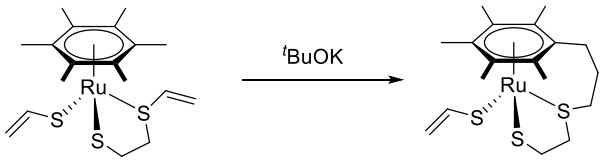


Schéma I.17 : Complexe arène-chélate via déprotonation d'un méthyle de l'arène

(ii) Réaction d'un ligand « L-arène » avec le précurseur [$RuCl_2(PPh_3)_3$]

La réaction du 2,6-diphénylthiophénol avec le précurseur [$RuCl_2(PPh_3)_3$] dans le méthanol à reflux donne directement le complexe chélate correspondant (Schéma I.18).[55] Cette méthode a également été employée pour la synthèse d'un complexe de ruthénium avec un ligand cyclopentadiényle relié à une phosphine.[56]

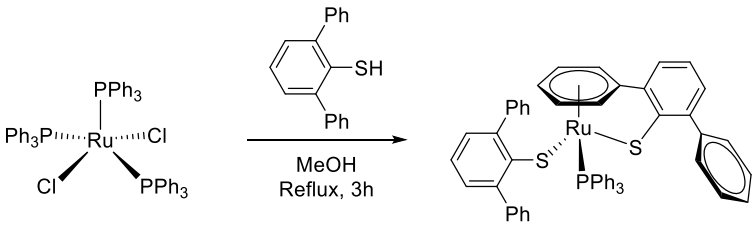


Schéma I.18 : Complexe arène-chélate via la réaction d'un ligand « L-arène » avec $RuCl_2(PPh_3)_3$

(iii) Échange d'arène intramoléculaire

Il a été observé depuis longtemps que l'arène d'un complexe pouvait être substitué thermiquement ou photochimiquement par un autre arène (cf. Schéma I.5).[9] Cette méthode peut également être utilisée pour remplacer l'arène d'un complexe de manière intramoléculaire. L'arène est substitué par un arène « pendant » ancré à un des autres ligands du complexe (Schéma I.19). La formation du composé est favorisée par l'effet chélate stabilisant.

---

[51] Bennett, M. A.; Goh, L. Y.; Willis, A. C. *J Chem. Soc. Chem. Commun*. **1992**, *17*, 1180–1182.
[52] Bennett, M. A.; Goh, L. Y.; Willis, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4984–4992.
[53] Shin, R. Y. C.; Tan, G. K.; Koh, L. L.; Goh, L. Y. *Organometallics* **2004**, *23*, 6293–6298.
[54] Nelson, J. H.; Ghebreyessus, K. Y.; Cook, V. C.; Edwards, A. J.; Wielandt, W.; Wild, S. B.; Willis, A. C. *Organometallics* **2002**, *21*, 1727–1733.
[55] Marconi, G.; Baier, H.; Heinemann, F. W.; Pinto, P.; Pritzkow, H.; Zenneck, U. *Inorganica Chim. Acta*. **2003**, *352*, 188–200.
[56] Slawin, A. M. Z.; Williams, D. J.; Crosby, J.; Ramsden, J. A.; White, C. *J. Chem. Soc. Dalton Trans*. **1988**, *9*, 2491–2494.

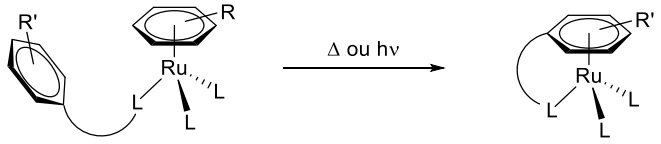


Schéma I.19 : Complexe arène-chélate ruthénium via un échange d'arène intramoléculaire

Cette méthode a notamment été employée avec des ligands phosphine portant un arène « pendant ». Le complexe « arène-pendant » est classiquement synthétisé et isolé à partir du dimère $[RuCl_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})]_2$. Puis, celui-ci est mis dans les conditions réactionnelles de départ d'arène thermiques pour former l'espèce arène-chélate correspondante (Schéma I.20).[57,58,59] Cette réaction est particulièrement adaptée à des « phosphine-arène » pour lesquelles l'arène est séparé du phosphore par un éthylène ou un propylène.

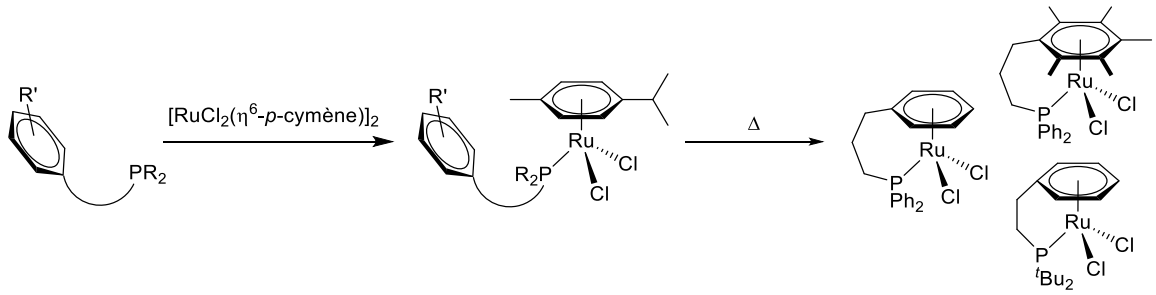


Schéma I.20 : Complexes phosphine-arène-chélate

Cependant, dans certains cas, les conditions de départ d'arène ne permettent pas d'obtenir l'espèce arène-chélate souhaitée. De plus, ces conditions peuvent entrainer la dégradation du composé. Pour y remédier, un arène appauvri en électrons comme le benzoate d'éthyle peut être employé à la place du *p*-cymène. Plusieurs exemples ont été décrits dans la littérature. C'est le cas de Ward dont le complexe *p*-cymène initialement synthétisé donne très peu de produit chélate souhaité (Schéma I.21).[60] Par contre, l'analogue benzoate d'éthyle donne quantitativement l'espèce chélate par chauffage dans le dichlorométhane (tube scellé). Grabulosa a également montré la possibilité de déplacer photochimiquement le benzoate de méthyle.[61]

[57] Smith, P. D.; Wright, A. H. *J. Organomet. Chem.* **1998**, *559*, 141–147.
[58] Bennett, M. A.; Edwards, A. J.; Harper, J. R.; Khimyak, T.; Willis, A. C. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *629*, 7–18.
[59] Jung, S.; Ilg, K.; Brandt, C. D.; Wolf, J.; Werner, H. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **2002**, *3*, 318–327.
[60] Therrien, B.; Ward, T. R.; Pilkington, M.; Hoffmann, C.; Gilardoni, F.; Weber, J. *Organometallics* **1998**, *17*, 330–337.
[61] Navarro, M.; Vidal, D.; Clavero, P.; Grabulosa, A.; Muller, G. *Organometallics* **2015**, *34*, 973–994.

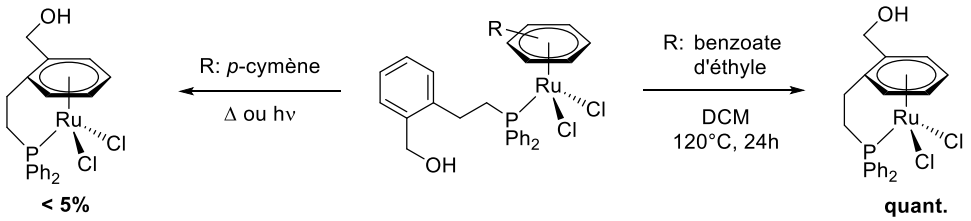


Schéma I.21 : Échange d'arène p-cymène/benzoate d'éthyle

I.A.4.b Complexes phosphine-arène-chélate ruthénium en catalyse

L'activité de différents systèmes arène-chélate a été évaluée en catalyse.[23]

Hydrogénation par transfert asymétrique

L'hydrogénation par transfert est un cas particulier d'hydrogénation où la source d'hydrogène n'est pas le dihydrogène gazeux H_2 mais un « donneur d'hydrogène » (DH_2) qui est parallèlement déshydrogéné lors de la réaction (Schéma I.22).[62] Cette réaction peut être effectuée de manière asymétrique par des complexes de ruthénium, comme ceux de Noyori (Figure I.7).[46]

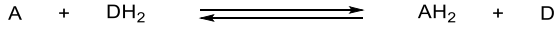


Schéma I.22 : Hydrogénation par transfert

Des complexes arène-chélate, avec des phosphines P-stéréogéniques possédant un substituant biphényle chélatant le ruthénium, ont été élaborés et testés en hydrogénation par transfert (Figure I.10).[61] Conditions réactionnelles : acétophénone/^{t}BuOK/catalyseur 200:5:1 ; isopropanol, 85°C 3h. Ces complexes catalysent l'hydrogénation de l'acétophénone avec des rendements modestes à très bons (29-99%). Cependant, ils sont faiblement stéréosélectifs (ee<50%).

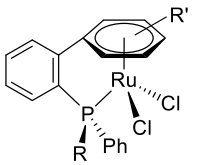


Figure I.10 : Complexe phosphine*-arène-chélate pour l'hydrogénation par transfert

Des analogues arènes-chélate des catalyseurs de Noyori pour l'hydrogénation asymétrique par transfert ont été développés (Figure I.11).[63,64] Certains de ces dérivés peuvent être isolés et/ou ils sont générés *in situ* à partir du dimère correspondant en présence d'une base. Conditions réactionnelles : cétone/KOH/catalyseur 200:10:1 ; triéthylamine/acide formique, 28°C. Ces

[62] Wang, D.; Astruc, D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6621–6686.
[63] Hannedouche, J.; Clarkson, G. J.; Wills, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 986–987.
[64] Hayes, A. M.; Morris, D. J.; Clarkson, G. J.; Wills, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7318–7319.

complexes donnent de bons rendements pour la réduction des cétones testées (rdt : 92-100%) et de très bonnes stéréosélectivités (ee : 77-96%).



Figure I.11 : Complexes arène-chélate de type Noyori pour l'hydrogénation par transfert

Métathèse d'oléfines

La métathèse d'oléfines consiste à recombiner des groupements alkylidènes (R_2C:) d'oléfines pour donner de nouveaux composés (Schéma I.23). Il s'agit d'un processus de formation de liaison carbone-carbone régi par un équilibre thermodynamique.

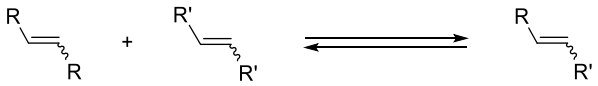


Schéma I.23 : Représentation simplifiée de la métathèse d'oléfines

Un complexe allénylidène phosphine-arène chélate cationique a été étudié pour la métathèse de fermeture de cycle (RCM) de diènes (Figure I.12).[65] Conditions réactionnelles : diène/catalyseur 20:1 ; 80°C. Le complexe est actif pour la RCM de différents diènes et nécessite un temps plus ou moins long en fonction du substrat. Il présente cependant une activité similaire au dérivé non-chélate avec les conditions réactionnelles utilisées. Un complexe avec une phosphine-arène chélate ($Cy_2PCH_2CH_2Ar$) (Figure I.12) a été utilisé pour la ROMP du norbornène.[66] Conditions réactionnelles : diène/abstracteur de chlore/TMSD/catalyseur 190:3:4:1 ; DCM, TA. Dans ce rapport, ils étudient l'impact de la voie d'activation du complexe sur la polymérisation. L'activation consiste à utiliser un abstracteur de chlore (sel d'argent) pour donner l'espèce cationique correspondante puis d'ajouter un initiateur de carbène (TMSD) pour former l'espèce active. Ils ont notamment montré que le contre-ion a une influence sur l'activité du complexe, moins il est coordinant et plus la réaction est rapide.

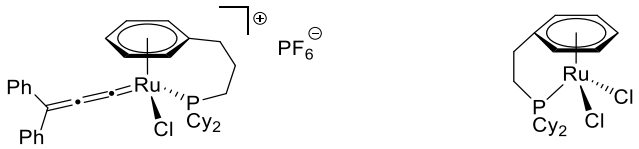


Figure I.12 : complexes arène-chélate pour la métathèse

[65] Fürstner, A.; Liebl, M.; Lehmann, C. W.; Picquet, M.; Kunz, R.; Bruneau, C.; Touchard, D.; Dixneuf, P. H. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 1847–1857.
[66] Abele, A.; Wursche, R.; Klinga, M.; Rieger, B. *J. Mol. Catal. Chem.* **2000**, *160*, 23–33.

Addition d'acide carboxylique sur des alcynes

Le principe de l'addition d'acide carboxyliques sur des alcynes (aussi nommée hydrooxycarbonylation) est basé sur l'activation d'un alcyne par la coordination à un métal suivi de l'addition d'un acide carboxylique pour donner un ester d'énol.[67] Cette réaction a été particulièrement étudiée avec des alcynes terminaux. Dans ce cas, trois produits peuvent être obtenus en fonction de la sélectivité de la réaction (Schéma I.24). Le produit d'addition Markovnikov (**M**), et les produits d'addition Anti-Markovnikov, l'isomère *E* (**aM*E***) ou *Z* (**aM*Z***).

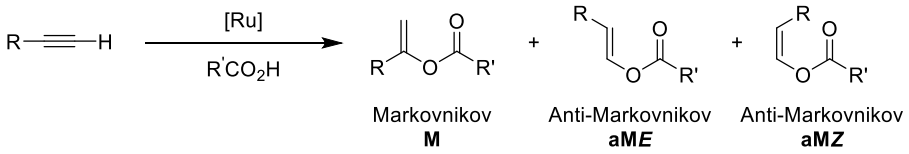


Schéma I.24 : Addition d'acide carboxylique sur un alcyne terminal

Des complexes « phosphine-arène-chélate » ont été développés et appliqués à l'addition d'acides carboxyliques à des alcynes pour la synthèse d'ester d'énol (Figure I.13).[68] Conditions réactionnelles : alcyne/acide/Na_2CO_3/catalyseur 125:188:2:1 ; toluène, 60°C. Dans ces conditions, les complexes catalysent l'addition d'acide 4-acétoxybenzoïque à l'héxyne mais nécessitent des temps de réaction prolongés (t≥100 h) pour convertir totalement le substrat. Les complexes ont tous la même sélectivité pour le produit d'addition Markovnikov **M** (96,5%). D'autres conditions utilisant du toluène saturé en eau permettent de grandement augmenter la vitesse de réaction (t≤25 h), sauf dans le cas de l'arène C_6Me_5 où l'influence est beaucoup moins marquée. La réaction a été réalisée avec d'autres acides et alcynes et nécessitent alors des temps plus ou moins longs pour la conversion totale du substrat tout en conservant une sélectivité analogue pour le produit **M**. L'utilisation de charges catalytiques réduites (jusqu'à 0.01mol%) dans des conditions plus dures (160°C) a également été étudiée. Ces réactions ont permis de mettre en avant la robustesse du catalyseur qui peut réaliser un nombre de cycle catalytique important (TON max : 5000) par rapport à son homologue non-chélate [$RuCl_2$(η^6-*p*-cymène)(PPh_3)] (TON max : 1000) avec cependant un temps de réaction nécessaire plus important et une sélectivité pour le produit **M** impactée (env. 80%).

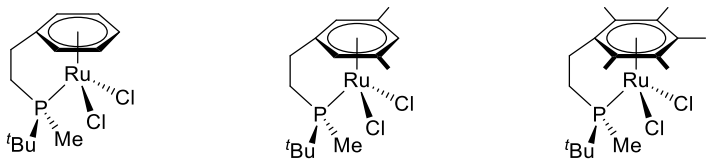


Figure I.13 : Complexes arène-chélate pour la synthèse d'ester d'énol

[67] Alonso, F.; Beletskaya, I. P.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3079–3160.
[68] Nicks, F.; Aznar, R.; Sainz, D.; Muller, G.; Demonceau, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5020–5027.

Cyclopropanation

Le cyclopropane est un motif que l'on retrouve dans de nombreux composés naturels et synthétiques.[69] Il existe plusieurs méthodes pour synthétiser ce motif. De manière générale, il est obtenu par « méthylénation » d'oléfine (Schéma I.25). Plusieurs sources de méthylène peuvent être employées, généralement ce sont des dérivés diazo ($R_2C=N_2$).[70]

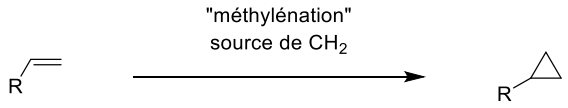


Schéma I.25 : Cyclopropanation d'oléfines

Demonceau a étudié l'impact des complexes arène-chélate sur la réaction de cyclopropanation d'oléfine.[71] Pour cela, il a comparé des complexes (η^6-*p*-cymène)ruthénium possédant une phosphine avec un arène pendant et les analogues chélates obtenus après départ du *p*-cymène (Figure I.14). Conditions réactionnelles : oléfine/diazoacétate d'éthyle/catalyseur 2667:133:1 ; TA/40/60°C, 4 h. Avec le styrène les complexes non-chélates et chélates donnent des résultats similaires en terme d'activité (60°C ; non-chélates rdt : R = H 71%, R = Me 71% ; chélates rdt : R = H 68%, R = Me 66%). Cependant, les complexes non-chélates forment également des sous-produits de métathèse qui ne sont pas observés dans le cas des espèces chélates. Avec le cyclooctène, par contre, la différence d'activité entre les complexes non-chélates/chélates est nettement marquée (60°C ; non-chélates rdt : R = H 47%, R = Me 51% ; chélates rdt : R = H 19%, R = Me 8%). Les complexes non-chélates malgré leurs faibles activités semblent réaliser la réaction de manière plus propre. D'autres substrats ont été testés et les complexes chélates sont généralement moins actifs que les analogues chélates ; sauf dans le cas de dérivés du styrène où l'activité est similaire. Ces résultats pourraient être liés au fait que la cyclopropanation pour avoir lieu nécessite un ou plusieurs sites de coordination vacants sur le métal pour promouvoir la réaction. En effet, l'arène de l'espèce chélate est beaucoup moins labile que l'analogue non-chélate. L'auteur suggère également qu'un désengagement seulement partiel de l'arène dans le cas de l'espèce chélate pourrait expliquer sa tendance à réaliser la réaction plus proprement.

[69] Lebel, H.; Marcoux, J.-F.; Molinaro, C.; Charette, A. B. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 977–1050.
[70] Maas, G. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 183–190.
[71] Simal, F.; Jan, D.; Demonceau, A.; Noels, A. F. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1653–1656.

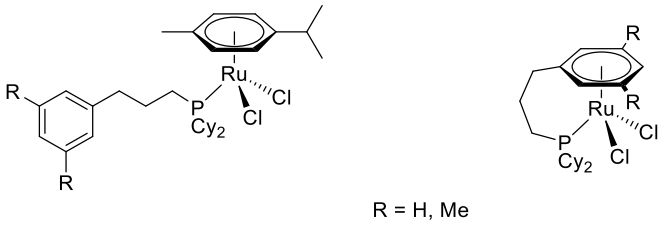


Figure I.14 : Complexes arène non-chélates/chélates pour la cyclopropanation

ATRP

Les complexes précédents possédant une phosphine-arène non-chélate/chélate (Figure I.14) ont également été testés pour l'ATRP de MMA.[72] Conditions réactionnelles : MMA/initiateur/catalyseur 800:2:1 ; 85°C, 16 h. Dans ces conditions, les complexes non-chélates polymérisent efficacement le MMA (rdt : R = H 95%, R = Me 96%) de manière contrôlée (PDI : 1,15 pour les deux). Par contre, les complexes analogues chélates sont inefficaces (rdt : R = H 10%, R = Me 0%). Ces résultats pourraient de nouveau s'expliquer par la labilité de l'arène réduite pour les espèces chélates et la nécessité de libérer un site de coordination sur le complexe pour former l'espèce active.

I.A.4.c Conclusion sur les complexes « arène-chélate » en catalyse

La formation d'un complexe arène-chélate apporte, de manière générale, un gain en robustesse pour l'édifice. Cependant, ce chélate semble également entraîner un effet de « sur-stabilisation » où la labilité de l'arène est fortement diminuée. Les processus catalytiques ne nécessitant pas de départ d'arène ne paraissent pas souffrir de cette conséquence ; c'est le cas de l'hydrogénation par transfert. Mais pour d'autres processus, où l'activité semble reliée à la capacité à libérer un site de coordination sur le métal, le complexe chélate entraîne une baisse d'activité dans les conditions réactionnelles standards. C'est notamment le cas pour l'ATRP.

[72] Simal, F.; Jan, D.; Demonceau, A.; Noels, A. F. In *Controlled/Living Radical Polymerization.* Matyjaszewski, K., Ed.; American Chemical Society: Washington, DC, 2000; Vol. 768; pp 223–233.

I.B Objectif

Pour contrecarrer le phénomène de « sur-stabilisation » observé pour les systèmes phosphine-arène précédents, l'idée est de remplacer l'arène par un groupement diène. Celui-ci devrait pouvoir venir chélater le ruthénium après départ de l'arène tout en laissant un site de coordination vacant sur le métal (Figure I.15). De plus, l'interaction entre le métal et le diène étant moins forte qu'avec l'arène, le diène pourrait se coordiner de manière réversible au métal. Le ligand phosphine-diène présenterait alors un caractère hémilabile qui n'était pas observé pour les analogues phosphine-arène.



Figure I.15 : Complexes de ruthénium avec chélate phosphine-arène et phosphine-diène

Au sein de l'équipe, des travaux concernant l'élaboration de ligands phosphine-diène ont déjà été réalisés. La phosphine **I-1** portant un diène *via* un bras propylène a été développée et utilisée pour la synthèse du complexe (η^6-*p*-cymène)ruthénium **I-2** (Figure I.16).[73] Ce complexe a été testé pour ses propriétés anticancéreuses.

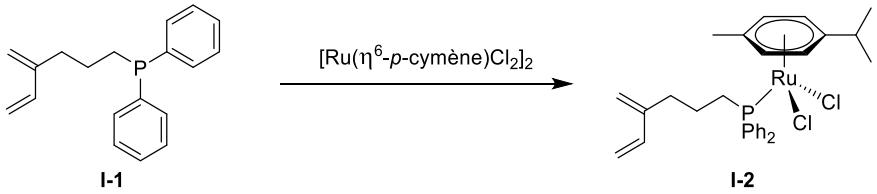


Figure I.16 : Complexe phosphine-diène ruthénium développé par l'équipe

La phosphine **I-3** possédant un diène cyclique, un cycloheptadiène, a également été développée (Figure I.17). Sa chimie de coordination a été étudiée et cette phosphine peut former des complexes avec de nombreux métaux.[74] Ce ligand est polyvalent et peut se lier à un métal selon différents modes de coordination. Avec le palladium et le platine, le ligand peut former une espèce chélate κ-P/diène-η^2. Avec le rhodium, le ligand peut former une espèce chélate κ-P/diène-η^4. Avec le ruthénium, le ligand est monodentate κ-P.

[73] Baraut J. Nouvelles réactivités de systèmes diéniques assistées par des complexes de titane. Ph.D. Thesis, University of Burgundy, 2007.
[74] Massard, A.; Rampazzi, V.; Perrier, A.; Bodio, E.; Picquet, M.; Richard, P.; Hierso, J.-C.; Le Gendre, P. *Organometallics* **2012**, *31*, 947–958.

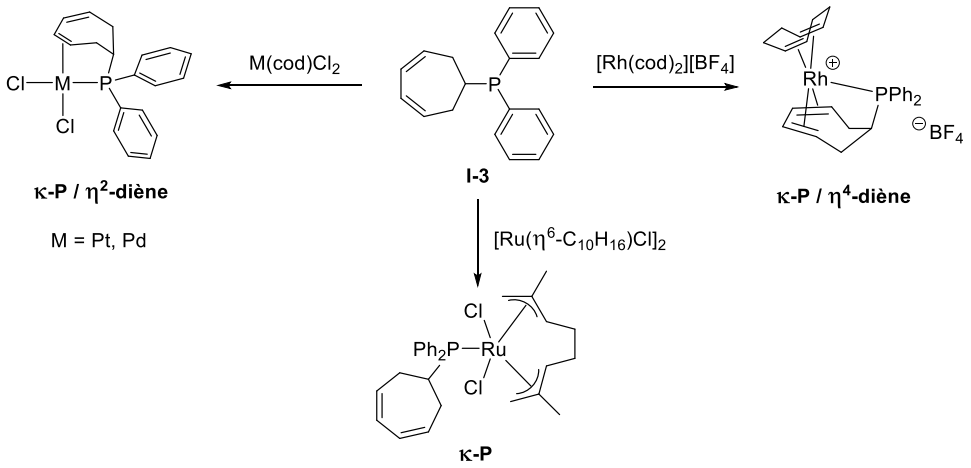


Figure I.17 : Phosphine-cycloheptadiène I-3 et ses modes de coordination

À partir de ces deux ligands phosphine-diène, l'objectif est de synthétiser des complexes arène-ruthénium et d'étudier la formation de chélate par décoordination d'arène. Pour cela, nous proposons d'utiliser deux arènes différents, le classique *p*-cymène, et un arène connu pour être plus labile, le benzoate d'éthyle (Figure I.18).

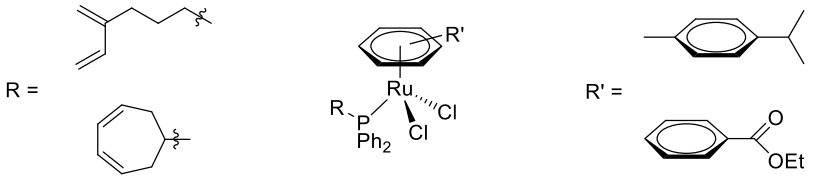


Figure I.18 : Complexes arène-ruthénium ciblés

On se propose également d'étudier l'impact que peut avoir ce groupement « diène » lorsque le complexe est utilisé comme catalyseur pour différentes transformations chimiques. Pour cela, on synthétisera les analogues saturés des deux phosphine-diène (Figure I.19), ainsi que les complexes correspondants.



Figure I.19 : Analogues saturés des phosphine-diène

I.C Résultats et discussion

I.C.1 Synthèse des phosphines

I.C.1.a Phosphine-diène et analogue saturé

La phosphine-diène **I-1** est synthétisée *via* le protocole déjà mis au point au laboratoire (Schéma I.26).[73] L'intermédiaire clé est l'alcool **I-6** qui est obtenu à partir d'isoprène et d'oxyde d'éthylène. Pour la phosphine saturée **I-4**, la voie envisagée consiste en la réduction de l'alcool-diène **I-6** en alcool saturé **I-7** suivi par la transformation en phosphine correspondante.

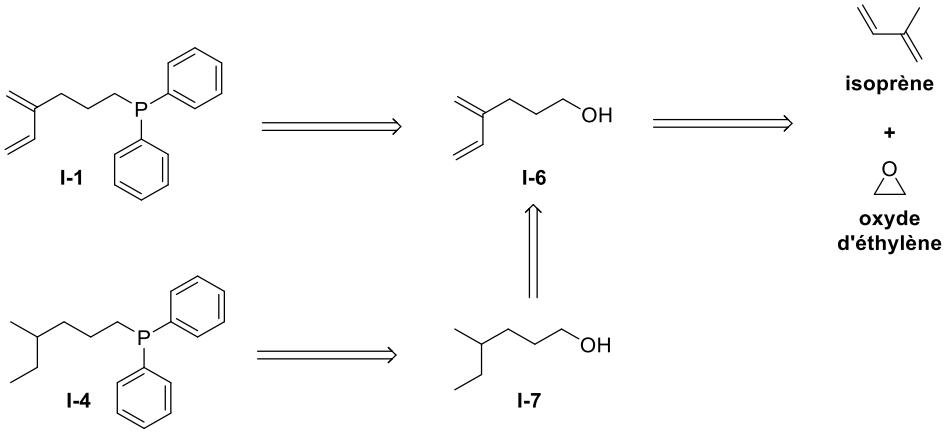


Schéma I.26 : Voie de rétrosynthèse de la phosphine-diène et de l'analogue saturé

Synthèse de la phosphine-diène

L'alcool-diène **I-6** est obtenu *via* la méthode développée par Brandsma (Schéma I.27).[75] L'isoprène est déprotoné par le diisopropylamidure de potassium (analogue potassium du LDA), cette base permet d'éviter la formation d'oligomères. L'anion correspondant réagit alors comme nucléophile et peut ouvrir l'oxyde d'éthylène pour donner l'alcool souhaité avec un rendement de 45%, assez faible mais semblable à la littérature. Ce rendement peut notamment s'expliquer par la volatilité du produit.

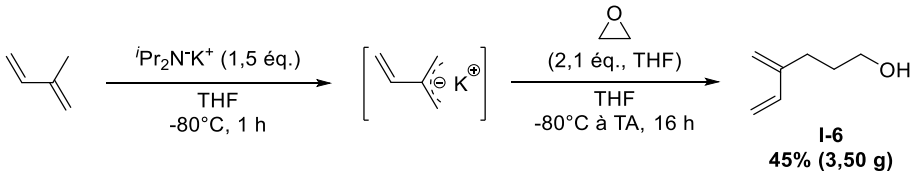


Schéma I.27 : Synthèse de l'alcool I-6 par la méthode de Brandsma

Le groupement hydroxyle peut être transformé en ester mésylate **I-8** en faisant réagir l'alcool-diène **I-6** avec du chlorure de méthanesulfonyle (MsCl) en présence de triéthylamine (Schéma I.28). Le mésylate, bon nucléofuge, est substitué par le

[75] Klusener, P. A. A.; Tip, L.; Brandsma, L. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 2041–2064.

diphénylphosphure de lithium (formé *in situ* par l'action du *n*-butylithium avec la diphénylphosphine) pour donner la phosphine-diène **I-1**. Ce composé est synthétisé à l'échelle du gramme avec un rendement de 64%.

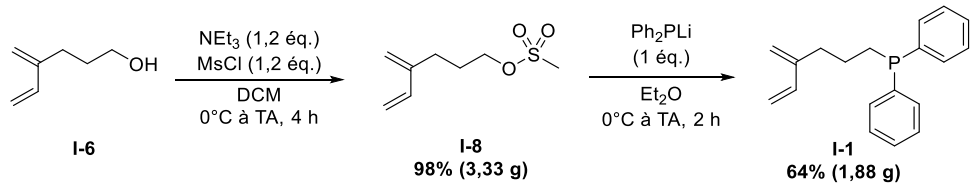


Schéma I.28 : Synthèse de la phosphine-diène I-1

En RMN ^{31}P (Figure I.20), le déplacement chimique du phosphore à -16,5 ppm est moins blindé que la diphénylphosphine de départ (-40 ppm). En RMN ^{1}H, on peut notamment observer le signal caractéristique du proton interne (e) du diène à 6,34 ppm, déblindé par rapports aux protons terminaux (f) et (d) à 4,9-5,2 ppm.

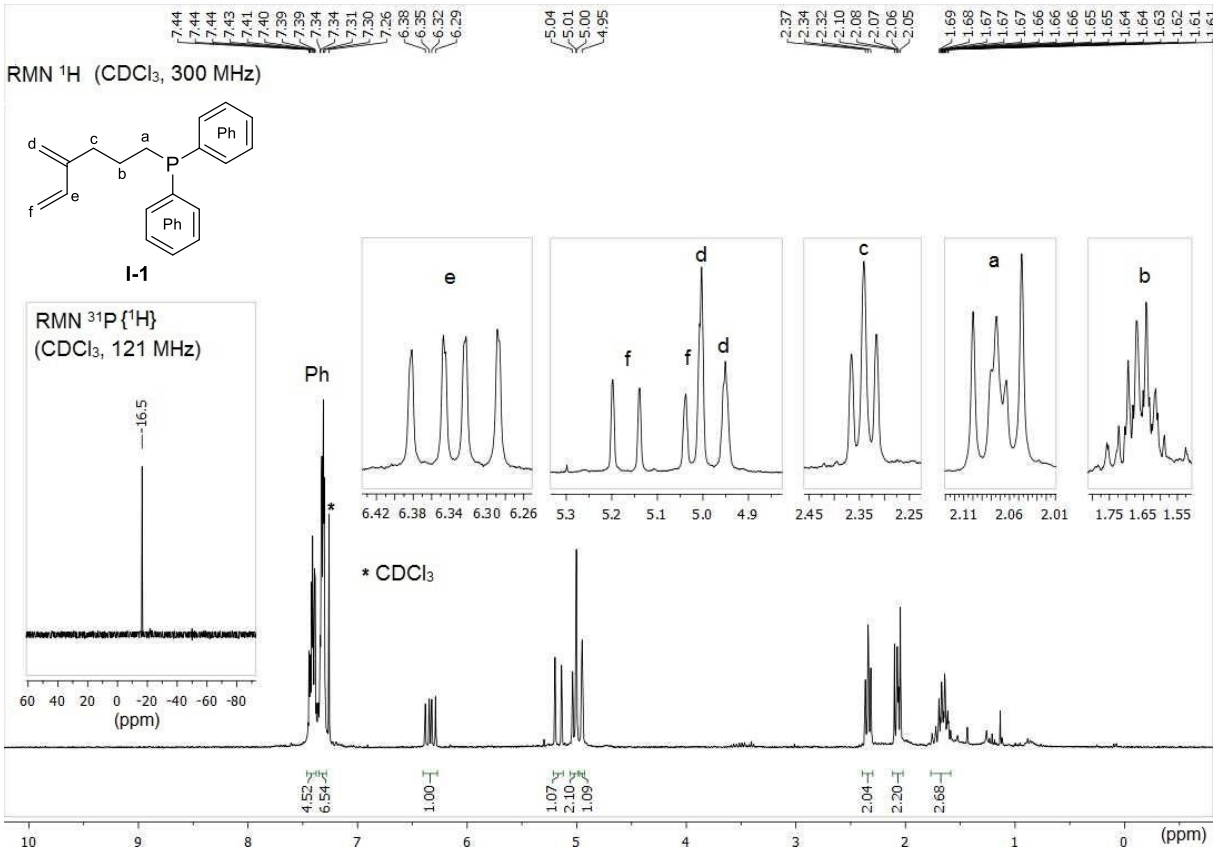


Figure I.20 : Spectres RMN ($CDCl_3$, 300 K) ^{1}H (300 MHz) et $^{31}P\{^{1}H\}$ (121 MHz) de I-1

Tests de synthèses de phosphine-diène analogues

Nous avons tenté d'obtenir l'analogue dicyclohéxylphosphine-diène par la même méthode mais sans succès (Schéma I.29). Après réaction, en RMN ^{31}P, on observe uniquement le signal de la PCy_2H. En RMN ^{1}H, on observe de nouveaux signaux dans la zone des protons oléfiniques qui pourraient s'apparenter au produit d'élimination.

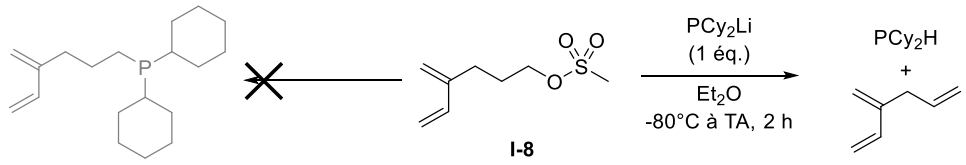


Schéma I.29 : Voie de synthèse testée pour la dicyclohéxylphosphine-diène

Par une autre voie de synthèse, le dérivé mésylate **I-8** est d'abord substitué par un iodure (réaction de Finkelstein) (Schéma I.30).[76] L'iodoalkyle correspondant est placé dans des conditions de transmétallation halogène-métal avec le lithium et mis en présence de chlorodiisopropylphosphine. Cependant la diisopropylphosphine-diène n'a pas pu être obtenue. L'explication pourrait venir d'une réaction d'oligomérisation par polymérisation anionique.

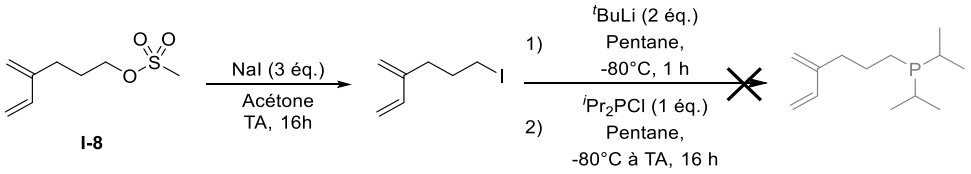


Schéma I.30 : Voie de synthèse testée pour la diisopropylphosphine-diène

Synthèse de l'analogue saturé de la phosphine-diène

L'alcool-diène **I-6** est hydrogéné en utilisant des conditions classiques : pression de dihydrogène en présence de palladium sur charbon (Schéma I.31). L'alcool saturé **I-7**, assez volatile, est isolé pur après filtration et concentration sous forme d'un racémique avec un rendement de 80%. En RMN ^{1}H, on peut observer la disparition des protons oléfiniques du réactif au profit de nouveaux signaux blindés (0,5-2 ppm).

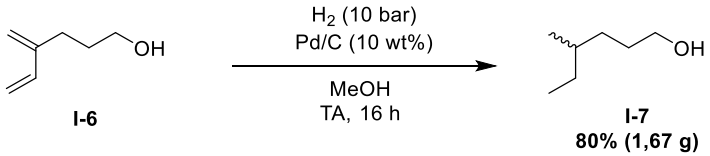


Schéma I.31 : Hydrogénation de l'alcool-diène I-6 en alcool saturé I-7

Par la même méthode que la phosphine-diène **I-1**, le groupement hydroxyle de l'alcool saturé **I-7** est transformé en mésylate et substitué par le diphénylphosphure de lithium (Schéma I.32). Cependant, dans ce cas, la phosphine n'a pas pu être obtenue pure directement. De plus, celle-ci étant sensible à l'oxydation, elle a été purifiée en utilisant une voie phosphine-borane. Pour cela, le brut réactionnel réagit avec le complexe borane-diméthylsulfure. La phosphine-borane **I-10** correspondante est alors purifiée par colonne chromatographique à l'air et isolée pure à l'échelle du

[76] Gwaltney, S. L.; Sakata, S. T.; Shea, K. J. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7438–7451.

gramme sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 67% (sur deux étapes). Le composé a été caractérisé par RMN et spectrométrie de masse.

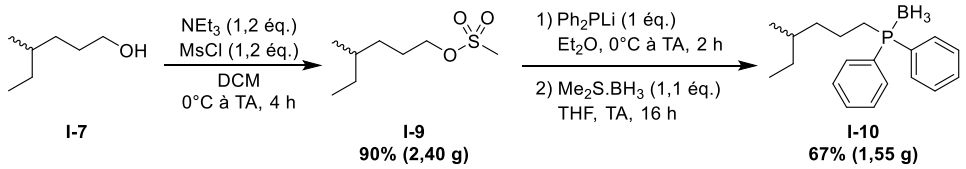


Schéma I.32 : Synthèse de la phosphine-borane I-10

En RMN ^{31}P (Figure I.21), on retrouve le signal phosphore caractéristique d'une phosphine-borane sous la forme d'un signal large à 16 ppm (couplage avec le bore). En RMN ^{1}H, on observe un multiplet pour le CH_2 (a) en ***α*** du phosphore à 2,17 ppm. On peut également noter que les signaux des deux CH_3 se superposent, le CH_3 (g) sous la forme d'un triplet à 0,82 ppm et le CH_3 (e) à 0,79 ppm sous la forme d'un doublet.

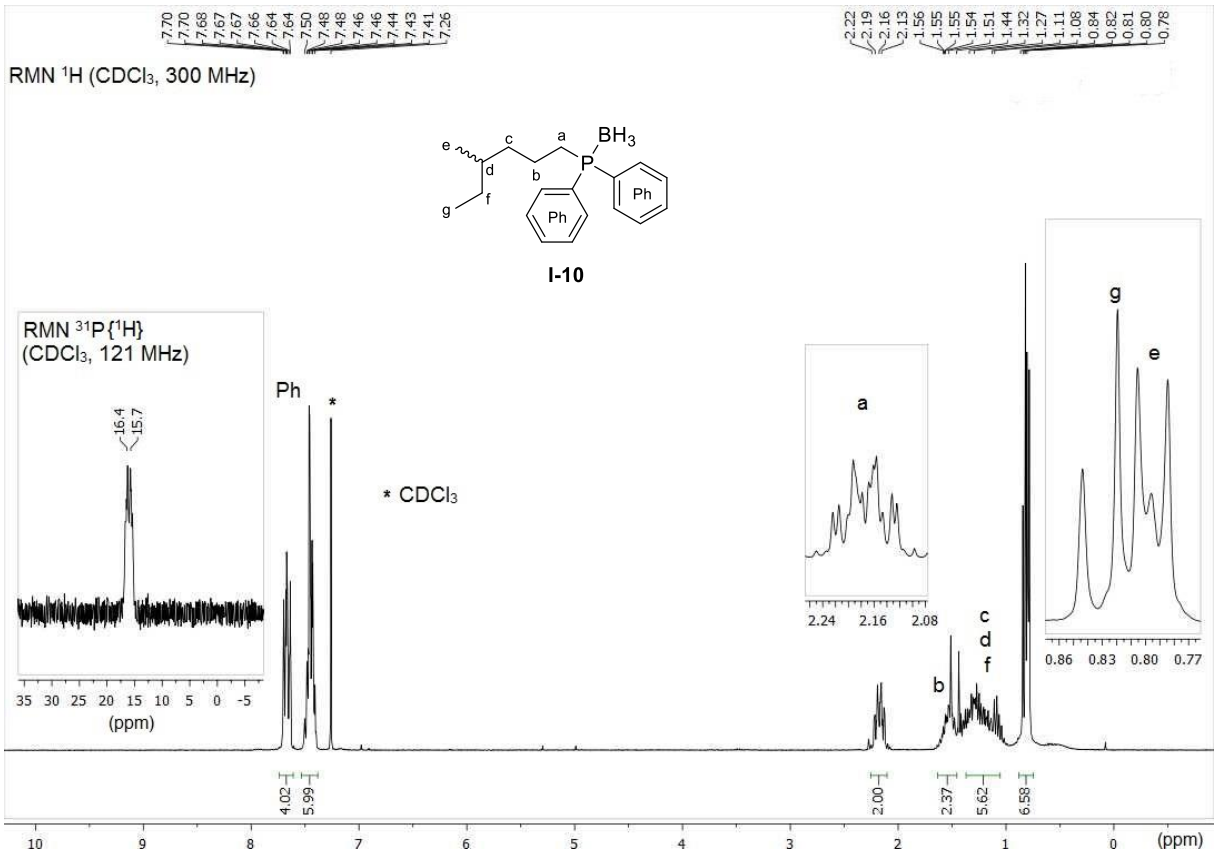


Figure I.21 : Spectres RMN (CDCl$_3$, 300 K) ^{1}H (300 MHz) et ^{31}P{^{1}H} (121 MHz) de I-10

La phosphine-borane **I-10** peut être déprotégée par action d'un léger excès de DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane) en une nuit à 50°C (Schéma I.33).[77] Après réaction, le brut est filtré sur silice pour éliminer les sels et l'excès de DABCO. La phosphine **I-4** n'est pas isolée mais directement engagée dans l'étape de métallation

[77] Lloyd-Jones, G. C.; Taylor, N. P. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5423–5428.

suivante. En RMN ^{31}P, la phosphine saturée donne un signal avec un déplacement chimique (-16,1 ppm) analogue à la phosphine-diène **I-1** (-16,5 ppm).

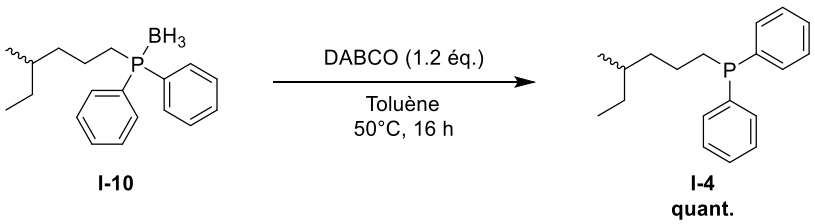


Schéma I.33 : Déprotection de la phosphine-borane I-10

I.C.1.b Phosphine-cycloheptadiène et analogue saturé

Phosphine-cycloheptadiène

La phosphine-cycloheptadiène **I-3** est synthétisée en utilisant la méthode déjà mise au point au laboratoire.[74] Elle est obtenue en une étape *via* hydrophosphination du cycloheptatriène par la diphénylphosphine en présence d'une quantité catalytique de *n*-butyllithium (Schéma I.34).

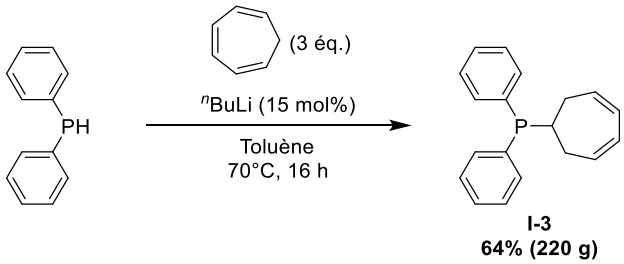


Schéma I.34 : Synthèse de la phosphine-cycloheptadiène I-3

En RMN ^{31}P (Figure I.22), le déplacement chimique du phosphore à -4,6 ppm est moins blindé que la diphénylphosphine de départ (-40 ppm). En RMN ^{1}H, les protons oléfiniques (d et e) donnent un seul signal large à 5,82 ppm. Cette isochronie est fortuite car on s'attendrait normalement à deux signaux. Le proton (a) en *α* du phosphore donne une multiplicité complexe car il couple à la fois avec le phosphore et les protons (b) et (c). Les protons (b) et (c) diastéréotopes, en position pseudo-axiale/équatoriale donnent également une multiplicité complexe en plus d'un effet toit.

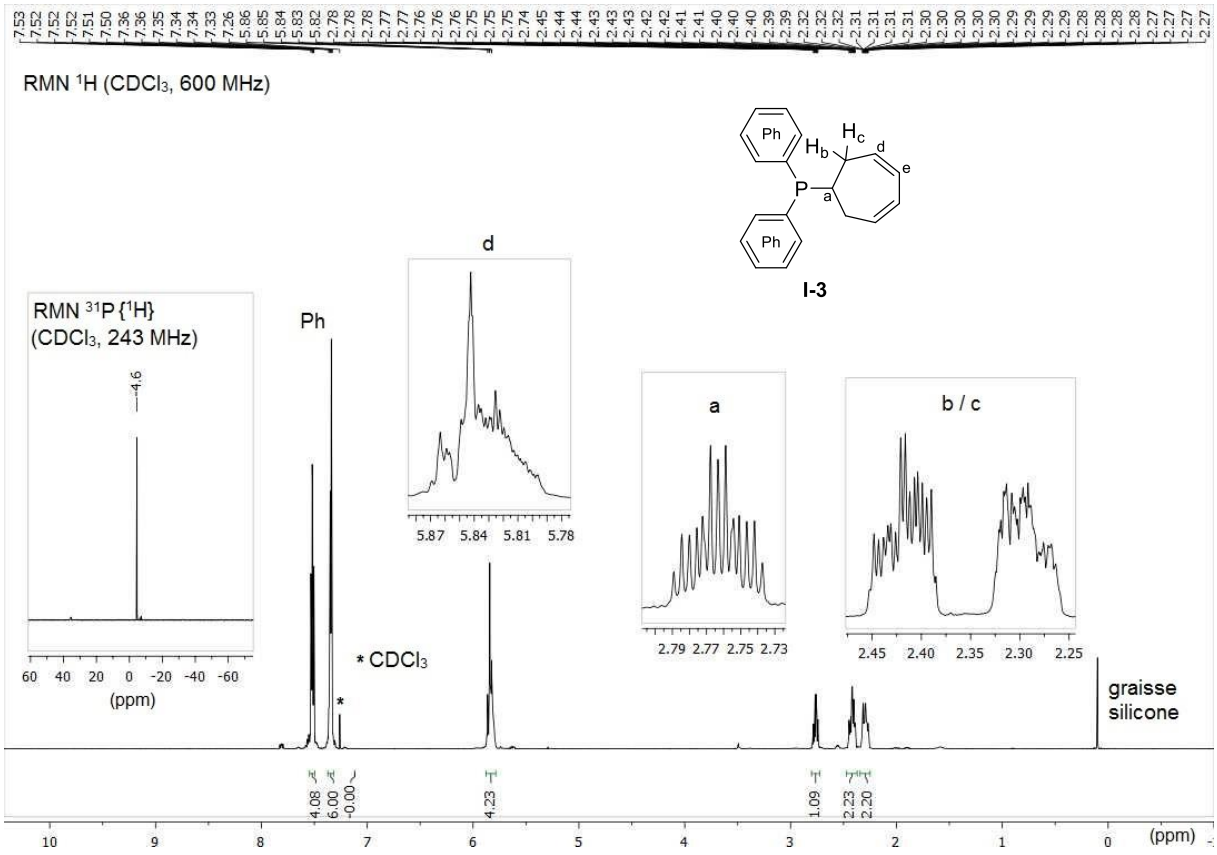


Figure I.22 : Spectres RMN ($CDCl_3$, 300 K) ^1H (600 MHz) et $^{31}P\{^1H\}$ (243 MHz) de I-3

Phosphine-cycloheptane

L'analogue saturé de la phosphine cycloheptadiène **I-3** est synthétisé à partir du bromocycloheptane par substitution nucléophile du brome avec le diphénylphosphure de lithium (Schéma I.35). La phosphine-cycloheptane **I-5** est obtenue sous forme d'un solide blanc avec un rendement de 94%.

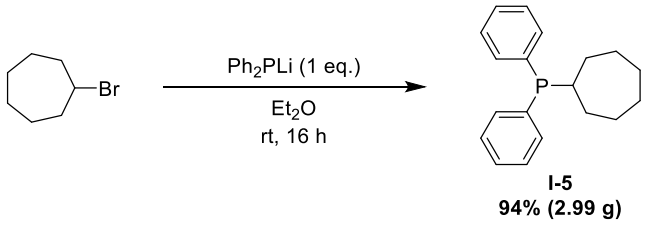


Schéma I.35 : Synthèse de la phosphine-cycloheptane I-5

Le composé **I-5** a été caractérisé par RMN, spectrométrie de masse et analyse élémentaire. En RMN ^{31}P (Figure I.23), le déplacement chimique du phosphore à -2,8 ppm est moins blindé que la diphénylphosphine de départ (-40 ppm, $CDCl_3$) et il est analogue à celui de la phosphine-cycloheptadiène **I-3** (-4,6 ppm, $CDCl_3$). En RMN ^1H, on retrouve le proton (a) en *α* du phosphore qui donne une multiplicité complexe car il couple avec le phosphore et les protons (b). Il est difficile d'assigner les protons des CH_2 (b), (c) et (d). Il faut noter que les protons de chacun des CH_2

sont diastéréotopes, c'est notamment observable en RMN 2D HSQC ($^{1}H/^{13}C$) où chacun des signaux en carbone donnent lieu à deux tâches de corrélation.

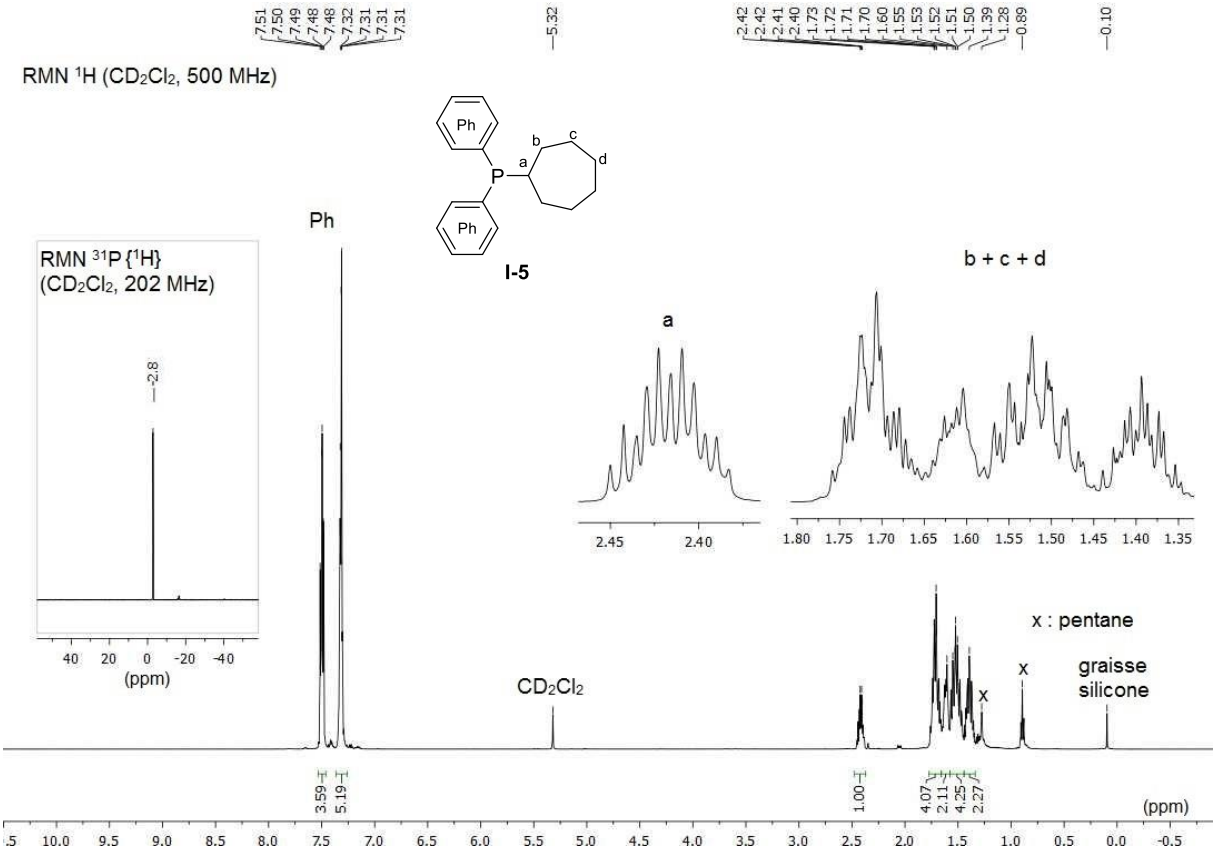


Figure I.23 : Spectres RMN (CD_2Cl_2, 300 K) ^{1}H (500 MHz) et $^{31}P\{^{1}H\}$ (202 MHz) de I-5

I.C.2 Synthèse des complexes arène-ruthénium

I.C.2.a Synthèse des dimères de ruthénium $[RuCl_2(\eta^6\text{-arène})]_2$

Les dimères de ruthénium sont obtenus en suivant les méthodes classiques de la littérature. Le dimère $[RuCl_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})]_2$ est obtenu par déshydrogénation de l'*α*-phellandrène commercial en présence de chlorure de ruthénium(III) hydraté à reflux dans l'éthanol (Schéma I.36).[11] De la même manière, le dimère benzoate d'éthyle $[RuCl_2(\eta^6\text{-BzOEt})]_2$ est obtenu à partir du 1,4-cyclohexadiène-3-carboxylate d'éthyle (lui-même synthétisé *via* réduction de Birch, cf. introduction Schéma I.2).[60]

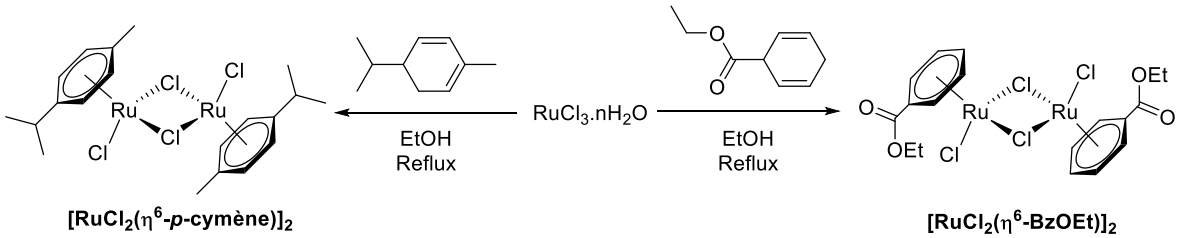


Schéma I.36 : Synthèse des dimères de ruthénium

En RMN ^{1}H, pour $[RuCl_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})]_2$ (Figure I.24), on observe le blindage caractéristique des protons de l'arène (c et d) qui donnent deux doublets à 5,33 et

5,47 ppm avec un léger effet toit. Ce blindage est dû à la coordination au métal. Pour $[RuCl_2(\eta^6\text{-BzOEt})]_2$, en RMN ^1H, on peut observer de manière analogue trois signaux dans la zone 5-6 ppm pour les protons de l'arène.

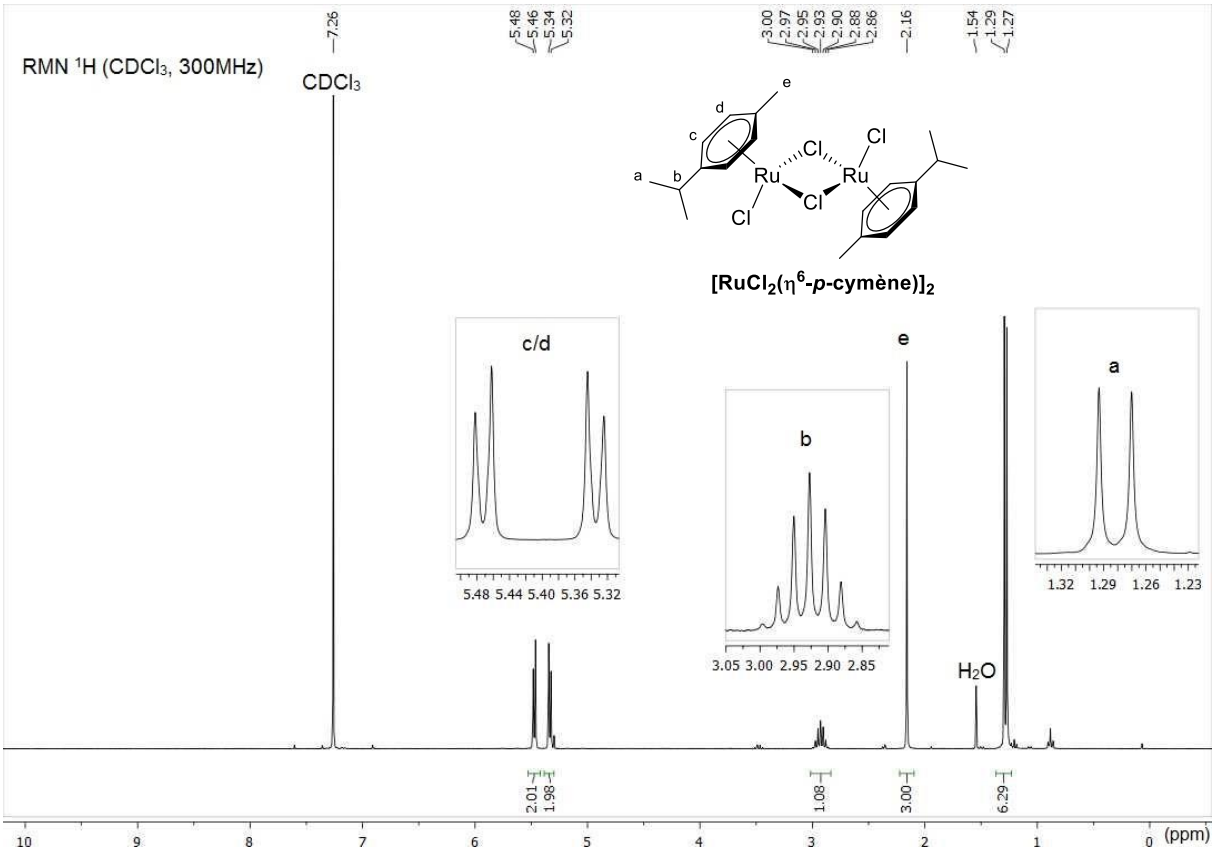


Figure I.24 : RMN ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K) de $[RuCl_2(\eta^6\text{-p-cymène})]_2$

I.C.2.b Synthèse des complexes $[RuCl_2(\eta^6\text{-arène})(PPh_2R)\text{-}\kappa P]$

Les complexes mononucléaires *κ*P-phosphine (η^6-arène)ruthénium sont obtenus à partir des dimères précédents. En présence de phosphine, les ponts μ-chlorido du dimère sont rompus et deux complexes $[RuCl_2(\eta^6\text{-arène})(PPh_2R)\text{-}\kappa P]$ correspondants sont formés. La phosphine, en léger excès, réagit pendant 16 h dans le noir à température ambiante avec le dimère de ruthénium (Schéma I.37). Après concentration du mélange réactionnel, l'excès de phosphine est retiré par lavage au pentane afin de donner les complexes mononucléaires purs. Les produits sont isolés à une échelle de plusieurs centaines de milligrammes à un gramme (220-950 mg) sous formes de solides orange à rouge-brique avec des rendements de 60 à 95%. Les complexes semblent tous stables à l'air, mais par prudence, ils sont stockés au congélateur.

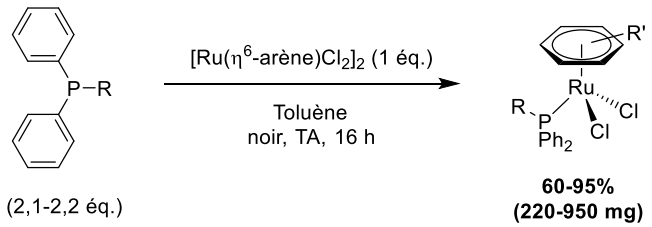


Schéma I.37 Synthèse des complexes [$RuCl_2(\eta^6$-arène)(PPh_2R)-κP]

Remarque : Le temps de réaction n'a pas été optimisé, mais quelques heures devraient être normalement suffisantes. La formation du complexe peut être suivie par RMN ^{31}P. Le déplacement chimique de la phosphine coordinée est fortement déblindé par rapport à la phosphine libre (Δ = +30-40 ppm) (p. ex., Figure I.25).

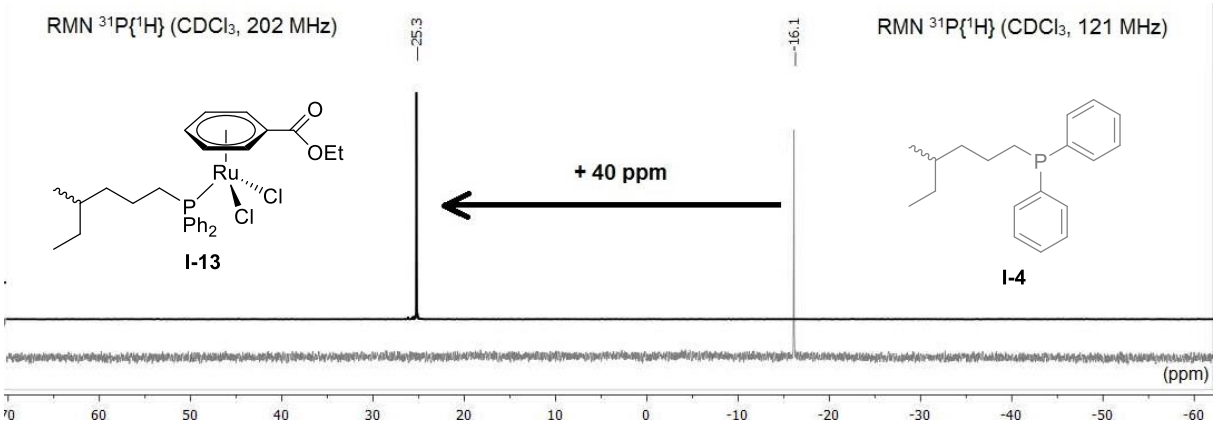


Figure I.25 : Superposition des spectres RMN $^{31}P\{^1H\}$ ($CDCl_3$, 300 K) de la phosphine I-4 (121 MHz) et du complexe I-13 (202MHz)

Par cette méthode, huit nouveaux complexes ont pu être obtenus (Figure I.26). Les complexes triphénylphosphine **I-18** et **I-19**, déjà décrits dans la littérature, ont également été synthétisés.[78,79,]

Remarque : Le complexe « phosphine-diène *p*-cymène » **I-2** est synthétisé par une méthode un peu différente, en utilisant des quantités stœchiométriques dans le benzène (cf. partie exp.).[73]

[78] Hodson, E.; Simpson, S. J. *Polyhedron*. **2004**, *23*, 2695–2707.
[79] Akiyama, R.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2602–2604.

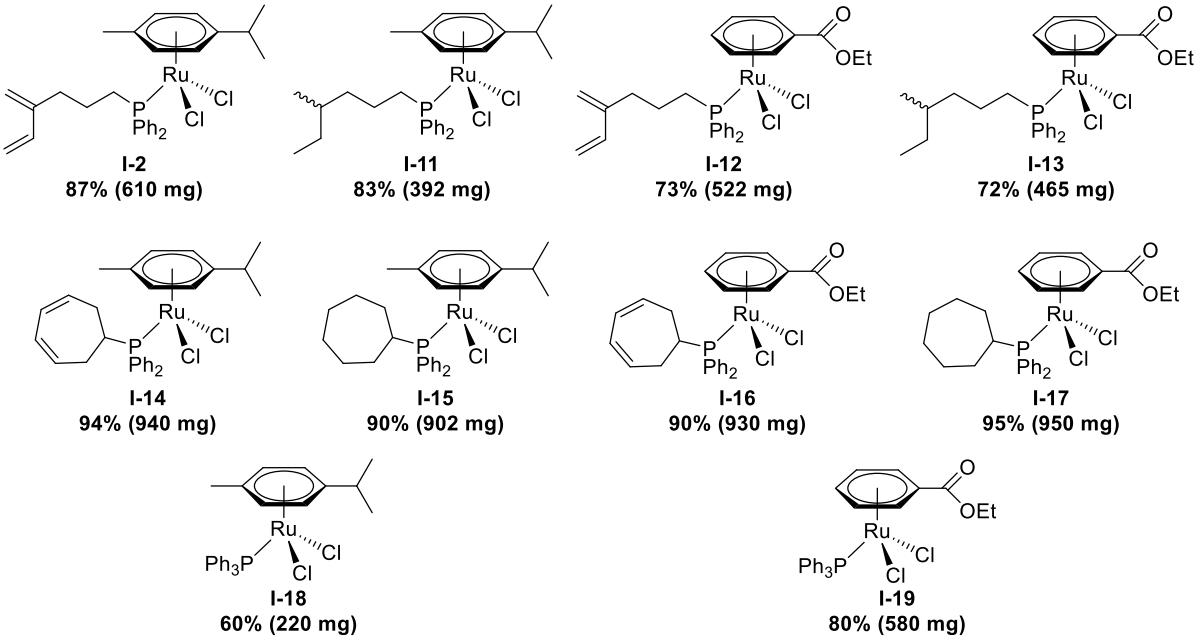


Figure I.26 : Complexes [$RuCl_2(\eta^6$-arène)(PPh_2R)-κP]

Ces nouveaux complexes ont été caractérisés selon les techniques d'analyse classiques, RMN 1D (^1H, ^{13}C, ^{31}P) ainsi que 2D (COSY, HSQC, HMBC), spectrométrie de masse haute résolution (HRMS), analyse élémentaire (EA), et infrarouge ; l'infrarouge lointain permet notamment d'observer les bandes de vibration d'élongation des liaisons terminales Ru–Cl.

Les spectres RMN ^1H et ^{31}P du complexe « phosphine-cycloheptadiène BzOEt » **I-16** sont par exemple représentés ci-dessous (Figure I.27). En RMN ^{31}P, on retrouve le signal déblindé de la phosphine coordinée au métal à 25,4 ppm. En RMN ^1H, on peut observer les signaux de l'arène coordiné au métal (*o*-Bz, *m*-Bz et *p*-Bz) blindés (4,8-6,3 ppm) par rapport aux signaux aromatiques des phényles (Ph) de la phosphine (7,4-7,9 ppm). On remarque également que comme pour le ligand **I-3**, les protons oléfiniques (e et f) donnent un seul signal à 5,7 ppm.

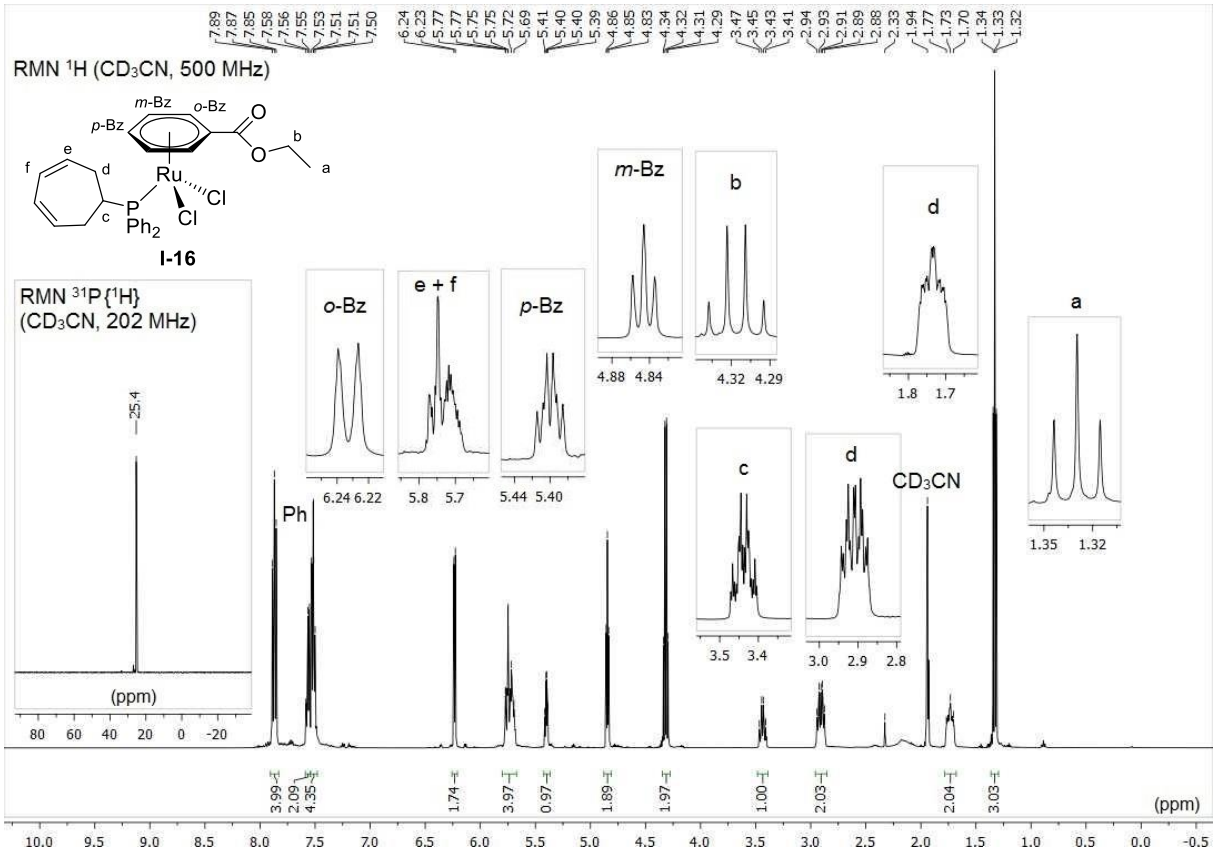


Figure I.27 : Spectres RMN (CD_3CN, 300 K) ^{1}H (500 MHz) et $^{31}P\{^{1}H\}$ (202 MHz) de I-16

Pour certains complexes, des recristallisations ont permis d'obtenir des cristaux de qualité suffisante pour effectuer de la diffraction aux rayons X. Ces analyses ont permis de déterminer la structure cristallographique des complexes (Figure I.28). La méthode de choix employée pour recristalliser ces composés est la diffusion de vapeur ; système bon/mauvais solvant DCM/pentane ou toluène/pentane.

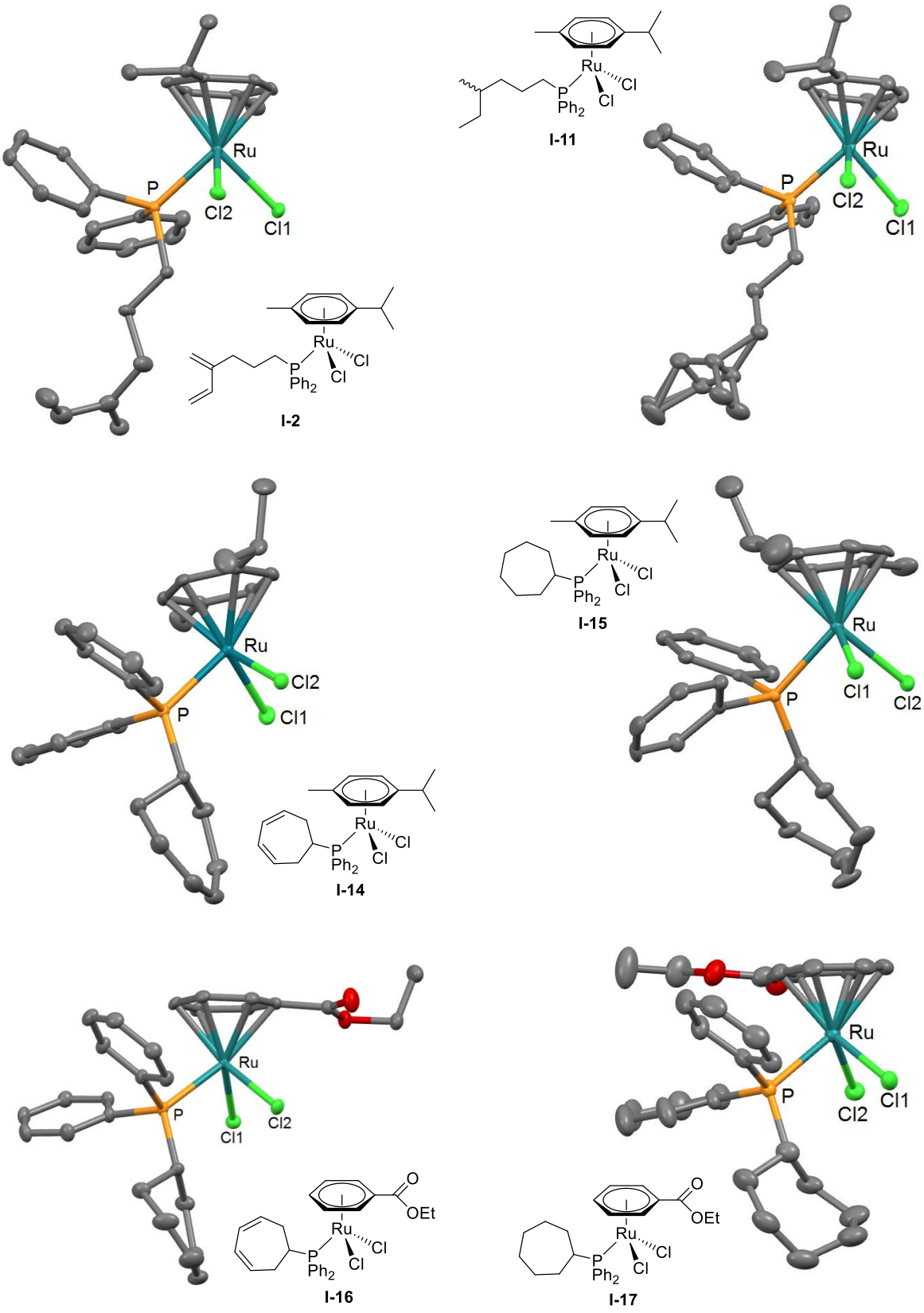


Figure I.28 : Structures cristallographiques des complexes [$RuCl_2(\eta^6$-arène)(PPh_2R)-κP]

Remarque
– Atomes d'hydrogène omis pour clarté
– Désordre présent sur la chaîne alkyle du complexe **I-11**

Les complexes [$RuCl_2(\eta^6$-arène)(PPh_2R)] présentent tous la géométrie classique en « tabouret de piano ». Le groupement le plus encombrant de la phosphine, le dérivé diène/alkyle ou cyclohept-adiène/yle, est à l'opposé de la liaison Ru–P. Les distances et les angles de liaisons autour du ruthénium sont regroupées dans les tableaux ci-dessous (Tableaux I.1 et I.2). Les distances ainsi que les angles de liaisons sont très similaires pour les six complexes. Le substituant diényle de la phosphine ou son analogue saturé ne semblent pas impacter la géométrie autour du ruthénium. La différence entre ces complexes réside alors dans la présence ou non de la fonction diène. Ces édifices vont donc permettre de réellement comparer l'effet du diène.

Tableau I.1 : Distances de liaison (Å) autour du ruthénium pour les complexes [$RuCl_2(\eta^6$-arène)(PPh_2R)]

Complexes	Ru–Ct	Ru–P	Ru–Cl1	Ru–Cl2
I-2 Ru-*p*Cym-diène	1,7055(10)	2,3372(6)	2,4124(6)	2,4203(6)
I-11 Ru-*p*Cym-sat	1,7026(16)	2,3442(9)	2,4153(9)	2,4096(9)
I-14 Ru-*p*Cym-Cydiène	1,6906(10)	2,3885(6)	2,4089(6)	2,3890(6)
I-15 Ru-*p*Cym-Cy	1,7114(15)	2,3757(9)	2,4091(8)	2,4178(8)
I-16 Ru-BzOEt-Cydiène	1,6949(8)	2,3650(5)	2,4037(5)	2,3959(4)
I-17 Ru-BzOEt-Cy	1,6964(14)	2,3787(8)	2,3987(7)	2,4042(7)

Tableau I.2 : Angles de liaison (°) autour du ruthénium pour les complexes [$RuCl_2(\eta^6$-arène)(PPh_2R)]

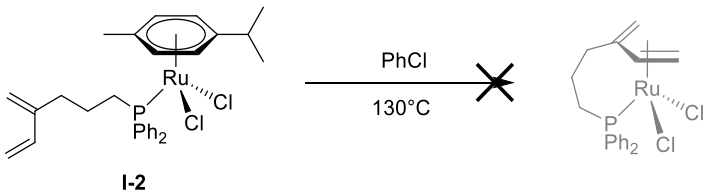
Complexes	Cl1-Ru-Cl2	Cl1-Ru-Ct	Cl1-Ru-P	Cl2-Ru-Ct	Cl2-Ru-P	Ct-Ru-P
I-2 Ru-*p*Cym-diène	86,15(2)	126,08(4)	88,23(2)	127,68(4)	84,04(2)	130,04(4)
I-11 Ru-*p*Cym-sat	88,60(3)	126,63(6)	86,05(3)	125,46(6)	84,66(3)	131,17(6)
I-14 Ru-*p*Cym-Cydiène	88,86(2)	123,29(4)	93,28(2)	126,54(4)	84,16(2)	128,47(4)
I-15 Ru-*p*Cym-Cy	86,50(3)	126,59(6)	90,50(3)	124,82(6)	87,71(3)	127,89(5)
I-16 Ru-BzOEt-Cydiène	89,391(16)	125,05(3)	89,727(15)	125,76(3)	86,553(16)	128,02(3)
I-17 Ru-BzOEt-Cy	88,31(3)	124,35(6)	85,29(3)	124,96(6)	93,66(3)	128,01(5)

I.C.3 Étude de la décoordination de l'arène

I.C.3.a Complexes phosphine-diène

Nous avons dans un premier temps étudié la décoordination du *p*-cymène du complexe **I-2**. En utilisant des conditions classiques, à reflux dans le

chlorobenzène,[57] nous n'avons pas pu obtenir l'espèce diène-chélate correspondante et le complexe se décompose progressivement (Schéma I.38).

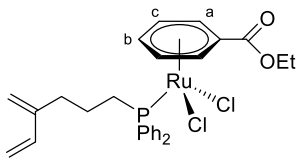


I-2

Schéma I.38 : Test de décoordination thermique du p-cymène du complexe I-2

Il a été démontré que l'utilisation d'un arène appauvri en électrons favorisait la décoordination de l'arène. Malgré cela, dans les mêmes conditions que précédemment, avec l'analogue benzoate d'éthyle **I-12**, on observe uniquement de la décomposition du complexe.

Les arènes ont également la possibilité d'être décoordinés photochimiquement (cf. introduction Schéma I.5).[61] Des tests ont donc été réalisés avec le complexe benzoate d'éthyle **I-12**. L'expérience est menée dans le chloroforme à l'échelle d'un tube RMN avec une lampe à mercure (Heraeus TQ150W) et suivie par RMN ^{1}H et RMN ^{31}P (Figure I.29).



I-12

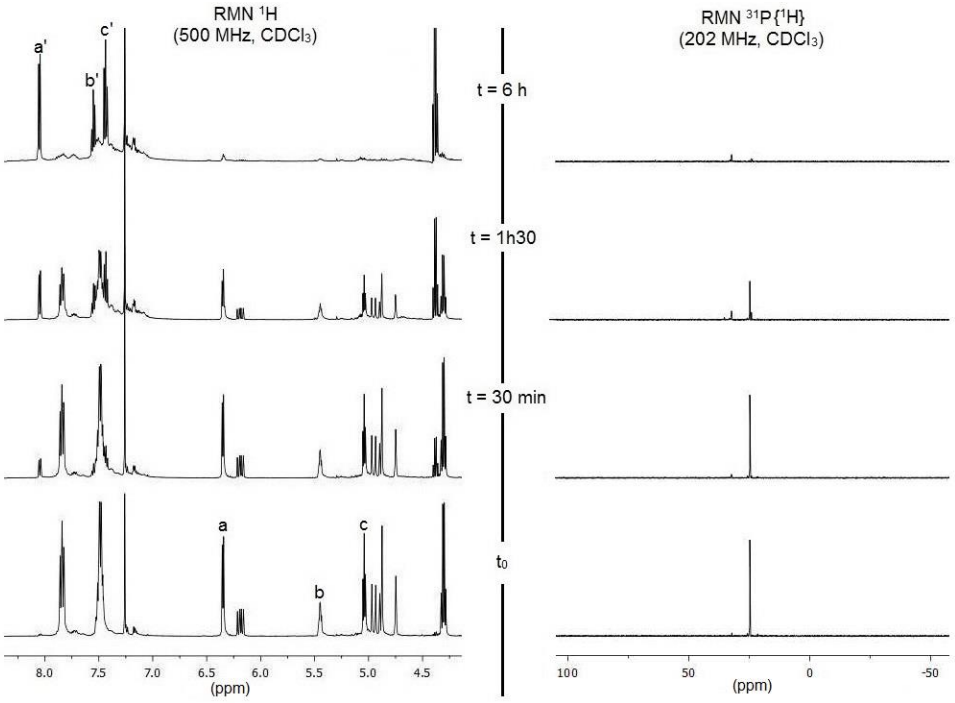


Figure I.29 : Suivi RMN ($CDCl_3$, 300 K) ^{1}H (500MHz) et $^{31}P\{^{1}H\}$ (202MHz) de la décoordination photochimique (lampe à mercure) du benzoate d'éthyle de I-12

En RMN ^{1}H, à t_0, on peut repérer les signaux du benzoate d'éthyle (a, b, c) du complexe **I-12**. Progressivement, au cours de l'irradiation, l'intensité de ces signaux diminue. En parallèle, on voit apparaître de nouveaux signaux (a', b', c') dans la zone des aromatiques dont l'intensité augmente avec le temps d'irradiation. Ces nouveaux signaux correspondent au benzoate d'éthyle libre. Les autres signaux du complexe diminuent progressivement sans apparition de nouveaux signaux bien définis. En RMN ^{31}P, l'intensité du signal initial à 25 ppm diminue progressivement avec l'irradiation. Dans ce cas, on observe donc la décoordination progressive du benzoate d'éthyle ; elle est totale au bout de 6 h. Cependant, l'espèce diène-chélate correspondante n'est pas observée, il y a uniquement décomposition du complexe initial (Schéma I.39).

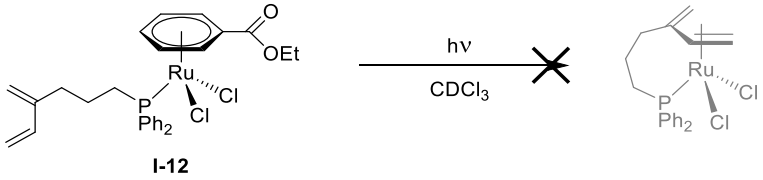


Schéma I.39 : Test de décoordination photochimique du benzoate d'éthyle de I-12

Néanmoins, une étude théorique réalisée à partir de la structure cristallographique du complexe **I-2** met en avant la faisabilité pour le ligand phosphine-diène de venir chélater le ruthénium (Figure I.30). Cette étude a été accomplie en retirant l'arène du complexe et en coordinant artificiellement le diène au ruthénium puis en appliquant une faible vibration du système. Dans ce cas, le diène reste coordiné au ruthénium, mettant en avant un minimum d'énergie. La géométrie du complexe diène-chélate ruthénium à 16 électrons optimisée par calcul est celle d'une pyramide à base carré distordue. L'atome de phosphore occupe la position apicale. Les positions basales de la pyramide sont occupées par le groupement diényle et les deux atomes de chlore.

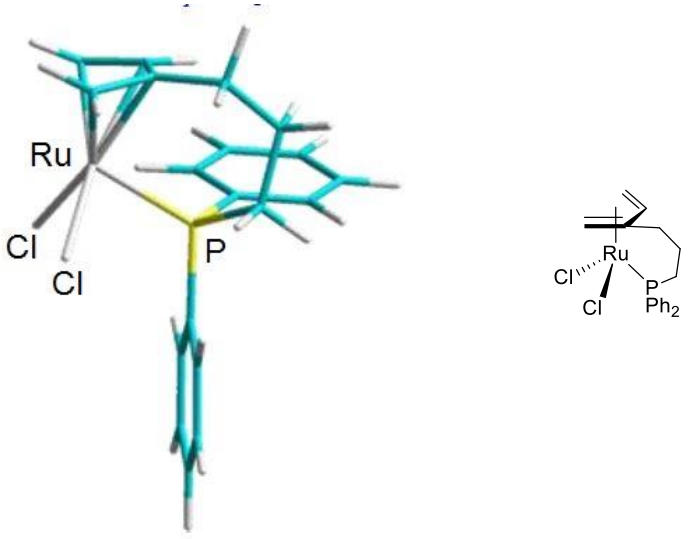


Figure I.30 : Géométrie optimisée par calcul DFT-B3LYP du complexe diène-chélate

I.C.3.b Complexes phosphine-cycloheptadiène

Pour la phosphine-cycloheptadiène, nous avons directement étudié la décoordination du benzoate d'éthyle du complexe **I-16**. Premièrement, nous avons tenté de décoordiner thermiquement l'arène du complexe (Figure I.31). Un échantillon RMN dans le chloroforme est chauffé à 50°C pendant une nuit (16h) et suivi par RMN ^{1}H et RMN ^{31}P. En RMN ^{1}H, on observe uniquement une faible diminution de l'intensité des signaux de l'arène coordiné (a, b, c). En contrepartie, on discerne l'apparition des signaux caractéristiques du benzoate d'éthyle libre (a', b', c') que l'on peut estimer à env. 5% du complexe initial. En RMN ^{31}P, on note une faible diminution de l'intensité du signal du complexe. L'expérience est prolongée de jour (8h). En RMN ^{1}H, sur cette période on observe une très nette augmentation de la quantité d'arène décoordiné (de 5 à 60%). On peut également remarquer l'apparition de nouveaux signaux (x), à la fois dans la zone des protons aromatiques et oléfiniques. En RMN ^{31}P, on observe une forte diminution de l'intensité du signal du complexe (à 24 ppm) et également l'apparition d'un nouveau signal (x) extrêmement déblindé à 100 ppm. La décoordination de l'arène semble donc accompagnée par la formation d'une nouvelle espèce bien définie. Ce suivi indique également que la décoordination se fait bien plus rapidement le jour que la nuit, la lumière a donc une influence très significative sur la décoordination de l'arène.

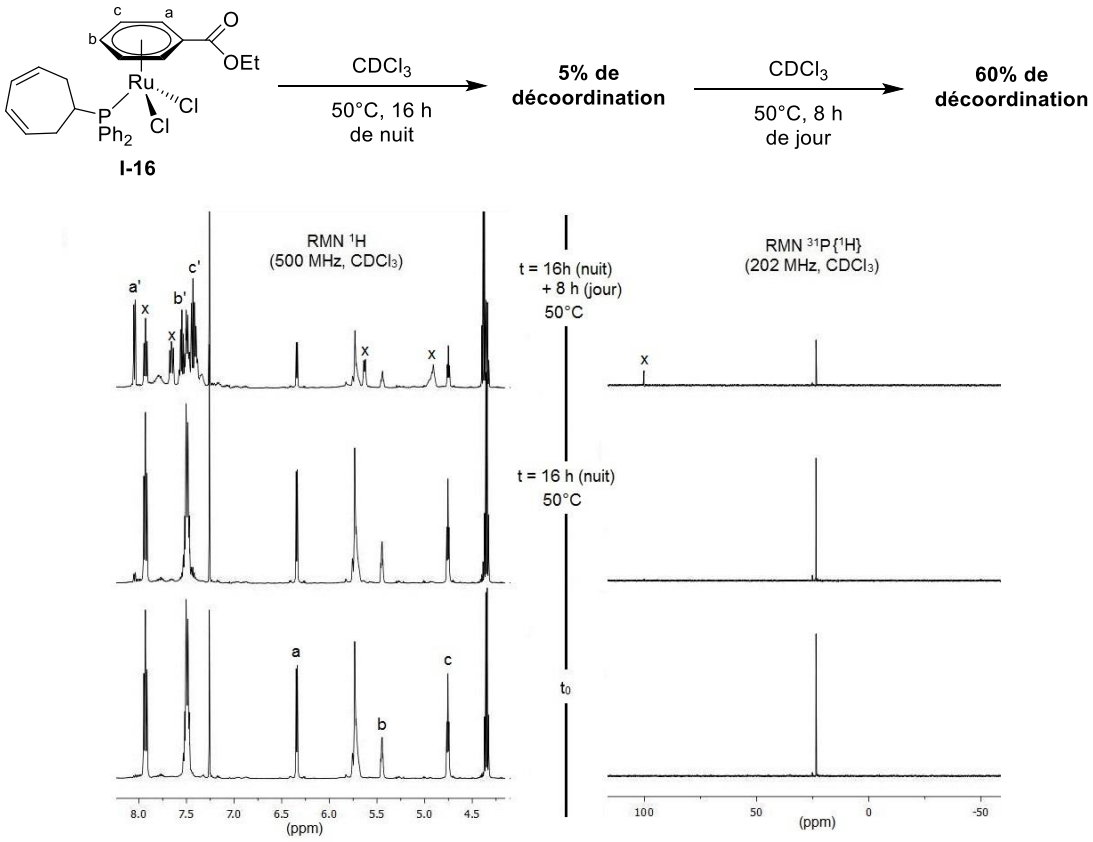


Figure I.31 : Suivi RMN ($CDCl_3$, 300 K) ^{1}H (500 MHz) et $^{31}P\{^{1}H\}$ (202 MHz) de la décoordination thermique (50°C) du benzoate d'éthyle du complexe I-16

Des tests effectués avec le complexe *p*-cymène **I-14** indiquent un comportement similaire. Lorsqu'il est irradié, l'arène est décoordiné et forme une nouvelle espèce identique à celle observée avec le complexe benzoate d'éthyle **I-16**.

On se propose d'étudier plus en détail la cinétique de décoordination photochimique de l'arène des complexes « benzoate d'éthyle » **I-16** et « *p*-cymène » **I-14**. Pour cela on réalise des expériences d'irradiation d'échantillon RMN à l'aide d'une lampe à mercure (Figure I.32). On peut facilement suivre l'évolution du complexe par RMN ^{31}P où l'on observe la diminution du signal du complexe initial au profit de la formation de la nouvelle espèce à 100 ppm. Lorsque le complexe « benzoate d'éthyle » **I-16** est irradié 15 min, l'arène est déjà totalement décoordiné au profit de la nouvelle espèce. Le phénomène est beaucoup plus lent avec le complexe « *p*-cymène » **I-14** qui nécessite 2h30 d'irradiation pour atteindre la décoordination totale de l'arène. La nature de l'arène a donc une grande influence sur la cinétique de décoordination photochimique.

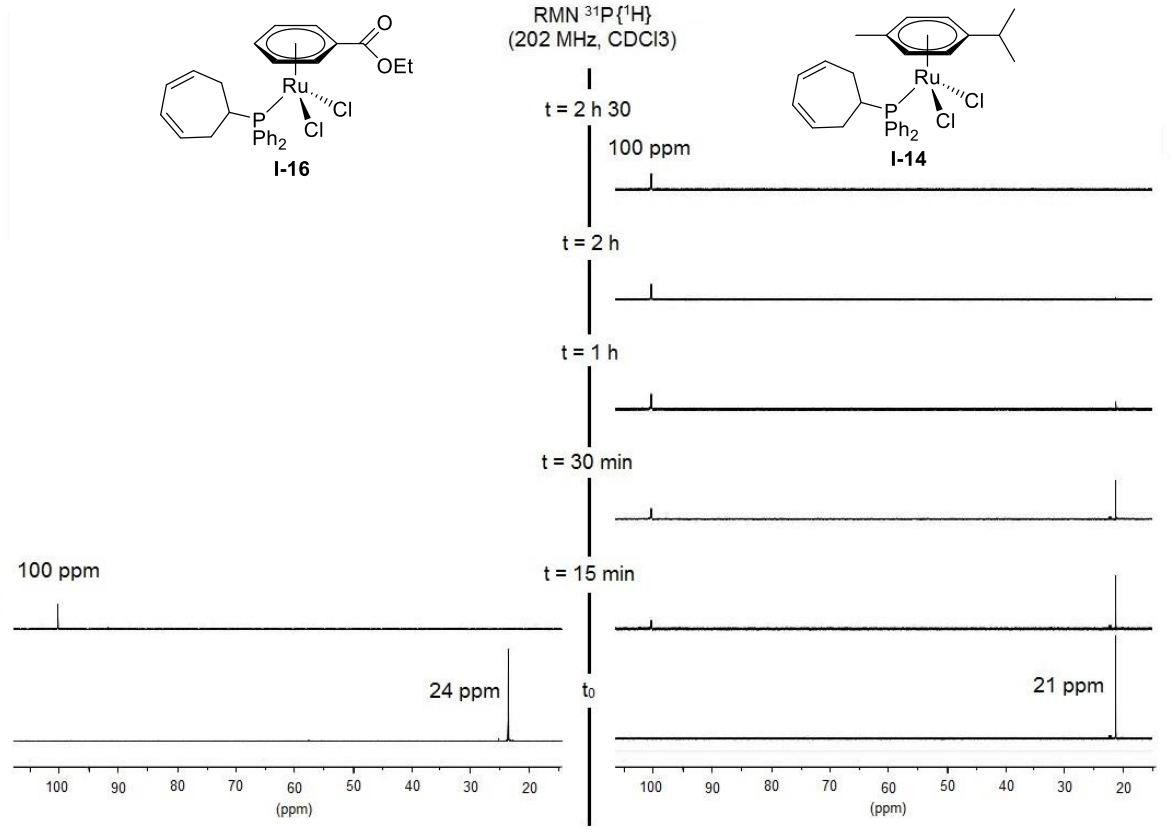
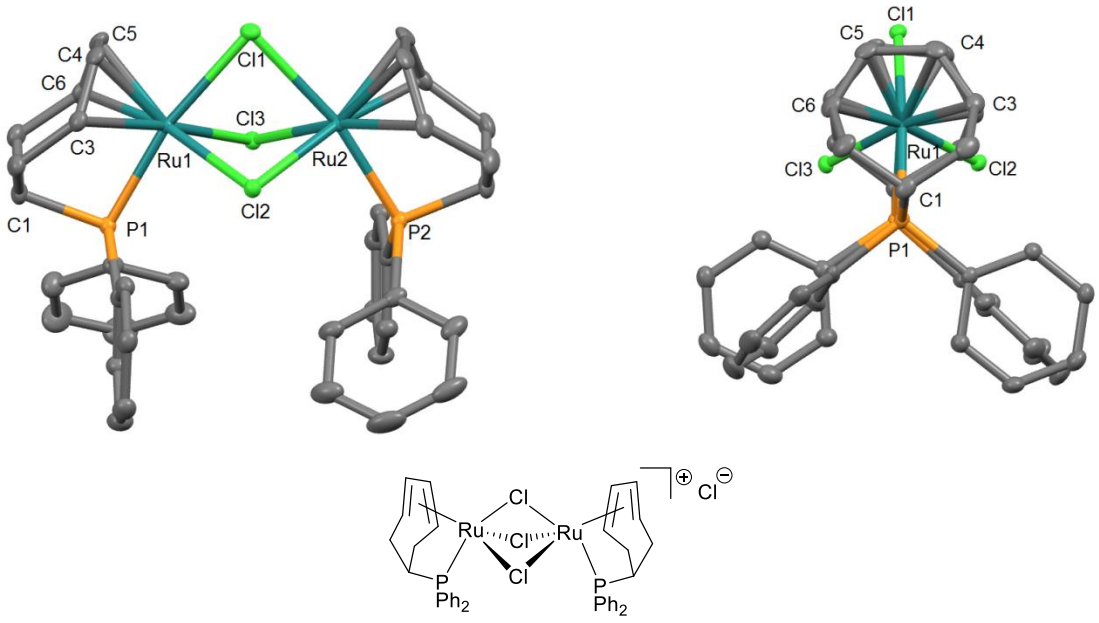


Figure I.32 : Suivi RMN $^{31}P\{^{1}H\}$ ($CDCl_3$, 202 MHz, 300 K) de la décoordination photochimique de l'arène des complexes I-16 et I-14 à l'aide d'une lampe à mercure

Une recristallisation par diffusion de vapeur de pentane d'un échantillon RMN ($CDCl_3$) de la nouvelle espèce formée par irradiation a permis d'obtenir des cristaux de qualité suffisante pour la diffraction aux rayons X (Figure I.33).



I-20

Figure I.33 : Structure cristallographique du complexe bimétallique cationique [Ru$_2$(μ-Cl)$_3$((η^4-3,5-cycloheptadiényl)diphénylphosphine-κP)$_2$][Cl] I-20

Remarque :

– contre-ion (Cl^-) et atomes d'hydrogène omis par soucis de clarté
– centroïdes (Ct) des liaisons X-X : Ct1, C3-C4 ; Ct2, C5-C6
– distances P–C1 et C3–C4–C5–C6 pour la phosphine libre **I-3** : P-C1 : 1,865 ; C3–C4 : 1,325 ; C4–C5 : 1,462 ; C5–C6 : 1,338.[80]

Distance (Å) :

Ru1–Cl1 : 2,5280(5) ; Ru1–Cl2 : 2,4355(5) ; Ru1–Cl3 : 2,4285(5) ; Ru1–P1 : 2,3001(6) ; Ru1–C3 : 2,266(2) ; Ru1–C4 : 2,145(2) ; Ru1–C5 : 2,137(2) ; Ru1–C6 : 2,263(2) ; Ru1–Ct1 : 2,0910(19) ; Ru1–Ct2 : 2,0865(16) ; P1–C1 : 1,829(2) ; C3–C4 :1,407(3) ; C4–C5 :1,434(3) ; C5–C6 :1,400(3).

Angles (°) :

Cl1-Ru1-P1 : 168,802(19) ; Cl2-Ru1-P1 : 93,878(19) ; Cl3-Ru1-P1 : 92,748(19) ; Cl1-Ru1-Cl2 : 79,183(17) ; Cl1-Ru1-Cl3 : 77,525(17) ; Cl2-Ru1-Cl3 : 80,474(17) ; C3-Ru1-P1 : 78,04(6) ; C3-Ru1-Cl1 : 111,40(6) ; C3-Ru1-Cl2 : 97,70(6) ; C3-Ru1-Cl3 : 170,51(6) ; C3-Ru1-C4 : 37,06(9) ; C4-Ru1-P1 : 107,66(7) ; C4-Ru1-Cl1 : 83,40(7) ; C4-Ru1-Cl2 : 116,71(7) ; C4-Ru1-Cl3 : 151,45(7).

Il s'agit d'un complexe bimétallique cationique. On peut observer que la décoordination de l'arène conduit bien à la formation d'une espèce chélate avec le ligand phosphine-cycloheptadiène coordiné κ-P/diène-η^4. Le composé possède un axe de symétrie C_2 avec les deux phosphines en position « *cis* ». Les deux centres métalliques sont pontés par trois atomes de chlore. Chacun des atomes de ruthénium est saturé à 18 électrons et présente une géométrie pseudo-octaédrique. Le ligand phosphine-cycloheptadiène, flexible, adopte une conformation « chaise » qui permet la coordination du diène au métal. Le caractère de double liaison du diène est faiblement marqué (distances : C3–C4 :1,407(3) ; C4–C5 :1,434(3) ; C5–C6 :1,400(3)) signe d'une rétrodonation π importante du métal et d'une force de liaison métal-diène élevée.

[80] Perrier, A.; Comte, V.; Moïse, C.; Richard, P.; Le Gendre, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 1562–1568.

Ce composé n'est pas sans rappeler le complexe de rhodium obtenu précédemment au laboratoire avec la même phosphine-cycloheptadiène et présentant également un mode de coordination du ligand chélate κ-P/diène-η^4 (Figure I.34).[74]

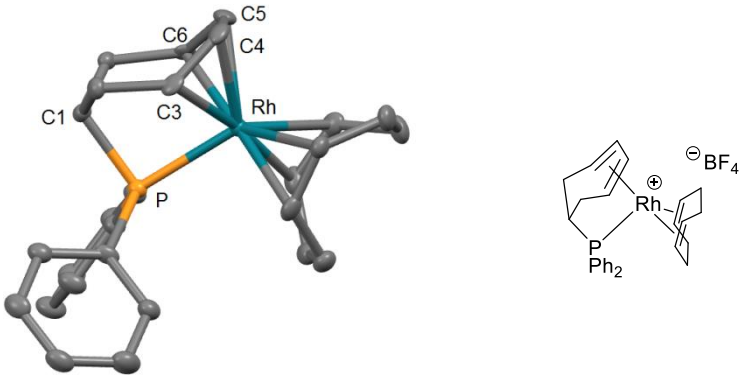


Figure I.34 : Structure cristallographique du complexe cationique κP/η^4-diène [Rh(cod)(η^4-3,5-cycloheptadiényl)diphénylphosphine-κP)][BF_4][74]

Remarque :
– contre-ion (BF_4^-) et atomes d'hydrogène omis par soucis de clarté
– centroïdes (Ct) des liaisons X-X : Ct1, C3-C4 ; Ct2, C5-C6

Distance (Å) :
Rh–P : 2,3435(13) ; Rh–C3 : 2,183(5) ; Rh–C4 : 2,184(6) ; Rh–C5 : 2,185(6) ; Rh–C6 : 2,192(5) ; Rh-Ct1 : 2,067(4) ; Rh–Ct2 : 2,069(4) ; C3–C4 : 1,408(8) ; C4–C5 : 1,425(9) ; C5–C6 : 1,428(7).

Le complexe de rhodium adopte une géométrie pyramide à base carrée avec le phosphore légèrement dévié de la position apicale, les positions basales étant occupées par les oléfines du cyclooctadiène et celles du cycloheptadiényle. On retrouve la même conformation « chaise » du ligand qui permet la coordination du diène au métal. On retrouve également le caractère de double liaison du diène peu marqué (distances : C3–C4 : 1,408(8) ; C4–C5 : 1,425(9) ; C5–C6 : 1,428(7)) signe d'une rétrodonation π et d'une force de liaison métal-diène importante.

Le complexe de ruthénium présente également des similitudes avec quelques exemples de composés bimétalliques cationiques de la littérature (Figure I.35). Le premier exemple de tels complexes a été reporté, à notre connaissance, en 1961.[81] Il s'agit de complexes $[Ru_2(\mu\text{-}Cl)_3(PR_3)_6][Cl]$ (PR_3 : PMe_2Ph, PEt_2Ph, $PMePh_2$, $PEtPh_2$), obtenus directement par réaction d'une phosphine avec une solution éthanolique de chlorure de ruthénium(III). Le contre-ion peut notamment être substitué par différent anions comme BPh_4^- ou SCN^-. D'autres complexes bimétalliques cationiques ont été obtenus avec des ligands pinceurs de type « POP ».[82] Ils sont synthétisés par réaction du ligand avec le dimère $[RuCl_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})]_2$ par chauffage dans le méthanol (65°C, 48 h). Dernièrement un complexe bimétallique cationique possédant

[81] Chatt, J.; Hayter, R. G. *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1961**, 896.
[82] Major, Q.; Lough, A. J.; Gusev, D. G. *Organometallics* **2005**, *24*, 2492–2501.

deux ligands « $(NHC)_2$-(η^2-arène) » a également été décrit (Figure I.35).[83] Il est obtenu par réaction avec $[RuCl_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})]_2$ (tube scellé, DCM, 100°C, 4 j).

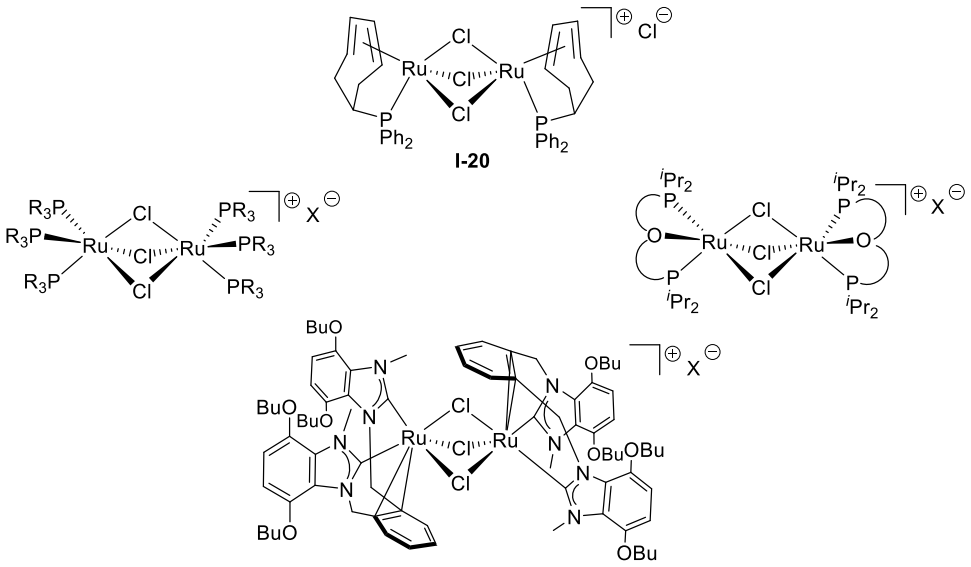


Figure I.35 : Complexes bimétalliques cationiques de la littérature

On peut aussi noter la ressemblance de tels complexes avec les systèmes bimétalliques développés par Severin et Demonceau (Figure I.36). Certains de ces complexes sont actifs pour l'ATRA[39] ou l'ATRP[44,45] (cf. introduction).

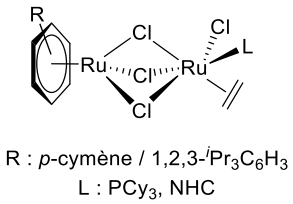


Figure I.36 : Complexes bimétalliques développés par Séverin, Demonceau

I.C.3.c Synthèse préparative du complexe bimétallique de ruthénium

Le complexe bimétallique **I-20** peut être préparé en tube de Schlenk à une échelle de 150 mg. Le complexe « benzoate d'éthyle » **I-16** est dissout dans le DCM et irradié avec une lampe à mercure (Heraeus TQ150W) pendant 1h (Schéma I.40). Dans ces conditions, le temps d'irradiation nécessaire à la décoordination totale du substrat est plus long qu'à l'échelle d'un tube RMN (15 min). Après réaction, le mélange est concentré et lavé avec de l'éther diéthylique afin de retirer le benzoate d'éthyle libre. Le produit est obtenu sous forme d'un solide rouge-brique.

[83] Simpson, P. V.; Brown, D. H.; Skelton, B. W.; White, A. H.; Baker, M. V. *Organometallics* **2015**, *34*, 2508–2514.

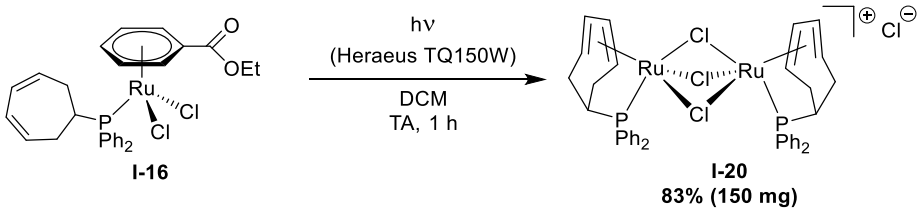


Schéma I.40 : Synthèse du complexe de ruthénium cationique κ-P/diène-η⁴ I-20

En plus de la structure cristallographique, le composé **I-20** a également été caractérisé par RMN, spectrométrie de masse et analyse élémentaire. La caractérisation RMN a été réalisée à basse température (253 K) pour minimiser les phénomènes de fluxionalité observés à température ambiante.

En RMN ^{31}P (Figure I.37), on observe un signal large déblindé à 100,0 ppm (le signal est plus fin à température ambiante). Par comparaison, le complexe diène-chélate de rhodium donne un doublet à 78,6 ppm (^{103}Rh, spin ½). En RMN ^{1}H, les protons oléfiniques (c et d) donnent deux signaux à 4,89 et 5,62 ppm. Il faut rappeler que ces protons donnent un seul signal pour la phosphine-cycloheptadiène **I-3** (Figure I.22) et pour les complexes « benzoate d'éthyle » **I-16** (Figure I.27) et « *p*-cymène » **I-14**. Cette perte d'isochronie est caractéristique de la formation du chélate avec un mode de coordination η^4-diène. Elle est observée de manière analogue avec le complexe diène-chélate de rhodium. On note également que les protons du CH_2 (b) sont diastéréotopes et donnent deux signaux à 1,97 et 0,94 ppm.

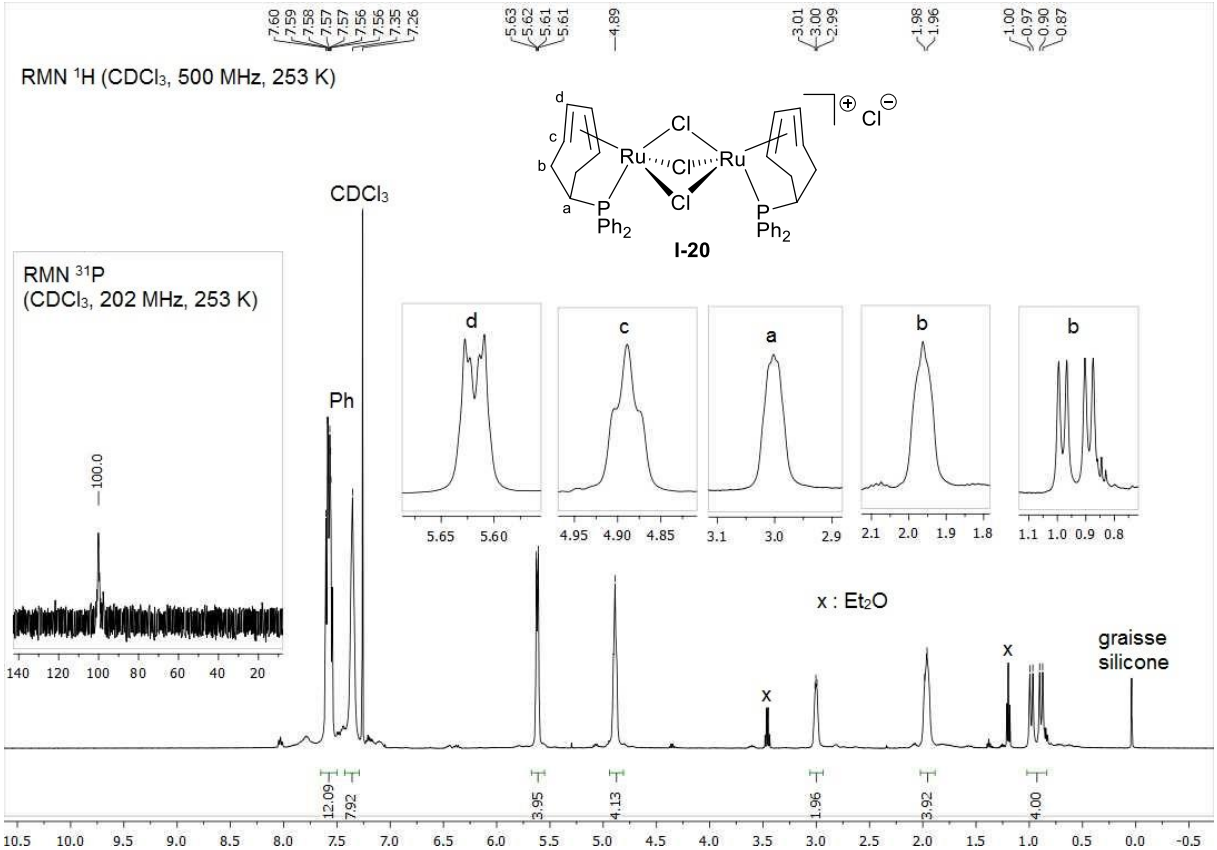


Figure I.37 : Spectres RMN ($CDCl_3$, 253K) ^{1}H (500 MHz) et $^{31}P\{^{1}H\}$ (202 MHz) de I-20

I.C.4 Tests de catalyse

I.C.4.a Complexes *p*-cymène phosphine-diène et analogue saturé

Parmi les complexes de ruthénium synthétisés, le complexe *p*-cymène **I-2** avec la phosphine-diène est chronologiquement le premier à avoir été développé (Figure I.38). C'est pourquoi, avec l'analogue saturé **I-11**, leur activité catalytique a pu être évaluée en priorité.[84] Les tests ont été effectués par l'équipe du professeur Albert Demonceau à l'Université de Liège.

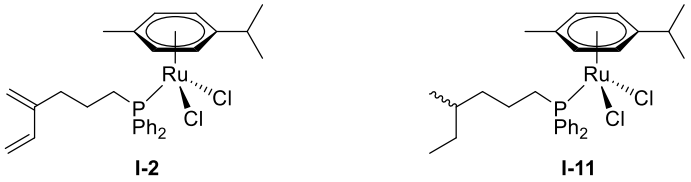


Figure I.38 : Premiers complexes testés en catalyse

ATRA (Addition de Kharasch)

Les composés ont été évalués pour l'ATRA de CCl_4 à différentes oléfines (Schéma I.41). Le complexe est utilisé en quantité catalytique (0.5 mol%) par rapport à l'oléfine, en présence d'un excès de CCl_4 (4 éq.) dans le toluène.

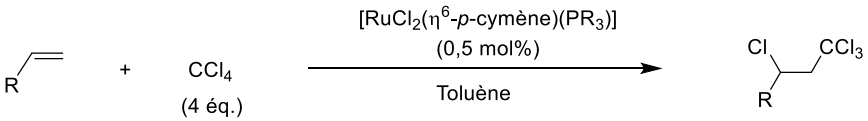


Schéma I.41 : ATRA de CCl_4 à une oléfine

Dans un premier temps, les composés ont été testés avec divers oléfines en utilisant une synthèse assistée par micro-ondes (MW) développée par Demonceau.[36] L'appareil micro-ondes utilisé est de type monomode, il permet un chauffage rapide et homogène ainsi que le travail sous pression à haute température. Avec cette méthode, les temps de réaction peuvent être raccourcis et permettent d'apprécier rapidement le potentiel des catalyseurs. Deux conditions réactionnelles ont été utilisées, à 130°C pendant 30 min, ou à 160°C pendant 10 min. Les deux complexes sont également comparés au dérivé $[RuCl_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})(PPh_3)]$ **I-18**. Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous (Tableau I.3).

[84] Baraut, J.; Massard, A.; Chotard, F.; Bodio, E.; Picquet, M.; Richard, P.; Borguet, Y.; Nicks, F.; Demonceau, A.; Le Gendre, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2015**, 2671–2682.

Tableau I.3 : ATRA de CCl_4 à des oléfines en conditions micro-ondes

Substrat	Cat.	Conversion / Produit d'addition (%)[a]	
		135°C, 30 min	160°C, 10 min
MMA	**I-2** diène	16/4	67/45
	I-11 saturé	100/100	100/100
	I-18 PPh_3	99/92	100/80
Acrylate de ^{n}butyle	**I-2** diène	72/21	94/47
	I-11 saturé	100/62	100/77
	I-18 PPh_3	100/58	100/51
1-Décène	**I-2** diène	38/36	79/77
	I-11 saturé	98/96	99/98
	I-18 PPh_3	88/87	92/91
Styrène	**I-2** diène	26/16	95/88
	I-11 saturé	93/48	94/49
	I-18 PPh_3	100/92	99/85

Conditions : $[Substrat]_0/[CCl_4]_0/[cat.]_0$ = 200:800:1. [a] déterminé par GC avec le dodécane comme étalon interne.

En 10 min à 160°C, les trois complexes permettent une bonne voire une très bonne conversion des différents substrats (67 à 100%). Avec les conditions plus douces, en 30 min à 130°C, le complexe diène **I-2** donne des conversions relativement faibles (16 à 72%) tandis que l'analogue saturé **I-11** et le dérivé PPh_3 **I-18** conservent une bonne activité (88-100%). Pour chacun des complexes, la sélectivité pour le produit d'ATRA est assez similaire entre les deux conditions. En général, le complexe saturé **I-11** donne de meilleures conversions et une meilleure sélectivité pour le produit d'ATRA que le complexe diène **I-2**. Pour le MMA et l'acrylate de *n*-butyle, le complexe diène est peu sélectif pour le produit d'ATRA. On peut par contre noter que dans le cas du styrène à 160°C, la conversion est comparable pour les complexes **I-2** et **I-11**, mais la sélectivité pour le produit d'ATRA est bonne pour le diène **I-2** (conv : 95, produit d'ATRA : 88%) alors qu'elle n'est que modeste pour le saturé **I-11** (conv : 94%, produit d'ATRA : 49%).

Afin d'évaluer plus en détail l'influence du diène, les complexes **I-2** et **I-11** ont également été évalués en utilisant des conditions standards, en tube de Schlenk à 60 et 85°C (Tableau I.4).

Tableau I.4 : ATRA de CCl_4 au styrène et 1-décène en conditions standards

Substrat	Cat.	Temp.	Conversion / Produit d'addition (%)[a]		
			50 h	100 h	250 h
1-Décène	**I-2** diène	60°C	23/23	42/42	66/66
	I-11 saturé	60°C	22/21	48/47	82/81
	I-2 diène	85°C	52/51	73/73	95/95
	I-11 saturé	85°C	86/84	96/94	99/97
Styrène	**I-2** diène	60°C	19/6	40/19	98/77
	I-11 saturé	60°C	18/0	41/2	72/13
	I-2 diène	85°C	73/55	99/80	–
	I-11 saturé	85°C	100/55	–	–

Conditions : $[Substrat]_0/[CCl_4]_0/[cat.]_0$ = 200:800:1. [a] déterminé par GC avec le dodécane comme étalon interne.

Dans ce cas, les temps de réactions nécessaires pour obtenir une bonne conversion sont grandement rallongés, jusqu'à 250 h. Les deux complexes catalysent proprement l'ATRA du 1-décène. On remarque cependant que le complexe diène **I-2** est un peu moins actif que l'analogue saturé **I-11** (p. ex., à 85°C, en 50 h ; conv./produit d'ATRA (%) : diène 52/51, saturé 86/84). Comme pour les conditions MW, l'activité des deux complexes pour l'ATRA du styrène diffère nettement. Le complexe diène **I-2** contrôle mieux la réaction et c'est encore plus marqué ici qu'avec les conditions MW (à 60°C, en 250 h ; conv./produit d'ATRA (%) : diène 98/77, saturé 72/13). Cela pourrait s'expliquer par une stabilité accrue du dérivé diène par rapport au saturé lorsque les temps de réaction sont prolongés.

ATRP

Les complexes ont également été testés pour l'ATRP du MMA en PMMA et du styrène en PS (61).

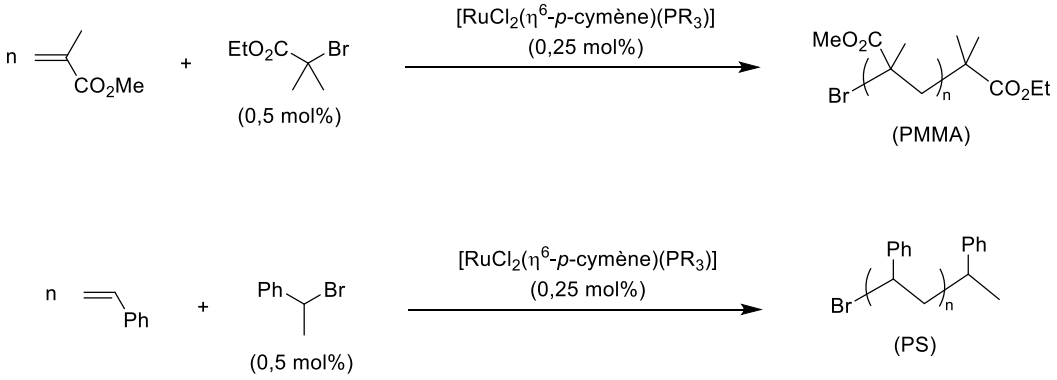


Schéma I.42 : ATRP du MMA et du styrène

Les complexes sont mis en présence d'une faible quantité d'initiateur pour promouvoir la propagation de l'espèce radicalaire. L'initiateur utilisé pour le MMA est le 2-bromo-2-méthylpropanoate d'éthyle (EiBr) et pour le styrène il s'agit du

(1-bromoéthyl)benzène (PEBr). Les réactions sont effectuées dans les conditions standards pour ce type de complexe, 16 h à 85°C pour le MMA, et 16 h à 110°C pour le styrène. Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous (Tableau I.5).

Tableau I.5 : ATRP du MMA et du styrène

Substrat	Cat.	Initiateur	Rendement Polymère (%)	M_n ($kg.mol^{-1}$)[a]	PDI[a]
MMA[b]	**I-2** diène	EiBr	17	9	1,6
	I-11 saturé	EiBr	19	21	1,6
	I-18 PPh_3	EiBr	20	25	1,6
Styrène[c]	**I-2** diène	PEBr	61	23	1,95
	I-11 saturé	PEBr	46	29	1,8
	I-18 PPh_3	PEBr	39	26	1,8

[a] déterminé par chromatographie par perméation de gel (GPC), dans le THF par calibration du PMMA et du PS. [b] $[MMA]_0/[EiBr]_0/[cat.]_0$ = 800:2:1 ; 16 h à 85°C. [c] $[Styrène]_0/[PEBr]_0/[cat.]_0$ = 750:2:1 ; 16 h à 110°C.

Pour le MMA, l'activité des trois complexes est faible et assez similaire. De plus, la polymérisation n'est pas bien contrôlée (PDI : 1.6). Pour le styrène, on peut remarquer que le complexe diène **I-2** est sensiblement plus actif que l'analogue saturé **I-11** et le dérivé PPh_3 **I-18**. Cependant la conversion reste moyenne (61%). De plus, la réaction n'est pas contrôlée et donne des polymères avec un large PDI (1.8-1.95).

Polymérisation par ouverture de cycle par métathèse (ROMP)

Les complexes ont été testés en polymérisation par ouverture de cycle par métathèse (ROMP) du norbornène (Schéma I.43). Les deux complexes **I-2** et **I-11** sont également comparés au dérivé PPh_3 **I-18**.

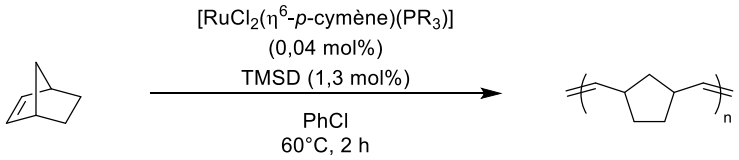


Schéma I.43 : ROMP du norbornène

Les complexes ont été testés dans les conditions standards, à 60°C pendant 2 h dans le chlorobenzène avec un initiateur de carbène (TMSD) (Tableau I.6).

Tableau I.6 : ROMP du norbornène

Cat.	Monomère conv. (%)[a]	Rendement polymère (%)	M_n ($kg.mol^{-1}$)[b]	PDI[b]	σ_c[c]
I-2 diène	95	91	63	4,6	0,37
I-11 saturé	99	97	65	4,5	0,40
I-18 PPh_3	70	65	–	–	0,35

Conditions : norbornène (7.5 mmol), cat. (0.03 mmol), TMSD (0.1 mmol), chlorobenzène, 2 h à 60°C. [a] déterminé par GC avec le norbornane comme étalon interne. [b] déterminé par GPC, dans le THF par calibration du PS. [c] fraction de double liaison *cis* dans le polymère déterminé par RMN ^1H et ^{13}C.

Dans ces conditions, le complexe diène **I-2** et l'analogue saturé **I-11** convertissent presque quantitativement le norbornène (respectivement conv : 95 et 99%) tandis que le dérivé PPh_3 **I-18** est sensiblement moins actif (conv : 70%). Cependant la polymérisation n'est pas contrôlée et donne de très larges PDIs (4.5-4.6).

Addition d'acide carboxylique sur des alcynes

Les complexes ont été testés pour l'addition d'acide 4-acétoxybenzoïque au 1-hexyne (Schéma I.44). Trois produits peuvent être obtenus en fonction de la sélectivité de la réaction, le produit d'addition Markovnikov (**M**) et les deux produits d'addition anti-Markovnikov (**aM*E*** et **aM*Z***).

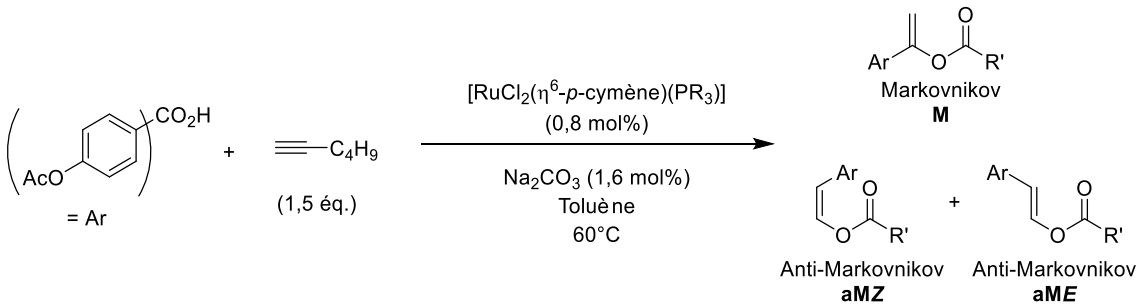


Schéma I.44 : Addition de l'acide 4-acétoxybenzoïque sur le 1-hexyne

Les complexes ont été testés en condition standards, dans le toluène à 60°C (Tableau I.7).

Tableau I.7 : Addition de l'acide 4-acetoxybenzoïque sur le 1-hexyne

Cat.	Conversion (%)[a]			Sélectivité (%)[b] **M**/**aMZ**/**aME**
	25 h	50 h	100 h	
I-2 diène	46	96	100	94:4:2
I-11 saturé	96	100	–	99:1[c]
I-18 PPh_3	85	100	–	94:5:1

Conditions : $[1\text{-Hexyne}]_0/[\text{acide 4-acétoxybenzoïque}]_0/[\text{cat.}]_0/[Na_2CO_3]_0$ = 150/100/0.8/1.6. [a] basé sur l'acide 4-acétoxybenzoïque et déterminé par GC avec le dodécane comme étalon internet. [b] basé sur le 1-hexyne et déterminé par GC avec le dodécane comme étalon interne. [c] **aMZ** + **aME** = 1%.

Un temps de réaction important est nécessaire pour que la conversion de l'acide soit totale (>25 h). On peut noter que le complexe saturé **I-11** est légèrement plus actif que le dérivé PPh_3 **I-18** et nettement plus actif que le dérivé diène **I-2** (25 h ; conv : saturé 96%, PPh_3 85%, diène 46%). Il faut un temps de réaction supérieur à 50 h pour que le complexe diène **I-2** convertisse totalement l'acide. De plus, le complexe saturé **I-11** contrôle mieux la sélectivité de l'addition (**M**/**aM*Z***/**aM*E*** : saturé, 99/1(Z+E) ; diène, 94/4/2)

Conclusion

Le complexe diène **I-2** et l'analogue saturé **I-11** présentent un profil similaire pour la ROMP du norbornène et l'ATRA du 1-décène. Le saturé est plus intéressant pour l'ATRA du MMA et de l'acrylate de *n*-butyle. Il est aussi plus actif et plus sélectif pour l'addition d'acide sur des alcynes. Cependant, le diène présente une meilleure activité pour l'ATRA du styrène avec notamment une très bonne sélectivité pour le produit d'addition.

Ces résultats suggèrent donc un comportement différent de ces deux complexes qui pourrait être dû au groupement diène. Celui-ci semble généralement jouer un rôle néfaste pour l'activité et la sélectivité. Cependant, il est parfois intéressant, notamment lorsque les conditions réactionnelles impliquent des temps de réaction prolongés (ATRA du styrène : 60°C, 250 h).

I.C.4.b Complexes phosphine-cycloheptadiène et analogues saturés

Une autre série de tests a été réalisée avec les complexes phosphine-cycloheptadiène *p*-cymène **I-14** et benzoate d'éthyle **I-16**, leurs analogues saturés **I-15** et **I-17,** ainsi que le complexe bimétallique **I-20** (Figure I.39). Le but est de juger de l'effet du diène avec des complexes ayant la capacité de former par départ d'arène une espèce chélate κ-P/diène-η^4. Ces tests ont été effectués au sein de l'équipe par le Dr. Raluca Malacea.

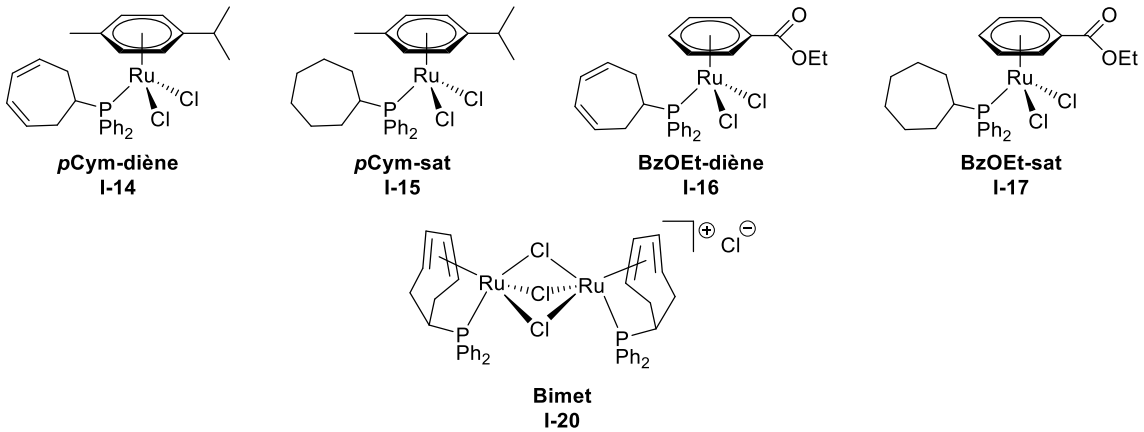


Figure I.39 : Complexes phosphine-cycloheptadiène, analogues saturés et complexe bimétallique testés en catalyse

La première série de tests avec le complexe phosphine-diène **I-2** avait montré que le diène semblait avoir un impact positif pour l'ATRA du CCl_4 au styrène. Il nous est donc apparu judicieux d'étudier plus en détail cette réaction avec les nouveaux complexes. L'ATRA a été réalisée avec différents types de conditions, thermiques ou photochimiques, en conservant le même ratio de réactif ($[Styrène]_0/[CCl_4]_0/[cat.]_0$ = 200:800:1) (Figure I.40).

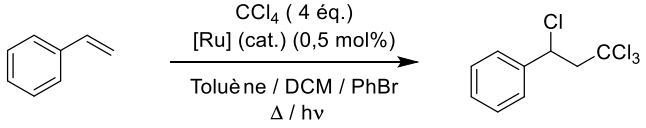


Figure I.40 : Conditions réactionnelles pour l'ATRA de CCl_4 au styrène

Influence de l'irradiation lumineuse

Nous avons vu lors de l'étude de la décoordination d'arène que la lumière avait un impact important sur ce phénomène. Une première série d'expériences a donc consisté à évaluer l'influence de la lumière sur l'activité des complexes en conditions catalytiques à TA (Tableau I.8).

Tableau I.8 : ATRA du styrène à TA avec irradiation[a]

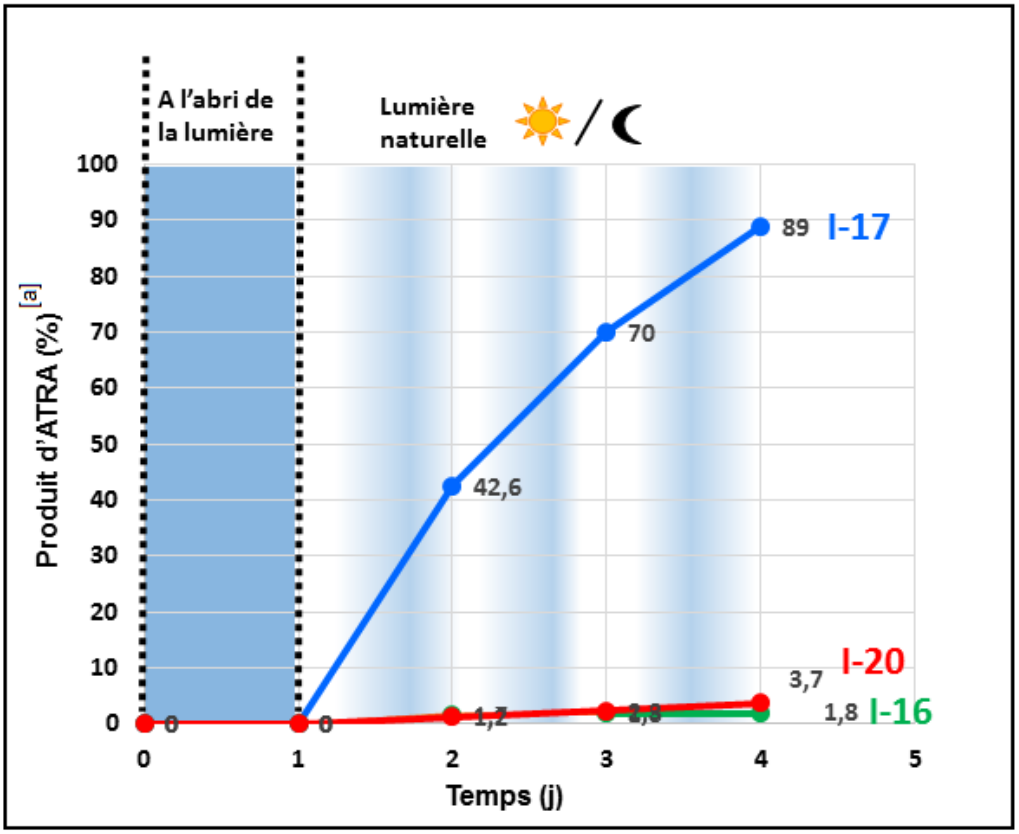
Cat.	Solvant	Irradiation	Durée	Conv. (%)[b]	Produit d'ATRA (%)[b]
I-14 *p*Cym-diène	Toluène	TQ 150W	4 h	10	2
I-15 *p*Cym-sat	Toluène	TQ 150W	4 h	52	44
I-16 BzOEt-diène	Toluène	TQ 150W	4 h	2	2
I-17 BzOEt-sat	Toluène	TQ 150W	4 h	29	29
I-20 Bimet	Toluène	TQ 150W	4 h	14	1
I-14 *p*Cym-diène	DCM	TQ 150W	4 h	16	2
I-15 *p*Cym-sat	DCM	TQ 150W	4 h	36	21
I-16 BzOEt-diène	DCM	TQ 150W	4 h	5	2
I-17 BzOEt-sat	DCM	TQ 150W	4 h	27	9
I-20 Bimet	DCM	TQ 150W	4 h	15	1
I-16 BzOEt-diène	Toluène	Halogène 55W	4 j	10	1
I-17 BzOEt-sat	Toluène	Halogène 55W	4 j	96	96
I-20 Bimet	Toluène	Halogène 55W	4 j	13	2

[a] Conditions : $[Styrène]_0/[CCl_4]_0/[cat.]_0$ = 200:800:1 ; TA. [b] déterminé par GC avec le dodécane comme étalon interne.

Les premiers tests ont été effectués avec la même lampe à mercure (Heraeus TQ150W) utilisée lors des études de décoordination RMN. Après 4 h d'irradiation dans le toluène, les complexes diène **I-14**, **I-16** et le bimet **I-20** présentent une très faible conversion du styrène (<15%) avec seulement des traces du produit d'ATRA

(1-2%). Les complexes saturés **I-15** et **I-17** sont plus actifs (conv : respectivement 52 et 29%) avec de meilleurs sélectivités pour le produit d'ATRA (conv : respectivement 44 et 29%). Dans le DCM, l'activité des complexes phosphine-diène **I-14**, **I-16** et le bimet **I-20** n'évolue pas et les complexes saturés **I-15** et **I-17** sont sensiblement moins performants (conv : respectivement 36 et 27%). Une irradiation plus douce (lampe halogène 55W) avec des temps de réaction prolongés (4 jours) dans le toluène ne permet pas d'améliorer l'activité du complexe diène **I-16** ni du bimet **I-20**. Par contre, dans ces conditions le complexe saturé **I-17** convertit presque quantitativement le styrène avec une très bonne sélectivité (conv : 96%, produit d'ATRA : 96%).

L'influence de la lumière ambiante a également été étudiée avec les complexes BzOEt-diène **I-16**, BzOEt-sat **I-17** et bimet **I-20** dans les conditions standards d'ATRA à TA (Figure I.41). Après 24 h à l'abri de la lumière, les trois complexes ne présentent aucune conversion du styrène. Lorsque la réaction est prolongée sans protection de la lumière ambiante pendant 3 jours, les complexes BzOEt-diène **I-16** et bimet **I-20** ne donnent que des traces du produit d'ATRA. Par contre, le complexe saturé **I-17** « se réveille » et atteint une très bonne conversion du styrène en produit d'ATRA (89%).



Conditions : $[Styrène]_0/[CCl_4]_0/[cat.]_0$ = 200:800:1 ; TA. [a] déterminé par GC avec le dodécane comme étalon interne.

Figure I.41 : Influence de la lumière sur l'ATRA avec les complexes BzOEt-diène I-16, BzOEt-sat I-17 et bimet I-20

Ces résultats mettent en « lumière » l'influence bénéfique d'une irradiation lumineuse sur l'activité du complexe saturé **I-17**. Ce phénomène est probablement lié au départ de l'arène qui pourrait favoriser la génération d'une espèce active. Au contraire, l'espèce ruthénium « insaturée » générée par décoordination de l'arène du complexe diène **I-16** devrait être stabilisée par la chélation du diène et former le bimet **I-20**. Cela pourrait expliquer pourquoi ces espèces stabilisées sont inactives dans ces conditions. Pour étudier le comportement du complexe saturé **I-17**, un échantillon RMN dans le toluène a été irradié avec la lampe à mercure pendant 3 h. La RMN ^{31}P montre une transformation complète de **I-17** (26,2 ppm) en une nouvelle espèce avec un signal à 27,8 ppm. Le produit a été isolé et caractérisé, il s'agit du produit de substitution du benzoate d'éthyle par le toluène **I-21** (Schéma I.45). Dans ces mêmes conditions, le complexe diène **I-16** donne le bimet **I-20**.

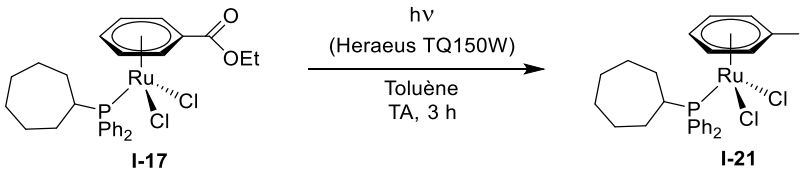


Schéma I.45 : Substitution par irradiation du benzoate d'éthyle par le toluène

Influence de la température

Les conditions standards d'ATRA impliquent généralement un chauffage. L'activité des complexes a donc été évaluée dans des conditions de chauffage à l'abri de la lumière pour déterminer l'influence de la température. L'ATRA est réalisée dans le toluène à 60°C ou 85°C pendant trois jours (Tableau I.9).

Tableau I.9 : ATRA du styrène par chauffage pendant 3 jours dans le noir[a]

Cat.	Solvant, Temp.	Conv. (%)[b]	Produit d'ATRA (%)[b]
I-14 *p*Cym-diène	Toluène, 60°C	22	1
I-15 *p*Cym-sat	Toluène, 60°C	26	13
I-16 BzOEt-diène	Toluène, 60°C	16	1
I-17 BzOEt-sat	Toluène, 60°C	100	96
I-20 Bimet	Toluène, 60°C	24	7
I-14 *p*Cym-diène	Toluène, 85°C	35	2
I-15 *p*Cym-sat	Toluène, 85°C	100	88
I-16 BzOEt-diène	Toluène, 85°C	22	1
I-17 BzOEt-sat	Toluène, 85°C	100[c]	98
I-20 Bimet	Toluène, 85°C	48	26

[a] Conditions : $[Styrène]_0/[CCl_4]_0/[cat.]_0$ = 200:800:1 ; TA, noir. [b] déterminé par GC avec le dodécane comme étalon interne. [c]réaction déjà terminée après un jour.

À 60°C, en 3 jours, seul le complexe BzOEt-sat **I-17** catalyse de manière efficace l'ATRA du styrène (conv : 100%, Produit d'ATRA : 96%). Les autres complexes présentent une faible activité (16-26%) avec une conversion en produit d'ATRA limitée (max : 16%). À 85°C, Les deux complexes saturés **I-15** et **I-17** consomment quantitativement le styrène et donnent sélectivement le produit d'ATRA (respectivement 88 et 98%). Les complexes diène **I-14** et **I-16** restent faiblement actif (conv : respectivement 35 et 22%) et ne donnent pas de produit d'ATRA (1-2%). Le complexe bimet **I-20** est relativement actif (conv : 48%) avec cependant une sélectivité limitée pour le produit d'ATRA (26%).

Pour déterminer les limites de la réaction, l'ATRA du styrène a été réalisée dans des conditions plus dures : dans le bromobenzène à 147°C à l'abri de la lumière avec une charge catalytique limitée (0,1% au lieu de 0,5%) des complexes BzOEt-diène **I-16**, BzOEt-sat **I-17** et bimet **I-20**. Après 18 h, l'analyse d'un échantillon des expériences montre une conversion presque totale pour les trois complexes avec une bonne sélectivité pour le produit d'ATRA (Figure I.42). De plus, dans ces conditions le diène **I-16** et le bimet **I-20** sont tous les deux plus actifs que le complexe saturé **I-17** (produit d'ATRA : respectivement 1,6 et 1,5 mmol contre 1,3 mmol). Pour vérifier si les complexes sont toujours actifs après cette première réaction, des réactifs ont été à nouveau ajoutés (2 mmol de styrène et 8 mmol de CCl_4) et le mélange est chauffé à 147°C pour 22 h de plus. On observe alors pour le complexe saturé **I-17** une modeste conversion du styrène et seulement une faible augmentation du produit d'ATRA (de 1,3 à 1,4 mmol). Les complexes diène **I-16** et bimet **I-20** sont toujours actifs, ils convertissent presque totalement le styrène avec une très nette augmentation du produit d'ATRA (respectivement : de 1,6 à 2,8 mmol ; et de 1,5 à 2,8 mmol).

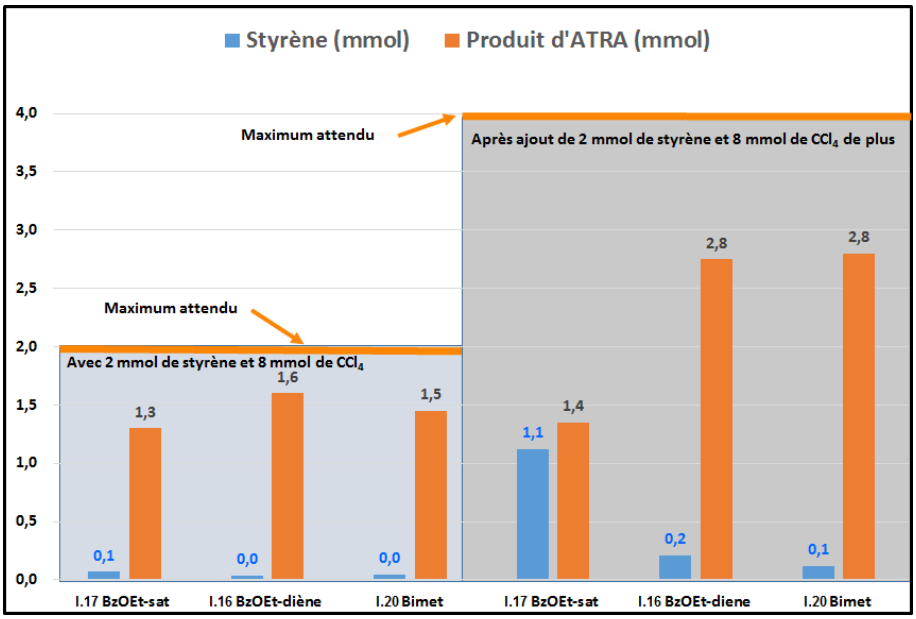


Figure I.42 : ATRA du styrène dans le bromobenzène à 147°C dans le noir

Des tests préliminaires ont été réalisés pour évaluer la transposition de ces conditions réactionnelles à d'autres substrats. Le complexe bimet **I-20** a donc été évalué pour l'ATRA de CCl_4 au 1-octène (plus difficile à activer). Il donne dans ce cas une conversion totale de l'oléfine et 98% de produit d'addition. Dans les mêmes conditions, le complexe BzOEt sat **I-17** ne donne que 84% de produit d'addition.

Conclusion

L'étude de l'irradiation lumineuse a montré un impact bénéfique de la lumière pour le complexe BzOEt-sat **I-17** voire primordiale lorsque l'expérience est réalisée à TA avec la lumière ambiante. Cela suggère que le mécanisme réactionnel pourrait être lié au départ de l'arène. Dans les mêmes conditions, le complexe diène **I-16** et le bimet **I-20** sont inactifs. Pour **I-16**, cela pourrait s'expliquer par la stabilisation par effet chélate de l'espèce insaturée formée après décoordination de l'arène.

L'étude en température dans le noir a montré que le complexe BzOEt-sat **I-17** était actif dès 60°C tandis que l'analogue *p*Cym-sat **I-15** nécessite un chauffage à 85°C. Cela pourrait s'expliquer par la labilité plus importante du benzoate d'éthyle par rapport au *p*-cymène. Les complexes diène **I-14** et **I-16** sont inactifs et le bimet **I-20** est faiblement actif à 85°C.

La faible activité des complexes monomères « diène » provient sûrement du fait que la décoordination de l'arène ne produit pas d'espèce ruthénium insaturée à 16 électrons comme attendu mais donne un complexe bimétallique avec deux ruthéniums à 18 électrons. Cette espèce s'avère du coup assez stable.

Cependant, des conditions plus dures (147°C, bromobenzène, charge catalytique limitée : 0,1%) permettent au complexes diène **I-16** et bimet **I-20** d'atteindre une bonne activité, comparable au complexe saturé **I-17**. De plus, après réaction, les complexes « diène » **I-16** et bimet **I-20** restent opérationnels tandis que le complexe saturé **I-17** est inactif. Cela met en avant la robustesse de l'espèce diène-chélate qui permet de stabiliser le métal même lorsque les conditions réactionnelles sont dures. De plus, ces conditions permettent également une conversion quantitative du 1-octène en produit d'ATRA. Ce système nécessite cependant une activation importante pour exprimer son potentiel car son activité reste limitée avec des conditions standards.

I.D Conclusion & Perpectives

Deux ligands phosphine-diène ont été synthétisés, un portant un diène *via* un bras propylène et le second avec un diène cyclique de type cycloheptadiène. Les analogues saturés de ces deux phosphines ont également été réalisés.

La chimie de coordination de ces ligands pour former des complexes arène-ruthénium a été effectuée en utilisant deux arènes différents, le *p*-cymène et le benzoate d'éthyle.

La décoordination de l'arène de ces complexes a été étudiée dans le but d'obtenir les espèces « diène-chélate » correspondantes. Lorsque les dérivés possédant la phosphine-diène avec le bras propylène sont placés dans des conditions de départ d'arène (thermique ou photochimique), on observe bien la décoordination de l'arène. Mais celle-ci semble uniquement accompagnée par la décomposition du complexe. Avec les dérivés phosphine-cycloheptadiène, la décoordination de l'arène par voie photochimique est réalisée proprement. De plus, on a remarqué une cinétique nettement différente entre le complexe *p*-cymène et l'analogue benzoate d'éthyle. Ce dernier avec l'arène appauvri est plus rapidement décoordiné.

Dans le cas des dérivés phosphine-cycloheptadiène, la décoordination de l'arène est accompagnée par la formation d'une nouvelle espèce. La diffraction aux rayons X a permis de confirmer qu'il s'agissait du complexe résultant de la chélation du métal par le diène. Cette espèce κ-P/diène-η^4 se présente sous la forme d'un complexe de ruthénium cationique bimétallique avec les deux centres métalliques reliés par trois atomes de chlore pontants.

Des tests en catalyse pour juger de l'impact du diène ont été réalisés. La première série de tests a été effectuée avec le complexe *p*-cymène-ruthénium possédant la phosphine-diène avec le bras propylène et son analogue saturé. On observe une activité différente pour les deux complexes. Cependant, à quelques exceptions près, l'effet du diène est généralement néfaste. L'étude de l'effet positif observé pour l'ATRA de CCl_4 au styrène a été approfondie dans une seconde série de tests. Celle-ci a été réalisée avec les complexes possédant la phosphine-cycloheptadiène en plus de leurs analogues saturés et du complexe bimétallique. Des expériences d'irradiation lumineuse à température ambiante ont montré qu'il y avait une influence cruciale de la lumière qui pourrait engendrer un départ d'arène. Les complexes « diène » et le bimétallique restent cependant faiblement actif dans ces conditions. L'étude de l'influence de la température (à l'abri de la lumière) a également montré un impact important sur l'activité. Dans les conditions standards, les complexes dienes restent cependant inactifs et le complexe bimétallique modestement actif. C'est l'utilisation de conditions plus dures qui a permis de mettre en lumière une supériorité des complexes « diène » et du bimétallique : ils sont efficaces et semblent

pouvoir être réutilisables après réaction, ce qui est impossible avec les complexes saturés.

Dans la continuation du projet, plusieurs axes sont envisagés :

– Approfondir l'étude de l'ATRA avec les complexes « diène » : autres substrats, diminution de la charge catalytiques pour juger des limites du catalyseur (TON).

– Étudier l'impact de conditions réactionnelles impliquant simultanément chauffage et irradiation sur l'activité catalytique. Synergie ?

– Appliquer les complexes « diènes » comme catalyseurs pour d'autres réactions « difficiles » nécessitant des conditions dures.

– Valoriser la recyclabilité des catalyseurs (réfléchir à la synthèse d'un catalyseur supporté).

– Étudier l'impact de la nature du contre-ion du complexe bimétallique sur l'activité catalytique, notamment dans le cas d'un ion non-coordinant.

– Utiliser le complexe bimétallique comme précurseur d'espèces mononucléaires $[RuCl_2((\eta^4\text{-}3,5\text{-cycloheptadiényl})diphénylphosphine\text{-}\kappa P)(L)]$

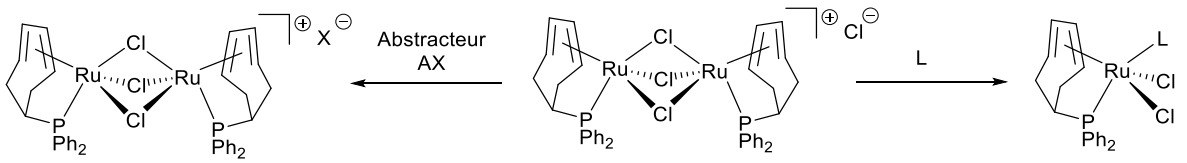


Schéma I.46 : Perspectives pour le complexe bimétallique de ruthénium

I.E Experimental Part

I.E.1 General remarks

All reactions, except when indicated, were carried out under an atmosphere of purified argon using conventional Schlenk techniques. DCM, diethyl ether, THF, toluene, and pentane were dried using a MBRAUN SPS 800. Reagents were commercially available and used as received from suppliers unless otherwise specified. Analyses were performed at the "Plateforme d'Analyses Chimiques de Synthèse Moléculaire de l'Université de Bourgogne". The identity and purity (≥95%) of the compounds were unambiguously established using elemental analyses, multinuclear NMR spectroscopy, X-ray diffraction analysis, high-resolution mass spectrometry, and Infrared. Elemental analyses were obtained on a Flash EA 1112 CHNS-O Thermo Electron Flash instrument. NMR spectra (^{1}H, ^{13}C, ^{31}P) were recorded on Bruker 300 Avance III or Bruker 500 Avance III spectrometers. All acquisitions, except when indicated, were performed at 300 K. Chemical shifts are quoted in parts per million (δ) relative to TMS (for ^{1}H and ^{13}C) or 85% H_3PO_4 (for ^{31}P). For ^{1}H and ^{13}C spectra, values were determined by using solvent residual signals (e.g. $CHCl_3$ in $CDCl_3$) as internal standards. For ^{31}P, 85% H_3PO_4 was used as an external standard. The coupling constants (*J*) are reported in Hertz (Hz). Multiplicity abbreviations: s = singlet, bs = broad singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, dd = doublet of doublets, ddd = doublet of doublet of doublets. Assignment of ^{1}H and ^{13}C signals (when possible) was done through the use of DEPT and 2D experiences (COSY, HSQC, and HMBC). High resolution mass spectra were recorded on a Thermo LTQ Orbitrap XL ESI-MS (ElectroSpray Ionization Mass Spectrometry). Infrared spectra were recorded on a Bruker Vertex 70v spectrophotometer fitted with a Globar MIR source, a Ge/KBr (MIR) or silicon (FIR) beam splitter, a DLaTGS detector and a diamond ATR module.

X-ray analyses were performed by Dr. Philippe Richard (ICMUB)

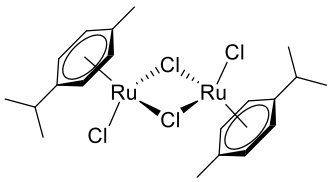
X-Ray experimental procedure:

A suitable crystal of the compound was selected and was mounted on a mylar loop with oil on a 'Bruker APEX-II CCD' diffractometer. The crystal was kept at 115 K during data collection. Using Olex2[85], the structure was solved with the ShelXT[86] structure solution program using Direct Methods and refined with the XL[87] refinement package using Least Squares minimisation.

[85] Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341.
[86] Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. Sect. Found. Adv.* **2015**, *71*, 3–8.
[87] Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. A*. **2008**, *64*, 112–122.

I.E.2 Procedures

$[RuCl_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})]_2$



$[RuCl_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymène})]_2$

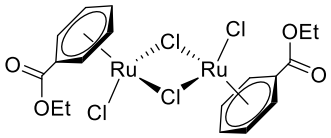
Chemical Formula:
$C_{20}H_{28}Cl_4Ru_2$

Molecular Weight:
612.38 g.mol^{-1}

Description:
brick-red solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 5.47 (d, $^3J_{HH}$ = 6.0 Hz, 4H, ArH *p*-cymene), 5.33 (d, $^3J_{HH}$ = 6.0 Hz, 4H, ArH *p*-cymene), 2.93 (hept, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, 2H, CH ^{i}Pr), 2.16 (s, 6H, CH_3), 1.28 (d, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, 12H, CH_3 ^{i}Pr).

$[RuCl_2(\eta^6\text{-BzOEt})]_2$



$[RuCl_2(\eta^6\text{-BzOEt})]_2$

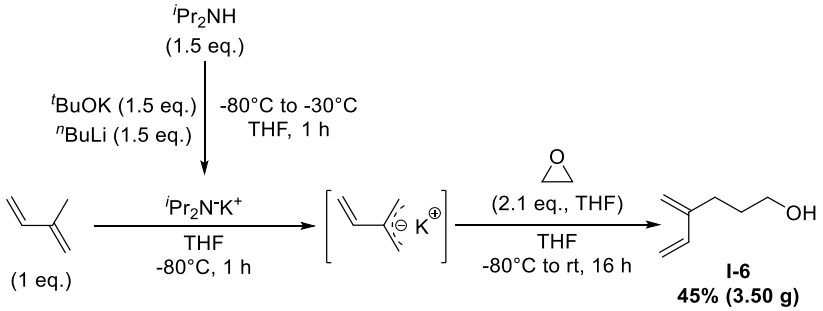
Chemical Formula:
$C_{18}H_{20}Cl_4O_4Ru_2$

Molecular Weight:
644.29 g.mol^{-1}

Description:
brick-red solid

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.47 (d, $^3J_{HH}$ = 5.6 Hz, 2H, *o*-Bz), 5.97 (t, $^3J_{HH}$ = 5.6 Hz, 4H, *p*-Bz), 5.78 (dd, $^3J_{HH}$ = 6.3, 5.5 Hz, 4H, *m*-Bz), 4.47 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 4H, CH_2 OEt), 1.42 (t, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 6H, CH_3 OEt).

I-6: 4-methylenehex-5-enol



Chemical Formula:
$C_7H_{12}O$

Molecular Weight:
112.17 g.mol^{-1}

Description:
yellow oil

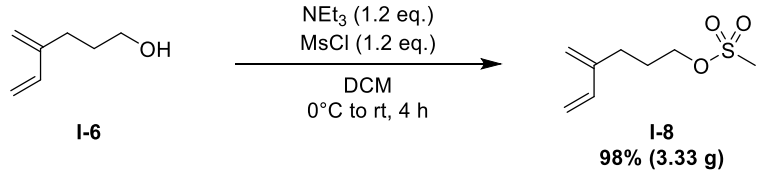
Procedure[75]:

Diisopropylamine (1.5 eq., 105 mmol, 14.7 mL) and potassium *tert*-butoxide (1.5 eq., 105 mmol) in THF (70 mL) were cooled to -80°C. *n*-Butyllithium (1.5 eq., 105 mmol, 2.5 M in hexanes, 42.1 mL) was slowly added, and the mixture was stirred 1 h while warming (ca. -30°C). The mixture was cooled back to -80°C, and isoprene (1 eq., 70

mmol, 7.00 mL) was slowly added; color went from yellow to red. The mixture was stirred 1h at -80°C. In another flask, ethylene oxide (2.1 eq, 150 mmol, 6.61 g) was bubbled in THF (25 mL) at -80°C during ca. 30 min to get the wished weight. This solution was slowly transferred by cannula to the first one; the color went quickly upon addition from red to greenish. The mixture was stirred 16 h while warming to rt. Water (100 mL) was added, and the resulting mixture was acidified with 10% sulfuric acid solution until pH 4 (ca. 100 mL). The mixture was extracted with diethyl ether (3 x 100 mL). The gathered organic layers were washed with water (2 x 100 mL), brine (100 mL), dried with anhydrous $MgSO_4$, and concentrated (careful, the product is quite volatile, but less than *tert*-butanol) to give **I-6** as a yellow oil (3.50 g, 45 %). In some cases, the product was still poisoned by ca. 5% *tert*-butanol, it was used without further purification.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.38 (dd, $^3J_{HHtrans}$ = 17.6 Hz, $^3J_{HHcis}$ = 10.8 , 1H, $\underline{H}C=CH_2$), 5.25 (d, $^3J_{HHtrans}$ = 17.6 Hz, 1H, $HC=CH_{cis}\underline{H}_{trans}$), 5.08 (d, $^3J_{HHcis}$ = 10.8 Hz, 1H, $HC=C\underline{H}_{cis}H_{trans}$), 5.05 – 5.01 (m, 1H + 1 H overlapping, $C=CH_2$), 3.69 (bt, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, 2H, $C\underline{H}_2OH$), 2.31 (t, $^3J_{HH}$, = 7.6 Hz, 2H, $C\underline{H}_2CH_2CH_2OH$), 1.84 – 1.72 (m, 2H, $C\underline{H}_2CH_2OH$).

I-8: 4-methylenehex-5-enyl methanesulfonate



I-6

I-8
98% (3.33 g)

Chemical Formula:
$C_8H_{14}O_3S$

Molecular Weight:
190.26 g.mol^{-1}

Description:
orange oil

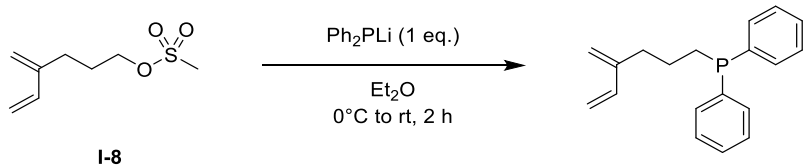
Procedure:

In a round-bottom flask, to a solution of alcohol **I-6** (1 eq., 17.8 mmol, 2.00 g) in CH_2Cl_2 (80 mL) was added triethylamine (1.2 eq., 21.4 mmol, 2.99 mL). The yellow solution was cooled down to 0°C, and methanesulfonyl chloride (1.2 eq., 21.4 mmol, 1.66 mL) was slowly added. The mixture was stirred for 4 h while warming to rt. The mixture was treated with water (30 mL) and sodium bicarbonate saturated solution (30 mL), and extracted with CH_2Cl_2 (3 x 50 mL). The gathered organic layers were washed with water (3 x 50 mL) and brine (50 mL), dried with anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give **I-8** as an orange oil (3.33 g, 98 %). (Remark: in some cases, the product was degraded overtime, it became black; it should be stocked in the freezer).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 6.37 (dd, $^3J_{HHtrans}$ = 17.6 Hz, $^3J_{HHcis}$ = 10.9 Hz, 1H, $\underline{H}C=CH_2$), 5.23 (d, $^3J_{HHtrans}$ = 17.6 Hz, 1H, $HC=CH_{cis}\underline{H}_{trans}$), 5.12 – 5.08 (m, 1H, $HC=C\underline{H}_{cis}H_{trans}$ overlapping with $C=C\underline{H}_aH_b$), 5.09–5.07 (m, 1H, $C=CH_a\underline{H}_b$ overlapping with $HC=C\underline{H}_{cis}H_{trans}$), 5.04–5.01 (m, 1H, $C=CH_a\underline{H}_b$), 4.25 (t, $^3J_{HH}$ = 6.4 Hz, 2H, OCH_2),

3.01 (s, 3H, CH_3), 2.36 (t, $^3J_{HH}$ = 7.6 Hz, 2H, $OCH_2CH_2C\underline{H}_2$), 2.02 – 1.90 (m, 2H, $OCH_2C\underline{H}_2$).

I-1: (4-methylenehex-5-enyl)diphenylphosphine



I-8

I-1
64% (1.88 g)

Chemical Formula:
$C_{19}H_{21}P$

Molecular Weight:
280.35 g.mol^{-1}

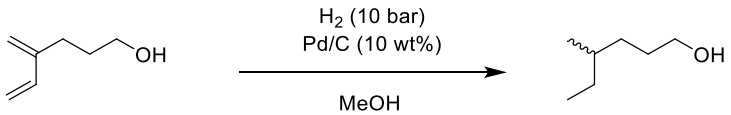
Description:
yellow oil

Procedure:
Diphenylphosphine (1 eq., 10.5 mmol, 1.83 mL) was diluted in diethyl ether (30 mL). *n*-Butyllithium (1 eq., 10.5 mmol, 1.6 M in hexanes, 6.56 mL) was slowly added; a yellow/orange color appeared, and the resulting solution was stirred 1 h. In another shlenk, mesylate **I-8** (1 eq., 10.5 mmol, 2.00 g) was dissolved in diethyl ether (30 mL), and cooled to 0°C. The first yellow/orange solution was slowly transferred to the second one, and the resulting reacting mixture was stirred 2 h while warming to room temperature. A white salt appeared. The resulting mixture was filtered over Celite®, and the filtrate was concentrated to give **I-1** as a yellow oil (1.88 g, 64 %).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.47 – 7.37 (m, 4H, *o*/*m*-Ph), 7.35 – 7.29 (m, 4H + 2H, *o*/*m*-Ph, *p*-Ph), 6.34 (dd, $^3J_{HHtrans}$ = 17.6 Hz, $^3J_{HHcis}$ = 11.0 Hz, 1H, $\underline{H}C=CH_2$), 5.17 (d, $^3J_{HHtrans}$ = 17.6 Hz, 1H, $HC=CH_{cis}\underline{H}_{trans}$), 5.05 – 5.00 (m, 1H, $HC=C\underline{H}_{cis}H_{trans}$ overlapping with $C=C\underline{H}_aH_b$), 5.02 – 4.99 (m, 1H, $C=C\underline{H}_aH_b$ overlapping with $HC=C\underline{H}_{cis}H_{trans}$), 4.95 (bs, 1H, $C=CH_a\underline{H}_b$), 2.34 (t, $^3J_{HH}$ = 7.5 Hz, 2H, $PCH_2CH_2C\underline{H}_2$), 2.11 – 2.03 (m, 2H, PCH_2), 1.75 – 1.57 (m, 2H, $PCH_2C\underline{H}_2$).

^{31}P{1H} NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = -16.5 (s).

I-7: 4-methylhexanol



I-6

I-7
80% (1.67 g)

Chemical Formula:
$C_7H_{16}O$

Molecular Weight:
116.20 g.mol^{-1}

Description:
yellow oil

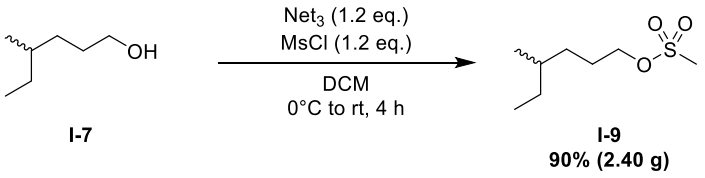
Procedure:
A solution of alcohol **I-6** (2.0 g, 17.8 mmol) in degassed methanol (50 mL) was loaded in an autoclave with 10 wt% Pd/C (10 wt%, 0.2 g). The autoclave atmosphere

was flushed with dihydrogen (10 bar) and the mixture was stirred for 16 h at room temperature. Pd/C was filtered off with Millipore filter. The filtrate was concentrated to give **I-7** as a yellow oil (1.67 g, 80 %).

Remark: CH_2 are diastereotopic
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.62 (t, 2H, $^3J_{HH}$ = 6.6 Hz, C$\underline{H}_2$OH), 1.65 – 1.44 (m, 2H, C$\underline{H}_2$CH$_2$OH), 1.43 – 1.26 (m, 1H + 1H + 1H, C$\underline{H}$, C$\underline{H}_a$H$_b$CH$_2$CH$_2$OH, C$\underline{H}_a$H$_b$CH$_3$), 1.23 – 1.07 (m, 1H + 1H, CH$_a\underline{H}_b$CH$_2$CH$_2$OH, CH$_a\underline{H}_b$CH$_3$), 0.87 (d, 3H, $^3J_{HH}$ = 6.3 Hz, CHC$\underline{H}_3$ overlapping with CH$_2$C$\underline{H}_3$), 0.86 (t, 3H, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, CH$_2$C$\underline{H}_3$ overlapping with CHC$\underline{H}_3$).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 63.6 (C$\underline{H}_2$OH), 34.4 (C$\underline{H}$), 32.7 (C$\underline{H}_2$CH$_2$CH$_2$OH), 30.5 (C$\underline{H}_2$CH$_2$OH), 29.6 (CH$_3$C$\underline{H}_2$), 19.3 (CHC$\underline{H}_3$), 11.4 (CH$_2$C$\underline{H}_3$).

I-9: 4-methylhexyl methanesulfonate



I-7

I-9
90% (2.40 g)

Chemical Formula:
$C_8H_{18}O_3S$

Molecular Weight:
194.29 g.mol^{-1}

Description:
orange oil

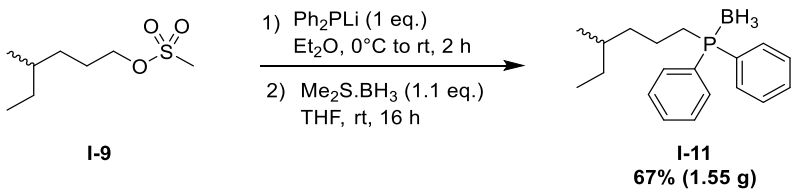
Procedure:
In a round-bottom flask, to a solution of alcohol **I-7** (1 eq., 13.8 mmol, 1.60 g) in CH_2Cl_2 (60 mL) was added triethylamine (1.2 eq., 16.5 mmol, 2.30 mL). The yellow solution was cooled down to 0°C and methanesulfonyl chloride (1.2 eq., 16.5 mmol, 1.28 mL) was slowly added. The mixture was stirred for 4 h while warming to rt. The mixture was treated with water (30 mL) and sodium bicarbonate saturated solution (30 mL), and extracted by CH_2Cl_2 (3 x 60 mL). The gathered organic layers were washed with water (3 x 50 mL) and brine (50 mL), dried with anhydrous magnesium sulfate, and concentrated to give **I-9** as an orange oil (2.40 g, 90 %).

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_8H_{18}O_3SNa]^+$ [M + Na]$^+$: 217.08689. Found: 217.08593 (-4.4 ppm).

Remark: CH_2 are diastereotopic
^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 4.20 (t, 2H, $^3J_{HH}$ = 6.8 Hz, C$\underline{H}_2$O), 2.98 (s, 3H, SO$_2$C$\underline{H}_3$), 1.84 – 1.63 (m, 2H, C$\underline{H}_2$CH$_2$OH), 1.46 – 1.27 (m, 1H + 1H + 1H, CH, C$\underline{H}_a$H$_b$CH$_2$CH$_2$OH, C$\underline{H}_a$H$_b$ CH$_3$), 1.26 – 1.08 (m, 1H + 1H, CH$_a\underline{H}_b$CH$_2$CH$_2$OH, CH$_a\underline{H}_b$CH$_3$), 0.91 – 0.82 (m, 3H + 3H overlapping, CH$_2$C$\underline{H}_3$, CHC$\underline{H}_3$).

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 70.6 ($\underline{C}H_2O$), 37.5 ($SO_2\underline{C}H_3$), 34.1 ($\underline{C}H$), 32.2 ($\underline{C}H_2CH_2CH_2OH$), 29.4 ($\underline{C}H_2CH_2OH$), 26.9 ($CH_3\underline{C}H_2$), 19.1 ($CH\underline{C}H_3$), 11.4 ($CH_2\underline{C}H_3$).

I-10: (4-methylenehex-5-enyl)diphenylphosphine borane



I-9 → **I-11** 67% (1.55 g)

Chemical Formula: $C_{19}H_{28}BP$

Molecular Weight: 298.22 g.mol^{-1}

Description: colorless oil

Procedure:

Diphenylphosphine (1eq., 7.76 mmol, 1.35 mL) was diluted in diethyl ether (30 mL). *n*-Butyllithium (1 eq., 7.76 mmol, 1.6 M in hexanes, 4.85 mL) was slowly added at room temperature, a yellow/orange color appeared, and the resulting mixture was stirred 1 h. In another Schlenk flask, mesylate **I-9** (1 eq., 7.76 mmol, 1.51 g) was dissolved in diethyl ether (30 mL), and cooled to 0°C. The first solution was slowly transferred to the second one, and the resulting reacting mixture was stirred 2 h while warming to room temperature. A white solid appeared. The resulting mixture was filtered over Celite®, and the filtrate was concentrated to give the crude phosphine **I-4** as a yellow oil.

As the product was not pure enough, it was further purified. To carry it out, we used the phosphine-borane route. The crude was dissolved in THF (30 mL). Borane dimethyl sulfide (1.1 eq., 8.54 mmol, 0.809 mL) was diluted in THF (30 mL), and transferred. The resulting mixture was stirred 16 h at room temperature. The mixture was treated by water (few drops), dried with anhydrous magnesium sulfate, and filtered. The filtrate was concentrated and purified by silica column chromatography (Pentane/Et_2O; 95:5) to give the pure phosphine-borane **I-11** product as a colorless oil (1.55 g, 67 %).

The phosphine **I-4** can be obtained from the phosphine-borane **I-11** by using DABCO (1.2 eq.) at 50°C in toluene during 16h. After reaction, the crude is filtered on a small silica plug and directly used as a toluene solution.

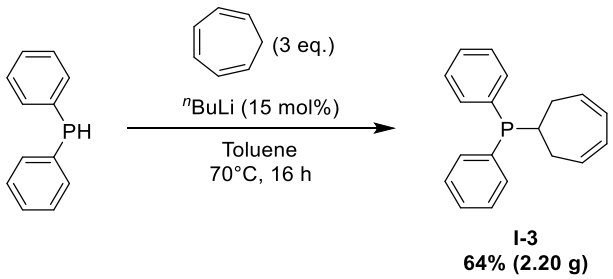
HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{19}H_{28}BPNa]^+$ $[M + Na]^+$: 321.19139. Found: 321.19029 (-3.4 ppm).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.72 - 7.62 (m, 4H, *o*/*m*-Ph), 7.51 – 7.39 (m, 4H + 2H, *o*/*m*-Ph, *p*-Ph), 2.24 – 2.11 (m, 2H, $PC\underline{H}_2$), 1.63 – 1.46 (m, 2H, $PCH_2C\underline{H}_2$), 1.42 – 1.00 (m, 5H, $PCH_2CH_2C\underline{H}_2$, $C\underline{H}$, $C\underline{H}_2CH_3$), 0.82 (t, 2H, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, $CH_2C\underline{H}_3$ overlapping with $CHC\underline{H}_3$), 0.79 (d, 3H, $^{3}J_{HH}$ = 6.1 Hz, $CHC\underline{H}_3$ overlapping with $CH_2C\underline{H}_3$).

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 132.3 (d, J_{CP} = 9.0 Hz, *o*/*m*-Ph), 131.2 (d, $^{4}J_{CP}$ = 2.5 Hz, *p*-Ph), 130.0 (d, $^{1}J_{CP}$ = 54.5 Hz, *i*-Ph), 128.9 (d, J_{CP} = 9.9 Hz, *o*/*m*-Ph), 38.3 (d, $^{3}J_{CP}$ = 13.3 Hz, $PCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 34.1 (s, $\underline{C}H$), 29.5 (s, $CH_3\underline{C}H_2$), 26.1 (d, $^{1}J_{CP}$ = 36.7 Hz, $P\underline{C}H_2$), 20.8 (s, $PCH_2\underline{C}H_2$), 19.1 (s, $\underline{C}H_3CH$), 11.4 (s, $\underline{C}H_3CH_2$).

$^{31}P\{^{1}H\}$ NMR (121 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 17.1 – 15.0 (m).

I-3: (3,5-cycloheptadienyl)diphenylphosphine



I-3
64% (2.20 g)

Chemical Formula:
$C_{19}H_{19}P$

Molecular Weight:
278.33 g.mol^{-1}

Description:
light yellow solid

Procedure[74]:

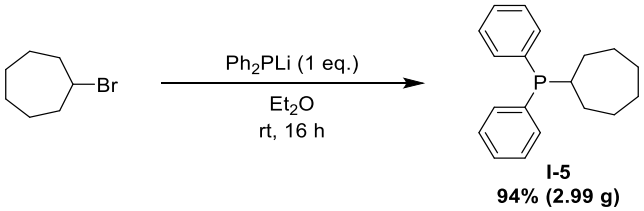
Diphenylphosphine (1 eq., 12.4 mmol, 2.15 mL) was diluted in toluene (20 mL). *n*-Butyllithium (0.15 eq., 1.86 mmol, 1.6 M in hexanes, 1.16 mL) was slowly added; a yellow color appeared. The solution was stirred 30 min. Cycloheptatriene (3 eq., 37.1 mmol, 3.83 mL) was added, and the resulting mixture stirred for 16 h at 70°C. The mixture was cooled to rt, and water (few drops) was added, excess water was dried with anhydrous $MgSO_4$. The mixture was filtered, and the filtrate concentrated. The residue was triturated in pentane, and dried to give **I-3** as a light yellow solid (2.20 g, 64 %). In some cases the product required further purification by recrystallization (DCM/pentane as system).

Remark: protons of the CH_2 are diastereotopic (pseudo axial/equatorial)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.55 – 7.49 (m, 4H, *m*/*o*-Ph), 7.37 – 7.32 (m, 4H + 2H, *m*/*o*-Ph, *p*-Ph), 5.89 – 5.79 (m, 4H, CH diene), 2.80 – 2.73 (m, 1H, $CH_aH_bC\underline{H}P$), 2.46 – 2.38 (m, 2H, $C\underline{H}_aH_bCHP$), 2.34 – 2.24 (m, 2H, $CH_a\underline{H}_bCHP$).

$^{31}P\{1H\}$ NMR (243 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = -4.6 ppm (s).

I-5: Cycloheptyldiphenylphosphine



I-5
94% (2.99 g)

Chemical Formula:
$C_{19}H_{23}P$

Molecular Weight:
282.37 g.mol^{-1}

Description:
white solid

Procedure:
Diphenylphosphine (1eq., 2.10 g, 11.3 mmol) was diluted in diethyl ether (10 mL). *N*-butyllithium (1eq., 11.3 mmol, 2.5 M in hexanes, 4.52 mL) was slowly added, and the resulting mixture was stirred 1 h; a yellow color was observed. Bromocycloheptane (1 eq., 11.3 mmol, 2.00 g) was slowly added, and the reaction mixture was stirred 16 h. The volatiles were evaporated. The residue was extracted with pentane (3 x 20 mL). The filtrate was concentrated to give **I-5** as a white solid (2.99 g, 94 %).

Elemental Analysis: calcd for $C_{19}H_{23}P$: C, 80.82; H, 8.21. Found: C, 80.96; H, 8.35.

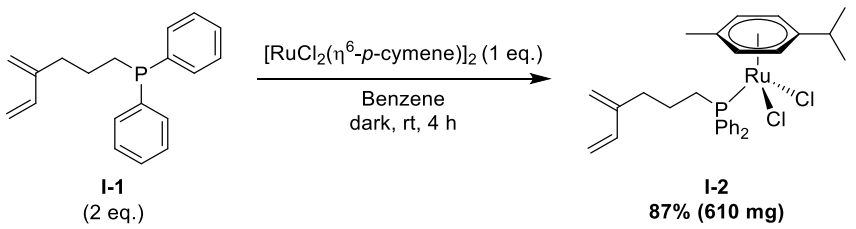
HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{19}H_{24}P]^+$ $[M + H]^+$: 283.16101. Found: 283.16061 (-1.4 ppm).

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.53 – 7.47 (m, 4H, *o*-Ph), 7.35 – 7.27 (m, 4H + 2H, *m*-Ph, *p*-Ph), 2.46 – 2.38 (m, 1H, PC<u>H</u>), 1.76 – 1.66 (m, 4H, cycloheptyl), 1.65 – 1.59 (m, 2H, cycloheptyl), 1.58 – 1.45 (m, 4H, cycloheptyl), 1.44 – 1.33 (m, 2H, cycloheptyl).

^{13}C{^{1}H} NMR (125.8 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 138.8 (d, $^1J_{CP}$ = 15.5 Hz, *i*-Ph), 134.0 (d, $^2J_{CP}$ = 19.1 Hz, *o*-Ph), 129.0 (s, *p*-Ph), 128.7 (d, $^3J_{CP}$ = 6.9 Hz, *m*-Ph), 35.8 (d, $^1J_{CP}$ = 9.6 Hz, P<u>C</u>H), 31.4 (d, $^2J_{CP}$ = 18.4 Hz, PCH<u>C</u>H$_2$), 29.0 (s, PCHCH$_2$CH$_2$<u>C</u>H$_2$), 28.6 (d, $^3J_{CP}$ = 12.4 Hz, PCHCH$_2$<u>C</u>H$_2$).

^{31}P{^{1}H} NMR (202.4 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = -2.8 (s).

I-2: $RuCl_2(\eta^6$-*p*-cymene)[(4-methylenehex-5-enyl)diphenylphosphine-κP]



I-1
(2 eq.)

I-2
87% (610 mg)

Chemical Formula:
$C_{29}H_{35}Cl_2PRu$

Molecular Weight:
586.54 g.mol^{-1}

Description:
brick-red solid

Procedure:
$[RuCl_2(\eta^6$-*p*-cymene)$]_2$ (1 eq., 370 mg, 0.600 mmol) and phosphine **I-1** (2 eq., 340 mg, 1.20 mmol) in degassed benzene (5 mL) were stirred at room temperature for 4 h in the dark. A brick-red precipitate slowly formed. The solvent was removed by filtration, and the residue dried to give **I-2** as a brick-red solid (610 mg, 87%).

Elemental Analysis: calcd for $C_{29}H_{35}Cl_2PRu$: C, 59.38; H, 6.01. Found: C, 59.15; H, 6.13.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.90 – 7.85 (m, 4H, *o*/*m*-Ph), 7.50 – 7.44 (m, 4H + 2H, *o*/*m*-Ph, *p*-Ph), 6.18 (dd, $^{3}J_{HHtrans}$ = 17.6 Hz, $^{3}J_{HHcis}$ =11.0 Hz, 1H, HC=CH_2), 5.26 (d, $^{3}J_{HH}$ = 6.0 Hz, 2H, *p*-cymene), 5.10 (d, $^{3}J_{HH}$ = 6.0 Hz, 2H, *p*-cymene), 4.95 (d, $^{3}J_{HHtrans}$ = 17.5 Hz, 1H, HC=$H_{cis}\underline{H}_{trans}$), 4.89 (d, $^{3}J_{HHcis}$ = 11.0 Hz, 1H, HC=$\underline{H}_{cis}H_{trans}$), 4.85 (bs, 1H, C=C$\underline{H}_a H_b$), 4.85 (bs, 1H, C=C$H_a\underline{H}_b$), 2.63 – 2.57 (m, 2H, PCH_2), 2.55 (hept, $^{3}J_{HH}$ = 7.0 Hz, 1H, CH ^{i}Pr), 2.06 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.5 Hz, 2H, C$\underline{H}_2CH_2CH_2P$), 1.88 (s, 3H, CH_3), 1.27 – 1.21 (m, 2H, $PCH_2C\underline{H}_2$), 0.81 (d, $^{3}J_{HH}$ = 6.9 Hz, 6H, CH_3 ^{i}Pr).

^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 145.4 (s, $\underline{C}$=CH_2), 138.5 (s, H$\underline{C}$=CH_2), 133.2 (d, $^{2}J_{CP}$ = 9.0 Hz, *o*-Ph), 132.7 (d, $^{1}J_{CP}$ = 41.4 Hz, *i*-Ph), 130.5 (s, *p*-Ph), 128.3 (d, $^{3}J_{CP}$ = 9.2 Hz, *m*-Ph), 115.9 (s, C=$\underline{C}H_2$), 113.2 (s, HC=C$\underline{H}_2$), 108.0 (s, C_q *p*-cymene), 93.5 (s, C_q *p*-cymene), 90.5 (d, $^{2}J_{CP}$ = 5.5 Hz, CH *p*-cymene), 85.6 (d, $^{2}J_{CP}$ = 6.0 Hz, CH *p*-cymene), 32.4 (d, $^{3}J_{CP}$ = 12.1 Hz, $\underline{C}H_2CH_2CH_2P$), 30.0 (s, CH ^{i}Pr), 22.7 (d, $^{1}J_{CP}$ = 29.3 Hz, CH_2P), 21.7 (d, $^{2}J_{CP}$ = 7.0 Hz, $\underline{C}H_2CH_2P$), 21.3 (s, CH_3 ^{i}Pr), 17.3 (s, CH_3).

^{31}P{^{1}H} NMR (202 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 23.6 (s).

Crystal structure

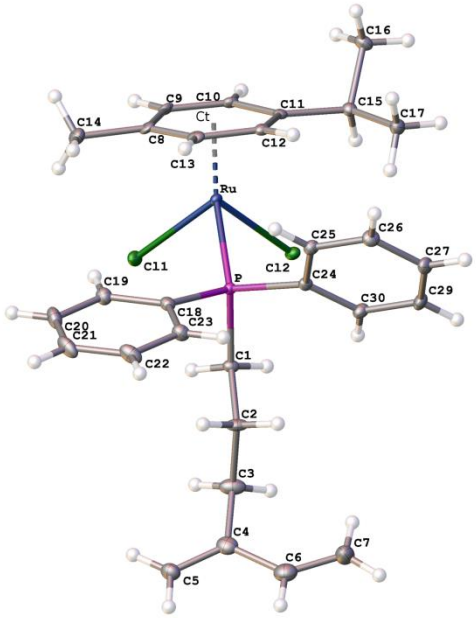
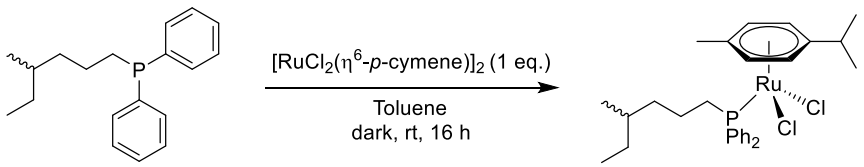


Table I.1: Table of crystal data and structure refinement

Identification code	**I-2**
Empirical formula	$C_{29}H_{35}Cl_2PRu$
Formula weight	586.51
Temperature/K	115
Crystal system	triclinic
Space group	P-1

a/Å	7.59560(10)
b/Å	10.99070(10)
c/Å	16.7132(2)
α/°	74.9330(10)
β/°	83.1030(10)
γ/°	86.0960(10)
Volume/$Å^3$	1336.53(3)
Z	2
$\rho_{calc}g/cm^3$	1.457
μ/mm^{-1}	0.862
F(000)	604.0
Crystal size/mm^3	0.4 × 0.4 × 0.4
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2Θ range for data collection/°	2.538 to 55.016
Index ranges	-9 ≤ h ≤ 9, -14 ≤ k ≤ 13, -21 ≤ l ≤ 21
Reflections collected	11346
Independent reflections	6083 [R_{int} = 0.0195, R_{sigma} = 0.0331]
Data/restraints/parameters	6083/0/299
Goodness-of-fit on F^2	1.033
Final R indexes [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0346, wR_2 = 0.0894
Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0370, wR_2 = 0.0911
Largest diff. peak/hole / e $Å^{-3}$	1.70/-0.98

I-11: $RuCl_2(\eta^6$-*p*-cymene)[(4-methylhexyl)diphenylphosphine-κP]



I-4
(2.2 eq.)

I-11
83% (392 mg)

Chemical Formula:
$C_{29}H_{39}Cl_2PRu$

Molecular Weight:
590.57 $g.mol^{-1}$

Description:
orange powder

Procedure: $[RuCl_2(\eta^6$-*p*-cymene)$]_2$ (1 eq., 245 mg, 0.400 mmol) and phosphine **I-4** (2.2 eq., 250 mg, 0.879 mmol) in toluene (10 mL) were stirred at room temperature for 16 h in the dark. The solvent was evaporated. The residue was triturated and washed with pentane, and dried to give **I-11** as an orange powder (392 mg, 83%).

Elemental Analysis: calcd for $C_{29}H_{39}Cl_2PRu$: C, 58.98; H, 6.66. Found: C, 59.08; H, 6.52.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{29}H_{39}ClPRu]^+$ [M - Cl]$^+$: 555.15159. Found: 555.15037 (-2.2 ppm).

Remark: CH_2 are diastereotopic
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.92 – 7.85 (m, 4H, *o*-Ph), 7.51 – 7.43 (m, 4H + 2H, *m*-Ph, *p*-Ph), 5.26 (d, 2H, $^3J_{HH}$ = 5.8 Hz, ^{i}PrC$_q$C<u>H</u> *p*-cymene), 5.07 (d, 2H, $^3J_{HH}$ = 6.0 Hz, MeC$_q$C<u>H</u> *p*-cymene), 2.58 – 2.46 (m, 2H + 1H, PC<u>H</u>$_2$, C<u>H</u> ^{i}Pr), 1.88 (s, 3H, Me *p*-cymene), 1.18 – 1.02 (m, 1H + 1H + 1H + 1H, C<u>H</u>$_a$H$_b$CH$_3$, C<u>H</u>CH$_3$ PCH$_2$C<u>H</u>$_a$H$_b$, PCH$_2$CH$_2$C<u>H</u>$_a$H$_b$), 0.86 – 1.01 (m, 1H + 1H + 1H, CH$_a$<u>H</u>$_b$CH$_3$, PCH$_2$CH$_a$<u>H</u>$_b$, PCH$_2$CH$_2$CH$_a$<u>H</u>$_b$), 0.80 (d, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 6H, C<u>H</u>$_3$ ^{i}Pr), 0.69 (t, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 3H, CH$_2$C<u>H</u>$_3$), 0.58 (d, $^3J_{HH}$ = 6.3 Hz, 3H, CHC<u>H</u>$_3$).

Remark: Ph (PPh$_2$) and CH$_3$ (^{i}Pr) are diastereotopic
^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 133.43 (d, $^2J_{CP}$ = 8.5 Hz, *o*-Ph$_a$), 133.41 (d, $^2J_{CP}$ = 8.3 Hz *o*-Ph$_b$), 133.1 (d, $^1J_{CP}$ = 42.1 Hz, *i*-Ph$_a$), 133.0 (d, $^1J_{CP}$ = 42.0 Hz, *i*-Ph$_b$), 130.6 (d, $^4J_{CP}$ = 1.9 Hz, *p*-Ph), 128.4 (pseudo d, $^3J_{CP}$ ≈ 9.9 Hz, *m*-Ph), 108.1 (s, <u>C</u>$_q$^{i}Pr *p*-cymene), 93.6 (s, <u>C</u>$_q$Me *p*-cymene), 90.7 (d, $^2J_{CP}$ = 3.4 Hz, MeC$_q$<u>C</u>H *p*-cymene), 85.7 (d, $^2J_{CP}$ = 5.3 Hz, ^{i}PrC$_q$<u>C</u>H *p*-cymene), 37.8 (d, $^3J_{CP}$ = 11.7 Hz, PCH$_2$CH$_2$<u>C</u>H$_2$), 33.8 (s, <u>C</u>HCH$_3$), 30.1 (s, <u>C</u>H ^{i}Pr), 29.4 (s, <u>C</u>H$_2$CH$_3$), 22.9 (d, $^1J_{CP}$ = 28.5 Hz P<u>C</u>H$_2$), 21.41 (s, <u>C</u>H$_{3a}$ ^{i}Pr), 21.40 (s, <u>C</u>H$_{3b}$ ^{i}Pr), 20.6 (d, $^2J_{CP}$ = 8.9 Hz, PCH$_2$<u>C</u>H$_2$), 19.0 (s, CH<u>C</u>H$_3$), 17.4 (s, Me *p*-cymene), 11.3 (s, CH$_2$<u>C</u>H$_3$).

^{31}P{^{1}H} NMR (202 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 24.0 (s).

Selected IR Bands (ATR): wavenumber (cm^{-1}) = 290 ($\nu_{Ru–Cl}$).

<u>Crystal structure</u>

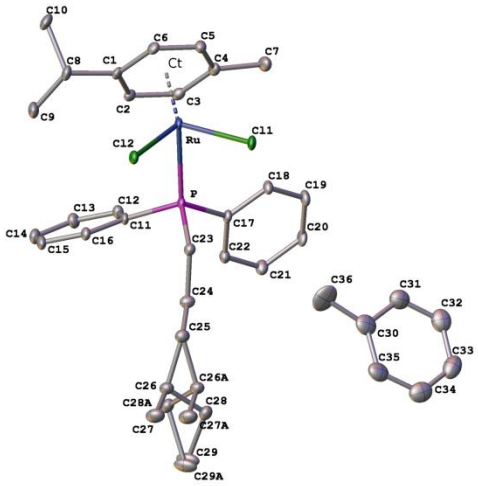
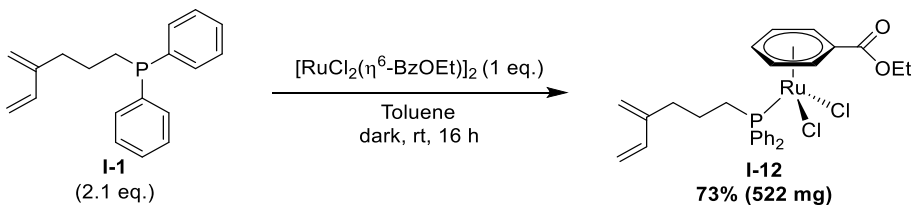


Table I.2: Table of crystal data and structure refinement

Identification code	**I-11**
Empirical formula	$C_{32.5}H_{43}Cl_2PRu$
Formula weight	636.61

Temperature/K	100
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	10.3527(14)
b/Å	12.4595(17)
c/Å	13.3579(18)
α/°	71.232(5)
β/°	83.953(5)
γ/°	89.769(5)
Volume/Å^3	1621.5(4)
Z	2
ρ_{calc}g/cm^3	1.304
μ/mm^{-1}	0.716
F(000)	662.0
Crystal size/mm^3	0.25 × 0.25 × 0.12
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2Θ range for data collection/°	6.284 to 55.272
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -16 ≤ k ≤ 16, -17 ≤ l ≤ 17
Reflections collected	37173
Independent reflections	7446 [R_{int} = 0.0682, R_{sigma} = 0.0496]
Data/restraints/parameters	7446/68/382
Goodness-of-fit on F^2	1.049
Final R indexes [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0547, wR_2 = 0.1437
Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0637, wR_2 = 0.1536
Largest diff. peak/hole / e Å^{-3}	2.37/-2.11

I-12: $RuCl_2(\eta^6$-BzOEt)[(4-methylenehex-5-enyl)diphenylphosphine-κP]



Chemical Formula: $C_{28}H_{31}Cl_2O_2PRu$

Molecular Weight: 602.50 g.mol^{-1}

Description: orange solid

Procedure:

$[RuCl_2(\eta^6$-BzOEt)$]_2$ (1 eq., 383 mg, 0.594 mmol) and phosphine **I-1** (2.1 eq., 350 mg, 1.25 mmol) in toluene (6 mL) were stirred at room temperature for 16 h in the dark.

The solvent was evaporated. The residue was triturated and washed with pentane, and dried to give **I-12** as an orange solid (522 mg, 73%).

Elemental Analysis: calcd for $C_{28}H_{31}Cl_2O_2PRu$: C, 55.82; H, 5.19. Found: C, 56.07; H, 5.74.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{28}H_{31}Cl_2O_2PRuNa]^+$ $[M + Na]^+$: 625.03744. Found: 625.03905 (-2.6 ppm).

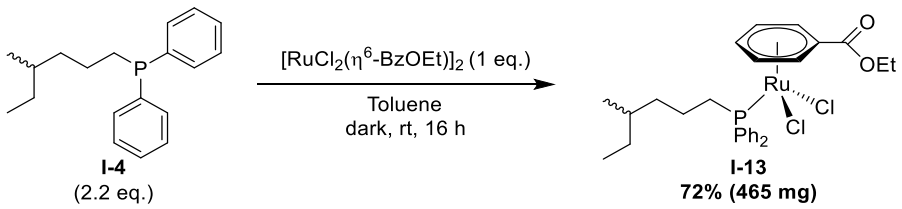
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.88 – 7.80 (m, 4H, *o*-Ph), 7.54 – 7.44 (m, 4H + 2H, *m*-Ph, *p*-Ph), 6.35 (d, $^3J_{HH}$ = 6.0 Hz, 2H, *o*-BzOEt), 6.18 (dd, $^3J_{HHtrans}$ = 17.9 Hz, $^3J_{HHcis}$ = 10.6 Hz, 1H, $\underline{H}C=CH_2$), 5.45 (m, 1H, *p*-BzOEt), 5.04 (t, $^3J_{HH}$ = 5.8 Hz, 2H, *m*-BzOEt), 4.95 (d, $^3J_{HHtrans}$= 17.6 Hz, 1H, $HC=CH_{cis}\underline{H}_{trans}$), 4.88 (d, $^3J_{HHcis}$ = 10.6 Hz, 1H, $HC=C\underline{H}_{cis}H_{trans}$ overlapping with $C=C\underline{H}_aH_b$), 4.87 (s, 1H, $C=C\underline{H}_aH_b$, overlapping with $HC=C\underline{H}_{cis}H_{trans}$), 4.73 (s, 1H, $C=CH_a\underline{H}_b$), 4.30 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, $OC\underline{H}_2$), 2.67 – 2.60 (m, 2H, $PCH_2CH_2C\underline{H}_2$), 2.06 (t, $^3J_{HH}$ = 7.5 Hz, 2H, $PC\underline{H}_2$), 1.35 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$, overlapping with $PCH_2C\underline{H}_2$), 1.33 – 1.26 (m, 2H, $PCH_2C\underline{H}_2$, overlapping with $OCH_2C\underline{H}_3$).

^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 164.1 (s, $\underline{C}=O$), 145.3 (s, $\underline{C}=CH_2$), 138.5 (s, $H\underline{C}=CH_2$), 133.2 (d, $^2J_{CP}$ = 8.4 Hz, *o*-Ph), 132.2 (d, $^1J_{CP}$ = 45.3 Hz, *i*-Ph), 131.0 (d, $^4J_{CP}$ = 2.4 Hz, *p*-Ph), 128.6 (d, $^3J_{CP}$ = 9.8 Hz, *m*-Ph), 116.3 (s, $C=\underline{C}H_2$), 113.4 (s, $HC=\underline{C}H_2$), 94.8 (d, $^2J_{CP}$ = 3.4 Hz, *o*-BzOEt), 89.8 (s, *p*-BzOEt), 86.1 (d, $^2J_{CP}$ = 7.0 Hz, *i*-BzOEt), 84.7 (d, $^2J_{CP}$ = 3.2 Hz, *m*-BzOEt), 62.6 (s, $O\underline{C}H_2CH_3$), 32.5 (d, $^3J_{CP}$ = 13.5 Hz, $PCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 24.1 (d, $^1J_{CP}$ = 30.7 Hz, $P\underline{C}H_2$), 21.9 (d, $^2J_{CP}$ = 7.5 Hz, $PCH_2\underline{C}H_2$), 14.6 (s, $OCH_2\underline{C}H_3$).

^{31}P{^{1}H} NMR (202 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 24.8 (s).

Selected IR Bands (ATR): wavenumber (cm^{-1}) = 289 (ν_{Ru-Cl}), 1100 (ν_{O-C-C}), 1267 ($\nu_{C-C(=O)-O}$), 1718 ($\nu_{C=O}$).

I-13: $RuCl_2(\eta^6$-BzOEt)[(4-methylhexyl)diphenylphosphine-κP]



Chemical Formula: $C_{28}H_{35}Cl_2O_2PRu$

Molecular Weight: 606.53 $g.mol^{-1}$

Description: orange solid

Procedure:

$[RuCl_2(\eta^6$-BzOEt)$]_2$ (1 eq., 343 mg, 0.532 mmol) and phosphine **I-4** (2.2 eq., 333 mg, 1.17 mmol) in toluene (5 mL) were stirred at room temperature for 16 h in the dark.

The solvent was evaporated. The residue was triturated and washed with pentane, and dried to give **I-13** as an orange solid (465 mg, 72%).

Elemental Analysis: calcd for $C_{28}H_{35}Cl_2O_2PRu$: C, 55.45; H, 5.82. Found: C, 55.89; H, 6.53.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{28}H_{35}Cl_2O_2PRuNa]^+$ $[M + Na]^+$: 629.06893. Found: 629.06977 (-1.6 ppm).

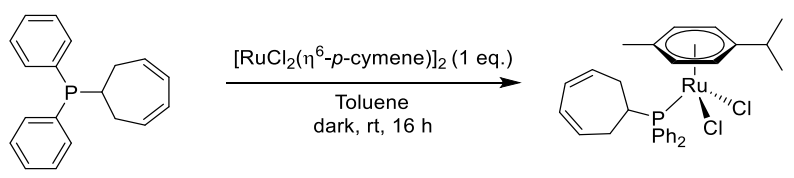
Remark: CH_2 are diastereotopic
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.89 – 7.82 (m, 4H, *o*-Ph), 7.54 – 7.46 (m, 4H + 2H, *m*-Ph, *p*-Ph), 6.34 (d, 2H, $^3J_{HH}$ = 5.6 Hz, *o*-BzOEt), 5.47 – 5.43 (m, 1H, *p*-BzOEt), 5.03 (t, $^3J_{HH}$ = 5.1 Hz, 2H, *m*-BzOEt), 4.30 (q, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 2H, $OC\underline{H}_2$), 2.61 – 2.49 (m, 2H, $PC\underline{H}_2$), 1.35 (t, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$), 1.19 – 1.00 (m, 1H + 1 H + 1H + 2H, $C\underline{H}_aH_bCH_3$, $PCH_2CH_2C\underline{H}_aH_b$, CH, $PCH_2C\underline{H}_2$), 0.99 – 0.87 (m, 1H + 1H, $CH_a\underline{H}_bCH_3$, $PCH_2CH_2CH_a\underline{H}_b$), 0.70 (t, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$), 0.60 (d, $^3J_{HH}$ = 6.3 Hz, 3H, $CHC\underline{H}_3$).

Remark: Ph (PPh_2) are diastereotopic
^{13}C{^{1}H} NMR (127 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 133.3 (d, $^2J_{CP}$ = 8.6 Hz, *o*-Ph_a), 133.2 (d, $^2J_{CP}$ = 8.6 Hz, *o*-Ph_b), 132.3 (d, $^1J_{CP}$ = 45.4 Hz, *i*-Ph_a), 132.6 (d, $^1J_{CP}$ = 45.4 Hz, *i*-Ph_b), 130.9 (d, $^4J_{CP}$ = 2.2 Hz, *p*-Ph), 128.6 (d, $^3J_{CP}$ = 9.7 Hz, *m*-Ph), 94.8 – 94.7 (m, *o*-BzOEt), 89.8 (s, *p*-BzOEt), 85.9 (d, $^2J_{CP}$ = 6.9 Hz, *i*-BzOEt), 84.7 – 84.6 (m, *m*-BzOEt), 62.6 (s, $O\underline{C}H_2$), 37.8 (d, $^3J_{CP}$ = 12.2 Hz, $PCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 33.8 (s, $\underline{C}H$), 29.4 (s, $\underline{C}H_2CH_3$), 24.1 (d, $^1J_{CP}$ = 30.2 Hz, $P\underline{C}H_2$), 20.9 (d, $^2J_{CP}$ = 8.0 Hz, $PCH_2\underline{C}H_2$), 19.0 (s, $CH\underline{C}H_3$), 14.6 (s, $OCH_2\underline{C}H_3$), 11.3 (s, $CH_2\underline{C}H_3$).

^{31}P{^{1}H} NMR (202 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 25.3 (s).

Selected IR Bands (ATR): wavenumber (cm^{-1}) = 283 ($\nu_{Ru–Cl}$), 1103 ($\nu_{O–C–C}$), 1268 ($\nu_{C–C(=O)–O}$), 1728 ($\nu_{C=O}$).

I-14: $RuCl_2(\eta^6$-*p*-cymene)[(3,5-cycloheptadienyl)diphenylphosphine-κP]



I-3
(2.2 eq.)

I-14
94% (940 mg)

Chemical Formula:
$C_{29}H_{33}Cl_2PRu$

Molecular Weight:
584.53 $g.mol^{-1}$

Description:
orange solid

Procedure:
$[RuCl_2(\eta^6\text{-}p\text{-cymene})]_2$ (1 eq., 524 mg, 0.856 mmol) and phosphine **I-3** (2.2 eq., 524 mg, 1.88 mmol) in toluene (15 mL) were stirred at room temperature for 16 h in the dark. The solvent was evaporated. The residue was triturated and washed with pentane, and dried to give **I-14** as an orange solid (940 mg, 94%).

Elemental Analysis: calcd for $C_{29}H_{33}Cl_2PRu$: C, 59.59; H, 5.69. Found: C, 59.59; H, 5.81.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{30}H_{36}OPRu]^+$ [M - 2Cl + OMe]$^+$: 545.15418. Found: 545.15414 (-0.1 ppm).

Remark: protons of the CH_2 are anisochronous (pseudo axial/equatorial)
^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.94 – 7.87 (m, 4H, *o*-Ph), 7.56 – 7.43 (m, 4H + 2H, *m*-Ph, *p*-Ph), 5.80 – 5.68 (m, 4H, diene), 5.03 – 4.96 (m, 2H, $MeC_qC\underline{H}$), 4.89 (d, $^3J_{HH}$ = 6.1 Hz, 2H, $^i PrC_qC\underline{H}$), 3.42 – 3.32 (m, 1H, $PC\underline{H}$), 3.03 – 2.95 (m, 2H, $PCHC\underline{H}_aH_b$), 2.57 (hept, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, 1H, CH ^{i}Pr), 1.81 (s, 3H, Me), 1.72 – 1.63 (m, 2H, $PCHCH_a\underline{H}_b$), 1.02 (d, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 6H, CH_3 ^{i}Pr).

^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 134.1 (d, $^2J_{CP}$ = 8.3 Hz, *o*-Ph), 133.1 (d, $^1J_{CP}$ = 39.1 Hz, *i*-Ph, overlapping with $PCHCH_2\underline{C}H{=}CH$), 133.0 (d, $^3J_{CP}$ = 14.5 Hz, $PCHCH_2\underline{C}H{=}CH$, overlapping with *i*-Ph), 130.9 (d, $^4J_{CP}$ = 2.6 Hz, *p*-Ph), 128.5 (d, $^3J_{CP}$ = 9.1 Hz, *m*-Ph), 125.7 (s, $PCHCH_2CH{=}\underline{C}H$), 109.7 (s, $^i PrC_q$), 95.3 (s, MeC_q), 91.2 (d, $^2J_{CP}$ = 4.0 Hz, $MeC_q\underline{C}H$), 85.7 (d, $^2J_{CP}$ = 5.6 Hz, $^i PrC_q\underline{C}H$), 35.1 (d, $^1J_{CP}$ = 19.1 Hz, $P\underline{C}H$), 33.7 (s, $PCH\underline{C}H_2$), 30.6 (s, CH ^{i}Pr), 22.1 (s, CH_3 ^{i}Pr), 17.8 (s, Me).

^{31}P{^{1}H} NMR (202 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 21.3 (s).

Selected IR Bands (ATR): wavenumber (cm^{-1}) = 290 (ν_{Ru-Cl}).

Crystal structure

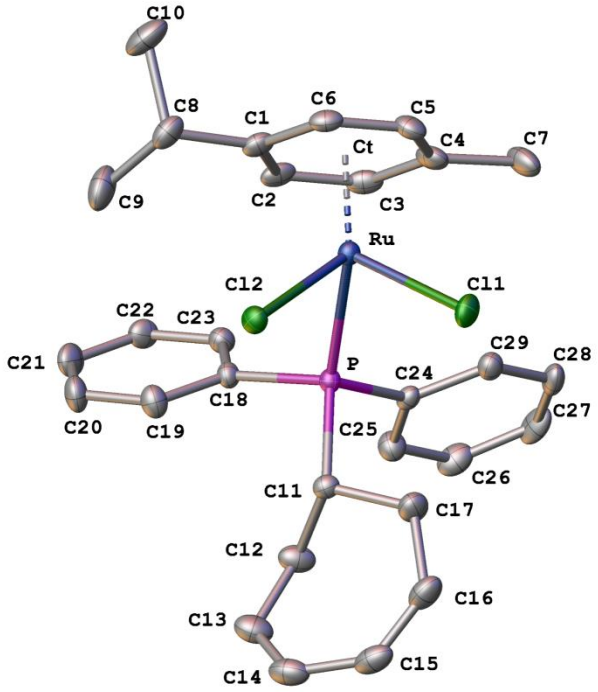
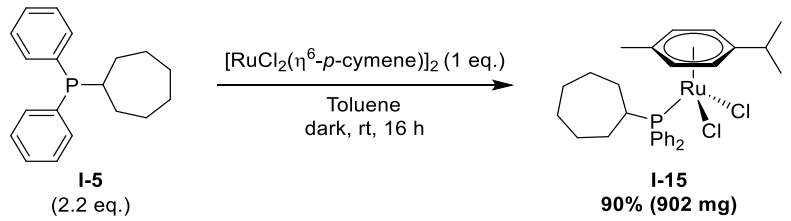


Table I.3: Table of crystal data and structure refinement

Identification code	**I-14**
Empirical formula	$C_{29}H_{33}Cl_2PRu$
Formula weight	584.49
Temperature/K	115
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1/n$
a/Å	11.4991(6)
b/Å	12.8790(6)
c/Å	17.6787(10)
α/°	90
β/°	94.506(3)
γ/°	90
Volume/Å^3	2610.1(2)
Z	4
ρ_{calc}g/cm^3	1.487
μ/mm^{-1}	0.883
F(000)	1200.0
Crystal size/mm^3	0.25 × 0.12 × 0.07
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2Θ range for data collection/°	5.166 to 55.496
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 15, -16 ≤ k ≤ 16, -21 ≤ l ≤ 23
Reflections collected	37500

Independent reflections	6086 [R_{int} = 0.0500, R_{sigma} = 0.0342]
Data/restraints/parameters	6086/0/301
Goodness-of-fit on F^2	1.050
Final R indexes [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0295, wR_2 = 0.0595
Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0456, wR_2 = 0.0655
Largest diff. peak/hole / e $Å^{-3}$	0.72/-0.47

I-15: $RuCl_2(\eta^6$-*p*-cymene)(cycloheptyldiphenylphosphine-κP)



I-5
(2.2 eq.)

I-15
90% (902 mg)

Chemical Formula:
$C_{29}H_{37}Cl_2PRu$

Molecular Weight:
588.56 g.mol^{-1}

Description:
orange powder

Procedure:
$[RuCl_2(\eta^6$-*p*-cymene)$]_2$ (1 eq., 520 mg, 0.849 mmol) and phosphine **I-5** (2.2 eq., 528 mg, 1.87 mmol) in toluene (15 mL) were stirred at room temperature for 16 h in the dark. The solvent was evaporated. The residue was triturated and washed with pentane, and dried to give **I-15** as an orange powder (902 mg, 90%).

Elemental Analysis: calcd for $C_{29}H_{37}Cl_2PRu$: C, 59.18; H, 6.34. Found: C, 59.02; H, 6.32.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{29}H_{37}ClPRu]^+$ $[M - Cl]^+$: 553.13594. Found: 553.13416 (-3.2 ppm).

Remark: protons of the $PCHC\underline{H}_2$ are anisochronous (pseudo axial/equatorial)
^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.95 – 7.87 (m, 4H, *o*-Ph), 7.52 – 7.43 (m, 4H + 2H, *m*-Ph, *p*-Ph), 4.97 – 4.94 (m, 2H, $MeC_qC\underline{H}$), 4.86 (d, $^3J_{HH}$ = 6.1 Hz, 2H, $^iPrC_qC\underline{H}$), 3.18 – 3.07 (m, 1H, $PC\underline{H}$), 2.58 (hept, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 1H, CH ^{i}Pr), 2.30 – 2.19 (m, 2H, $PCHC\underline{H}_aH_b$), 1.80 (s, 3H, Me), 1.53 – 1.45 (m, 4H, cycloheptyl), 1.44 – 1.37 (m, 2H, cycloheptyl), 1.37 – 1.27 (m, 2H, cycloheptyl), 1.04 (d, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 6H, CH_3 ^{i}Pr), 0.80 – 0.94 (m, 2H, $PCHCH_a\underline{H}_b$).

^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 134.2 (d, $^2J_{CP}$ = 8.1 Hz, *o*-Ph), 133.9 (d, $^1J_{CP}$ = 38.4 Hz, *i*-Ph), 130.6 (d, $^4J_{CP}$ = 2.6 Hz, *p*-Ph), 128.3 (d, $^3J_{CP}$ = 9.1 Hz, *m*-Ph), 109.4 (s, $\underline{C}_q{}^i$Pr), 95.1 (s, $\underline{C}_q$Me), 91.0 (d, $^2J_{CP}$ = 3.9 Hz, $MeC_q\underline{C}H$), 85.7 (d, $^2J_{CP}$ = 5.7 Hz, $^iPrC_q\underline{C}H$) 35.8 (d, $^1J_{CP}$ = 20.6 Hz; PCH), 30.6 (s, CH ^{i}Pr), 30.2 (d, $^3J_{CP}$ = 1.8 Hz, $PCHCH_2\underline{C}H_2$), 28.6 (d, $^2J_{CP}$ = 13.4 Hz, $PCH\underline{C}H_2$), 28.0 (s, $PCHCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 22.1 (s, CH_3 ^{i}Pr), 17.8 (s, Me).

$^{31}P\{^{1}H\}$ NMR (202 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 23.7 (s).

Selected IR Bands (ATR): wavenumber (cm^{-1}) = 293 (ν_{Ru-Cl}).

Crystal structure

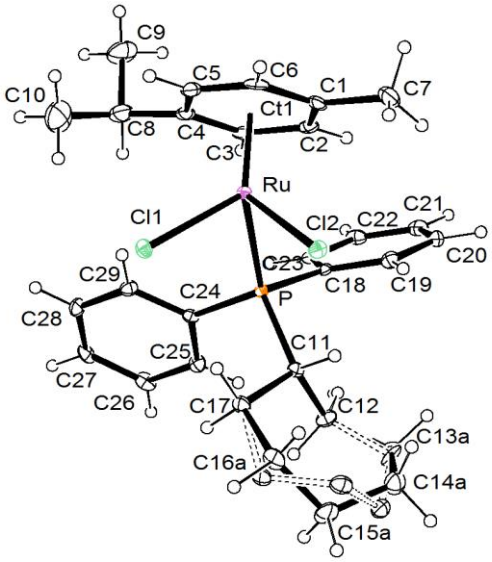
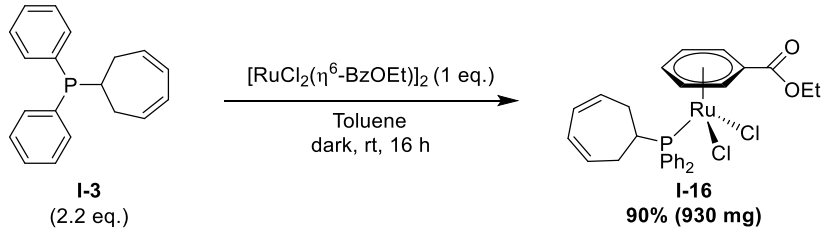


Table I.4: Table of crystal data and structure refinement

Identification code	**I-15**
Empirical formula	$C_{29}H_{37}Cl_2PRu$
Formula weight	588.52
Temperature/K	115
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	9.9832(7)
b/Å	10.3621(7)
c/Å	13.2305(10)
α/°	89.131(4)
β/°	73.738(4)
γ/°	87.087(4)
Volume/$Å^3$	1312.20(16)
Z	2
$\rho_{calc}g/cm^3$	1.490
μ/mm^{-1}	0.878
F(000)	608.0
Crystal size/mm^3	0.12 × 0.08 × 0.02
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2Θ range for data collection/°	5.08 to 55.128
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -13 ≤ k ≤ 13, -17 ≤ l ≤ 17

Reflections collected	29936
Independent reflections	6014 [R_{int} = 0.0794, R_{sigma} = 0.0916]
Data/restraints/parameters	6014/44/338
Goodness-of-fit on F^2	0.958
Final R indexes [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0394, wR_2 = 0.0725
Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0756, wR_2 = 0.0806
Largest diff. peak/hole / e $Å^{-3}$	1.00/-1.19

I-16: $RuCl_2(\eta^6$-BzOEt)[(3,5-cycloheptadienyl)diphenylphosphine-κP]



I-3
(2.2 eq.)

I-16
90% (930 mg)

Chemical Formula:
$C_{28}H_{29}Cl_2O_2PRu$

Molecular Weight:
600.48 $g.mol^{-1}$

Description:
orange solid

Procedure:
$[RuCl_2(\eta^6$-BzOEt)$]_2$ (1 eq., 536 mg, 0.833 mmol) and phosphine **I-3** (2.2 eq., 510 mg, 1.83 mmol) in toluene (15 mL) were stirred at room temperature for 16 h in the dark. The solvent was evaporated. The residue was triturated and washed with pentane, and dried to give **I-16** as an orange solid (930 mg, 90%).

Elemental Analysis: calcd for $C_{28}H_{29}Cl_2O_2PRu$: C, 56.01; H, 4.87. Found: C, 56.04; H, 5.13.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{28}H_{29}Cl_2O_2PRuNa]^+$ $[M + Na]^+$: 623.02179. Found: 623.02230 (0.8 ppm).

Remark: protons of the $PCHCH_2$ are anisochronous (pseudo axial/equatorial)
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 7.93 – 7.81 (m, 4H, *o*-Ph), 7.59 – 7.53 (m, 2H, *p*-Ph), 7.48 – 7.55 (m, 4H, *m*-Ph), 6.23 (d, $^3J_{HH}$ = 6.5 Hz, 2H, *o*-BzOEt), 5.80 – 5.68 (m, 4H, diene), 5.44 – 5.36 (m, 1H, *p*-BzOEt), 4.85 (t, $^3J_{HH}$ = 5.6 Hz, 2H, *m*-BzOEt), 4.32 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, OCH_2CH_3), 3.49 – 3.38 (m, 1H, PCH), 2.97 – 2.86 (m, 2H, $PCHCH_aH_b$), 1.79 – 1.68 (m, 2H, $PCHCH_aH_b$), 1.33 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, OCH_2CH_3).

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (125.8 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 165.0 (s, C=O), 134.6 (d, $^2J_{CP}$ = 8.3 Hz, *o*-Ph), 133.5 (d, $^3J_{CP}$ = 14.7 Hz, $PCHCH_2CH=CH$), 133.0 (d, $^1J_{CP}$ = 42.5 Hz, *i*-Ph), 131.9 (d, $^4J_{CP}$ = 2.6 Hz, *p*-Ph), 129.3 (d, $^3J_{CP}$ = 9.6 Hz, *m*-Ph), 126.3 (s,$PCHCH_2CH=CH$), 96.6 (d, $^2J_{CP}$ = 3.3 Hz, *o*-BzOEt), 91.2 (s, *p*-BzOEt), 87.3 (d, $^2J_{CP}$ = 7.8 Hz, *p*-BzOEt), 85.4 (d, $^2J_{CP}$ = 2.7 Hz, *m*-BzOEt), 63.1(s, OCH_2CH_3), 36.3 (d, $^1J_{CP}$ = 20.1 Hz, PCH), 34.3 (d, $^2J_{CP}$ = 1.4 Hz, $PCHCH_2$), 14.9 (s, OCH_2CH_3).

$^{31}P\{^{1}H\}$ NMR (202.4 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 25.4 (s).

Selected IR Bands (ATR): wavenumber (cm^{-1}) = 300 (ν_{Ru-Cl}), 1111 (ν_{O-C-C}), 1272 ($\nu_{C-C(=O)-O}$), 1708 ($\nu_{C=O}$).

Crystal structure

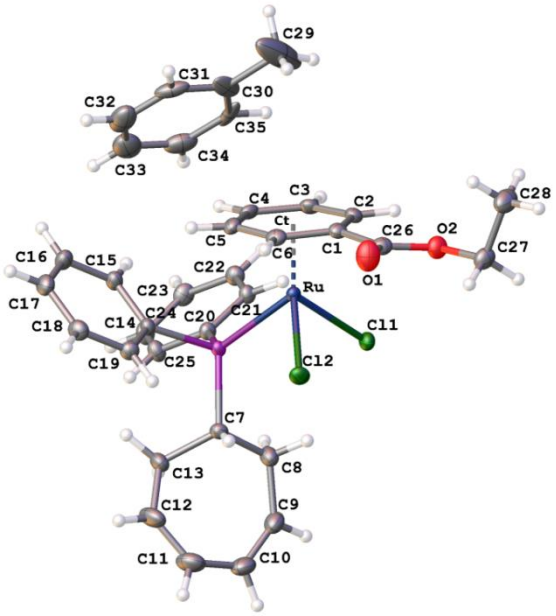
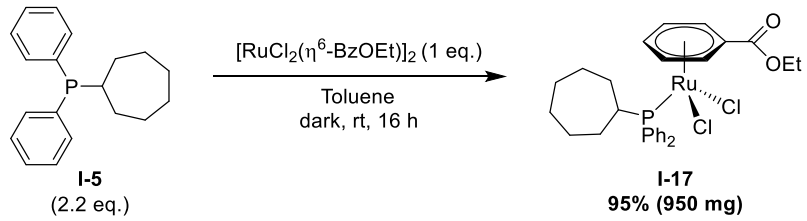


Table I.5: Table of crystal data and structure refinement

Identification code	**I-16**
Empirical formula	$C_{31.5}H_{33}Cl_2O_2PRu$
Formula weight	646.52
Temperature/K	115
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	10.8204(9)
b/Å	11.7214(9)
c/Å	12.5142(11)
α/°	93.020(3)
β/°	105.925(3)
γ/°	111.963(3)
Volume/$Å^3$	1393.9(2)
Z	2
$\rho_{calc}g/cm^3$	1.540
μ/mm^{-1}	0.840
F(000)	662.0
Crystal size/mm^3	0.5 × 0.5 × 0.5

Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2Θ range for data collection/°	6.02 to 55.15
Index ranges	-14 ≤ h ≤ 14, -15 ≤ k ≤ 15, -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	22335
Independent reflections	6406 [R_{int} = 0.0158, R_{sigma} = 0.0134]
Data/restraints/parameters	6406/42/357
Goodness-of-fit on F^2	1.056
Final R indexes [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0247, wR_2 = 0.0598
Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0262, wR_2 = 0.0611
Largest diff. peak/hole / e $Å^{-3}$	1.18/-0.91

I-17: $RuCl_2(\eta^6$-BzOEt)(cycloheptyldiphenylphosphine-κP)



I-5
(2.2 eq.)

I-17
95% (950 mg)

Chemical Formula:
$C_{28}H_{33}Cl_2O_2PRu$

Molecular Weight:
604.51 $g.mol^{-1}$

Description:
orange solid

Procedure:
$[\eta^6$-(ethyl benzoate)$RuCl_2]_2$ (1 eq., 533 mg, 0.827 mmol) and phosphine **I-5** (2.2 eq., 514 mg, 1.82 mmol) in toluene (15 mL) were stirred at room temperature for 16 h in the dark. The solvent was evaporated. The residue was triturated and washed with pentane, and dried to give **I-17** as an orange solid (950 mg, 95%).

Elemental Analysis: calcd for $C_{28}H_{33}Cl_2O_2PRu$: C, 55.63; H, 5.50. Found: C, 56.13; H, 5.52.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{28}H_{33}Cl_2O_2PRuNa]^+$ $[M + Na]^+$: 627.05309. Found: 627.05280. (-0.5 ppm)

Remark: protons of the PCHCH_2 are anisochronous (pseudo axial/equatorial)
^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.91 – 7.84 (m, 4H, *o*-Ph), 7.54 – 7.46 (m, 4H + 2H, *m*-Ph, *p*-Ph), 6.28 (d, $^3J_{HH}$ = 6.6 Hz, 2H, *o*-BzOEt), 5.30 – 5.31 (m, 1H, *p*-BzOEt, overlapping with CD_2Cl_2 residual signal), 4.71 (t, $^3J_{HH}$ = 5.8 Hz, 2H, *m*-BzOEt), 4.36 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, O$\underline{C}H_2CH_3$), 3.26 – 3.17 (m, 1H, PCH), 2.22 – 2.13 (m, 2H, PCHC$\underline{H}_aH_b$), 1.56 – 1.45 (m, 4H, cycloheptyl overlapping with H_2O signal), 1.45 – 1.30 (m, 4H, cycloheptyl overlapping with $OCH_2\underline{C}H_3$ signal), 1.38 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $OCH_2\underline{C}H_3$ overlapping with cycloheptyl signal), 1.06 – 0.95 (m, 2H, PCHC$H_a\underline{H}_b$).

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 164.4 (s, C=O), 134.0 (d, $^{2}J_{CP}$ = 8.0 Hz, *o*-Ph), 133.1 (d, $^{1}J_{CP}$ = 41.5 Hz, *i*-Ph), 131.0 (d, $^{4}J_{CP}$ = 2.4 Hz, *p*-Ph), 128.5 (d, $^{3}J_{CP}$ = 9.4 Hz, *m*-Ph), 96.3 (d, $^{2}J_{CP}$ = 3.1 Hz, *o*-BzOEt), 91.0 (s, *p*-BzOEt), 86.1 (d, $^{2}J_{CP}$ = 7.4 Hz, *i*-BzOEt), 84.3 (d, $^{2}J_{CP}$ = 2.8 Hz, *m*-BzOEt), 62.8 (s, $O\underline{C}H_2CH_3$), 36.1 (d, $^{1}J_{CP}$ = 21.9 Hz), 30.4 (d, $^{2}J_{CP}$ = 2.2 Hz, $PCH\underline{C}H_2$), 28.6 (d, $^{3}J_{CP}$ = 13.9 Hz, $PCHCH_2\underline{C}H_2$), 27.9 (s, $PCHCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 14.7 (s, $OCH_2\underline{C}H_3$).

$^{31}P\{^{1}H\}$ NMR (202 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 27.7 (s).

Selected IR Bands (ATR): wavenumber (cm^{-1}) = 294 (ν_{Ru-Cl}), 1098 (ν_{O-C-C}), 1263 ($\nu_{C-C(=O)-O}$), 1729 ($\nu_{C=O}$).

Crystal structure

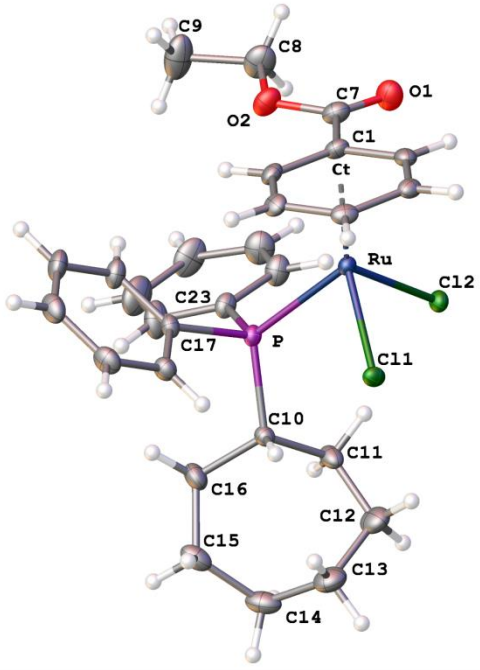
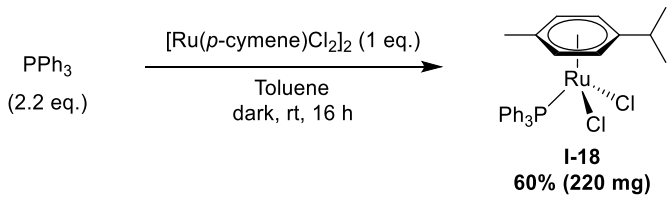


Table I.6: Table of crystal data and structure refinement

Identification code	**I-17**
Empirical formula	$C_{28}H_{33}Cl_2O_2PRu$
Formula weight	605.47
Temperature/K	115
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1/n$
a/Å	9.9839(6)
b/Å	27.6937(16)
c/Å	10.7169(6)
α/°	90
β/°	117.4290(10)
γ/°	90

Volume/Å^3	2630.0(3)
Z	4
ρ_{calc}g/cm^3	1.529
μ/mm^{-1}	0.885
F(000)	1240.0
Crystal size/mm^3	0.15 × 0.12 × 0.02
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2Θ range for data collection/°	5.458 to 57.898
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -37 ≤ k ≤ 37, -12 ≤ l ≤ 14
Reflections collected	41771
Independent reflections	6945 [R_{int} = 0.0597, R_{sigma} = 0.0449]
Data/restraints/parameters	6945/0/308
Goodness-of-fit on F^2	1.022
Final R indexes [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0399, wR_2 = 0.0930
Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0622, wR_2 = 0.1033
Largest diff. peak/hole / e Å^{-3}	0.93/-0.51

I-18: $RuCl_2(\eta^6$-*p*-cymene)PPh_3



I-18
60% (220 mg)

Chemical Formula:
$C_{29}H_{35}Cl_2PRu$

Molecular Weight:
586.54 g.mol^{-1}

Description:
orange solid

Procedure[78]:

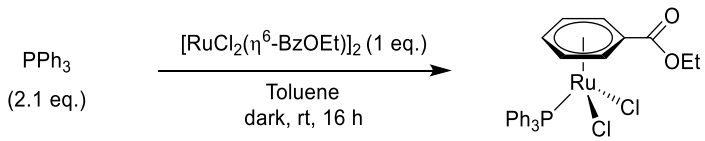
$[RuCl_2(\eta^6$-*p*-cymene)$]_2$ (1 eq., 0.327 mmol, 200 mg) and triphenylphosphine (2.2 eq., 0.718 mmol, 188 mg) in toluene (6 mL) were stirred at room temperature for 16 h in the dark. The solvent was evaporated. The residue was triturated and washed with pentane, and dried to give **I-18** as an orange solid (220 mg, 60%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.86 – 7.80 (m, 6H, *o*-Ph), 7.41 – 7.33 (m, 6H + 3H, m-Ph, *p*-Ph), 5.19 (d, $^3J_{HH}$ = 6.1 Hz, 2H, $MeC_qC\underline{H}$), 4.99 (d, $^3J_{HH}$ = 6.1 Hz, 2H, $^i PrC_qC\underline{H}$), 2.84 (hept, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 1H, CH ^{i}Pr), 1.86 (s, 3H, Me), 1.10 (d, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, 6H, CH_3 ^{i}Pr).

^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 134.5 (d, $^2J_{CP}$ = 9.4 Hz, *o*-Ph). 134.0 (d, $^1J_{CP}$ = 45.6 Hz, *i*-Ph), 130.3 (d, $^4J_{CP}$ = 2.6 Hz, *p*-Ph), 128.1 (d, $^3J_{CP}$ = 10.0 Hz, *m*-Ph), 111.3 (d, $^2J_{CP}$ = 3.4 Hz, $^i PrC\underline{C}_q$), 96.1 (s, $MeC\underline{C}_q$), 89.2 (d, $^2J_{CP}$ = 3.2 Hz, $MeC_qC\underline{H}$), 87.3 (d, $^2J_{CP}$ = 5.5 Hz, $^i PrC_qC\underline{H}$), 30.4 (s, CH ^{i}Pr), 22.0 (s, CH_3 ^{i}Pr), 17.9 (s, Me).

$^{31}P\{^{1}H\}$ NMR (202 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 24.2 (s).

I-19: $RuCl_2(\eta^6\text{-BzOEt})PPh_3$



I-19
80% (580 mg)

Chemical Formula:
$C_{27}H_{25}Cl_2O_2PRu$

Molecular Weight:
684.44 g.mol^{-1}

Description:
orange solid

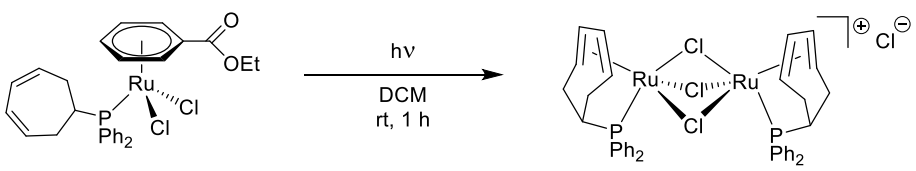
Procedure[79]:
$[RuCl_2(\eta^6\text{-BzOEt})]_2$ (1 eq., 400 mg, 0.621 mmol) and triphenylphosphine (2.1 eq., 343 mg, 1.30 mmol) in toluene (10 mL) were stirred at room temperature for 16 h in the dark. The solvent was evaporated. The residue was triturated and washed with pentane, and dried to give **I-19** as an orange solid (580 mg, 80%).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.73 (m, 6H, *o*-Ph), 7.44 – 7.40 (m, 3H, *p*-Ph), 7.40 – 7.33 (m, 6H, *m*-Ph), 6.42 (d, $^{3}J_{HH}$ = 6.0 Hz, 2H, *o*-BzOEt), 5.33 – 5.26 (m, 1H, *p*-BzOEt), 5.07 (t, $^{3}J_{HH}$ = 5.8 Hz, 2H, *m*-BzOEt), 4.42 (q, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, 2H, $OC\underline{H}_2$), 1.40 (t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, $OCH_2C\underline{H}_3$).

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 163.9 (s, C=O), 134.3 (d, $^{2}J_{CP}$ = 9.3 Hz, *o*-Ph), 132.9 (d, $^{1}J_{CP}$ = 49.0 Hz, *i*-Ph), 130.7 (d, $^{4}J_{CP}$ = 2.7 Hz, *p*-Ph), 128.3 (d, $^{3}J_{CP}$ = 10.3 Hz, *m*-Ph), 95.4 (d, $^{2}J_{CP}$ = 3.8 Hz, *o*-BzOEt), 88.8 (s, *p*-BzOEt), 88.4 (d, $^{2}J_{CP}$ = 8.6 Hz, *i*-BzOEt), 85.3 (d, $^{2}J_{CP}$ = 2.2 Hz, *m*-BzOEt), 62.7 (s, $O\underline{C}H_2$), 14.7 (s, $OCH_2\underline{C}H_3$).

$^{31}P\{^{1}H\}$ NMR (202 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 26.9 (s).

I-20: $[Ru_2(\mu\text{-}Cl)_3((\eta^4\text{-}3,5\text{-cycloheptadienyl})diphenylphosphine\text{-}\kappa P)_2][Cl]$



I-16

I-20
83% (150 mg)

Chemical Formula:
$C_{38}H_{38}Cl_4P_2Ru_2$

Molecular Weight:
900.61 g.mol^{-1}

Description:
brick-red powder

Procedure:

Complex **I-16** (240 mg, 0.400 mmol) was dissolved in dichloromethane (8 mL), and exposed to light (mercury lamp Heraeus TQ150W) for 1 h under stirring. Solvent was evaporated. The residue was washed with diethyl ether and dried to give **I-20** as a brick red powder (150 mg, 83%).

Elemental Analysis: calcd for $C_{38}H_{38}Cl_4P_2Ru_2$: C, 50.68; H, 4.25. Found: C, 50.36; H, 4.33.

HR-MS (ESI-pos) calcd for $[C_{38}H_{38}Cl_3P_2Ru_2]^+$ [M - Cl]$^+$: 864.96014. Found: 864.95562. (-3.4 ppm)

Remark: protons of the PCHC$\underline{H}_2$ are anisochronous (pseudo axial/equatorial)

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$, **253 K**): δ (ppm) = 7.59 – 7.49 (m, 8H + 4H, *o*/*m*-Ph, *p*-Ph), 7.35 – 7.29 (m, 8H, *o*/*m*-Ph), 5.61 – 5.55 (m, 4H, $CH_2CH{=}C\underline{H}$), 4.88 – 4.81 (m, 4H, $CH_2C\underline{H}{=}CH$), 2.99 – 2.94 (m, 2H, PCH), 1.97 – 1.88 (m, 4H, PCHC$\underline{H}_aH_b$), 0.90 (dd, $^2J_{HP}$ = 46.3 Hz, $^3J_{HH}$ = 14.3 Hz, 4H, PCHC$H_a\underline{H}_b$).

^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, $CDCl_3$, **253 K**): δ (ppm) = 134.0 (d, J_{CP} = 8.5 Hz, *o*/*m*Ph), 132.1 (d, $^4J_{CP}$ = 2.4 Hz, *p*-Ph), 128.9 (d, J_{CP} = 10.3 Hz, *o*/*m*Ph), 128.0 (d, $^1J_{CP}$ = 48.3 Hz, *i*-Ph), 87.6 (s, $CH_2CH{=}\underline{C}H$), 77.6 (s, overlapping with $CDCl_3$, $CH_2\underline{C}H{=}CH$), 51.8 (d, $^1J_{CP}$ = 36.0 Hz, P$\underline{C}$H), 27.6 (d, $^2J_{CP}$ = 6.8 Hz, PCH$\underline{C}H_2$).

^{31}P{^{1}H} NMR (202 MHz, CD_2Cl_2, **253K**): δ (ppm) = 100.0 (bs).

Crystal structure

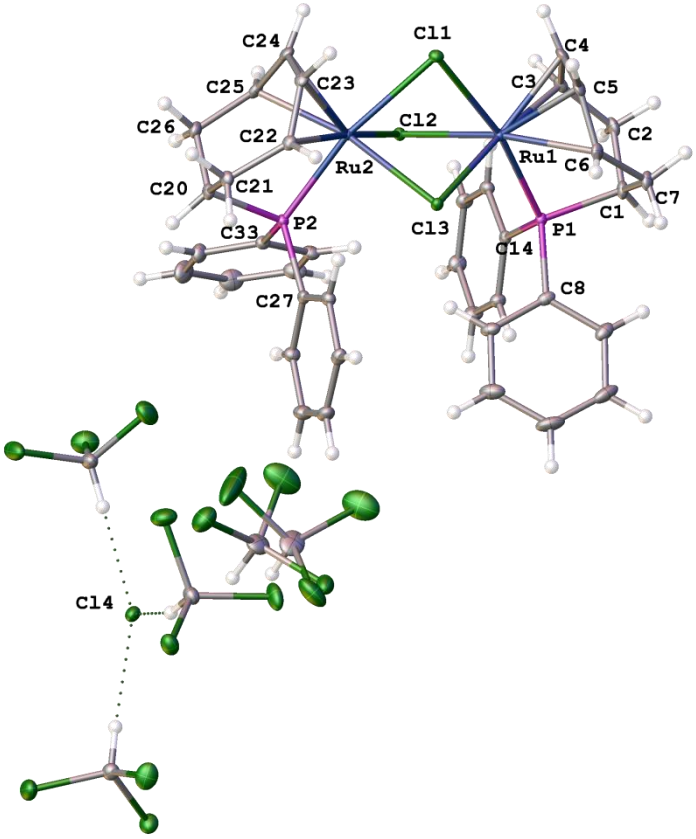
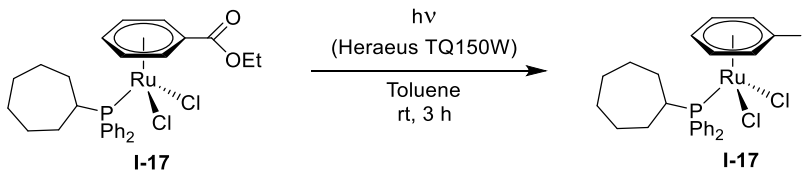


Table I.7: Table of crystal data and structure refinement

Identification code	**I-20**
Empirical formula	$C_{42}H_{42}Cl_{16}P_2Ru_2$
Formula weight	1378.03
Temperature/K	115
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	14.3184(5)
b/Å	15.0654(5)
c/Å	15.4862(5)
α/°	65.851(2)
β/°	65.741(2)
γ/°	63.365(2)
Volume/Å^3	2616.65(17)
Z	2
ρ_{calc}g/cm^3	1.749
μ/mm^{-1}	1.487
F(000)	1368.0
Crystal size/mm^3	0.37 × 0.22 × 0.17

Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2Θ range for data collection/°	5.7 to 55.074
Index ranges	-18 ≤ h ≤ 18, -19 ≤ k ≤ 19, -20 ≤ l ≤ 20
Reflections collected	117744
Independent reflections	11955 [R_{int} = 0.0270, R_{sigma} = 0.0129]
Data/restraints/parameters	11955/0/586
Goodness-of-fit on F^2	1.071
Final R indexes [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0260, wR_2 = 0.0572
Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0324, wR_2 = 0.0623
Largest diff. peak/hole / e $Å^{-3}$	1.22/-1.14

I-21: $RuCl_2(\eta^6$-toluene)(cycloheptyldiphenylphosphine-κP)



Chemical Formula:
$C_{26}H_{31}Cl_2PRu$

Molecular Weight:
546.48 $g.mol^{-1}$

Description:
orange solid

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.94 – 7.86 (m, 4H, Ph), 7.51 – 7.43 (m, 6H, Ph), 5.08-5.03 (m, 2H, CH Tol), 4.95 (bd, $^3J_{HH}$ = 5.8 Hz , 2H, CH Tol), 5.42-5.38 (bt, $^3J_{HH}$ = 5.2Hz, 1H, CH Tol), 3.34-3.26 (m, 1H, PCH), 2.26 – 2.15 (m, 2H, Cycloheptyl), 2.13 (s, 3H, CH_3-Tol), 1.57 – 1.37 (m, 6H, Cycloheptyl), 1.36 – 1.26 (m, 2H, Cycloheptyl), 1.04 – 0.94 (m, 2H, Cycloheptyl).

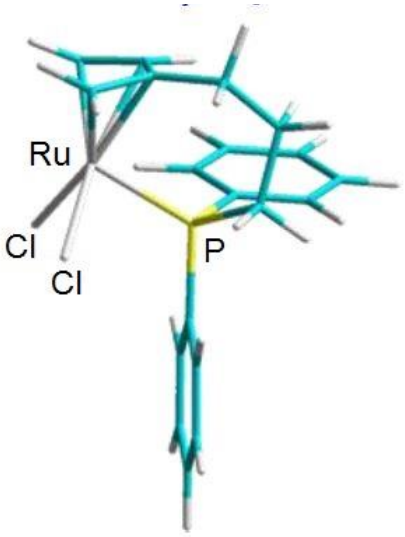
^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 133.8 (d, $^1J_{CP}$ = 39.6 Hz, C_q *i*-Ph), 133.5 (d, J_{CP} = 8.0 Hz, CH Ph), 130.33 (d, J_{CP} = 1.9 Hz, CH Ph), 128.2 (d, J_{CP} = 9.9 Hz, CH Ph), 107.3 (d, J_{CP} = 4.6 Hz, C_q Tol), 89.1 (s, CH Tol), 88.3 (d, J_{CP} = 5.4 Hz, CH Tol), 80.8 (s, CH Tol), 34.9 (d, $^1J_{CP}$ = 20.8 Hz, PCH), 29.9 (d, J_{CP} = 2.0 Hz, CH_2-Cycloheptyl), 28.3 (d, J_{CP} = 13.4 Hz, CH_2-Cycloheptyl), 27.5 (s, CH_2-Cycloheptyl), 18.6 (s, $\underline{C}H_3$-Tol).

^{31}P{^{1}H} NMR (202 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 28.4 (s).

I.E.3 Molecular modeling

Performed by Dr. Philippe Richard (ICMUB)

Geometry optimization was performed with Jaguar v. 5.5[88] at the DFT B3LYP/6-31G** level and use of the LANL2DZ effective core basis set for the metal. The equilibrium geometry was checked by a frequencies calculation. All calculations were performed with the aid of HPC resources from DSI-CCUB.



angstroms

atom	x	y	z
C1	2.8572647453	4.2276761256	3.2574370514
H2	3.0140553889	4.1089021554	2.1802617248
H3	2.7944119676	5.3023739743	3.4563053149
C4	4.0260981831	3.5958192766	4.0352744920
H5	4.8923405469	4.2618613108	3.9453585235
H6	3.7931818776	3.5578137263	5.1054337695
C7	4.4570658326	2.2127766410	3.5157989273
H8	4.8062101832	2.3182802010	2.4828521942
H9	5.3283984046	1.8799642041	4.0970461004
C10	3.4376105875	1.0899867710	3.5490467513
C11	3.1704052651	0.3486921584	2.3879430172
H12	2.8230542835	-0.6832605356	2.4200984468
H13	3.6192942631	0.6467296473	1.4475048100
C14	2.6269439168	0.8439778366	4.7273638419
H15	2.7086560506	1.5461896144	5.5517207602
C16	1.6035372951	-0.1153579123	4.7600271905
H17	1.6652302419	-1.0567227756	4.2178771764
H18	0.9238310649	-0.1256508319	5.6043820657
C19	0.9195338275	3.7938543154	5.4072165579
C20	0.1390406069	2.9160539133	6.1754871131
H21	-0.3050752483	2.0455838850	5.7028967607
C22	-0.0975993641	3.1810468326	7.5257821773
H23	-0.7104244202	2.4958981504	8.1047203151

[88] Jaguar 5.5, Schrodinger, LLC, Portland, Oregon, 2003.

C24	0.4427298939	4.3174011157	8.1273309242
H25	0.2611677892	4.5179373240	9.1794961601
C26	1.2133478065	5.2004170525	7.3693098935
H27	1.6313456433	6.0925853952	7.8270501202
C28	1.4462809022	4.9450478859	6.0182837815
H29	2.0349744323	5.6550806108	5.4464822657
C30	0.0002579162	4.5706307700	2.7768361136
C31	-1.2355164505	4.8430614725	3.3819113126
H32	-1.4958009748	4.3784887022	4.3259763230
C33	-2.1425318990	5.7061977690	2.7690971723
H34	-3.0972855806	5.9058477431	3.2468786665
C35	-1.8282387189	6.3056318491	1.5492532853
H36	-2.5362946184	6.9781112119	1.0734214237
C37	-0.6047075351	6.0298058163	0.9373688328
H38	-0.3578936515	6.4806057414	-0.0194586902
C39	0.3033303558	5.1612124665	1.5409103964
H40	1.2299698229	4.9273796108	1.0303564043
Cl41	0.9435066402	1.9197874102	0.7356461263
Cl42	-1.1146780991	1.1873918552	3.4335309303
P43	1.2045801466	3.4661150155	3.6116217009
Ru44	1.2571507746	1.2537583178	3.0374983930

I.E.4 Catalysis experiments

General procedure for the microwave-assisted ATRA: The ruthenium complex (0.01 mmol) was introduced in a 10 mL MW reaction vial. The reactor was purged of air (three vacuum-nitrogen cycles) before a solution containing toluene (2 mL), dodecane (0.1 mL), CCl_4 (8 mmol) and alkene (2 mmol) was added. The reaction mixture was then irradiated in a MW reactor CEM Discover at a maximum power of 150 W.
Conversion and yield were based on the olefin, and determined by GC using dodecane as internal standard. The Kharasch adducts were characterized by comparison with literature data.

General procedure for ATRA (standard conditions): The ruthenium complex (0.02 mmol) was placed in a glass tube containing a bar magnet and capped by a three-way stopcock. The reactor was purged of air (three vacuum-nitrogen cycles) before a solution containing toluene (4 mL), dodecane (0.2 mL), CCl_4 (16 mmol) and alkene (4 mmol) was added. The reaction mixture was then heated in a thermostated oil bath.

General procedure for ATRP: A 25 mL glass tube containing a magnetic stirring bar and capped with a three-way stopcock was charged with a ruthenium–arene complex. Air was expelled by applying three vacuum–nitrogen cycles, before the monomer (1 mL) and the initiator (0.1 M in toluene, 0.25 mL) were added with dried syringes under nitrogen. The reaction mixture was heated in an oil bath at 85 or 110 °C. It was cooled to room temperature, diluted with THF (5 mL) and poured into *n*-

heptane (600 mL) with vigorous stirring. The precipitated polymer was filtered with suction, dried overnight under dynamic vacuum, and characterized by SEC.

Typical procedure for the ROMP of norbornene: A 50 mL round-bottom flask equipped with a magnetic stirring bar and capped with a three-way stopcock was charged with the ruthenium complex 1 or 2 (0.03 mmol) and purged of air by applying three vacuum/argon cycles before dry and degassed chlorobenzene (20 mL) was added. The solution was stirred for a few minutes at room temperature and then in an oil bath thermostated at 60 °C. Norbornene (1.5 M in chlorobenzene, 5 mL, 7.5 mmol) and TMSD (0.1 M in a mixture hexanes-chlorobenzene, 1 mL, 0.1 mmol) were added with a syringe, and the reaction mixture was stirred for 2 h at 60 °C. The conversion was monitored by gas chromatography using norbornane as an internal standard. The resulting gel was diluted with $CHCl_3$ (20 mL) and slowly poured into MeOH (500 mL) under vigorous stirring. The precipitated polymer was filtrated, dried under dynamic vacuum, and characterized by NMR spectroscopy and GPC in THF using a polystyrene calibration.

Typical procedure for the addition of 1-hexyne to 4-acetoxybenzoic acid: Ruthenium complex ($1.5\ 10^{-2}$ mmol), Na_2CO_3 (3.2 mg, $3.0\ 10^{-2}$ mmol), and 4-acetoxybenzoic acid (324 mg, 1.80 mmol) were placed in a glass tube containing a bar magnet and capped by a three-way stopcock. The reactor was purged of air (three vacuum/nitrogen cycles) before a stock solution of 1-hexyne 0.281 M in dry toluene (8 mL, 2.25 mmol) containing also some dodecane as internal standard was added under nitrogen using a dried syringe. The mixture was heated in a thermostated oil bath at 60 °C. The reaction was monitored by withdrawing samples from the reaction mixture and analyzing them by GC.

Chapitre II :

Nouveaux Analogues de base de Schiff

Les Salicylamidines

II.A Introduction

II.A.1 Les bases de Schiff

II.A.1.a Généralités

On parle de base de Schiff lorsqu'un composé possède une fonction imino dont l'azote est substitué par un groupement de type alkyle ou aryle (Figure II.1). Parmi les bases de Schiff, on peut distinguer les aldimines si le carbone ne porte qu'un substituant (R' = H) et les cétimines s'il en porte deux.

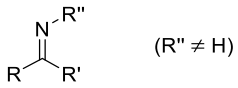


Figure II.1 : Structure générale des bases de Schiff

C'est Hugo Schiff[1] (1834-1915) qui a décrit pour la première fois en 1864 la formation de ces bases de Schiff.[2] Il a notamment étudié la réaction de l'aniline avec différents aldéhydes. Les bases de Schiff sont généralement obtenues par condensation d'une amine primaire avec un aldéhyde (R' = H) ou une cétone (Schéma II.1).[3] Lors de la réaction, il y a formation d'un hémiaminal intermédiaire qui par déshydratation donne l'imine correspondante. L'utilisation d'un aldéhyde ou d'une cétone donnera respectivement une aldimine ou une cétimine. Pour déplacer l'équilibre réactionnel vers la formation de l'imine, il est possible de capter l'eau générée. Cela peut être réalisé à l'aide d'un desséchant ou d'un montage de Dean-Stark. La purification des bases de Schiff peut être problématique, notamment à cause de leur propension à l'hydrolyse. Les bases de Schiff *N*-aryle sont plus stables que leurs analogues N-alkyle grâce notamment à la délocalisation du doublet non-liant de l'imine sur le cycle aromatique.

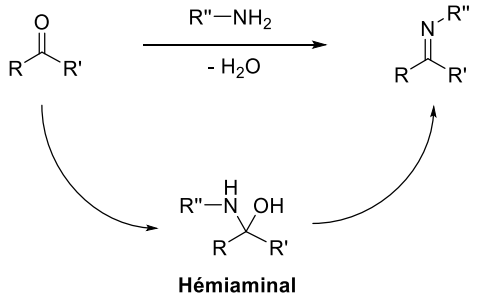


Schéma II.1 : Synthèse des bases de Schiff

[1] Tidwell, T. T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1016–1020.
[2] Schiff, H. *Ann. Chem*. Pharm. **1864**, *131*, 118–119.
[3] Holm, R. H.; Everett, G. W.; Chakravorty, A. In *Progress in Inorganic Chemistry*. Cotton, F. A., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 1966; Vol. 7; pp 83–214.

Les bases de Schiff ont la capacité de former des complexes de coordination avec les métaux *via* le doublet non-liant de l'azote du groupement imino (Figure II.2).[4] Elles sont généralement liées à un métal de manière polydentate par le biais d'autres groupements coordinants sur le ligand, et forment ainsi des espèces chélates. Pour former ces espèces stabilisées par effet chélate, c'est historiquement un groupement hydroxyle (–OH) qui a été utilisé, mais d'autres peuvent également jouer ce rôle (–NH, –SH, etc…). Ce groupement est normalement disposé de manière à former un cycle à 5 ou 6 chaînons avec le métal. Ces bases de Schiff polydentates peuvent être directement synthétisées à partir d'aldéhydes, de cétones, ou d'amines fonctionnalisées.

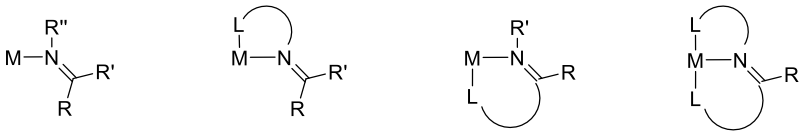


Figure II.2 : Complexes métal(base de Schiff)

Il est aussi possible de synthétiser des poly(bases de Schiff) en partant soit d'un dialdéhyde ou d'une dicétone et d'une amine, ou alors en partant d'une diamine et d'un aldéhyde ou d'une cétone.[5] Ces composés peuvent jouer le rôle de ligand polydentate et former les espèces chélates correspondantes (Figure II.3). En fonction des réactifs utilisés, on peut également obtenir des poly(bases de Schiff) cycliques.



Figure II.3 : Complexes métal[poly(base de Schiff)]

Les bases de Schiff polydentates sont polyvalentes, elles permettent de stabiliser un large panel de métaux de transition. C'est pourquoi, depuis leur découverte, un nombre important de recherches se concentrent sur le développement de ces ligands, de leurs dérivés, et sur leur chimie de coordination. Différentes familles de bases de Schiff bidentates, tridentates, et tétradentates ont été élaborées et coordinées à des métaux. Ces complexes métal(base de Schiff) ont de nombreuses applications et sont particulièrement utilisées dans le domaine de la catalyse.[6]

II.A.1.b Développement des complexes métal(base de Schiff)

Historiquement, c'est Hugo Schiff qui développa la synthèse des premiers complexes métal(base de Schiff).[3,7,8] Pour cela, il fait réagir un complexe préformé bis(salicylaldéhyde) de cuivre(II) (salicylaldéhyde = 2-hydroxybenzaldéhyde) avec

[4] Sinn, E.; Harris, C. M. *Coord. Chem. Rev.* **1969**, *4*, 391–422.
[5] Vigato, P. A.; Tamburini, S. *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 1717–2128.
[6] Gupta, K. C.; Sutar, A. K. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 1420–1450.
[7] Schiff, H. *Ann. Chem. Pharm.* **1869**, *150*, 193–200.
[8] Schiff, H. *Ann. Chem. Pharm.* **1869**, *151*, 186–213.

des aryles amines primaires (en léger excès) et obtient les complexes bis(salicylaldimino) de cuivre(II) correspondants (Schéma II.2). Par la suite, des analogues seront développés en utilisant des alkyles amines primaires ou d'autres dérivés (p. ex. urée). La majorité de ces complexes métal(base de Schiff) est alors obtenue à partir de salicylaldéhyde, même si d'autres aldéhydes ont également été employés.

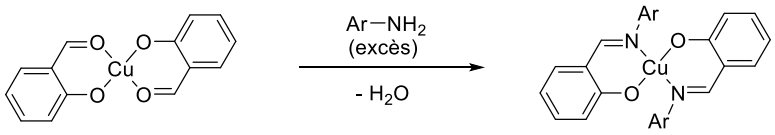


Schéma II.2 : Synthèse de complexes bis(salicylaldimino)Cu(II) par Hugo Schiff

En 1931, Dubský et Sokol s'intéressent au produit de condensation de l'éthylènediamine avec le salicylaldéhyde et ils obtiennent la bis(base de Schiff) correspondante ; il s'agit de la *N*,*N'*-bis(salicylidène)éthylènediamine (Schéma II.3).[9] On emploie maintenant plus communément le terme « salen » pour désigner cette molécule et par extension certains de ses dérivés. Le mot salen provient de la contraction de salicylaldéhyde et éthylènediamine. Dubský et Sokol, dans le même rapport, décrivent l'emploi du salen comme ligand tétradentate ONNO avec des sels de cuivre et de nickel pour donner les complexes *N*,*N'*-bis(salicylidène)éthylènediamino correspondants.

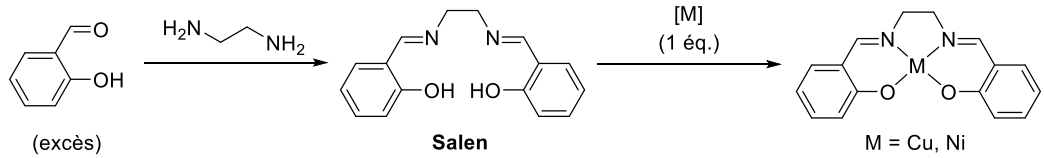


Schéma II.3 : Ligand et complexes « salen »

À partir de cette même période, Pfeiffer réalisent l'étude systématique des complexes métal(base de Schiff) et développent de nombreux analogues aux systèmes préexistants en utilisant divers aldéhydes, amines, et métaux.[10,11] Les composés métal(base de Schiff) les plus étudiés utilisent comme ligands des dérivés de salicylaldimines (Figure II.4).

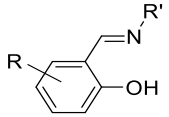


Figure II.4 : Salicylaldimine

[9] Dubský, J. V.; Sokol, A. *Collect. Czechoslov. Chem. Commun.* **1931**, *3*, 548–549.
[10] Pfeiffer, P.; Buchholz, E.; Bauer, O. *J. Für Prakt. Chem.* **1931**, *129*, 163–177.
[11] Pfeiffer, P.; Breith, E.; Lübbe, E.; Tsumaki, T. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1933**, *503*, 84–130.

II.A.1.c Complexes métal(salicylaldimino)

En fonction de la denticité de la base de Schiff, plusieurs schémas de coordination sont envisageables.[3] Les plus communs sont présentés ci-dessous (Figure II.5). Le métal peut posséder (i) un à trois ligands bidentates NO (ii) un ligand tridentate ONY dont le troisième groupement coordinant (Y) est relié à l'azote de l'imine (iii) un ligand tétradentate ONNO de type salen avec les deux motifs salicylaldimines NO reliés entre eux *via* les azotes.

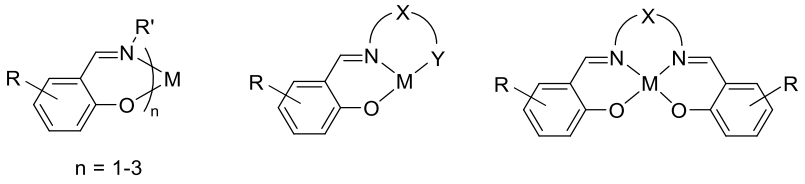


Figure II.5 : Exemples de schémas de coordination des ligands salicylaldimines

Depuis leur découverte, un nombre incommensurable de complexes métal(salicyladimino) a été développé. Originellement, nous avons vu que ces premiers composés ont été synthétisés à partir de complexes préformés métal(salicylaldéhyde). Depuis, la méthode majoritairement employée consiste à synthétiser dans un premier temps la salicylaldimine d'intérêt, puis de la faire réagir avec le précurseur métallique approprié. C'est pourquoi de nombreuses recherches se concentrent également sur la synthèse de salicylaldimines et de dérivés.

II.A.1.d Vers de nouveaux analogues de salicylaldimines

Les salicylaldimines sont très modulables, en termes de denticité, de géométrie et elles peuvent former des complexes avec de nombreux métaux. Cependant, ces ligands présentent plusieurs limitations (i) les imines ont une certaine propension à l'hydrolyse pour redonner l'aldéhyde et l'amine de départ (ii) de manière générale la fonction imine est sensible aux attaques de nucléophiles, ce qui peut rendre problématique la post-fonctionnalisation des ligands et des complexes.

C'est pourquoi le développement de nouveaux analogues de salicylaldimines reste un enjeu important, à la fois pour répondre à ces limitations, mais également pour apporter des propriétés différentes tout en conservant une certaine modularité.

Parmi les nouvelles familles de ligands développées, on peut évoquer (Figure II.6) : (i) la version saturée des salicylaldimines, les phénoxy-amines ou salicylamines[12] (ii) la version tétradentate ONNO saturée bis(salicylamine), aussi nommées salan[13,14] par analogie avec les salens

[12] Wang, Y.; Ma, H. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *731*, 23–28.
[13] Atwood, D. A. *Coord. Chem. Rev.* **1997**, *165*, 267–296.
[14] Bellemin-Laponnaz, S.; Dagorne, S. Coordination Chemistry and Applications of Salen, Salan and Salalen Metal Complexes. In *PATAI'S Chemistry of Functional Groups.* Rappoport, Z., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2012.

(iii) la version hémi-saturée des salens, les salalens[15,16]
(iv) la version phosphoré des salens, les phosphasalens[17,18]

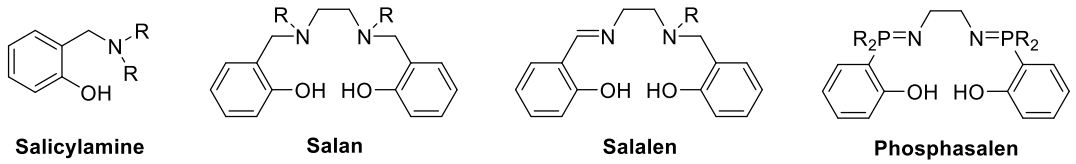


Figure II.6 : Analogues de salicylaldimines

II.A.2 Objectif

De notre côté, nous nous sommes également proposés d'élaborer une nouvelle classe d'analogues de salicylaldimines. Le but est de conserver la modularité tout en modifiant certaines propriétés de ces ligands. Pour cela nous avons envisagé de remplacer la fonction imine par une autre fonction capable de coordiner un métal, une amidine (Figure II.7).



Figure II.7 : Salicylaldimine et analogue amidine

Notre choix s'est porté sur les amidines pour plusieurs raisons :

(i) elles sont non sensibles à l'hydrolyse

(ii) elles sont peu sensibles aux attaques de nucléophiles

(iii) le choix du groupement amino permet de moduler l'encombrement stérique près du site de coordination, l'azote de l'imino

(iv) le groupement amino, par la délocalisation de son doublet non-liant, confère au ligand un caractère π-donneur

(v) on peut envisager la fonctionnalisation *via* le groupement amino

L'objectif est de développer une nouvelle classe de composés, des phénoxy-amidines trisubstituées. Nous proposons de nommer cette famille de composés par analogie avec les salicylaldimines : « salicylamidines ». Ces molécules pourraient jouer le rôle de ligand NO bidentate à la manière des salicylaldimines et former des complexes métalliques (Figure II.8).

[15] Kirk, S. M.; Kociok-Köhn, G.; Jones, M. D. *Organometallics* **2016**, *35*, 3837–3843.
[16] Cozzolino, M.; Rosen, T.; Goldberg, I.; Mazzeo, M.; Lamberti, M. *ChemSusChem*. **2017**, *10*, 1217–1223.
[17] Cao, T.-P.-A.; Labouille, S.; Auffrant, A.; Jean, Y.; Le Goff, X. F.; Le Floch, P. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 10029–10037.
[18] Cao, T.-P.-A.; Nocton, G.; Ricard, L.; Le Goff, X. F.; Auffrant, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1368–1372.



Figure II.8 : Complexes métal(salicyladimino) et métal(salicylamidino)

Compte tenu de l'importance des ligands salens en chimie de coordination et de leur application dans de nombreux domaines, il nous est apparu intéressant de développer des analogues de type bis(salicylamidine) (Figure II.9). Ces composés pourraient jouer le rôle de ligand ONNO tétradentate à la manière des salens.



Figure II.9 : Salen et bis(salicylamidine)

Avant d'aborder nos résultats, il convient de présenter quelques rappels sur les amidines ainsi que leur chimie de coordination.

II.A.3 Les amidines

Il existe dans la littérature plusieurs ouvrages qui traitent des amidines. La première revue a été publiée par Shriner et Neumann en 1944.[19] Par la suite, d'autres revues ainsi que des livres et certains chapitres de livres ont également été publiés sur ce sujet.[20,21,22,23]

II.A.3.a Généralités

Les carboxamidines (IUPAC), communément nommées amidines, sont des molécules avec la formule générale $RC(=NR)NR_2$ (Figure II.10). Le groupement fonctionnel amidino est constitué à la fois d'une fonction imino C=NR et d'une fonction amino $C–NR_2$. Il s'agit de l'analogue bis(azoté) d'un acide carboxylique ou d'un ester.

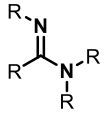


Figure II.10 : Structure générale d'une amidine

[19] Shriner, R. L.; Neumann, F. W. *Chem. Rev.* **1944**, *35*, 351–425.
[20] Granik, V. G. *Russ. Chem. Rev.* **1983**, *52*, 377–393.
[21] *Amidines and Imidates*. Patai, S., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK, 1991; Vol. 2.
[22] Dunn, P. J. In *Comprehensive Organic Functional Group Transformations II*. Elsevier, 2005; Vol. 5; pp 655–699.
[23] Aly, A. A.; Nour El-Din, A. M. *Arkivoc*. **2008**, 153–194.

Elles sont nommées à la manière des amides. Lorsque le carbone de l'amidine est substitué par un proton, un méthyle, ou un phényle, on parle respectivement de formamidine, acétamidine, ou benzamidine (Figure II.11). Les substituants sur les azotes de l'amidine sont adressés à la manière des amides : *N*-substituant. Dans le cas où les deux azotes sont substitués, on emploie *N*,*N'* pour distinguer les deux azotes.

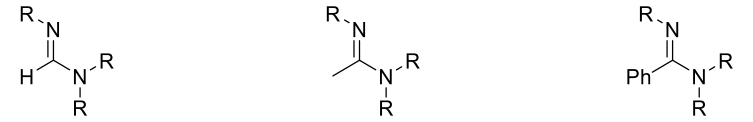


Figure II.11 : Nomenclature des amidines

Mésomérie

À la manière des amides, le doublet non-liant du groupement amino d'une amidine est conjugué avec le système π de l'imino (Schéma II.4). L'existence de cette forme mésomère donne une certaine rigidité à la simple liaison C–N. Comme dans le cas de certains amides, les substituants du groupement amino peuvent parfois être discriminés. Pour les amides, on peut prendre l'exemple du *N*,*N*-diméthylformamide (DMF) dont les deux groupements méthyles non-équivalents donnent lieu à deux signaux distincts en RMN à température ambiante.



Schéma II.4 : Mésomérie Amide/Amidine

Classification

Les amidines neutres peuvent être classées en différents types selon le nombre de substituants et leur distribution sur les azotes (Figure II.12). Il faut noter que dans le cas des amidines monosubstituées ou *N*,*N'*-disubstituées, il existe un équilibre tautomérique.[24] D'autre part, la fonction amidino peut également être intégrée dans un ou plusieurs cycles et former une amidine cyclique.

[24] Oszczapowicz, J. In *Amidines and Imidates.* Patai, S., Ed. John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK, 1991; Vol. 2; pp 623–688.

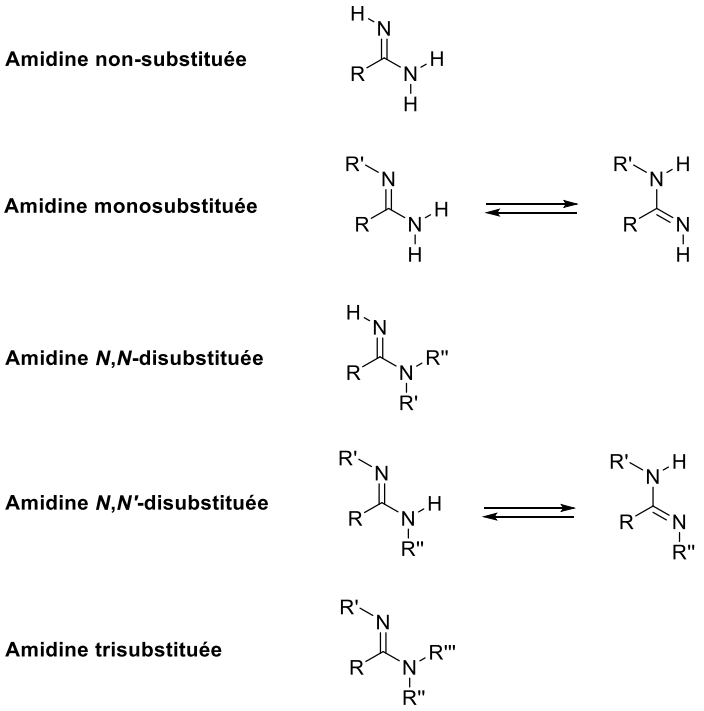


Figure II.12 : Classification des amidines

Basicité

Les amidines peuvent jouer le rôle de base (Schéma II.5).[24,25] La protonation a lieu sur l'azote du groupement imino. L'acide conjugué, l'amidinium, est stabilisé par mésomérie, c'est pourquoi les amidines sont des bases relativement fortes (p. ex. acétamidine non-substituée $pKa_{(eau)}$ = 12,40). Il faut noter qu'elles sont parfois plus basiques que certaines amines (p. ex. triméthylamine $pKa_{(eau)}$ = 9,75).

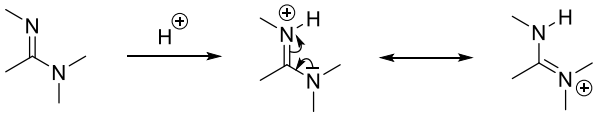


Schéma II.5 : Amidines comme base

Cependant la force de cette base est très dépendante des substituants de l'amidine. C'est le substituant de l'imino, l'azote protonable, qui a la plus forte influence sur la basicité de l'amidine. Les substituants de l'amino et du carbone de la fonction amidino ont également un impact non-négligeable sur la basicité. Lorsque l'azote de l'imino est substitué par un groupement aryle, il y a une importante diminution de la basicité due à la délocalisation du doublet non-liant sur le cycle aromatique (facteur 10^3-10^4, p. ex. *N*,*N*-diméthyl-*N'-n*-propylacétamidine $pKa_{(95.6\%\ EtOH)}$ = 12,46 ; *N*,*N*-diméthyl-*N'*-phénylacétamidine $pKa_{(95.6\%\ EtOH)}$ = 8,32).

[25] Hälfelinger, G.; Kushe, F., K., H. In *Amidines and Imidates.* Patai, S., Ed. John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK, 1991; Vol. 2; pp 1–100.

Structure et isomérie

La conjugaison du doublet non-liant de l'amino avec le système π de l'imino (Schéma II.4) entraîne une certaine rigidité de la simple liaison C–N. Ainsi les trois substituants portés par les azotes de l'amidine sont situés dans le même plan que la fonction amidino C(=N)N.

Le groupement imino d'une amidine possède à la manière d'une double liaison C=C deux configurations possibles *Z*/*E* et deux isomères correspondants (Figure II.13).[25,26] La configuration absolue est déterminée selon les règles de priorité de Cahn-Ingold-Prelog (CIP). D'un côté, le substituant de l'imino est prioritaire par rapport au doublet non-liant. De l'autre côté, l'amino est prioritaire par rapport au substituant porté par le carbone de l'amidino (proton ou dérivé de type alkyle/aryle). La configuration *E* est généralement plus stable. Cependant, cette stabilité est dépendante des substituants et notamment de leur encombrement stérique.



Figure II.13 : Configuration Amidine Z/E

Dans le cas particulier des amidines dont le groupement amino est asymétriquement substitué, il existe en plus des rotamères *syn*/*anti* en fonction de la position de chacun des substituants sur l'amino. La configuration est déterminée selon les règles CIP. Ainsi, avec la configuration *Z*/*E* de l'imino, cela donne lieu à 4 isomères possibles (Figure II.14, CIP : R^1>R^2). La préférence du système pour une des deux configurations *syn*/*anti* est notamment régie par l'encombrement stérique des substituants de l'amino.

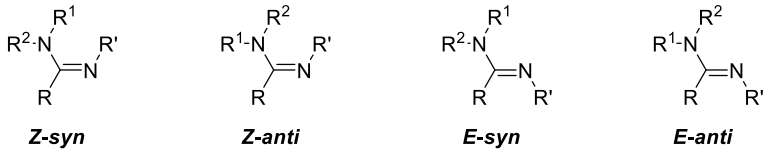


Figure II.14 : Configuration Z/E imino & syn/anti amino

Il est possible d'observer dans certains cas l'isomérisation d'une amidine d'une configuration vers une autre.[27,28] Il faut noter que l'énergie d'activation de l'isomérisation de la double liaison C=N est considérée trop importante pour pouvoir se produire à température ambiante ; la configuration de l'imino *Z*/*E* est alors figée. Cependant, elle est envisageable par chauffage. Le pH peut également jouer un rôle

[26] Zielinski, T. J.; Peterson, M. R.; Csizmadia, I. G.; Rein, R. *J. Comput. Chem.* **1982**, *3*, 62–68.
[27] Hegarty, A. F.; Chandler, A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun*. **1980**, 130–131.
[28] Kalz, K. F.; Hausmann, A.; Dechert, S.; Meyer, S.; John, M.; Meyer, F. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 18190–18196.

dans l'isomérisation de la liaison C=N. D'autre part, l'énergie d'activation de la rotation de la simple liaison C–N est beaucoup plus faible. Ainsi, dans certains cas, la configuration *syn*/*anti* est dynamique à température ambiante, et il faut descendre en température pour pouvoir figer le système.

II.A.3.b Synthèse des amidines

Pour évoquer la synthèse des amidines, il est nécessaire de clarifier quelques points de nomenclature concernant certains intermédiaires réactionnels (Figure II.15). L'analogue azoté d'un acyle est nommé imidoyle (ou iminoyle) et son dérivé chloré, chlorure d'imidoyle. La version *N*,*N*-disubstituée cationique d'un chlorure d'imidoyle est un chloroiminium. Le produit formé par un groupement imidoyle et un alkoxy est un imidate (ou ester imidique). La forme anionique d'une amidine est appelée amidinate.

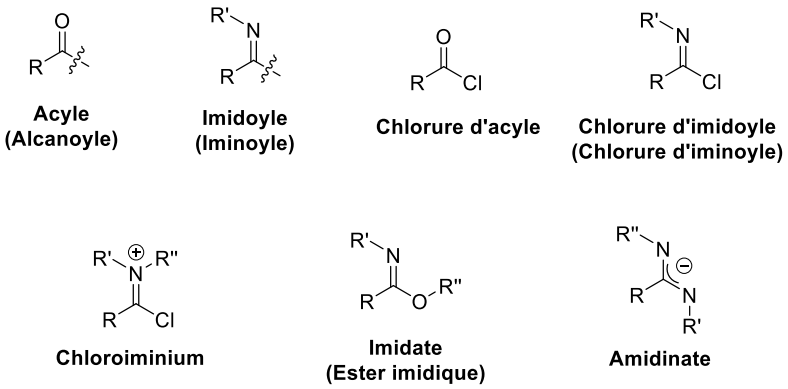


Figure II.15 : Nomenclature

La première synthèse d'amidine a été réalisée par Gerhardt en 1858.[29] Il s'agissait de la réaction de l'aniline avec le chlorure de *N*-phénylbenzimidoyle pour donner la *N*,*N'*-diphénylbenzamidine correspondante (Schéma II.6).

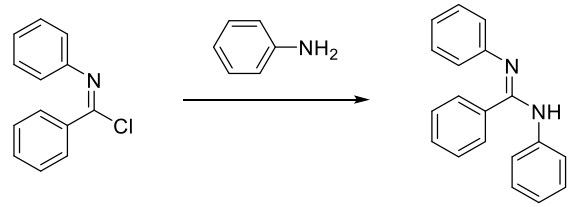


Schéma II.6 : Synthèse de la N,N'-diphénylbenzamidine par Gerhardt en 1858

Depuis la découverte de Gerhardt, un nombre important de voies de synthèses d'amidines ont été développées.[19,20,22,30] De manière générale, elles consistent à activer une liaison CN (double ou triple) et d'effectuer une attaque nucléophile avec une amine ou un amidure sur l'électrophile correspondant. Le profil de substitution de

[29] Gerhardt, C. *Justus Liebigs Ann Chem*. **1858**, *108*, 214–223.
[30] Boyd, G. V. In *Amidines and Imidates;* Patai, S., Ed. John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK, 1991; Vol. 2; pp 339–366.

l'amidine (Figure II.12) est dépendant du réactif. Ainsi, l'utilisation d'un nitrile limitera le nombre de substituant à deux (portés par le même azote). Un amide pourra par contre donner tous les profils de substitution possibles en fonction du nombre de substituants initiaux portés par l'azote.

Il n'est pas possible d'évoquer ici la liste exhaustive des voies de synthèse d'amidine, on se propose d'en présenter un panel des plus usuelles.

À partir d'un nitrile via la réaction de Pinner

Une des réactions les plus employées pour la synthèse d'amidine, particulièrement pour les amidines non-substituées, est la réaction de Pinner. Elle a été décrite pour la première fois en 1877.[31] Elle consiste à traiter un nitrile en milieu anhydre avec du HCl gazeux pour former premièrement l'ion nitrilium (Schéma II.7). Celui-ci subit une attaque nucléophile en présence d'alcool et l'imidate correspondant est obtenu sous la forme de chlorhydrate. Ce composé est aussi nommé sel de Pinner. Il s'agit d'un intermédiaire intéressant qui peut réagir avec différents nucléophiles (notamment avec de l'eau pour donner l'ester).[32] Lorsqu'il réagit avec de l'ammoniac (NH_3), il donne l'amidine non-substituée correspondante. Il est aussi possible de faire réagir l'imidate avec une amine primaire ou secondaire pour obtenir respectivement une amidine monosubstituée ou *N*,*N*-disubstituée.

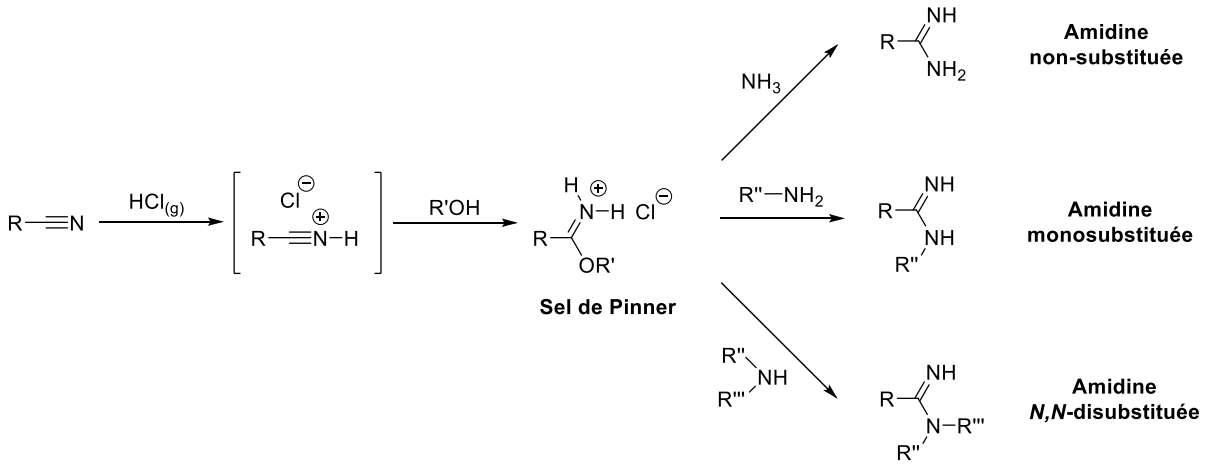


Schéma II.7 : Réaction de Pinner avec l'ammoniac, une amine 1^{aire} ou 2^{aire}

La réaction de Pinner présente certaines limites. Par exemple, elle ne fonctionne pas avec certains benzonitriles ortho-substitués, comme l'*o*-toluonitrile.[32] Un excès d'alcool pendant la réaction peut donner l'orthoester correspondant. De plus elle nécessite la manipulation d'HCl gazeux, dangereux et contraignant à utiliser.

Des versions modifiées de la réaction de Pinner ont également été réalisées. L'emploi de thiols à la place d'alcool pour donner des thioimidates a été réalisé.[30,32]

[31] Pinner, A.; Klein, F. *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1877**, *10*, 1889–1897.
[32] Roger, R.; Neilson, D. G. *Chem. Rev.* **1961**, *61*, 179–211.

Ces intermédiaires comme les imidates peuvent réagir avec une amine pour donner l'amidine correspondante.

À partir d'un nitrile via la réaction avec un amidure

La réaction d'un nitrile avec un amidure MNR_2 (M : métal alcalin Li, Na, K) forme l'amidinate correspondant.[33,34,35] Par hydrolyse on obtient l'amidine souhaitée (Schéma II.8). Cette méthode permet de synthétiser des amidines non-substituées à partir d'ammoniac, monosubstituées à partir d'amines primaires, ou *N*,*N*-disubstituées à partir d'amines secondaires.

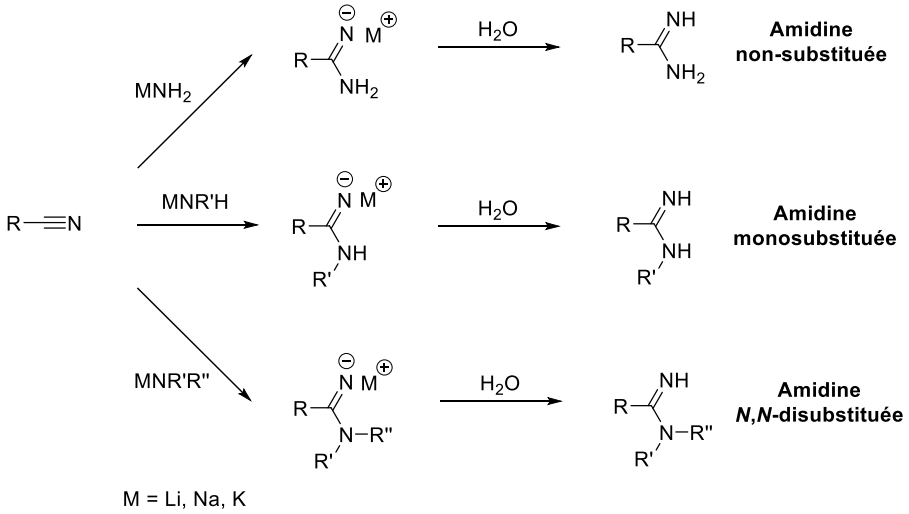


Schéma II.8 : Réaction d'amidure avec un nitrile

À partir d'un nitrile et d'un acide de Lewis

À partir de nitrile, une autre voie de synthèse faisant intervenir un acide de Lewis a été développée.[36] Elle a été employée pour synthétiser des amidines monosubstituées (R'' = H) ou *N*,*N*-disubstituées. Le nitrile est mis en présence d'$AlCl_3$ à haute température pour former l'ion nitrilium correspondant qui réagit avec une amine primaire ou secondaire pour former l'amidine souhaitée (Schéma II.9).

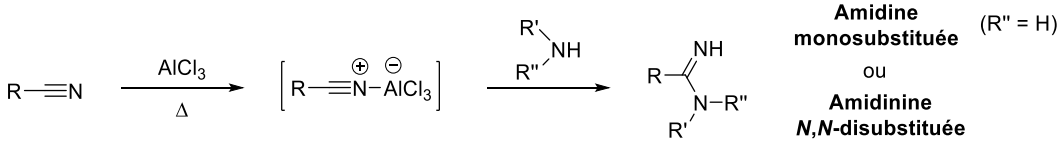


Schéma II.9 : Réaction d'un nitrile avec une amine en présence d'$AlCl_3$

[33] Ziegler, K.; Ohlinger, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1932**, *495*, 84–112.
[34] Bridges, A. J.; Lee, A.; Schwartz, C. E.; Towle, M. J.; Littlefield, B. A. *Bioorg. Med. Chem.* **1993**, *1*, 403–410.
[35] Bai, S.-D.; Liu, R.-Q.; Wang, T.; Guan, F.; Wu, Y.-B.; Chao, J.-B.; Tong, H.-B.; Liu, D.-S. *Polyhedron*. **2013**, *65*, 161–169.
[36] Ogonor, J. I. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2909–2910.

$FeCl_3$ a également été utilisé comme acide de Lewis pour synthétiser des amidines avec un protocole et un mécanisme légèrement différent.[37]

À partir d'un amide avec un agent de chloration

La réaction d'un amide avec un agent de chloration (noté [Cl]) permet la formation de chlorure d'imidoyle (Schéma II.10).[38] En fonction des conditions réactionnelles ou de l'amide employé, il peut aussi se former un chlorure de chloroiminium. Dans le cas d'un amide non-substitué ou monosubstitué (flèche de gauche), il s'agit alors de la version protonée du chlorure d'imidoyle, formée notamment par la libération d'HCl pendant la réaction. Dans le cas d'un amide N,N-disubstitué (flèche de droite), il s'agit du chlorure de chloroiminium disubstitué. Les agents de chloration les plus employés sont le pentachlorure de phosphore (PCl_5), le trichlorure de phosphore (PCl_3), le trichlorure de phosphoryle ($POCl_3$), le chlorure de thionyle ($SOCl_2$) et dans une moindre mesure le chlorure d'oxalyle ($(COCl)_2$). Ces deux derniers agents de chloration ont l'avantage de former des sous-produits gazeux.

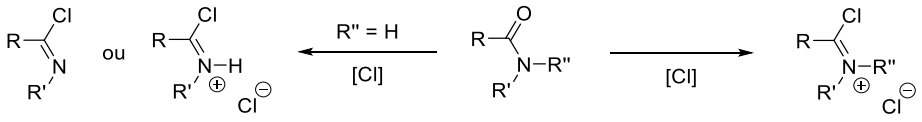


Schéma II.10 : Formation de chlorure d'imidoyle ou de chlorure de chloroiminium à partir d'un amide et d'un agent de chloration

Les chlorures d'imidoyles et les chlorures de chloroiminiums sont des intermédiaires intéressants qui peuvent réagir avec de nombreux nucléophiles. Cependant ces intermédiaires sont sensibles, notamment à l'humidité et à la température. Dans la plupart des cas, ils ne sont pas isolés ni caractérisés mais directement engagés dans l'étape suivante. Ils interviennent dans le mécanisme de différentes réactions organiques classiques, comme la réaction de Vilsmeier-Haack pour la formylation d'arènes enrichis en électrons. La réaction de ces intermédiaires avec des amines ont permis la synthèse de nombreuses amidines.[39,40,41,42,43,44,45]

Un chlorure d'imidoyle, ou sa version protonée, peut réagir avec l'ammoniac pour donner une amidine monosubstituée, avec une amine primaire pour donner une amidine *N*,*N'*-disubstituée, ou avec une amine secondaire pour donner une amidine

[37] Fuks, R. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 2147–2151.
[38] Ulrich, H. In *The Chemistry of Imidoyl Halides*. Springer US: Boston, MA, 1995.
[39] Mandel, H. G.; Hill, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 3978–3982.
[40] Kraft, A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1999**, 705–714.
[41] Whitener, G. D.; Hagadorn, J. R.; Arnold, J. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1999**, 1249–1256.
[42] Qian, F.; Liu, K.; Ma, H. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 8071–8083.
[43] Benndorf, P.; Preuß, C.; Roesky, P. W. *J. Organomet. Chem.* **2011**, *696*, 1150–1155.
[44] Prashanth, B.; Karanam, M.; Choudhury, A. R.; Singh, S. *Polyhedron* **2012**, *47*, 112–117.
[45] Noël-Duchesneau, L.; Lugan, N.; Lavigne, G.; Labande, A.; César, V. *Organometallics* **2014**, *33*, 5085–5088.

trisubstituée (Schéma II.11). La réaction nécessite l'utilisation d'une base ou alors l'amine peut être utilisée en excès et également jouer ce rôle.

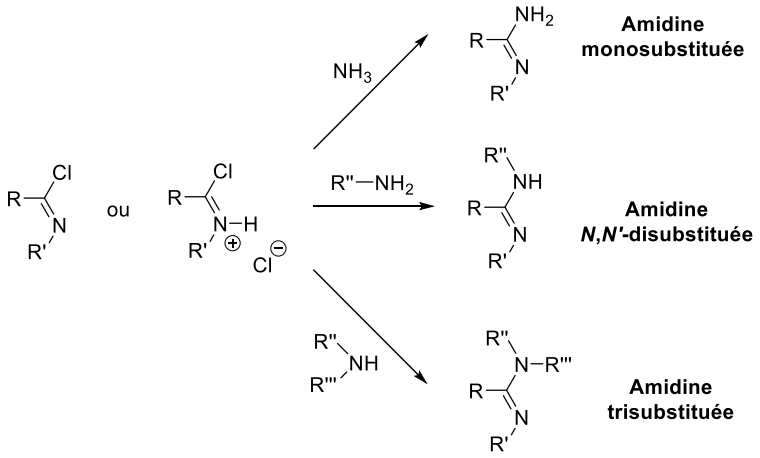


Schéma II.11 : Réaction d'un chlorure d'imidoyle, ou de chloroiminium, avec l'ammoniac ou une amine 1^{aire} ou 2^{aire}

Les chlorures de chloroiminium disubstitués ont été employés comme intermédiaires pour différentes transformations,[46,47,48,49] mais rarement pour la synthèse d'amidines. Un des seuls exemples reporté dans la littérature fait état de la réaction d'un chlorure de chloroiminium avec des amines secondaires pour donner les amidiniums tétrasubstitués correspondant (Schéma II.12).[50]

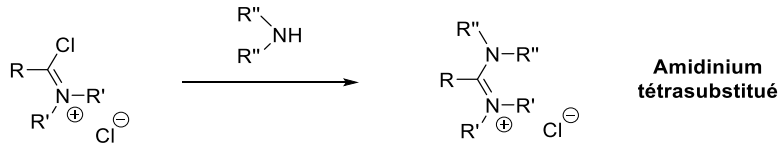


Schéma II.12 : Réaction d'un chlorure de chloroiminium disubstitué avec une amine 2^{aire}

L'utilisation de chlorure d'imidoyle et de chloroiminium présente plusieurs limites. Le chauffage d'un chlorure d'imidoyle peut provoquer l'élimination du dérivé chloré et la formation du nitrile correspondant (Schéma II.13).[38,51] Cette transformation dépend des substituants et nécessite en général des températures élevées.

[46] Imhof, R.; Ladner, D. W.; Muchowski, J. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3709–3713.
[47] Schmidpeter, A.; Willhalm, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1984**, *23*, 903–904.
[48] Li, P.; Xu, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 721–724.
[49] Pajkert, R.; Böttcher, T.; Ponomarenko, M.; Bremer, M.; Röschenthaler, G.-V. *Tetrahedron* **2013**, *69*, 8943–8951.
[50] Eilingsfeld, H.; Seefelder, M.; Weidinger, H. *Chem. Ber.* **1963**, *96*, 2671–2690.
[51] von Braun, J. *Angew. Chem.* **1934**, *47*, 611–615.

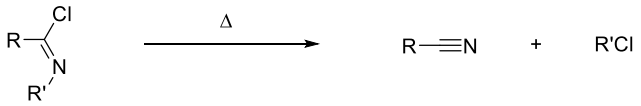


Schéma II.13 : Élimination thermique de dérivé chloré et formation de nitrile à partir de chlorure d'imidoyle

L'utilisation de PCl_5 avec un amide non-substitué sur l'azote peut donner dans certains cas l'iminophosphorane correspondant (Schéma II.14). Cette espèce est décomposée thermiquement et donne le nitrile et $POCl_3$.

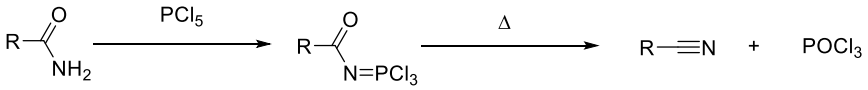


Schéma II.14 : Formation d'iminophosphorane à partir d'amide non-substitué sur l'azote et décomposition thermique

La présence d'un proton en position alpha de l'imidoyle permet dans certains cas la tautomérisation en analogue vinylique (Schéma II.15). Cette espèce peut réagir comme nucléophile de manière intermoléculaire pour former l'amidine correspondante.

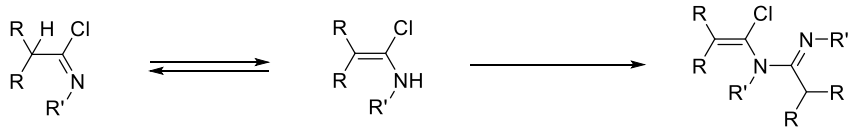


Schéma II.15 : Équilibre tautomérique et réaction intermoléculaire

Étant donné les conditions réactionnelles drastiques et la réactivité de l'intermédiaire imidoyle, la réaction présente également une faible tolérance de groupements fonctionnels.

À partir d'un amide avec l'anhydride triflique

Il est possible d'activer un amide à l'aide d'anhydride triflique (Tf_2O). Cette méthode a notamment été employée pour la synthèse d'amidines trisubstituées à partir d'amides *N*,*N*-disubstitués et d'amines primaires.[52,53,54,55] Dans une première étape, l'amide est activé par l'addition d'anhydride triflique pour former une espèce qu'on peut assimiler à un imidate, sous la forme de son sel (Schéma II.16). La réaction de cet intermédiaire avec une amine primaire donne l'amidine correspondante. L'addition de l'anhydride triflique doit être effectuée à basse température. La seconde étape peut nécessiter une base.

[52] Charette, A. B.; Chua, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 908–909.
[53] Sforza, S.; Dossena, A.; Corradini, R.; Virgili, E.; Marchelli, R. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 711–714.
[54] Charette, A. B.; Grenon, M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 1677–1680.
[55] Ward, B. D.; Risler, H.; Weitershaus, K.; Bellemin-Laponnaz, S.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Inorg. Chem.* **2006**, *45*, 7777–7787.

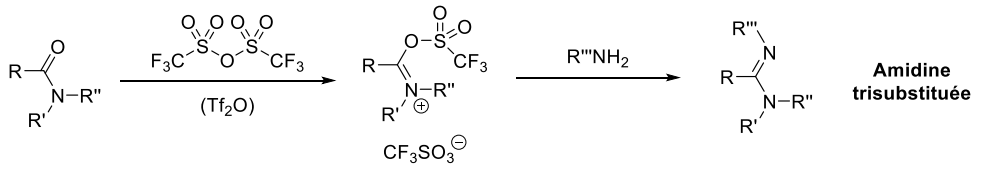


Schéma II.16 : Activation d'un amide N,N-disubstitué avec l'anhydride triflique et réaction avec une amine primaire

À partir d'un amide avec le sel de Meerwein

On peut aussi activer un amide avec le sel de Meerwein.[56,57] Cette méthode a été employée pour la synthèse d'amidines *N*,*N*'-disubstituées et trisubstituées à partir d'amide *N*-mono et *N*,*N*-disubstitués, respectivement. Dans une première étape, l'amide est activé par l'addition du sel de Meerwein pour former l'imidate correspondant sous la forme de son sel (Schéma II.17). La réaction de cet intermédiaire avec une amine primaire donne l'amidine correspondante.

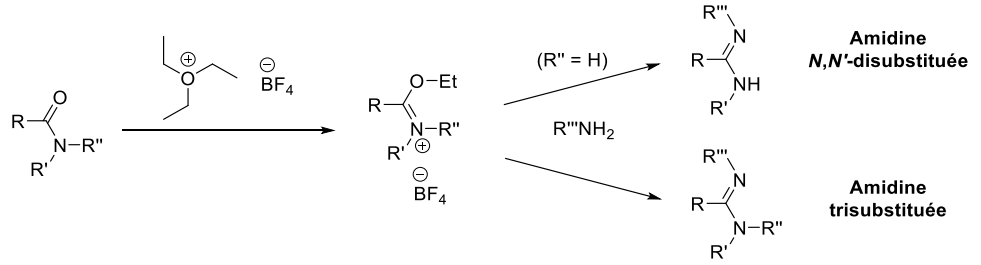


Schéma II.17 : Activation d'un amide avec le sel de Meerwein et réaction avec une amine primaire

À partir d'un carbodiimide avec un organolithien

On peut obtenir des amidines *N*,*N'*-disubstituées à partir de carbodiimides et d'un organolithien.[58,59,60,61,62,63] La réaction du dérivé lithien avec le carbodiimide donne l'amidinate correspondant (Schéma II.18). Celui-ci peut être hydrolysé pour donner l'amidine souhaitée. De manière générale, un carbodiimide symétrique est utilisé.

[56] Weintraub, L.; Oles, S. R.; Kalish, N. *J. Org. Chem.* **1968**, *33*, 1679–1681.
[57] Kato, T.; Takada, A.; Ueda, T. *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*. **1972**, *20*, 901–904.
[58] Barbaro, G.; Battaglia, A.; Giorgianni, P.; Guerrini, A.; Seconi, G. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6032–6039.
[59] Abeysekera, D.; Robertson, K. N.; Cameron, T. S.; Clyburne, J. A. C. *Organometallics* **2001**, *20*, 5532–5536.
[60] Grundy, J.; Coles, M. P.; Hitchcock, P. B. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *662*, 178–187.
[61] Sinenkov, M.; Kirillov, E.; Roisnel, T.; Fukin, G.; Trifonov, A.; Carpentier, J.-F. *Organometallics* **2011**, *30*, 5509–5523.
[62] Nevoralová, J.; Chlupatý, T.; Padělková, Z.; Růžička, A. *J. Organomet. Chem.* **2013**, *745-746*, 186–189.
[63] Hong, J.; Zhang, L.; Wang, K.; Chen, Z.; Wu, L.; Zhou, X. *Organometallics* **2013**, *32*, 7312–7322.

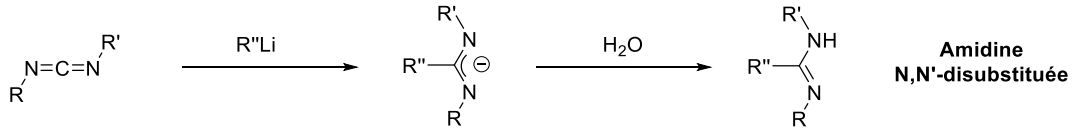


Schéma II.18 : Réaction d'un carbodiimide avec un organolithien

À partir de l'acétal d'un amide

Les amidines peuvent être synthétisées à partir d'acétals d'amides. À notre connaissance, cette méthode a été principalement utilisée avec des amides *N*,*N*-diméthyle. Cette méthode a été particulièrement employée pour la synthèse de formamidines trisubstituées à partir du diméthyle acétal *N*,*N*-diméthylformamide (DMF-DMA).[64,65] Elle a également été appliquée au diméthyle acétal du *N*,*N*-diméthylacétamide (DMA-DMA) pour donner les acétamidines correspondantes.[66] Essentiellement ces deux précurseurs ont été utilisés de par leur disponibilité commerciale. De manière générale, l'acétal de l'amide réagit avec une amine primaire pour donner l'amidine souhaitée (Schéma II.19).

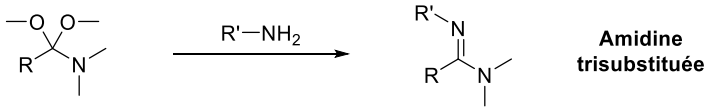


Schéma II.19 : Réaction d'un acétal d'amide avec une amine primaire

Il faut noter que les voies de synthèse des acétals d'amides présentent certaines similitudes avec celles des amidines vues précédemment. De manière générale, l'amide est activé et réagit avec un alcoolate. C'est Meerwein, avec son sel, qui a développé la synthèse de ces composés,[67] mais d'autres méthodes ont également été employées.[68,69]

II.A.3.c Amidines comme ligands

Les amidines ont des applications dans de nombreux domaines. On retrouve le motif amidine dans beaucoup de composés en chimie médicinale.[70,71,72,73] Elles peuvent être utilisées comme organocatalyseurs.[74,75] Elles sont employées en chimie

[64] Abdulla, R. F.; Brinkmeyer, R. S. *Tetrahedron* **1979**, *35*, 1675–1735.
[65] Dickman, Daniel A.; Boes, Michael; Meyers, Albert I. *Org. Synth.* **1989**, *67*, 52.
[66] Harjani, J. R.; Liang, C.; Jessop, P. G. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 1683–1691.
[67] Meerwein, H.; Florian, W.; Schön, N.; Stopp, G. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1961**, *641*, 1–39.
[68] Kantlehner, W.; Wagner, F.; Bredereck, H. *Liebigs Ann. Chem.* **1980**, *1980*, 344–357.
[69] Hanessian, S.; Moralioglu, E. *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 233–245.
[70] Greenhill, J. V.; Lue, P. In *Progress in Medicinal Chemistry.* Elsevier, 1993; Vol. 30; pp 203–326.
[71] Tanious, F. A.; Wilson, W. D.; Patrick, D. A.; Tidwell, R. R.; Colson, P.; Houssier, C.; Tardy, C.; Bailly, C. *Eur. J. Biochem.* **2001**, *268*, 3455–3464.
[72] Calas, M.; Ouattara, M.; Piquet, G.; Ziora, Z.; Bordat, Y.; Ancelin, M. L.; Escale, R.; Vial, H. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 6307–6315.
[73] Nguyen, S. T.; Williams, J. D.; Butler, M. M.; Ding, X.; Mills, D. M.; Tashjian, T. F.; Panchal, R. G.; Weir, S. K.; Moon, C.; Kim, H.-O.; Marsden, J. A.; Peet, N. P.; Bowlin, T. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2014**, *24*, 3366–3372.
[74] Edelmann, F. T. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7657–7672.

organique comme « superbases »[76] ou comme groupement protecteur d'amine pour la synthèse d'oligonucléotides[77,78,79].

Les amidines peuvent également être utilisées comme ligands pour la coordination de métaux. Dans ce cas, la majorité des amidines a été employée sous la forme anionique, en amidinate.[80] Mais l'amidine sous sa forme neutre peut également jouer ce rôle.[81]

Amidinates comme ligands

Un amidinate est la forme anionique d'une amidine. Il possède au maximum deux substituants sur les azotes qui peuvent être distribués symétriquement ou portés par un seul azote. Utilisés comme ligands, les amidinates sont presque toujours *N*,*N'*-disubstitués (Figure II.16). Ils sont obtenus, soit directement sous cette forme anionique lors de leurs synthèses, soit par déprotonation d'une amidine « NH ». La majorité des amidinates est synthétisée directement par réaction d'un organolithien avec un carbodiimide (Schéma II.18). Il est facile de moduler les substituants portés à la fois par le carbone et les azotes par le choix des réactifs.

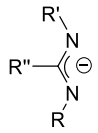


Figure II.16 : Amidinate

Les amidinates *N*,*N'*-disubstitués ont été employés comme ligands pour la coordination de nombreux métaux.[82,83] Il existe plusieurs modes de coordination possibles de l'amidinate au métal dont certains sont représentés ci-dessous (Figure II.17). Le mode de coordination le plus communément rencontré est le type bidentate chélate. Il y a de rares exemples où l'amidinate est seulement monodentate. Dans d'autres cas encore, l'amidinate bidentate peut également être pontant entre deux métaux.

---

[75] Ahlberg, S. T.; Swahn, S. D. In *Amidines and Imidates.* Patai, S., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd.: Chichester, UK, 1991; Vol. 2; pp 749–789.
[76] Superbases for Organic Synthesis. Ishikawa, T., Ed.; John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2009.
[77] McBride, L. J.; Kierzek, R.; Beaucage, S. L.; Caruthers, M. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2040–2048.
[78] Vincent, S.; Mons, S.; Lebeau, L.; Mioskowski, C. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7527–7530.
[79] Ohkubo, A.; Kuwayama, Y.; Nishino, Y.; Tsunoda, H.; Seio, K.; Sekine, M. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2496–2499.
[80] Edelmann, F. T. *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *137*, 403–481.
[81] Coles, M. P. *Dalton Trans.* **2006**, 985–1001.
[82] Barker, J.; Kilner, M. *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *133*, 219–300.
[83] Edelmann, F. T. In *Advances in Organometallic Chemistry*. Elsevier, 2013; Vol. 61; pp 55–374.

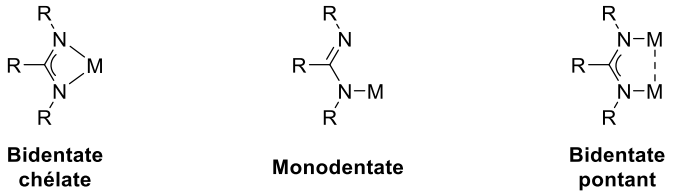


Figure II.17 : Modes de coordination d'un amidinate

Historiquement, les amidinates ont été beaucoup utilisés comme ligands avec des lanthanides.[84] Un type d'amidinate possédant des groupements silylés sur les azotes ont été largement étudiés et cela dès les années 1990.[80] C'est Edelmann qui, en particulier, développa cette chimie. Le premier exemple dans la littérature décrit des complexes d'ytterbium avec des ligands benzamidinates *N*-silylés (Figure II.18).[85] Par la suite, de nombreux analogues avec différents lanthanides ont également été synthétisés (Figure II.18).[86]

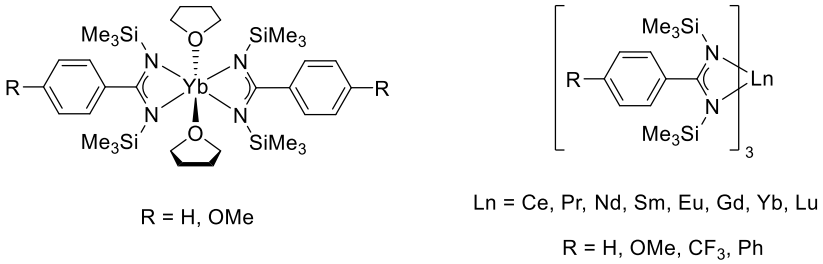


Figure II.18 : Complexes lanthanides amidinate N-silylés développés par Edelmann

Ces complexes de lanthanides ont dans un premier temps été simplement considérés comme nouveaux édifices sans application concrète. Mais par la suite, ils ont démontré d'intéressantes propriétés, notamment en catalyse homogène et en science des matériaux.[87] En 2002, certains de ces complexes ont été testés pour la polymérisation par ouverture de cycle (ROP) d'***ε***-caprolactone avec de bonnes activités catalytiques.[88] Plus récemment, d'autres systèmes ont été développés et testés en ROP de différents monomères.[61,89]

La littérature fait état de nombreux exemples de complexes d'aluminium amidinate *N*-alkyle. C'est le cas des travaux publiés par Clyburne et Cameron en 2001.[90] Ils ont synthétisé des complexes avec des ligands de type benzamidinate. Ces complexes

[84] Edelmann, F. T. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2253–2268.
[85] Wedler, M.; Noltemeyer, M.; Pieper, U.; Schmidt, H.-G.; Stalke, D.; Edelmarin, F. T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 894–896.
[86] Wedler, M.; Knösel, F.; Pieper, U.; Stalke, D.; Edelmann, F. T.; Amberger, H.-D. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 2171–2181.
[87] Edelmann, F. T. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7657–7672.
[88] Luo, Y.; Yao, Y.; Shen, Q.; Sun, J.; Weng, L. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *662*, 144–149.
[89] Aharonovich, S.; Kulkarni, N. V.; Zhang, J.-S.; Botoshansky, M.; Kapon, M.; Eisen, M. S. *Dalton Trans.* **2013**, *42*, 16762–16772.
[90] Abeysekera, D.; Robertson, K. N.; Cameron, T. S.; Clyburne, J. A. C. *Organometallics* **2001**, *20*, 5532–5536.

sont obtenus par protonolyse du précurseur $AlMe_3$ à partir de l'amidine « NH » *N*,*N'*-disubstituée (Schéma II.20). Ils ont également noté que la coordination du benzamidinate à l'aluminium rend le complexe moins sensible à l'hydrolyse.

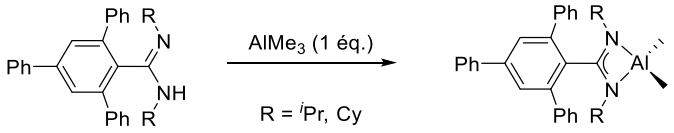


Schéma II.20 : Complexe benzamidinate aluminium

Des complexes dinucléaires d'aluminium avec un ligand bis(amidinate) ont également été développés.[60] Ils ont été obtenus à partir d'un ligand bis(amidine) (Schéma II.21). Celui-ci peut directement réagir par protonolyse avec le précurseur $AlMe_2Cl$ pour donner le complexe amidinate AlMeCl correspondant. La bis(amidine) peut autrement être dans un premier temps déprotonée en présence de *n*-butyllithium pour former l'intermédiaire amidinate de lithium, et par métathèse d'anion avec $AlMe_2Cl$ donner le complexe amidinate $AlMe_2$ correspondant.

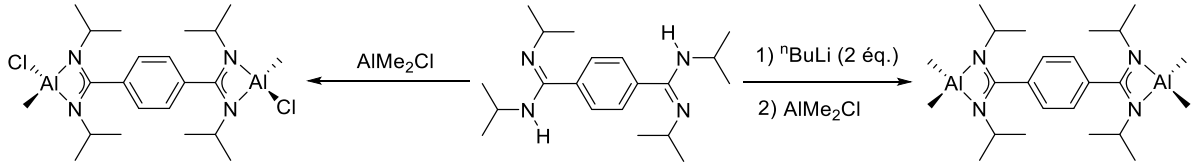


Schéma II.21 : Complexes bis(amidinate) aluminium dinucléaires

D'autres types de ligands bis(amidinates) ont été développés par Hagadorn à partir d'un squelette dibenzofurane ou xanthène (Figure II.19). Ces ligands ont été utilisés pour coordiner du titane[91] et de l'aluminium[92].



Figure II.19 : Ligands bis(amidinate) développés par Hagadorn

Certains complexes amidinate d'aluminium ont été utilisés comme catalyseur pour la ROP de différents esters cycliques.[42,93,94]

Les amidinates ont également été utilisés comme ligands avec des métaux « précoces », et notamment ceux du groupe IV.[95,96] Certains de ces complexes sont représentés ci-dessous (Figure II.20).

[91] Hagadorn, J. R.; McNevin, M. J. *Organometallics* **2003**, *22*, 609–611.
[92] Clare, B.; Sarker, N.; Shoemaker, R.; Hagadorn, J. R. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 1159–1166.
[93] Lei, Y.; Chen, F.; Luo, Y.; Xu, P.; Wang, Y.; Zhang, Y. *Inorganica Chim. Acta*. **2011**, *368*, 179–186.
[94] Osorio Meléndez, D.; Castro-Osma, J. A.; Lara-Sánchez, A.; Rojas, R. S.; Otero, A. *J. Polym. Sci. Part Polym. Chem.* **2017**, *55*, 2397–2407.
[95] Smolensky, E.; Eisen, M. S. *Dalton Trans.* **2007**, 5623–5650.

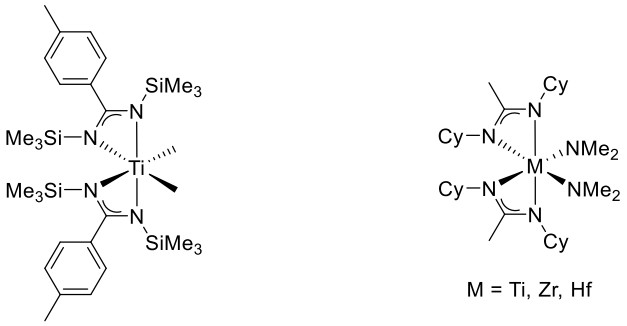


Figure II.20 : Complexes amidinate avec métaux « précoces »

De la même manière des complexes amidinates avec des métaux « tardifs » ont également été synthétisés.[97,98,99,100] Certains de ces complexes sont représentés ci-dessous (Figure II.21).

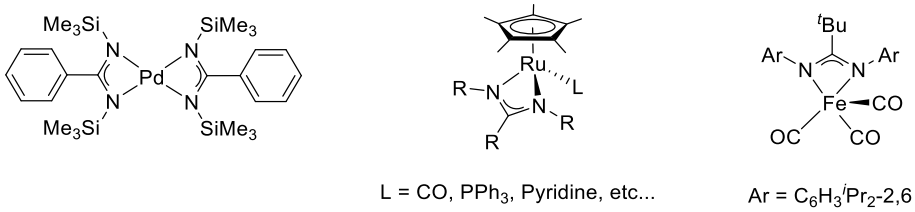


Figure II.21 : Complexes amidinate avec métaux « late »

Tous ces exemples mettent en avant la modularité de la coordination des ligands amidinates qui ont la capacité de former des complexes bien définis avec la plupart des métaux du tableau périodique.

Amidines neutres comme ligands

L'anion amidinate est la forme prépondérante à avoir été utilisée pour la coordination de métaux. Neanmoins, les amidines sous leur forme neutre peuvent également jouer ce rôle. Dans ce cas, la coordination est monodentate et s'effectue par le doublet non-liant de l'imino, à la manière des bases de Schiff (Figure II.22). Une grande partie de ces ligands sont simplement des amidinates sous leur forme protonée. C'est-à-dire qu'il s'agit d'amidines *N*,*N'*-disubstituées « NH ». Parmi les autres types de ligand neutre, on peut également citer le cas des imidazoles possédant une amidine cyclique. Des travaux de l'équipe, auxquels j'ai participés, ont d'ailleurs récemment traité de l'utilisation de ce motif pour la synthèse de

---

[96] Sun, J.-F.; Chen, S.-J.; Duan, Y.; Li, Y.-Z.; Chen, X.-T.; Xue, Z.-L. *Organometallics* **2009**, *28*, 3088–3092.
[97] Walther, D.; Gebhardt, P.; Fischer, R.; Kreher, U.; Görls, H. *Inorganica Chim. Acta*. **1998**, *281*, 181–189.
[98] Nagashima, H.; Kondo, H.; Hayashida, T.; Yamaguchi, Y.; Gondo, M.; Masuda, S.; Miyazaki, K.; Matsubara, K.; Kirchner, K. *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *245*, 177–190.
[99] Rose, R. P.; Jones, C.; Schulten, C.; Aldridge, S.; Stasch, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8477–8480.
[100] Fohlmeister, L.; Liu, S.; Schulten, C.; Moubaraki, B.; Stasch, A.; Cashion, J. D.; Murray, K. S.; Gagliardi, L.; Jones, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8294–8298.

complexes d'or.[101] On ne traitera cependant ici que succinctement du cas particulier des phénoxy-imidazole/imidazoline.

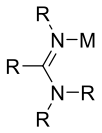


Figure II.22 : Mode de coordination d'une amidine neutre

Une revue intéressante a été publiée en 2006 par Coles sur la chimie de coordination des amidines neutres.[81] Les ligands amidines répertoriés dans cette revue sont majoritairement de type *N*,*N'*-disubstituées « NH ».

Un des premiers exemples de tels édifices a été rapporté par Cotton en 1994.[102,103] Il s'agit de complexes tétraédriques de fer et de cobalt possédant deux ligands de type *N*,*N'*-diarylformamidine (Figure II.23). Ces complexes ont la particularité de présenter des liaisons hydrogènes entre le N–H des amidines et les chlorures du métal augmentant ainsi l'interaction métal-ligand et la stabilité du complexe. Ce même type de ligand forme avec le manganèse un complexe dinucléaire avec un pont dichlorido (Figure II.23).[104] Dans ce cas encore, il y a présence de liaison hydrogène entre les N–H des amidines et les chlorido du manganèse. Des analogues d'argent[105] et de rhodium[106] ont également été synthétisés ; il y a toujours la présence de liaisons hydrogènes, mais cette fois-ci avec un atome d'oxygène (Figure II.23). D'autres complexes similaires ont été synthétisés en utilisant des benzamidines « NH » disubstituées.[104,107]

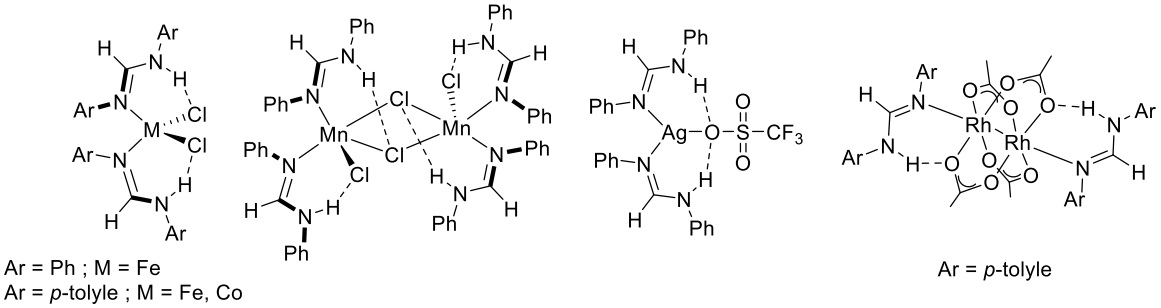


Figure II.23 : Complexes amidines Fe, Co, Mn

[101] Trommenschlager, A.; Chotard, F.; Bertrand, B.; Amor, S.; Dondaine, L.; Picquet, M.; Richard, P.; Bettaïeb, A.; Le Gendre, P.; Paul, C.; Goze, C.; Bodio, E. *Dalton Trans*. **2017**, *46*, 8051–8056.
[102] Cotton, F. A.; Daniels, L. M.; Maloney, D. J.; Matonic, J. H.; Murillo, C. A. *Polyhedron*. **1994**, *13*, 815–823.
[103] Cotton, F. A.; Daniels, L. M.; Murillo, C. A. *Inorganica Chim. Acta*. **1994**, *224*, 5–9.
[104] Arnold, D. I.; Cotton, F. A.; Maloney, D. J.; Matonic, J. H.; Murillo, C. A. *Polyhedron* **1997**, *16*, 133–141.
[105] Arnold, D. I.; Cotton, F. A.; Matonic, J. H.; Murillo, C. A. *Polyhedron* **1997**, *16*, 1837–1841.
[106] Nicolò, F.; Bruno, G.; Lo Schiavo, S.; Sinicropi, M. S.; Piraino, P. *Inorganica Chim. Acta*. **1994**, *223*, 145–149.
[107] Oakley, S. H.; Soria, D. B.; Coles, M. P.; Hitchcock, P. B. *Dalton Trans.* **2004**, 537–546.

Un autre moyen de synthétiser des complexes métal(amidine) est de faire réagir une amine sur un composé métal(organonitrile) (Schéma II.22). En effet, la coordination d'un organonitrile à un métal permet d'exacerber son caractère électrophile et de faciliter par conséquence l'addition de différents nucléophiles sur le carbone du nitrile.[108] L'utilisation d'une amine primaire ou secondaire donnera respectivement une amidine monosubstituée ou *N*,*N*-disubstituée.

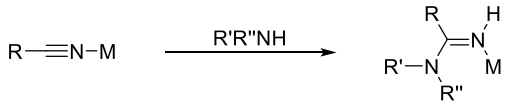


Schéma II.22 : Synthèse de complexes amidines à partir d'un complexe métal(organonitrile) et d'une amine

Cette méthode a été employée avec différents métaux et notamment avec le tungstène,[109,110] le rhénium,[111] ou encore le platine[112,113] (Figure II.24).

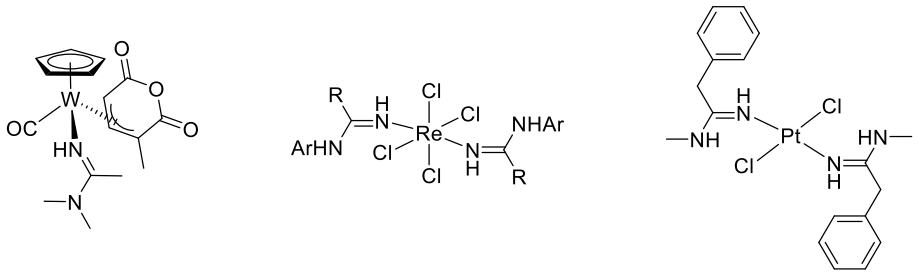


Figure II.24 : Complexes métal(amidine) synthétisés via un métal(organonitrile)

On peut d'ailleurs noter que certains dérivés de platine synthétisés par cette méthode présentent d'intéressantes activités comme agents anticancéreux.[114,115,116]

Récemment, un ligand de type phénoxy-amidine *N*,*N'*-disubstitué « NH » a été développé, dans un premier temps pour être utilisé sous sa forme amidinate. Cependant un complexe a également été obtenu avec l'amidine sous sa forme neutre, où le ligand est alors NO bidentate. Il s'agit d'un complexe d'yttrium possédant trois ligands (Figure II.25).[61]

[108] Kukushkin, V. Y.; Pombeiro, A. J. L. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1771–1802.
[109] Feng, S. G.; White, P. S.; Templeton, J. L. *Organometallics* **1993**, *12*, 1765–1774.
[110] Lee, L.; Chen, D.-J.; Lin, Y.-C.; Lo, Y.-H.; Lin, C. H.; Lee, G.-H.; Wang, Y. *Organometallics* **1997**, *16*, 4636–4644.
[111] Rouschias, G.; Wilkinson, G. *J. Chem. Soc. A*. **1968**, 489–496.
[112] Sbovata, S. M.; Bettio, F.; Marzano, C.; Mozzon, M.; Bertani, R.; Benetollo, F.; Michelin, R. A. *Inorganica Chim. Acta*. **2008**, *361*, 3109–3116.
[113] Bokach, N. A.; Konovalova, N. P.; Wang, Y.; Moskalenko, Y. E.; Gribanov, A. V.; Kukushkin, V. Y. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 4619–4623.
[114] Ma, Z.; Choudhury, J. R.; Wright, M. W.; Day, C. S.; Saluta, G.; Kucera, G. L.; Bierbach, U. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 7574–7580.
[115] Ma, Z.; Rao, L.; Bierbach, U. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 3424–3427.
[116] Marzano, C.; Mazzega Sbovata, S.; Gandin, V.; Colavito, D.; Del Giudice, E.; Michelin, R. A.; Venzo, A.; Seraglia, R.; Benetollo, F.; Schiavon, M.; Bertani, R. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6210–6227.

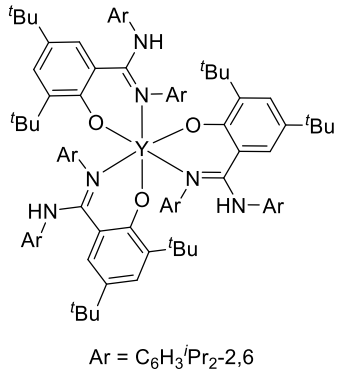


Figure II.25 : Complexe phénoxy-amidine d'yttrium

Ce ligand a été par la suite utilisé avec différents métaux du groupe IV et notamment le zirconium (Figure II.26).[117] Le ligand réagit avec différents précurseurs de zirconium pour donner les complexes correspondants. Lorsque deux équivalents de ligands réagissent avec du $ZrCl_4$, deux isomères sont obtenus, le *cis*-O,O/*trans*-N,N représenté ci-dessous et le *trans*-O,O/*cis*-N,N.

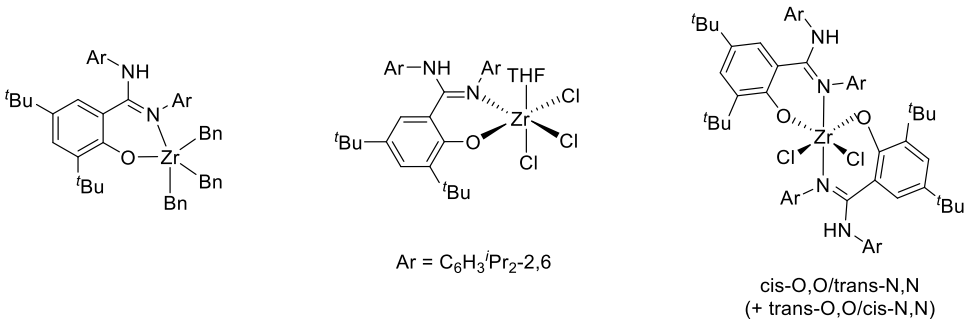


Figure II.26 : Complexes phénoxy-amidine de zirconium

On peut également citer l'exemple particulier d'amidines cycliques, comme des ligands de type phénoxy-imidazole/imidazoline qui ont été utilisés pour chélater différents métaux comme le vanadium[118], le palladium[119] ou le ruthénium[120] (Figure II.27).

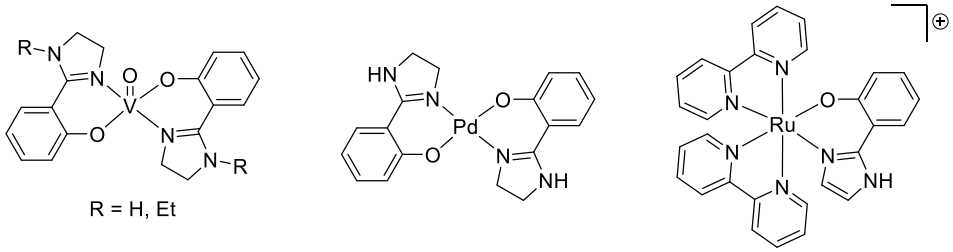


Figure II.27 : Complexes phénoxy-imidazole/imidazoline

[117] Kirillov, E.; Roisnel, T.; Carpentier, J.-F. *Organometallics* **2012**, *31*, 3228–3240.
[118] Walmsley, R. S.; Tshentu, Z. R.; Fernandes, M. A.; Frost, C. L. *Inorganica Chim. Acta*. **2010**, *363*, 2215–2221.
[119] Gan, Z.; Kawamura, K.; Eda, K.; Hayashi, M. *J. Organomet. Chem.* **2010**, *695*, 2022–2029.
[120] Mitsuhashi, R.; Suzuki, T.; Sunatsuki, Y. *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 10183–10190.

Il faut noter qu'il existe dans la littérature peu d'exemples d'amidines trisubstituées jouant le rôle de ligands. On peut cependant citer les deux cas suivants, un complexe de cobalt,[121] et un complexe de palladium[122] (Figure II.28).

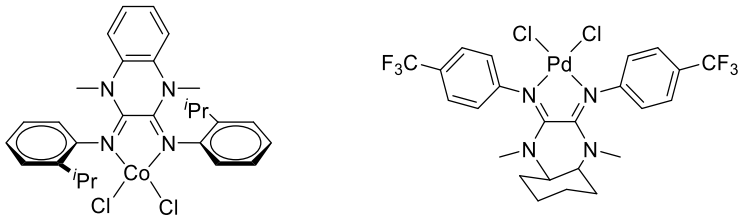


Figure II.28 : Complexes amidines trisubstituées

II.A.4 Stratégie

Comme mentionné précédemment, l'objectif fixé est la synthèse d'une nouvelle classe de composés, des phénoxy-amidines trisubstituées, les « salicylamidines ». Pour cela, il nous a semblé judicieux de partir d'un réactif de type amide – une fonction facile d'accès – et d'utiliser une des méthodes d'activation de la littérature. Cependant, une des difficultés de cette voie de synthèse réside dans la présence du groupement phénoxy. Celui-ci possède un certain caractère nucléophile qui peut être gênant. Il faut donc protéger cette fonction, ou partir d'un phénoxy substitué. Une des voies de synthèse envisagée consiste à partir d'un salicylamide (Schéma II.23). Une fois le phénoxy protégé, l'amide peut être activé et réagir avec une amine pour donner l'amidine correspondante. Finalement, l'étape de déprotection permet d'obtenir la salicylamidine souhaitée.

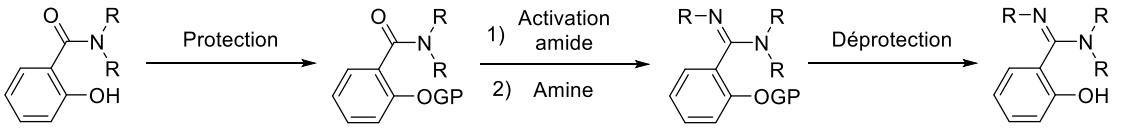


Schéma II.23 : Stratégie de synthèse d'une salicylamidine

Au cours du projet, deux générations de salicylamidines ont été envisagées (Figure II.29). C'est le positionnement du groupement phénoxy qui varie d'une génération à l'autre. Il est lié au carbone de l'amidine pour la 1ère génération, et à l'azote de l'imino pour la 2nde génération. Pour certains composés de la 2nde génération, une autre voie de synthèse a également été utilisée. Elle sera présentée dans la partie concernant ces salicylamidines.

[121] Cho, W.; Cho, H.; Lee, C. S.; Lee, B. Y.; Moon, B.; Kang, J. *Organometallics* **2014**, *33*, 1617–1622.
[122] Wanniarachchi, Y. A.; Slaughter, L. M. *Chem. Commun.* **2007**, 3294–3296.

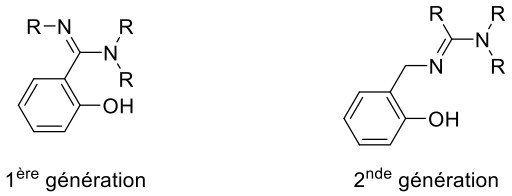


Figure II.29 : 1ère et 2nde génération de salicylamidines

Une fois les salicylamidines synthétisées, leur chimie de coordination sera étudiée vis-à-vis de métaux oxophiles (Ti, Zr, Al, Zn) (Figure II.30).

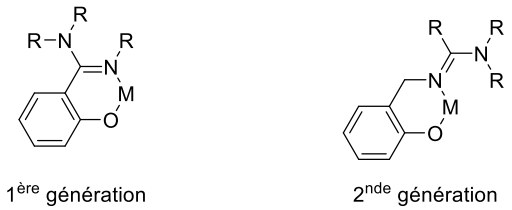


Figure II.30 : 1ère et 2nde génération de complexes métal(salicylamidino)

Une autre partie concernera l'évaluation de l'activité catalytique de ces complexes métalliques pour la polymérisation par ouverture de cycle (ROP) de lactide en poly(acide lactique) (PLA) (Schéma II.24).

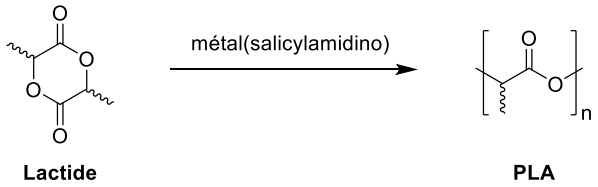


Schéma II.24 : ROP de lactide en PLA catalysée par un complexe métal(salicylamidino)

II.B Résultats et discussion

II.B.1 Synthèse de la 1ère génération de salicylamidines

Pour l'élaboration de la 1ère génération de ligands salicylamidines bidentate NO et tétradentate ONNO, nous sommes partis d'un *o*-méthoxybenzamide N,N-disubstitué (Schéma II.25). L'intermédiaire clé de cette voie de synthèse est l'amide activé sous la forme du chlorure de chloroiminium.

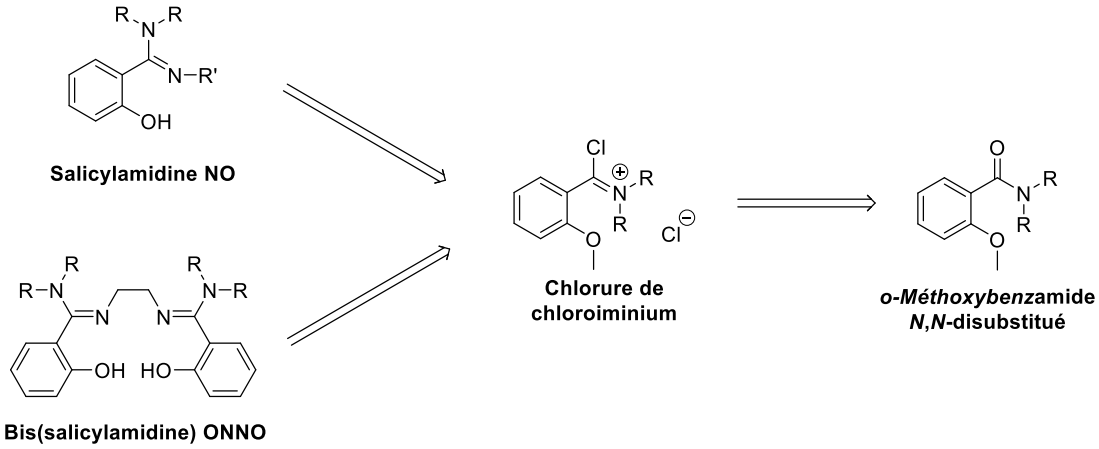


Schéma II.25 : Voies de rétrosynthèse de la 1ère génération de salicylamidines

II.B.1.a Synthèse de l'*o*-méthoxybenzamide

Le *N*,*N*-diéthyl-2-méthoxybenzamide **II-1** est obtenu à partir de l'acide 2-méthoxybenzoïque en utilisant des conditions réactionnelles classiques (Schéma II.26). L'acide est premièrement activé *in situ* sous la forme du chlorure d'acyle par action du chlorure d'oxalyle en présence d'une quantité catalytique de DMF. Puis, la diéthylamine est additionnée en présence d'une base, la triéthylamine, pour donner l'amide **II-1** correspondant. Le brut réactionnel est purifié par chromatographie pour donner le produit avec un rendement de 97% sous la forme d'une huile jaune. On peut noter en RMN ^{1}H et RMN ^{13}C que les deux éthyles sont non-équivalents. En RMN ^{13}C, on observe le signal caractéristique du carbone de l'amide à 168,9 ppm.

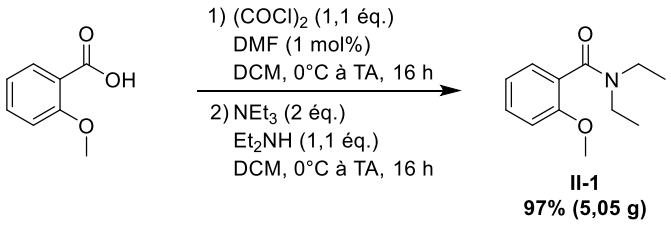


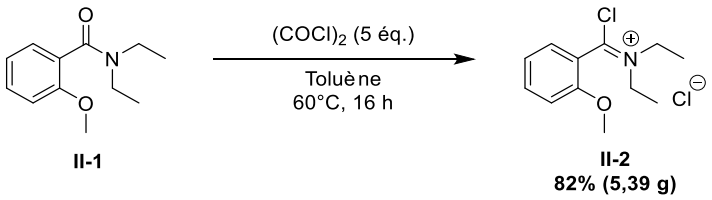
Schéma II.26 : Synthèse du N,N-diéthyl-2-méthoxybenzamide II-1

II.B.1.b Synthèse du chlorure de chlorobenziminium

Préambule : Nous avons vu qu'il existait plusieurs méthodes pour l'activation d'amide. Certaines méthodes ont fait l'objet d'investigations mais ces tests ne sont

pas présentés ici par soucis de clarté. Il faut aussi noter que des tests ont été réalisés à partir de phénoxy non-protégés sans toutefois donner le produit désiré. La méthode qui a donné les meilleurs résultats est l'utilisation d'agents de chloration.

L'amide **II-1** est activé sous la forme de son chlorure de chloroiminium. Cet intermédiaire est synthétisé à l'échelle de plusieurs grammes en adaptant des conditions développées dans la littérature.[49] L'amide réagit, en conditions inertes, avec un excès de chlorure d'oxalyle sur une nuit à 60°C dans le toluène (Schéma II.27). Les volatiles sont évaporés et le résidu est lavé plusieurs fois avec de l'éther diéthylique anhydre pour donner le produit pur avec un rendement de 82% sous la forme d'un solide beige. Le chlorure de chlorobenziminium **II-2**, sensible à l'humidité, est stocké en boîte à gants. Il s'agit d'un rare exemple où un tel intermédiaire est isolé. De manière générale, ils sont plutôt directement engagés dans une seconde étape.



II-1 **II-2** **82% (5,39 g)**

Schéma II.27 : Synthèse du chlorure du chlorure de chlorobenziminium II-2

Le composé **II-2** a été caractérisé par RMN et analyse élémentaire. En RMN ^{1}H (Figure II.31), on remarque que le proton (3) en position *ortho* du chloroiminium est fortement déblindé par rapport à l'amide de départ, il passe de 7,19 à 8,09 ppm. On peut aussi noter que les deux éthyles sont non-équivalents (également observé en RMN ^{13}C). Plus remarquablement encore, les CH_2 (a et b) des éthyles sont diastéréotopes. Cette anisochronie est probablement due à une orientation non-plane du groupement méthoxyphényle par rapport au plan de l'iminium et d'une rotation restreinte de la liaison C–C entre ces deux groupements (atropoisomérie). L'anisochronie est particulièrement marquée pour l'un des deux CH_2 (a), qui donne deux pseudos sextuplets à 4,82 et 4,45 ppm (doublet de quadruplets superposés). Elle est moins marquée pour le CH_2 (b) qui donne un pseudo nonuplet à 4,29 ppm (deux doublets de quadruplets superposés). En RMN ^{13}C, le signal caractéristique du carbone du chloroiminium est faiblement déblindé par rapport à l'amide **II-1**, il passe de 168,9 à 171,7 ppm.

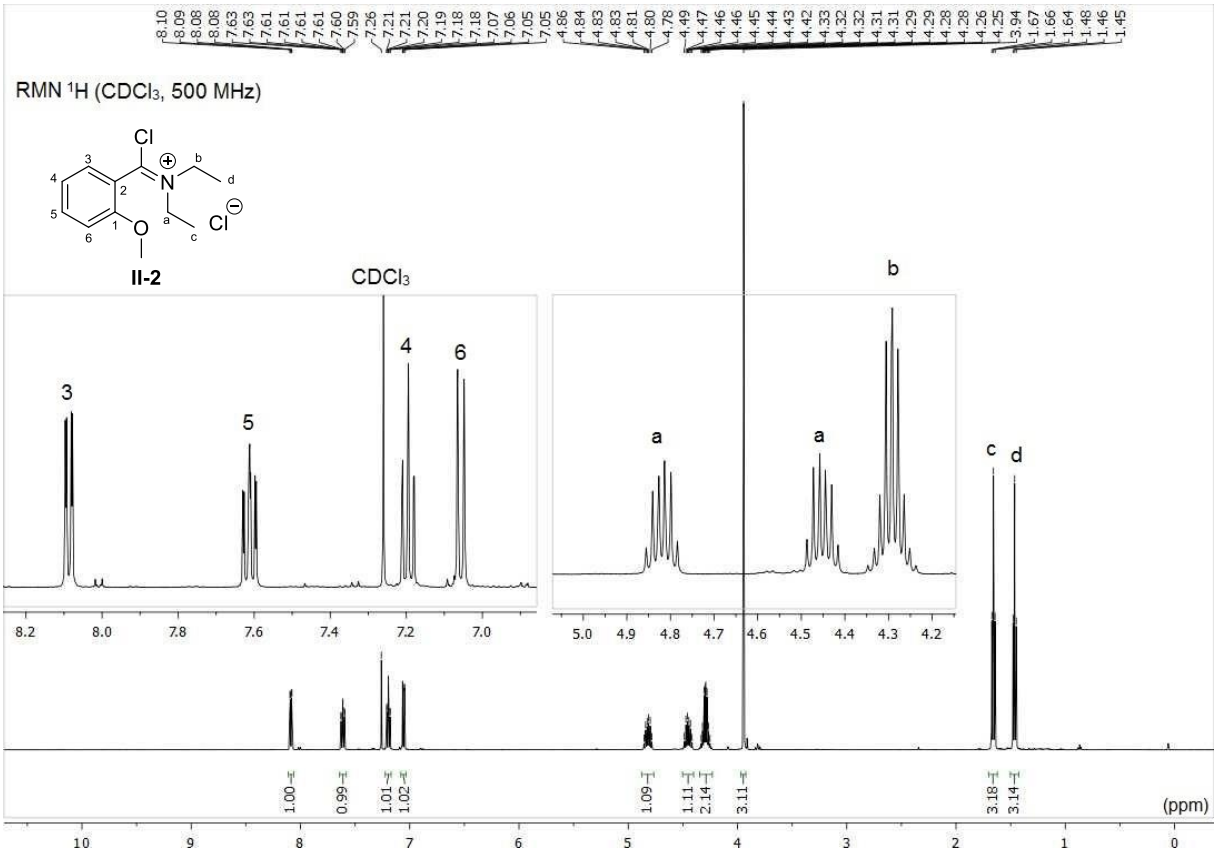


Figure II.31 : RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 500 MHz, 300 K) du chlorure de chlorobenziminium II-2

II.B.1.c Synthèse de la salicylamidine NO

Le chlorure de chlorobenziminium **II-2** réagit dans une première étape avec la propylamine en présence de triéthylamine pour donner l'amidine trisubstituée OMe correspondante (Schéma II.28). Après un traitement basique, le brut réactionnel est directement engagé dans la seconde étape de déprotection du groupement méthoxy avec le tribromure de bore (BBr_3).[123] L'amidine OMe réagit avec un excès de BBr_3 pour donner après traitement aqueux la salicylamidine pure sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 57% (sur deux étapes). L'amidine trisubstituée est isolée par cette méthode sous la forme du bromure de salicylamidinium **II-3**. Plusieurs centaines de milligrammes du produit sont obtenus lors de cette synthèse et cette procédure devrait être applicable à une plus grande échelle.

[123] Kosak, T. M.; Conrad, H. A.; Korich, A. L.; Lord, R. L. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 7460–7467.

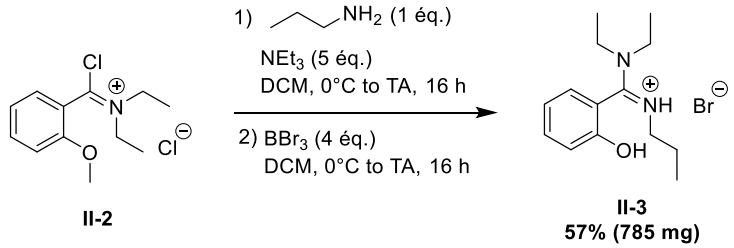


Schéma II.28 : Synthèse du bromure de salicylamidinium II-3

Le salicylamidinium **II-3** a été caractérisé par les techniques d'analyse classiques, RMN, analyse élémentaire, et masse exacte. En RMN ^{1}H (Figure II.32), on repère facilement les protons labiles particulièrement déblindés, à la fois celui de l'hydroxyle (a) à 9,69 ppm mais aussi celui de l'amidinium (b) à 9,25 ppm qui a la particularité de donner comme signal un triplet large car il couple avec les protons du CH_2 (e) du propyle. On peut noter que les deux éthyles sont non-équivalents (également observé en RMN ^{13}C), et les CH_2 (c, d, e, et f) sont diastéréotopes. Comme dans le cas précédent du chloroiminium, cela est probablement dû à un phénomène d'atropoisomérie lié à une restriction de la rotation de la liaison C–C entre les groupements méthoxyphényle et amidinium. L'anisochronie est particulièrement marquée pour le CH_2 du propyle (e) qui donne deux multiplets, un à 3,30-3,14 ppm superposé avec (d), et l'autre à 2,98-2,84 ppm. Elle est moins marquée pour les CH_2 des éthyles, qui donnent un pseudo nonuplet à 3,91 ppm pour (c), et un multiplet à 3,30-3,14 ppm pour (d), ainsi que pour le CH_2 (f) du propyle qui donne un multiplet à 1,80-1,48 (superposé avec le signal de l'eau). En RMN ^{13}C, le signal caractéristique du carbone de l'amidinium à 162,3 ppm est blindé par rapport à celui de l'amide **II-1** à 168,9 ppm, et celui du chlorure de chloroiminium **II-2** à 171,7 ppm.

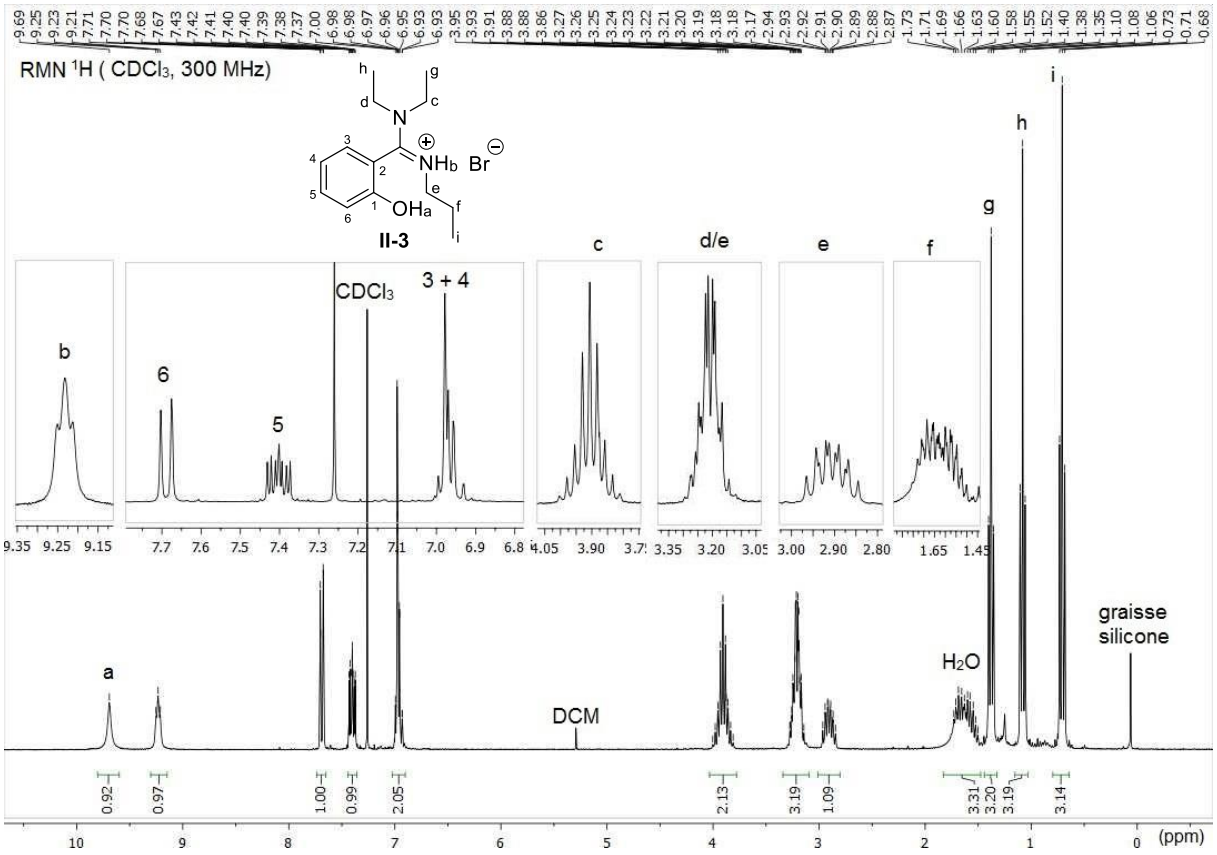


Figure II.32 : RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K) du bromure de salicylamidinium II-3

Des cristaux de qualité suffisante pour de la diffraction aux rayons X ont pu être obtenus par diffusion de vapeur avec un système bon/mauvais solvant DCM/pentane. La structure du composé **II-3** est représentée ci-dessous (Figure II.33).

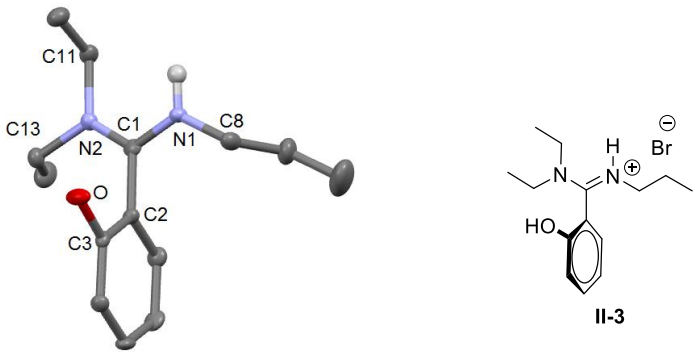


Figure II.33 : Structure cristallographique du bromure de salicylamidinium II-3

Distances (Å) :

C1–N1 : 1,328(3) ; C1–N2 : 1,315(3).

Angles (deg) :

N1–C1–N2 : 122,0(2) ; C1–N2–C11 : 122,2(2) ; C1–N2–C13 : 121,7(2) ; C11–N2–C13 : 116,0 ; somme des trois angles de l'amino : 359,9.

Angles dièdres (deg) :

C3–C2–C1–N1 : 85,3(3) ; plan C11–N2–C13 / plan N2–C1–N1 : 3,0.

Remarque

– Distances C–N classiques (Å)[25] : Csp^3–Nsp^3 1,454 (amine tertiaire), Csp^2–Nsp^3 1,471 (amide *N*,*N*-disubstitué), Csp^2=Nsp^2 : 1,273(8).

– Atomes d'hydrogène et de brome omis pour clarté

À l'état solide, le groupement phénoxy est orthogonal au plan de l'amidine (plan dièdre C3–C2–C1–N1 : 85,3°). Comme évoqué précédemment, cette observation pourrait donc expliquer la diastéréotopie constatée en RMN par un phénomène d'atropoisomérie. L'azote N2 du groupement amino NEt_2 présente un caractère sp^2 (somme des trois angles de l'amino : 359,9°), et le groupement amino se situe dans le même plan que C1(=N1)N2 (angle dièdre plan C11–N2–C13 / plan N2–C1–N1 : 3,0°). De plus les longueurs de liaisons C–N sont proches (1,328 et 1,315 Å). Cela suggère une forte délocalisation du doublet de l'amino. La « double liaison » C=N est de configuration *E*, le proton est positionné de telle sorte que les contraintes stériques sont minimisées. Il faut noter que dans cette configuration, l'amidinium n'est pas préorganisé pour la chélation de cation métallique, une isomérisation de la double liaison entraînerait un encombrement stérique important entre le groupement propyle et l'amino NEt_2.

Une expérience RMN NOESY (Nuclear Overhauser Effect SpectroscopY) a également été réalisée (Figure II.34), il s'agit d'une expérience à deux dimensions $^1H/^1H$ qui permet de mettre en évidence des interactions entre deux protons à travers l'espace (2 à 5 Å). On observe sur le spectre une tâche de corrélation entre le NH de l'amidinium (b) à 9,25 ppm et un des CH_2 des éthyles (c) à 3,91 ppm. Cette observation suggère que la configuration C=N *E* de l'amidine observée à l'état solide est analogue en solution.

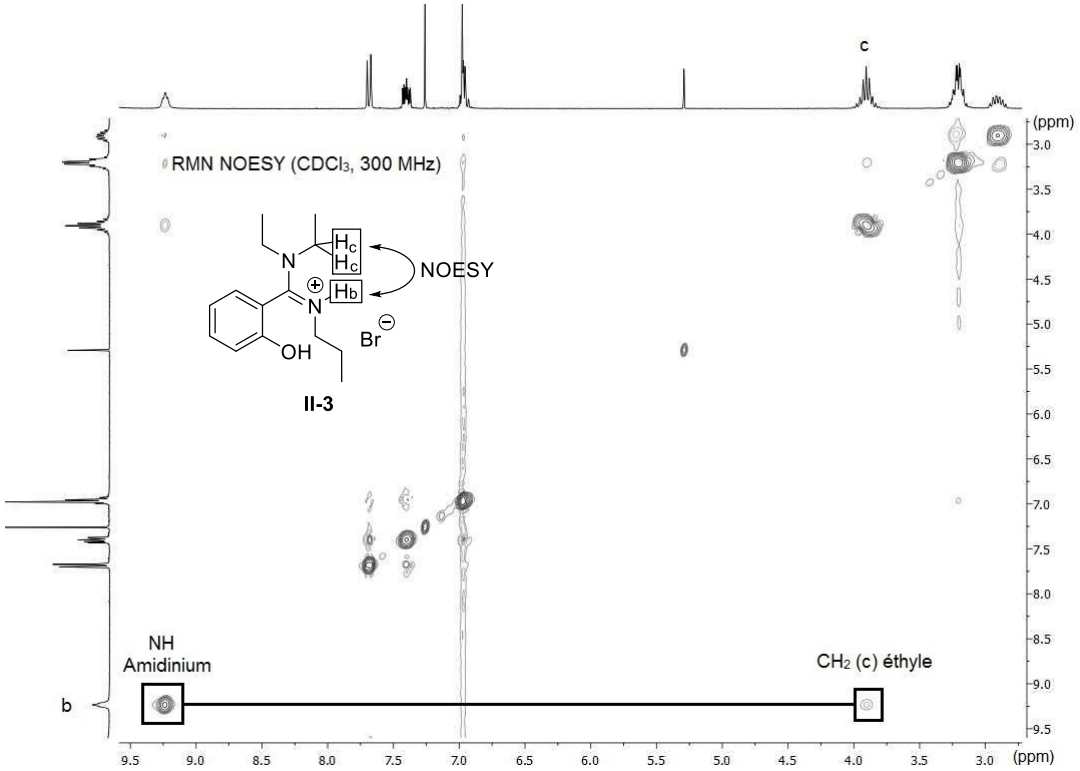


Figure II.34 : RMN NOESY ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K) du bromure de salicylamidinium II-3

II.B.1.d Synthèse de la bis(salicylamidine) ONNO

La bis(salicylamidine) **II-4** est obtenue par la même méthode que précédemment en utilisant cette fois-ci l'éthylènediamine comme amine primaire (Schéma II.29). L'amine réagit avec deux équivalents de chlorure de chlorobenziminium **II-2** pour donner l'intermédiaire OMe. Celui-ci, après traitement basique, est engagé dans l'étape de déprotection avec BBr_3. Après traitement aqueux, le produit est obtenu sous la forme d'un solide beige avec un rendement de 73%. La bis(salicylamidine) est isolée sous la forme du bis(bromure de salicylamidinium) **II-4** et synthétisée par cette méthode à une échelle proche du gramme.

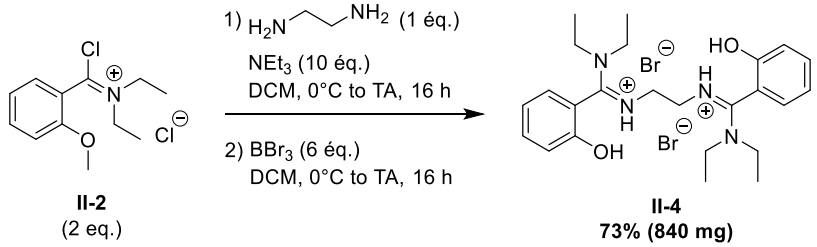


Schéma II.29 : Synthèse du bis(salicylamidinium) II-4

Le composé **II-4** a été caractérisé par RMN et masse exacte. En RMN ^{1}H (Figure II.35), premièrement, on peut remarquer que la molécule est symétrique. Le spectre est assez similaire à celui du salicylamidinium **II-3** (Figure II.32). On retrouve les protons labiles fortement déblindés, l'hydroxyle (a) à 9.70 ppm et l'amidinium (b) à 9.59 ppm ; c'est ici beaucoup moins marqué qu'avec le **II-3** mais on peut également deviner un pseudo-triplet pour le proton de l'amidinium. On peut noter que les éthyles ne sont pas équivalents et les CH_2 (c, e, et d) sont diastéréotopes. Comme dans les cas précédents, cela est probablement dû à un phénomène d'atropoisomérie L'anisochronie est bien marquée pour (c) qui donne deux pseudo-sextuplets à 4,13 et 3,87 ppm, mais également pour le CH_2 (d) du pont éthylène qui donne deux multiplets à 3,38-3,32 et 3,22-3,15 ppm, et dans une moindre mesure pour (e) avec un multiplet à 3,32-3,22 ppm. En RMN ^{13}C, le signal caractéristique du carbone de l'amidinium à 163,5 ppm est assez blindé.

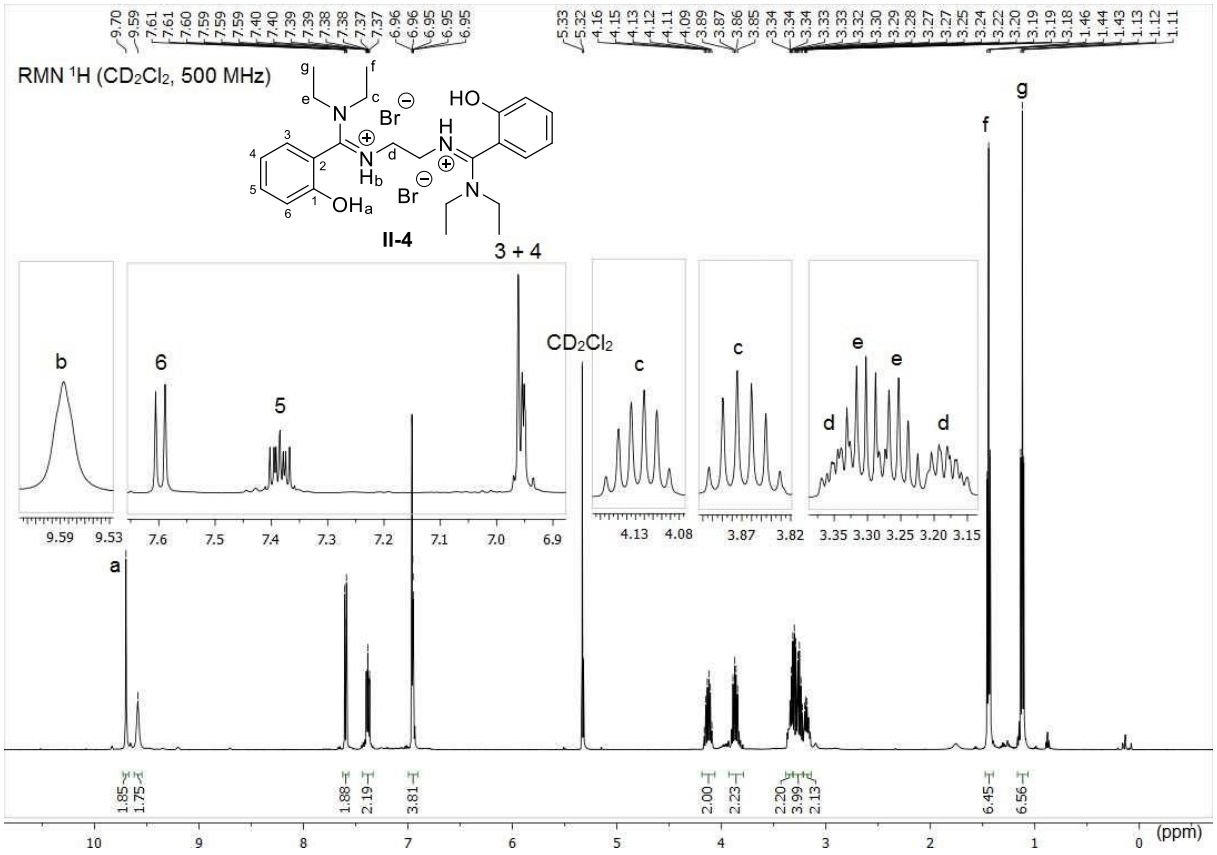


Figure II.35 : RMN ^{1}H (CD_2Cl_2, 500 MHz, 300 K) du bis(salicylamidinium) II-4

Des cristaux de qualité suffisante pour de la diffraction aux rayons X ont pu être obtenus par diffusion de vapeur avec un système bon/mauvais solvant méthanol/THF. Ces analyses ont permis de déterminer la structure cristallographique du composé **II-4** (Figure II.36).

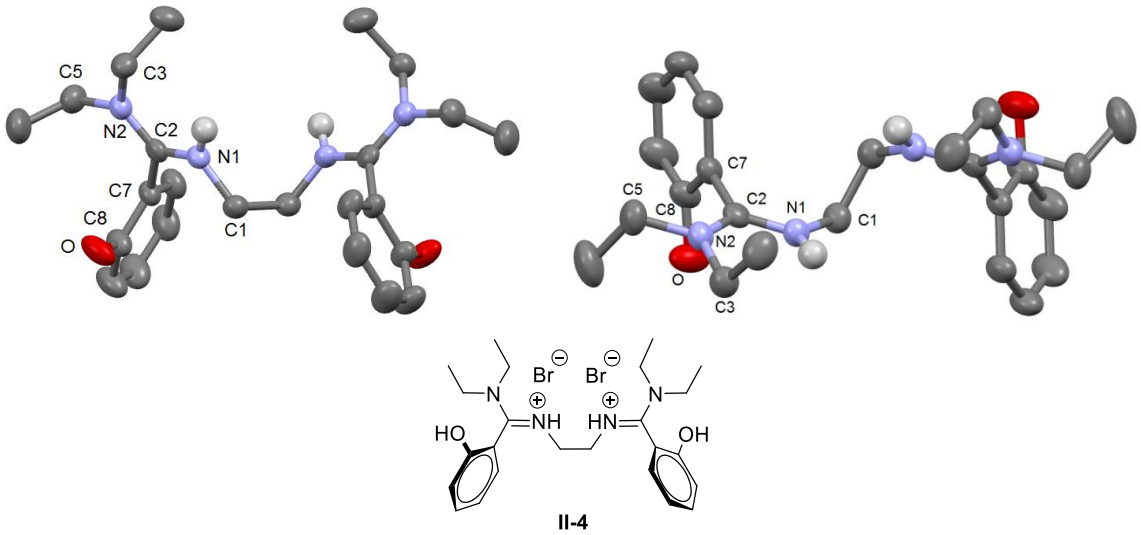


Figure II.36 : Structure cristallographique bis(salicylamidinium) II-4

Distances (Å) :
C2–N1 : 1,315(3) ; C2–N2 : 1,320(3).

Angles (deg) :

N1–C2–N2 : 121,6(2) ; C2–N2–C3 : 121,6(2) ; C2–N2–C5 : 122,6(2) ; C3–N2–C5 : 115,7 ; somme des trois angles de l'amino = 359,9.

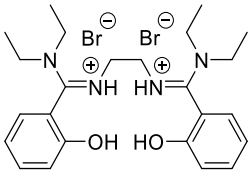
Angles dièdres (deg) :

C8–C7–C2–N1 : 85,4 ; plan C5–N2–C3 / plan N2–C2–N1 : 2,5.

Remarque

– Atomes d'hydrogène et de brome omis pour clarté

Le composé **II-4** est symétrique (axe C_2), et présente à l'état solide une structure similaire au salicylamidinium **II-3**. Le phénoxy est orthogonal au plan de l'amidine (angle dièdre C8–C7–C2–N1 : 85,4°), et est orienté en *trans* de son homologue. L'azote N2 du groupement amino a un caractère sp^2 (somme des trois angles de l'amino : 359,9°) et l'amino se trouve dans le même plan que l'amidine C2(=N1)N2 (angle dièdre plan C5–N2–C3 / plan N2–C2–N1 : 2,5°). De plus les distances C–N sont similaires (1,315 et 1,320 Å), signe d'une forte délocalisation du doublet de l'amino. La « double liaison » C=N est de configuration *E*, avec le pont éthylène du côté des phénoxy pour minimiser les contraintes stériques. L'isomérisation de l'amidine en configuration *Z* ainsi que la rotation des groupements phénoxy seront nécessaires pour pouvoir permettre une coordination tétradentate (Figure II.37).



II-4

Figure II.37 : Bis(salicylamidinium) II-4 de configuration Z adaptée à la coordination d'un métal

II.B.2 Coordination de la 1ère génération de salicylamidines

Plusieurs voies de synthèse ont été envisagées pour former des complexes métal(salicylamidino) à partir de nos composés.

– Réaction de protonolyse directement à partir du phénoxy-amidinium

– Réaction de protonolyse de la phénoxy-amidine (neutre)

– Réaction de métathèse d'anion de la phénate-amidine

II.B.2.a Ligand bidentate NO salicylamidine

Ce type de ligand, à la manière des salicylaldimines, peut potentiellement former des complexes avec de nombreux métaux. Afin d'évaluer la faisabilité de la chimie de coordination, nous avons décidé dans un premier temps de nous limiter au zinc et à l'aluminium. Ces métaux ont la particularité de pouvoir générer des espèces tétraédriques qui conviendrait à l'encombrement stérique de nos molécules. Deux

méthodes ont été testées, la protonolyse à partir de l'amidinium ou de l'amidine neutre.

Protonolyse à partir du salicylamidinium II-3

Dans la littérature, des chlorures d'imidazolium ont été utilisés directement avec du diéthylzinc ($ZnEt_2$) pour donner par protonolyse des complexes (NHC)ZnEtCl.[124] Nous avons voulu appliquer la même méthode à nos composés. La réaction de l'amidinium avec le triméthylaluminium ($AlMe_3$) ou $ZnEt_2$ dans le THF à TA pendant une nuit ne conduit cependant pas à la formation d'une espèce bien définie (Schéma II.30). Cela pourrait s'expliquer par la configuration de l'amidinium qui n'est pas préorganisé pour la formation d'un chélate.

1 –Fliedel, C.; Vila-Viçosa, D.; Calhorda, M. J.; Dagorne, S.; Avilés, T. *ChemCatChem* **2014**, 1357–1367.

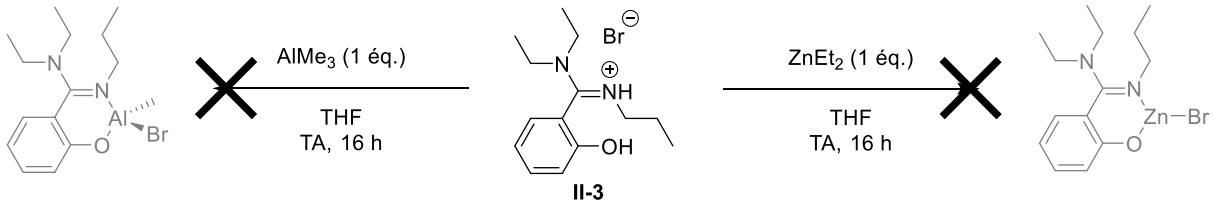


Schéma II.30 : Test de protonolyse amidinium et $AlMe_3$/$ZnEt_2$

Protonolyse à partir de la salicylamidine neutre

Pour générer le ligand neutre, nous avons utilisé comme base l'hydrure de sodium (NaH) dans le THF. La salicylamidine, soluble dans le THF, est alors séparée des sels par filtration et directement additionnée au précurseur métallique.

Avec $AlMe_3$ (Schéma II.31), la RMN du brut réactionnel indique la formation d'une espèce bien définie, cependant il semble qu'$AlMe_3$ ne soit pas consommé pendant la réaction. D'autres analyses n'ont pas permis de déterminer la nature de l'espèce formée.

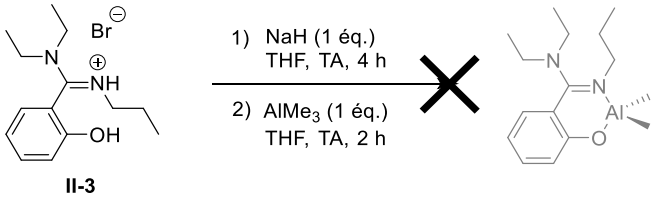


Schéma II.31 : Test de protonolyse amidine et $AlMe_3$

Avec $ZnEt_2$ (Schéma II.32), la RMN du brut réactionnel indique la consommation d'un des deux éthyles du zinc. Les volatiles sont évaporés et le résidu est lavé au pentane. Cependant, seule une faible quantité de produit est isolée sous la forme d'un solide blanc (15 mg).

[124] Fliedel, C.; Vila-Viçosa, D.; Calhorda, M. J.; Dagorne, S.; Avilés, T. *ChemCatChem* **2014**, 1357–1367.

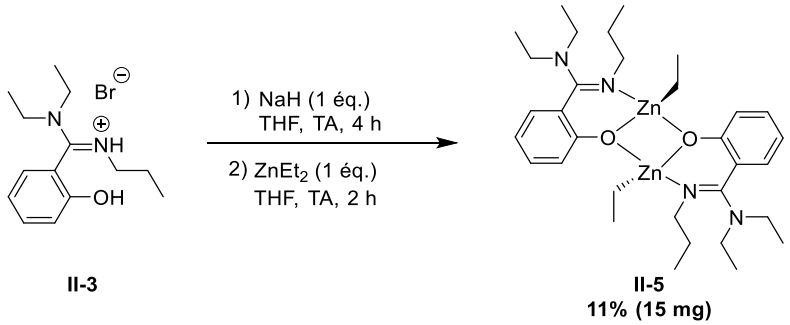


Schéma II.32 : Protonolyse amidine et $ZnEt_2$

Le résidu a été analysé, la RMN ^{1}H rend compte d'une espèce assez fluxionnelle (Figure II.38) mais semble indiquer la formation du produit attendu. On peut observer les signaux caractéristiques d'un « ZnEt », un quadruplet large (f) à -0,09 ppm et un triplet large (e) à 0,93 ppm. Les signaux aromatiques (a) sont fluxionnels, mais on peut distinguer quatre signaux larges qui pourraient correspondre aux quatre protons attendus. On observe deux signaux pour les trois NCH_2 (b), un signal pour le CH_2 (c) et deux signaux pour les CH_3 (d) terminaux.

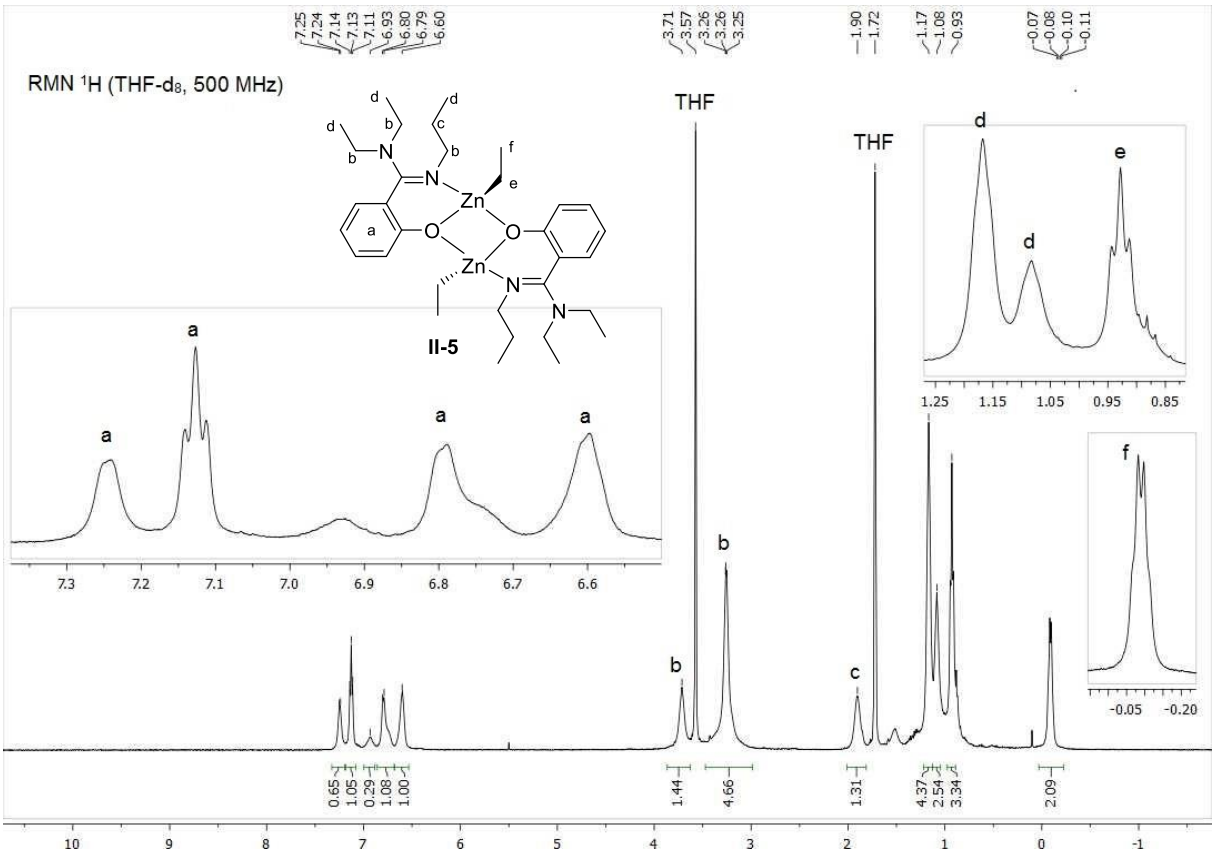
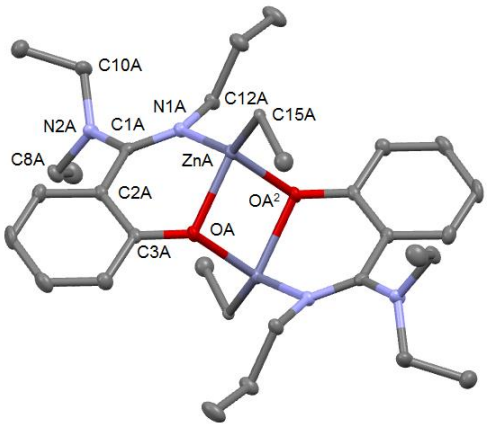
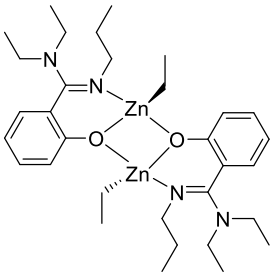


Figure II.38 : RMN ^{1}H (THF-d_8, 500 MHz, 300 K) du complexe Zn(salicylamidino) II-5

Une recristallisation d'un échantillon RMN par diffusion de vapeur avec un système bon/mauvais solvant THF/pentane a permis d'obtenir des cristaux d'une qualité suffisante pour de la diffraction aux rayons X. La structure du complexe de zinc **II-5** est représentée ci-dessous (Figure II.39).





II-5

Figure II.39 : Structure cristallographique du complexe de zinc II-5

Distances (Å) :

ZnA–OA : 2,0461(14) ; ZnA–OA^2 : 2,0620(13) ; ZnA–N1A : 2,0324(16) ; ZnA–C15A : 2,0013(17); C1A–N1A : 1,300(2) ; C1A–N2A : 1,379(2).

Angles (deg) :

N1A–ZnA–C15A : 137,93(7) ; OA–ZnA–OA^2 : 81,95(5) ; N1A–C1A–N2A : 122,73(17); C1A–N2A–C8A : 122,01(16) ; C1A–N2A–C10A : 120,43(16) ; C8A–N2A–C10A : 117,38 ; somme des trois angles de l'amino = 359,8.

Angles dièdres (deg) :

C3A–C2A–C1A–N1A : 30,3; plan C8A–N2A–C10A / plan N2A–C1A–N1A : 47,3.

Remarque :

– L'unité asymétrique possède deux molécules indépendantes (cf partie exp.). La valeur RMS (Root Mean Square) de la superposition des deux molécules donne une distance moyenne D = 0,135 Å entre chaque atome, les deux molécules possèdent donc la même conformation. On se contentera de discuter d'une de ces deux molécules.
– Atomes d'hydrogène omis pour clarté

La structure cristallographique du composé **II-5** confirme bien la formation du produit souhaité. Mais à l'état cristallin, il se présente sous la forme d'un dimère avec les deux phénoxy pontant les deux atomes de zinc et les éthyles en *trans*. Le composé possède un centre de symétrie. Le zinc a une géométrie pseudo-tétraédrique. On peut remarquer que lors de la réaction il y a eu une isomérisation de la liaison C=N, qui a permis la coordination bidentate du ligand et la formation d'un métallacycle à six chaînons avec une conformation demi-chaise. L'azote N2A de l'amino NEt_2 a toujours un caractère sp^2 (somme des trois angles de l'amino : 359,8°) mais les distances C-N ne sont plus similaires (C–N : 1,300(2) et C=N : 1,379(2) Å). Le phénoxy n'est plus orthogonal au plan de l'amidine (angle dièdre C3A–C2A–C1A–N1A : 30,3°). La structure semble assez contrainte, l'amino NEt_2 n'est plus plan avec l'amidine C1A(=N1A)N2A (angle dièdre plan C8A–N2A–C10A / plan N2A–C1A–N1A : 47,3°), et cela peut s'expliquer par la minimisation de l'encombrement stérique avec le propyle et le phénoxy. Il existe dans la littérature de nombreux exemples de complexes de zinc dimériques, mais en général les atomes de zinc sont reliés entre eux par une molécule autre que le ligand lui-même, comme un benzyloxy.[125,126]

[125] Williams, C. K.; Breyfogle, L. E.; Choi, S. K.; Nam, W.; Young, V. G.; Hillmyer, M. A.; Tolman, W. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 11350–11359.
[126] Ebrahimi, T.; Mamleeva, E.; Yu, I.; Hatzikiriakos, S. G.; Mehrkhodavandi, P. *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 9445–9453.

Bien que des cristaux du composé aient été obtenus, le complexe **II-5** n'a pas pu être entièrement caractérisé. Seule une faible quantité de produit a été isolée après traitement et d'autres tests de recristallisation n'ont pas été concluants. Une expérience RMN à basse température (273 K) n'a pas permis d'obtenir un spectre mieux défini. Nous n'avons pas étudié le caractère monomérique/dimérique du complexe en solution. Certains calculs théoriques, comme l'énergie de dimérisation, permettent cependant de le faire.[124] Mais nous supposons tout de même que le complexes Zn(salicylamidino) est dimérique en solution, notamment pour compléter la géométrie tétraédrique autour de l'atome de zinc.

II.B.2.b Ligand tétradentate ONNO bis(salicylamidine)

Pour évaluer le potentiel de notre composé comme ligand, nous avons choisi de le tester avec des précurseurs de titane et d'aluminium.

Protonolyse à partir du bis(salicylamidinium) II-4 avec $Ti(NMe_2)_4$

La réaction du bis(salicylamidinium) **II-4** avec le tétrakis(diméthylamido)titane ($Ti(NMe_2)_4$) semble, comme l'indique la RMN du brut réactionnel, conduire à la formation de deux produits dont un majoritaire (Schéma II.33). Des traitements ainsi que des analyses n'ont cependant pas permis d'isoler ni de déterminer la nature de ces composés.

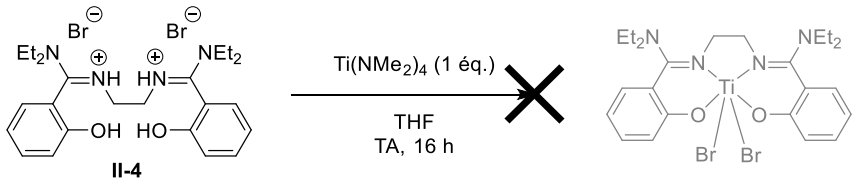


Schéma II.33 : Test de protonolyse bis(salicylamidinium) II-4 et $Ti(NMe_2)_4$

Protonolyse à partir de la bis(salicylamidine) avec $Ti(NMe_2)_4$

Dans ce cas, il faut utiliser le ligand neutre qui est généré dans un premier temps par déprotonation de l'amidinium **II-4**. Pour cela, on utilise deux équivalents de NaH. Le ligand neutre est filtré pour éliminer les sels et il est additionné au $Ti(NMe_2)_4$ (Schéma II.34). La RMN du brut réactionnel indique la formation de deux espèces dont une majoritaire. Des traitements ainsi que des analyses n'ont cependant pas permis d'isoler ni de déterminer la nature de ces composés.

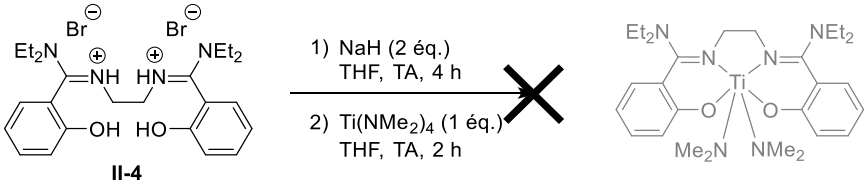


Schéma II.34 : Test de protonolyse bis(salicylamidine) et $Ti(NMe_2)_4$

Métathèse d'anion à partir de la bis(phénate-amidine) avec $TiCl_4$

Pour la métathèse d'anion, on utilise le ligand sous sa forme anionique bis(phénate-amidine). L'amidinium **II-4** est déprotoné par un excès de NaH et la bis(phénate-amidine) correspondante, soluble dans le THF, est filtrée des sels et ajoutée au tétrachlorure de titane ($TiCl_4$) (Schéma II.35). La RMN du brut réactionnel n'indique pas la formation d'une espèce bien définie.

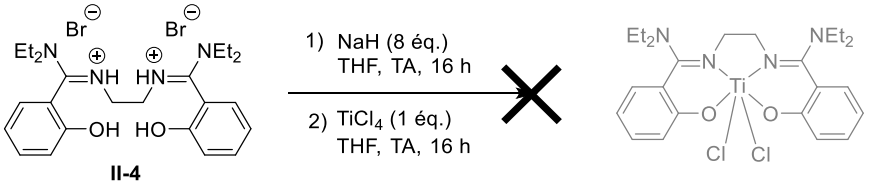


Schéma II.35 : Test de métathèse d'anion bis(phénate-amidine) et $TiCl_4$

Protonolyse à partir de la bis(salicylamidine) avec $AlMe_3$

Les salens peuvent former avec l'aluminium des complexes pentacoordinés, $AlMe_3$ a notamment été utilisé comme précurseur pour donner des complexes (salen)AlMe.[127] Nous avons souhaité appliquer cette méthode à notre composé. Dans ce cas il faut utiliser le ligand neutre qui est généré par l'utilisation de deux équivalents de base, ici le KHMDS (Schéma II.36). La solution obtenue est directement ajoutée à $AlMe_3$. L'analyse RMN du brut réactionnel indique la formation d'une espèce majoritaire (env. 80-90%) bien définie. On remarque cependant la présence de deux signaux AlMe (zone caractéristique -1 à -0,5 ppm). De plus on observe aussi un proton labile vers 8 ppm. Ces deux observations sont en désaccord avec la formation du produit souhaité.

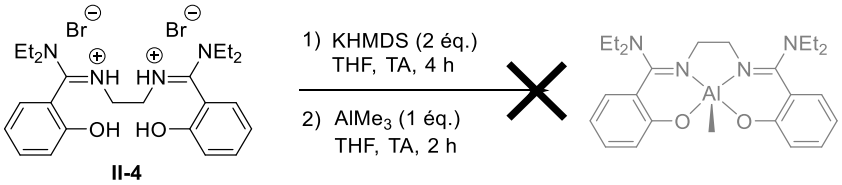


Schéma II.36 : Test de protonolyse bis(salicylamidine) et $AlMe_3$

En effectuant un nouveau test, par erreur, la réaction a été réalisée avec seulement un équivalent de base au lieu de deux. De manière surprenante, dans ce cas, la RMN ^1H du brut réactionnel indique la formation d'une espèce bien définie (Figure II.40).

[127] Atwood, D. A.; Hill, M. S.; Jegier, J. A.; Rutherford, D. *Organometallics* **1997**, 16, 2659–2664.

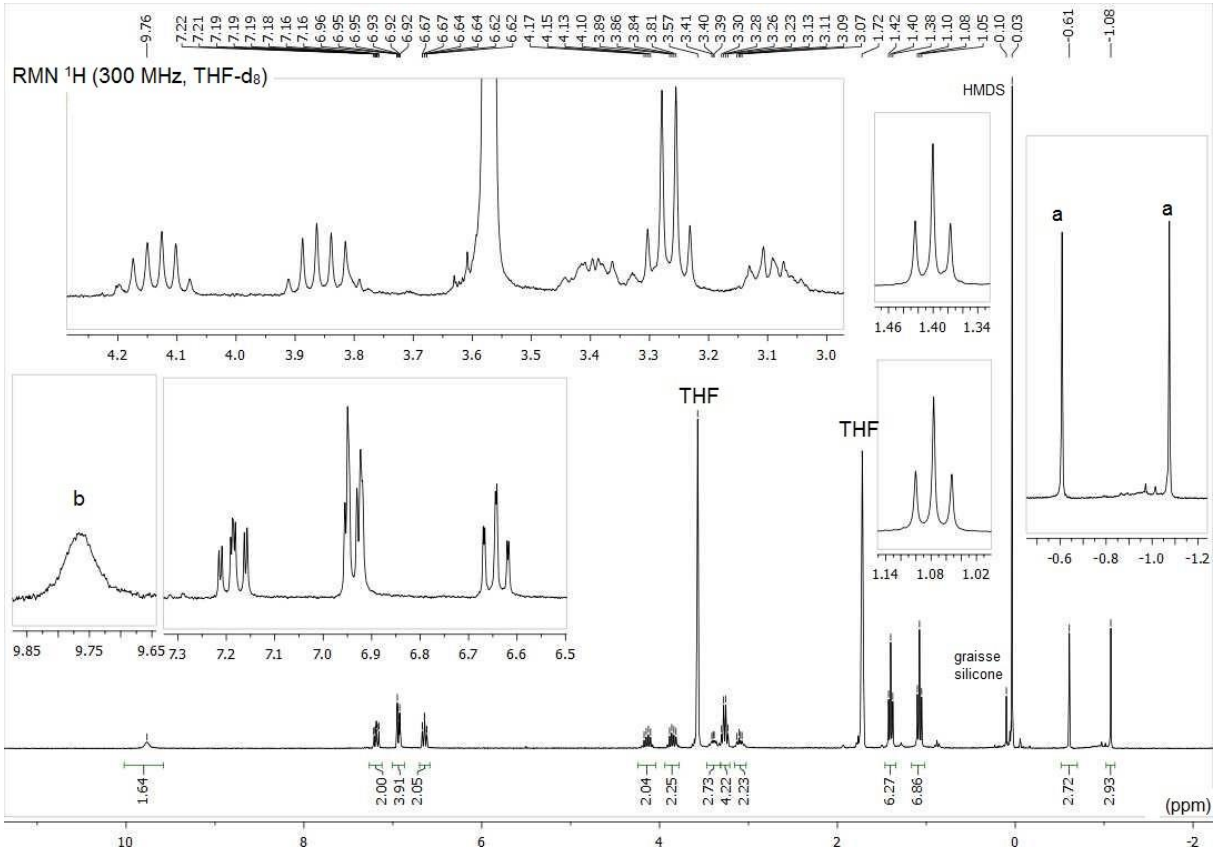


Figure II.40 : RMN ^{1}H (300 MHz, THF-d_8, 300 K) brut réactionnel de la réaction avec un équivalent de base

On observe deux signaux AlMe (a) à -1.08 et -0.61 ppm et un signal de proton (b) semblable à un signal de proton labile à 9.76 ppm intégrant pour deux protons. Les autres signaux sont assez similaires au bis(salicylamidinium) **II-4** de départ (Figure II.35). Il est assez difficile de déterminer la nature de ce produit.

Un test de recristallisation par diffusion de vapeur sur l'échantillon RMN avec un système bon/mauvais solvant THF/pentane a cependant permis d'obtenir des cristaux d'une qualité suffisante pour de la diffraction aux rayons X. Ces analyses ont permis de déterminer la structure cristallographique du composé **II-6** (Figure II.41).

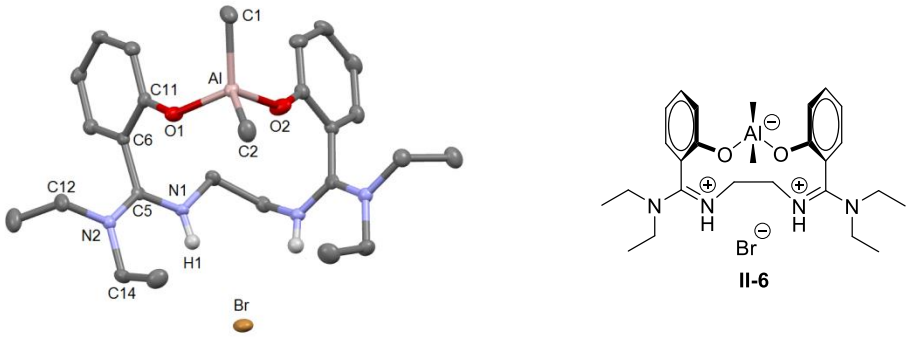


Figure II.41 : Structure cristallographique du complexe II-6

Distances (Å) :
Al–O1 : 1,7900(17) ; Al–O2 : 1,7881(19) ; Al–C1 :1,981(3) ; Al–C2 :1,964(3) ; N1–C5 : 1,325(3) ; N2–C5 : 1,322(2).

Angles (deg) :

O2–Al–O1 : 103,04(9) ; C2–Al–C1 : 112,80(10) : N2–C5–N1 : 122,05(17) ; C5–N2–C12 : 121,84(16) ; C5–N2–C14 : 122,51(17) ; C12–N2–C14 : 115,59(16) ; somme des trois angles de l'amino = 359,94.

Angles dièdres (deg) :

C11–C6–C5–N1 : -85,9 ; plan C12–N2–C14 / plan N2–C5–N1 : 2,5.

Remarque

– Atomes d'hydrogène omis pour clarté

Le composé isolé **II-6** est un complexe diméthyldiphénoxyaluminate avec un des amidiniums jouant le rôle de contre-ion, tandis que l'autre amidinium a pour contre-ion un bromure. L'aluminium présente une géométrie pseudo-tétraédrique. Le ligand possède une conformation similaire au bis(salicylamidinium) **II-4** de départ. Le phénoxy est orthogonal au plan de l'amidine (angle dièdre C11–C6–C5–N1 : 85,9°). L'azote N2 de l'amino NEt_2 possède un caractère sp^2, et le groupement amino se trouve dans le même plan que l'amidine C5(=N1)N2 (angle dièdre plan C12–N2–C14 / plan N2–C5–N1 : 2,5°). Les distances C–N sont similaires (1,325 et 1,322 Å) La « double liaison » C=N est de configuration *E*, avec le pont éthylène du côté des phénoxy.

À notre connaissance, il existe dans la littérature peu d'exemples comparables au complexe **II-6**. On peut toutefois citer le cas du complexe diméthyldiphénoxyaluminate de potassium, obtenu par réaction de phénolate de potassium avec $AlMe_3$ en présence d'éther dibenzo-18-couronne-6 pour complexer le potassium (Figure II.42).[128]

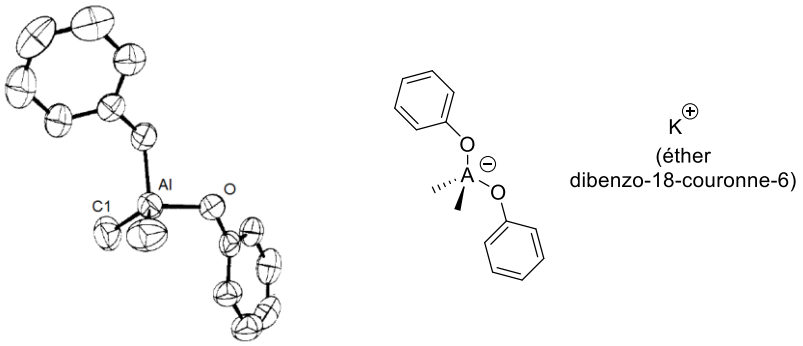


Figure II.42 : Structure cristallographique du diméthyldiphénoxyaluminate de potassium[128]

Distances (Å) :

Al–O : 1,800(3) ; Al–C1 :1,968(3) .

Angles (deg) :

O–Al–O^i : 96,8(2) ; C1–Al–$C1^i$: 119,4(10)

Remarque :

– Atomes d'hydrogène omis pour clarté

Ce complexe d'aluminium possède une géométrie pseudo-tétraédrique et des distances de liaisons relativement similaires au complexe **II-6**, Al–O : 1,800(3) Å contre Al–O1 : 1,7900(17) Å et Al–O2 : 1,7881(19) Å pour **II-6** ; Al–C1 : 1,968(3) Å contre Al–C1 :1,981(3) ; Al–C2 :1,964(3) pour **II-6**.

[128] Zaworotko, M. J.; Kerr, C. R.; Atwood, J. L. *Organometallics* **1985**, 4, 238–241.

La réaction a été réalisée à nouveau à l'échelle préparative (Schéma II.37). Après déprotonation du bis(salicylamidinium) **II-4** avec NaH, $AlMe_3$ est ajouté au mélange réactionnel. La suspension obtenue est décantée et le surnageant est filtré. Le filtrat est concentré, puis lavé au pentane pour donner le composé **II-6** pur sous la forme d'un solide blanc avec un bon rendement. Le complexe d'aluminium **II-6** a été caractérisé par RMN, masse exacte, et analyse élémentaire.

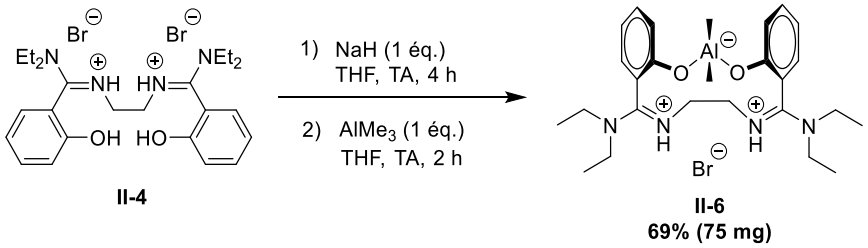


Schéma II.37 : Synthèse préparative du complexe d'aluminium II-6

Différents tests ont été effectués à partir du complexe **II-6**. Lorsqu'il est chauffé, dans le chloroforme ou dans le THF, à 60°C pendant une nuit, on n'observe pas d'évolution. Lorsqu'il est mis en présence d'un abstracteur de bromure comme le tétraphénylborate de sodium ($NaBPh_4$) et chauffé, on n'observe pas la formation du complexe tétraphénylborate correspondant. Lorsqu'il est déprotoné par un équivalent de KHMDS, le complexe **II-6** donne proprement une nouvelle espèce. L'analyse RMN ^1H indique toujours la présence de deux signaux AlMe, par contre il ne reste plus qu'un proton labile d'amidinium. En comparant avec la RMN du brut réactionnel de la première expérience avec le bis(salicylamidinium) **II-4** et deux équivalents de KHMDS (Schéma II.36), on remarque que l'on forme la même espèce mais sélectivement cette fois. On peut supposer qu'il s'agit du complexe déprotoné amidine/amidinium **II-7** (Schéma II.38). L'ajout d'un nouvel équivalent de base donne un mélange de plusieurs espèces.

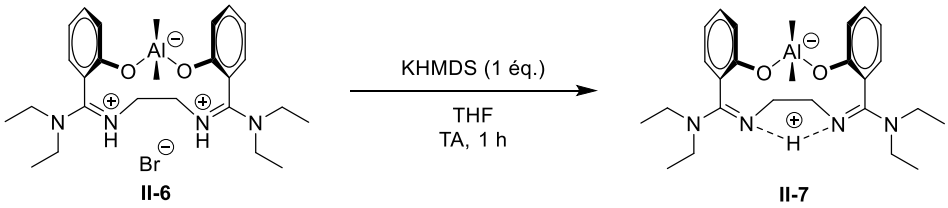


Schéma II.38 : Déprotonation du complexe d'aluminium II-6

II.B.2.c Conclusion de la 1ère génération de salicylamidines

Deux ligands ont été synthétisés en utilisant une méthode d'activation d'amide avec un agent de chloration, une salicylamidine NO, et une bis(salicylamidine) ONNO. Les études de coordination avec le composé NO ont permis d'obtenir un complexe dimérique de zinc et de confirmer la possibilité pour ce type de ligand de venir chélater un métal. Les études avec le composé ONNO ont uniquement permis d'obtenir un complexe d'aluminium atypique.

Cependant ces ligands ne semblent pas être adaptés à la coordination des métaux souhaités. Cela peut être dû aux contraintes stériques engendrées par l'isomérisation de la double liaison C=N de l'amidine, comme observé dans le cas de la salicylamidine NO pour former le dimère de zinc **II-5**.

II.B.3 Synthèse de la 2nde génération de salicylamidines

En parallèle de l'élaboration de la 1ère génération de salicylamidines, nous avons envisagé le développement d'une autre famille de ligands NO avec un squelette différent (Figure II.43). La partie phénoxy n'est plus connectée au carbone de l'amidine mais à l'imino *via* un groupement benzylique. Ce type de composés devrait chélater un cation métallique tout en conservant la configuration *E* de l'amidine sans engendrer de contrainte stérique.

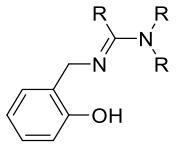


Figure II.43 : 2nde génération de salicylamidines

Deux voies de synthèse ont été envisagées pour cette 2nde génération de salicylamidines (Schéma II.39). (i) *via* le benzamide activé sous la forme du chlorure de chloroiminium (ii) *via* la réaction de l'*o*-hydroxybenzylamine avec le diméthylacétal d'un amide.

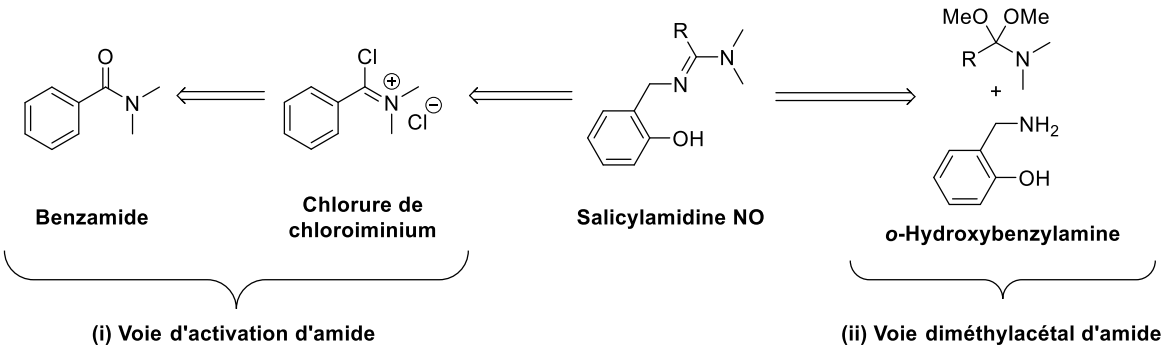


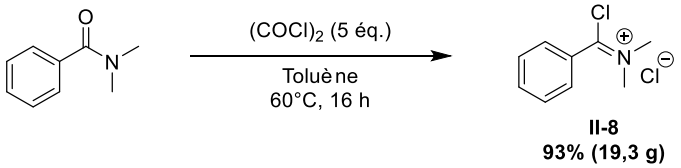
Schéma II.39 : Voies de rétrosynthèse pour la 2nde génération de salicylamidines

II.B.3.a Voie d'activation d'amide

Synthèse du chlorure de chlorobenziminium

Le chlorure de chlorobenziminium **II-8** est synthétisé avec les mêmes conditions utilisées pour la 1ère génération de salicylamidines. Le *N*,*N*-diméthylbenzamide réagit, en conditions inertes, avec un excès de chlorure d'oxalyle sur une nuit à 60°C dans le toluène (Schéma II.40). Après évaporation des volatiles et lavage à l'éther, le produit **II-8** est isolé pur sous la forme d'un solide blanc à l'échelle d'une vingtaine de grammes avec un très bon rendement. En RMN, on remarque que les deux méthyles

sont non-équivalents. En RMN ^{13}C, le signal caractéristique du carbone du chloroiminium a un déplacement chimique de 173,2 ppm.

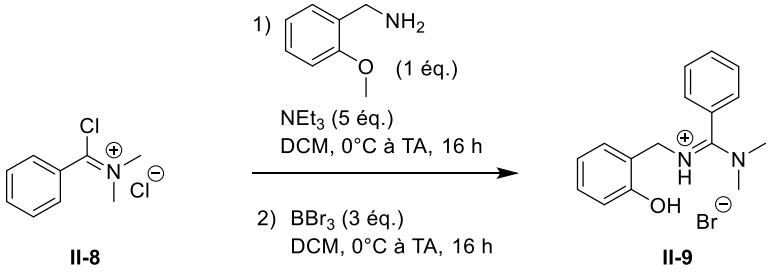


II-8
93% (19,3 g)

Schéma II.40 : Synthèse du chlorure de chlorobenziminium II-8

Synthèse de la salicylbenzamidine NO

La salicylbenzamidine NO **II-9** est synthétisée en utilisant les conditions développées pour la 1ère génération. Le chlorure de chloroiminium **II-8** réagit avec la 2-méthoxybenzylamine en présence de triéthylamine pour donner l'intermédiaire OMe (Schéma II.41). Celui-ci, après traitement basique, est engagé dans l'étape de déprotection avec BBr_3. Après traitement aqueux, le produit est isolé pur sous la forme d'un solide jaune pâle à l'échelle de plusieurs grammes avec un bon rendement. La salicylamidine est obtenue par cette méthode sous la forme du bromure de salicylbenzamidinium **II-9**.



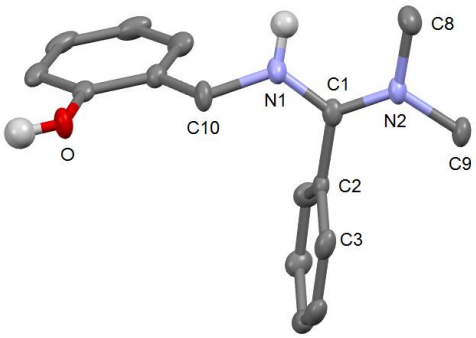
II-8

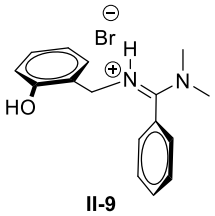
II-9
75% (2,52 g)

Schéma II.41 : Synthèse du salicylbenzamidinium II-9

Le salicylbenzamidinium **II-9** a été caractérisé par les méthodes classiques, RMN, analyse élémentaire, et masse exacte. En RMN ^1H, on retrouve les protons labiles déblindés, l'amidinium à 9,50 ppm, et l'hydroxyle à 8,53 ppm. On observe aussi dans une zone caractéristique le CH_2 benzylique avec un déplacement chimique de 5,28 ppm. On peut noter en RMN ^1H et ^{13}C que les deux méthyles sont non-équivalents. En RMN ^{13}C, le signal caractéristique de l'amidinium avec un déplacement chimique de 165,1 ppm est blindé par rapport au chlorure de chloroiminium **II-8** à173,2 ppm.

Des cristaux de qualité suffisante pour de la diffraction aux rayons X ont pu être obtenus par évaporation lente de toluène. Ces analyses ont permis de déterminer la structure cristallographique du composé (Figure II.44).





II-9

Figure II.44 : Structure cristallographique du salicylbenzamidinium II-9

Distances (Å) :

C1–N1 : 1,321(3) ; C1–N2 : 1,315(3).

Angles (deg) :

N1–C1–N2 : 121,2(2) ; C1–N2–C8 : 120,7(2) ; C1–N2–C9: 123,2(2) ; C8–N2–C9 : 115,9 ; somme des 3 angles amino = 359,8.

Angles dièdres (deg) :

C3–C2–C1–N1 : -104,6 ; plan C11–N2–C13 / plan N2–C1–N1 : 6,0.

Remarque

– L'unité asymétrique possède deux énantiomères conformationnels. La valeur RMS de la superposition après inversion d'une molécule donne une distance moyenne D = 0,32 Å entre chaque atome.
– Atomes d'hydrogène et de brome omis pour clarté

La structure à l'état solide du composé **II-9** est analogue aux deux salicylamidinium (**II-3** et **II-4**) de 1ère génération. Le groupement phényle est orthogonal au plan de l'amidine (angle dièdre C3–C2–C1–N1 : 104,6°). L'azote N2 du groupement amino NMe_2 présente un caractère sp^2, et le groupement amino se situe dans le même plan que C1(=N1)N2 (angle dièdre plan C11–N2–C13 / plan N2–C1–N1 : 6,0°). Les longueurs de liaisons C–N sont proches (1,321(3) et 1,315(3) Å). La « double liaison » C=N est de configuration *E*.

II.B.3.b Voie diméthylacétal d'amide

Synthèse de l'o-hydroxybenzylamine (salicylamine)

L'*o*-hydroxybenzylamine **II-10** est disponible commercialement, mais à un prix élevé, c'est pourquoi elle a été synthétisée au laboratoire. Plusieurs voies de synthèse sont envisageables. La plus pertinente nous semblait être la réduction de l'*o*-hydroxybenzonitrile. Celui-ci est réduit par l'action du tétrahydruroaluminate de lithium ($LiAlH_4$) (Schéma II.42). Une des complications de l'utilisation de $LiAlH_4$ réside dans le traitement du brut réactionnel, dans ce cas la méthode de « Fieser » a été utilisée (cf partie exp.). Par cette méthode le produit **II-10** est obtenu propre sans purification supplémentaire, mais avec un rendement moyen. Il faut noter que la réaction n'a pas été optimisée.

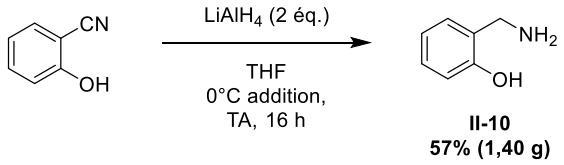


Schéma II.42 : Synthèse de l'o-hydroxybenzylamine II-10

Synthèse de la salicylformamidine NO et de la salicylacétamidine NO

La réaction d'une amine avec l'acétal d'un amide permet la formation d'amidines (cf. introduction, Schéma II.19). L'amine **II-10** réagit avec l'acétal en conditions micro-ondes (MW), en 10 min à 50°C dans le DCM, pour donner quantitativement l'amidine correspondante. Par cette méthode, deux salicylamidines ont pu être synthétisées. Deux acétals d'amide ont été utilisés, celui du *N*,*N*-diméthylformamide (DMF-DMA), et celui du *N*,*N*-diméthylacétamide (DMA-DMA) pour donner respectivement la salicylformamidine **II-11** (R = H) et la salicylacétamidine **II-12** (R = CH_3) (Schéma II.43). Après réaction, les salicylamidines sont obtenues pures quantitativement par simple évaporation des volatiles, sous la forme de solides bruns.

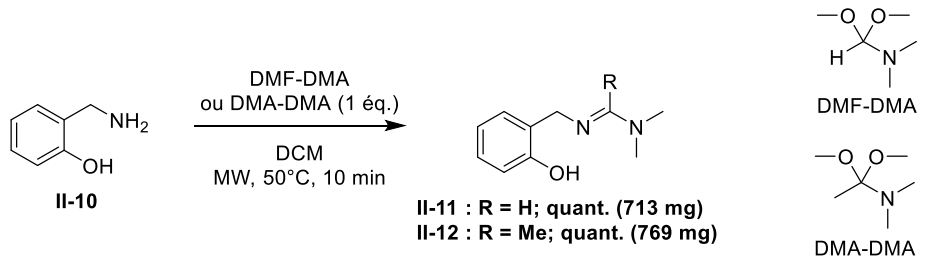


Schéma II.43 : Synthèse des salicylamidines II-11 et II-12

Les composés ont été caractérisés par RMN et par spectrométrie de masse. En RMN ^{1}H, pour la salicylformamidine **II-11** on retrouve le signal déblindé caractéristique du proton porté par le carbone de l'amidine à 7,34 ppm. Les deux méthyles de l'amino sont équivalents et donnent un seul signal à 2,88 ppm. Le signal du CH_2 benzylique a un déplacement à 4,59 ppm. Pour la salicylacétamidine **II-12**, on retrouve le CH_3 lié au carbone de l'amidine à 2,00 ppm, le CH_2 benzylique à 4,60 ppm, et les deux méthyles de l'amino équivalents à 2,97 ppm.

Cette voie de synthèse présente deux avantages (i) les amidines sont obtenues quantitativement (ii) elles sont isolées sous leur forme neutre et peuvent donc être engagées directement en métallation sans déprotonation préalable.

II.B.4 Coordination de la 2nde génération de salicylamidines

Trois salicylamidines de 2nde génération ont été synthétisées. Ces composés peuvent potentiellement jouer le rôle de ligand bidentate NO à la manière des salicylaldimines ou du ligand salicylamidine NO **II-3** de 1ère génération. La métallation a été premièrement évaluée avec la salicylbenzamidine **II-9** – isolée lors de la synthèse

sous la forme du bromure d'amidinium – puis parallèlement avec la salicylformamidine **II-11** et la salicylacétamidine **II-12**.

II.B.4.a Salicylbenzamidine

La salicylbenzamidine a été obtenue lors de sa synthèse sous la forme du bromure de salicylbenzamidinium **II-9**. De manière analogue à la 1ère génération de salicylamidines, des tests de métallation ont été effectués en partant directement de l'amidinium. Ces tests ont été effectués avec différents précurseurs métalliques ($Ti(O^iPr)_4$, $ZnEt_2$) mais n'ont pas permis d'obtenir les complexes désirés.

Les autres méthodes de métallation consistent à utiliser le composé, soit sous la forme salicylamidine neutre et obtenir le complexe souhaité par protonolyse, soit sous la forme phénate-amidine et obtenir le complexe souhaité par métathèse d'anion.

Synthèse salicylbenzamidine neutre

Pour simplifier la synthèse, et ne pas à avoir à générer *in situ* pour chaque test de métallation l'espèce neutre, il nous a paru judicieux de la synthétiser à l'échelle préparative. Le salicylbenzamidinium **II-9** est déprotoné par un équivalent de NaH (Schéma II.44). Après une heure, le mélange est décanté puis filtré pour éliminer les sels. La RMN ^1H d'un aliquote du filtrat indique un mélange de deux espèces avec un rapport 95:5. L'espèce majoritaire peut être assimilée à l'espèce neutre **II-13** souhaitée.

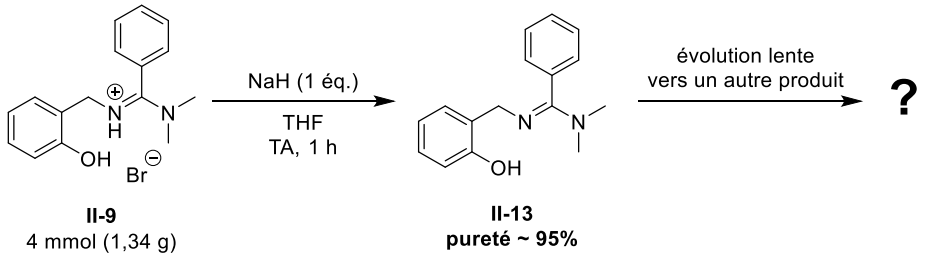


Schéma II.44 : Test synthèse de la salicylbenzamidine neutre

Un suivi dans le temps de l'échantillon RMN dans le dichlorométhane deutéré (CD_2Cl_2) indique cependant l'évolution lente de la salicylamidine neutre majoritaire vers le produit minoritaire (Figure II.45).

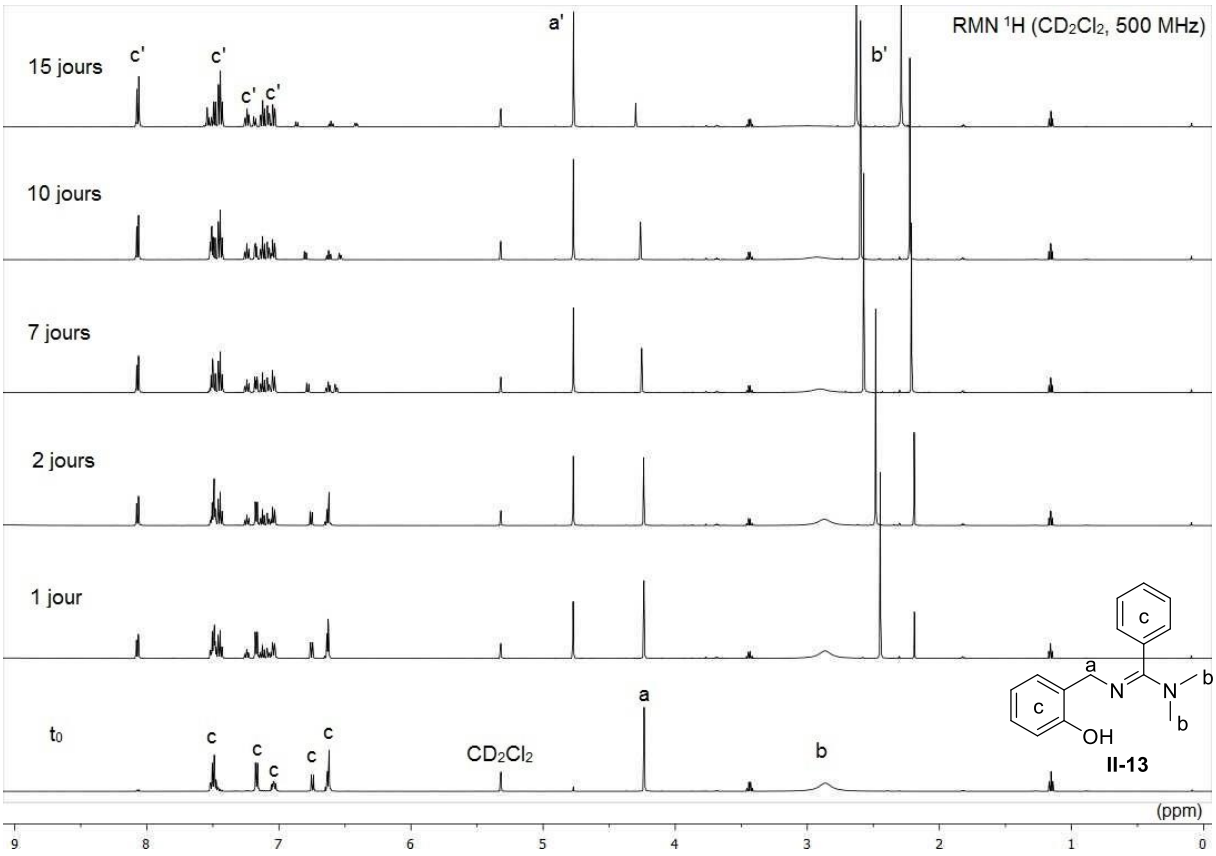


Figure II.45 : Suivi RMN ^{1}H (CD_2Cl_2, 500 MHz, 300 K) de l'évolution du composé II-13

À t_0, on retrouve bien les signaux attendus pour la salicylbenzamidine **II-13**, le CH_2 benzylique (a) à 4,23 ppm, le diméthylamino (b) sous la forme d'un signal large à 2,85 ppm, ainsi que les signaux aromatiques (c) dans la zone 6,5-7,5 ppm. En analysant précisément le spectre initial, on peut observer à 4,77 ppm (a') un autre signal, il s'agit d'un signal de l'espèce minoritaire (env. 5%). Au bout d'un jour, l'intensité de ce signal augmente significativement (5 à 35%). De plus, on voit apparaître d'autres signaux vers 2-2,5 ppm (b'), et dans la zone des protons aromatiques (c'). En 2 jours, les deux espèces sont en quantités égales. Puis l'espèce initialement minoritaire devient majoritaire jusqu'à ce que la salicylamidine **II-13** ne soit plus présente qu'en faible quantité (env. 10%) au bout de 15 jours.

Le filtrat de la réaction a été concentré et séché sous vide. Une analyse RMN du résidu indique un rapport salicylamidine **II-13**/espèce inconnue de 2:1. La chromatographie sur silice a permis de séparer et purifier cette espèce inconnue. La RMN ^{1}H de ce composé est représentée ci-dessous (Figure II.46).

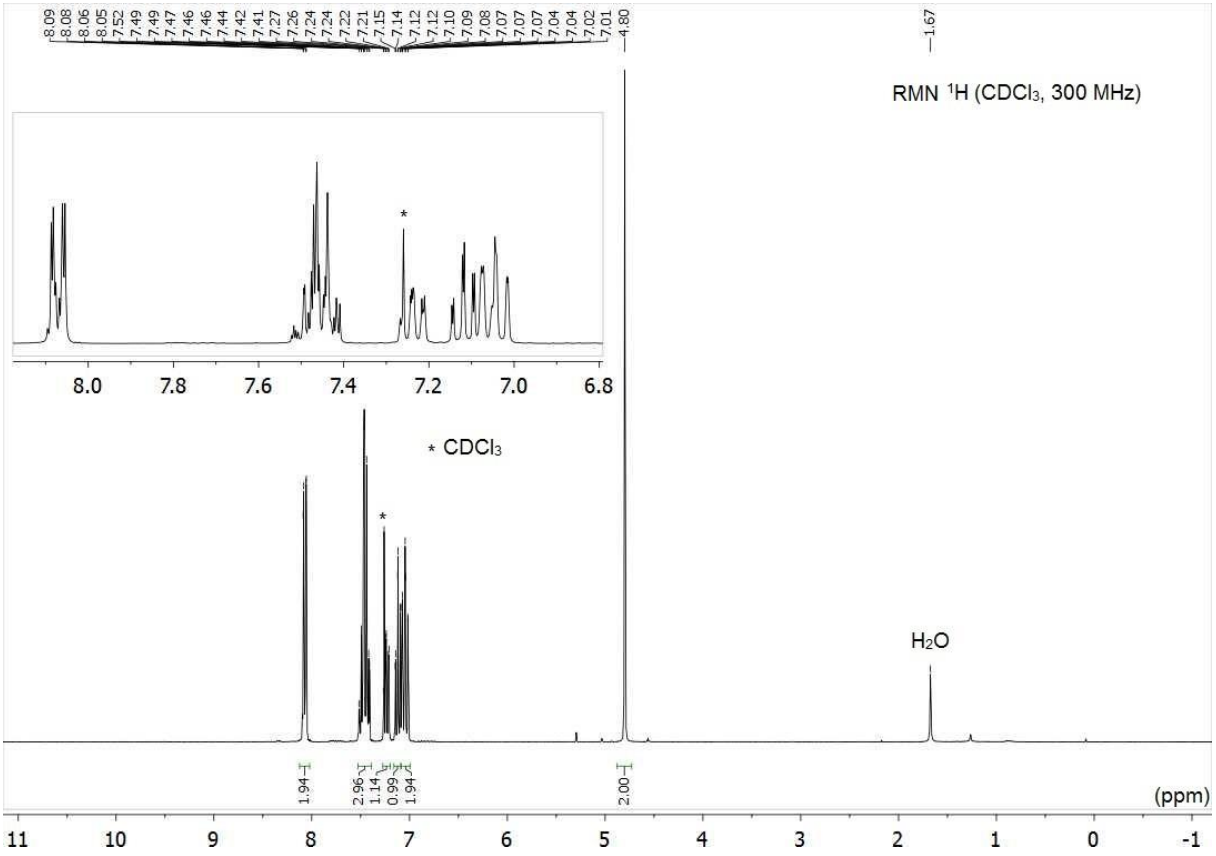


Figure II.46 : RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K) de l'espèce inconnue

On observe sur le spectre RMN le signal d'un CH_2 benzylique à 4,80 ppm, ainsi que les signaux de 9 protons aromatiques dans la zone 7-8 ppm. Par rapport à la salicylbenzamidine **II-13**, on n'observe plus de signal pour le diméthylamino. Cette observation ainsi que la masse exacte et l'analyse élémentaire de ce produit nous permette de dire qu'il s'agit du produit issu de la cyclisation intramoléculaire de la salicylbenzamidine, la benzoxazine **II-14** (Schéma II.45).

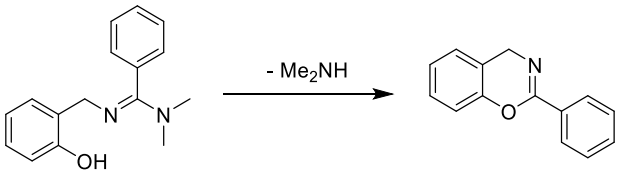


Schéma II.45 : Cyclisation intramoléculaire du composé II-13 en benzoxazine II-14

Il existe dans la littérature plusieurs exemples de cyclisation intramoléculaire avec des amidines. C'est le cas de la réaction présentée ci-dessous qui permet la formation d'un benzoxazole (Schéma II.46).[129] Cependant, ce genre de réaction nécessite en général des conditions dures, comme dans cet exemple un chauffage à 100°C.

[129] Hölljes, E. L.; Wagner, E. C. *J. Org. Chem.* **1944**, 09, 31–49.

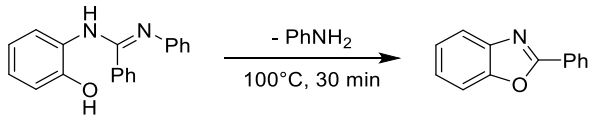


Schéma II.46 : Cyclisation intramoléculaire d'amidine en benzoxazole

Il faut noter aussi que les diméthylamino-amidines sont connues pour pouvoir subir des attaques de nucléophiles.[130,131] La diméthylamine, un gaz, est libérée lors de la réaction et permet la formation du produit correspondant, comme dans l'exemple ci-dessous (Schéma II.47). De manière générale, les conditions réactionnelles sont toutefois assez dures.

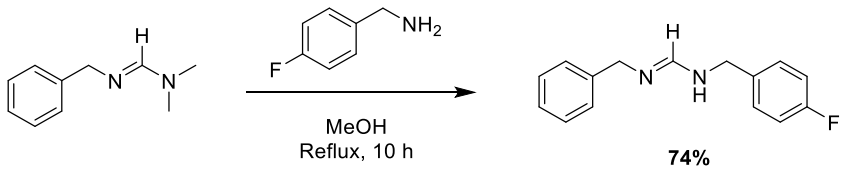


Schéma II.47 : Attaque nucléophile d'une amine sur une diméthylamino-amidine

Synthèse phénate-benzamidine

Dans la même optique de simplifier les tests de métallation, nous avons, en parallèle de la réaction précédente, tenter de générer l'espèce anionique à une échelle préparative. La phénate-benzamidine est obtenue à partir du bromure de salicylbenzamidinium en utilisant un léger excès de NaH (3 éq.) (Schéma II.48). Le produit, soluble dans le THF, est filtré du mélange réactionnel. Le filtrat est concentré et lavé au DCM (produit partiellement soluble) pour donner le phénate **II-15** sous la forme d'un solide blanc.

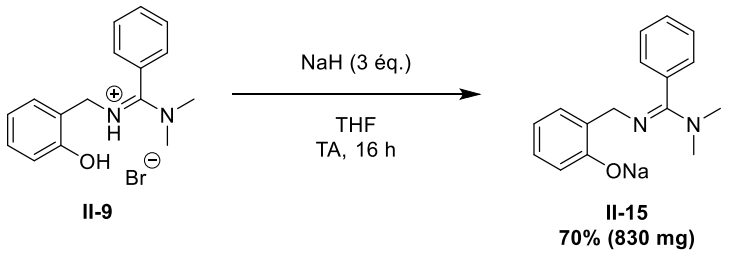


Schéma II.48 : Synthèse du phénate II-15

De manière surprenante, le composé **II-15** est stable et on n'observe pas lors de la réaction de produit de cyclisation comme c'est le cas avec la salicylbenzamidine neutre. Cela pourrait s'expliquer par la formation d'un chélate de sodium avec l'amidine. Le produit **II-15** a pu être caractérisé par RMN.

[130] Diaz, D. D.; Finn, M. G. *Chem. Commun*. **2004**, 2514–2516.
[131] Díaz, D. D.; Lewis, W. G.; Finn, M. G. *Synlett*. **2005**, 2214–2218.

Métathèse d'anion à partir de la phénate-benzamidine

La métathèse d'anion à partir du phénate **II-15** et d'un précurseur de type tétrachlorure de titane ou de zirconium a été testé mais n'a pas permis la formation des espèces désirées (Schéma II.49). L'analyse RMN des bruts réactionnels n'ont pas permis d'identifier d'espèces bien définies.

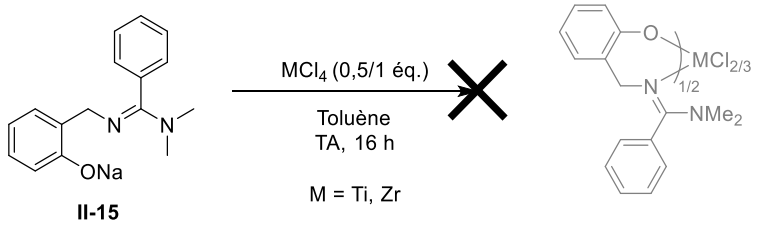


Schéma II.49 : Test métathèse d'anion à partir du phénate II-15 et $TiCl_4$/$ZrCl_4$

Le phénate **II-15** a également été testé avec le chlorure de zinc ($ZnCl_2$). Les conditions réactionnelles utilisées ont été adaptées de la littérature où des complexes bis(2-iminopyrrolyl)Zn ont été synthétisés.[132] Le phénate **II-15** est dissout dans le THF et ajoutée au $ZnCl_2$ à -80°C, puis le bain froid est retiré et le mélange agité 1 h à TA (Schéma II.50). Le produit soluble dans le THF est séparé des sels. La RMN du brut réactionnel indique un mélange de deux produits, le produit désiré **II-16** et un sous-produit de nature inconnue. Une recristallisation par diffusion liquide/liquide en utilisant un système bon/mauvais solvant toluène/pentane a cependant permis d'isoler le complexe bis(salicylbenzamidino)Zn pur, mais avec un rendement assez faible de 35%.

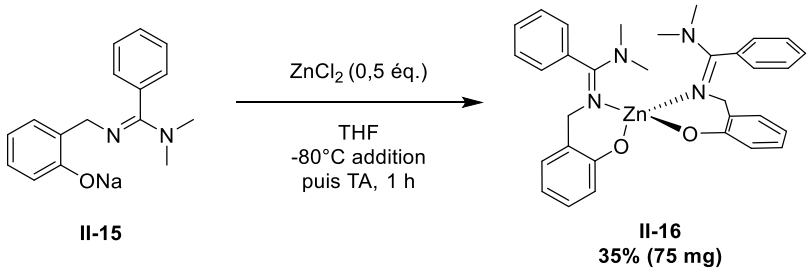
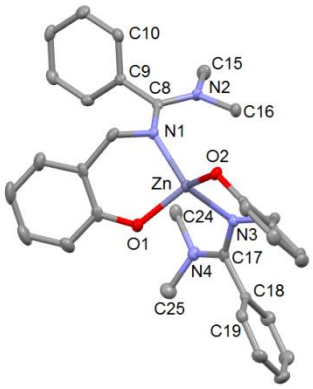
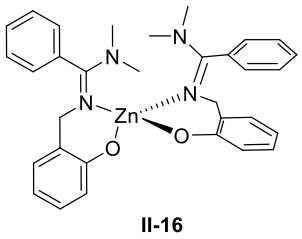


Schéma II.50 : Métathèse d'anion à partir du phénate II-15 et $ZnCl_2$

La recristallisation a également permis d'obtenir des cristaux d'une qualité suffisante pour de la diffraction aux rayons X. La structure du composé **II-16** est présentée ci-dessous (Figure II.47).

[132] Gomes, C. S. B.; Gomes, P. T.; Duarte, M. T.; Di Paolo, R. E.; Maçanita, A. L.; Calhorda, M. J. *Inorg. Chem.* **2009**, 48, 11176–11186.





II-16

Figure II.47 : Structure cristallographique du complexe de zinc II-16

Distances (Å) :

Zn–O1 : 1,949(2) ; Zn–O2 : 1,940(2) ; Zn–N1 :2,013(3) ; Zn–N3 :2,009(3) ; N1–C8 : 1,313(4) ; N2–C8 : 1,351(4) ; N3–C17 : 1,311(4) ; N4–C17 : 1,355(4).

Angles (deg) :

O2–Zn–O1 : 119,07(9) ; N3–Zn–N1 : 134,46(10) ; N2–C8–N1 : 120,0(1) ; N4–C17–N3 : 120,2(3) ; N3–Zn–N1 : 134,46(10) ; C8–N2–C15 : 123,2(2) ; C8–N2–C16 : 121,6(2) ; C16–N2–C15 : 114,9(2) ; C17–N4–C24 : 121,1(3) ; C17–N4–C25 : 123,1(3) ; C25–N4–C24 : 113,7(2) ; somme des 3 angles aminos : N2 359,7° ; N4 357,9.

Angles dièdres (deg) :

C10–C9–C8–N1 : 114,4 ; C19–C18–C17–N3 : 59,8 ; plan C15–N2–C16 / plan N2–C8–N1 :15,0 ; plan C24–N4–C25 / plan N4–C17–N3 :23,5.

Remarque

– Atomes d'hydrogène omis pour clarté

La structure du composé **II-16** confirme bien la formation du complexe bis(salicylbenzamidino)Zn attendu. Il s'agit d'un complexe chiral qui cristallise sous la forme de son racémique, dont un des énantiomères est représenté ici. Le zinc de géométrie pseudo-tétraédrique a deux substituants « N » et deux substituants « O » identiques (système aabb). La présence des liens « benzylidène » entre les atomes d'azote et d'oxygène (anses) entraîne la perte des plans de symétrie (σ), seul un axe de symétrie C_2 est conservé. Il s'agit d'un cas de dissymétrisation analogue à certains composés spiro (Figure II.48). L'atome de zinc est centre de chiralité, et l'énantiomère *S* est représenté ci-dessus. Chacun des ligands chélatants forme avec le zinc un métallacycle à six chaînons avec une conformation demi-chaise. Les phényles ne sont pas tout à fait orthogonaux aux plans des amidines (angles dièdres C10–C9–C8–N1 : 114,4° ; et C19–C18–C17–N3 : 59,8°). Les azotes N2 et N4 des groupements amino NMe_2 ont un caractère sp^2, et les groupements amino sont légèrement distordus par rapport au plan de l'amidine (angles dièdres plan C15–N2–C16 / plan N2–C8–N1 :15,0° ; et plan C24–N4–C25 / plan N4–C17–N3 : 23,5°). Les distances C–N (1,313(4) et 1,311(4)) et C=N (1,351(4) et 1,355(4)) ne sont pas similaires. Le complexe ne semble pas particulièrement contraint.



S ***R***

Figure II.48 : Chiralité centrale, cas de dissymétrisation

Le complexe **II-16** a également été caractérisé par RMN et spectrométrie de masse. En RMN ^{1}H (Figure II.49), le composé est symétrique avec l'axe C_2 et donne donc qu'un seul jeu de signaux. On observe un signal à 2,84 ppm pour les quatre méthyles (d) des deux NMe_2. Les protons du CH_2 benzylique (c) sont diastéréotopes, et on remarque un système AB avec un effet de toit à 4,31 et 3,90 ppm. L'anisochronie est également marquée pour les protons (*o*-Ph-a et *o*-Ph-b) en position *ortho* du phényle de l'amidine, et donne deux signaux, un multiplet à 7,39-7,31 ppm, et un doublet large à 7,06 ppm ; ce phénomène est peu marqué pour les protons (*m*-Ph) en position *meta*. Ce phénomène est probablement dû à une rotation restreinte de la liaison C–C entre le groupement phényle et l'amidine (atropoisomérie). En RMN ^{13}C, on observe le carbone caractéristique de l'amidine avec un déplacement chimique de 169,2 ppm. On remarque également de l'anisochronie avec les carbones diastéréotopes en position *ortho* et *méta* du phényle qui donnent chacun deux signaux.

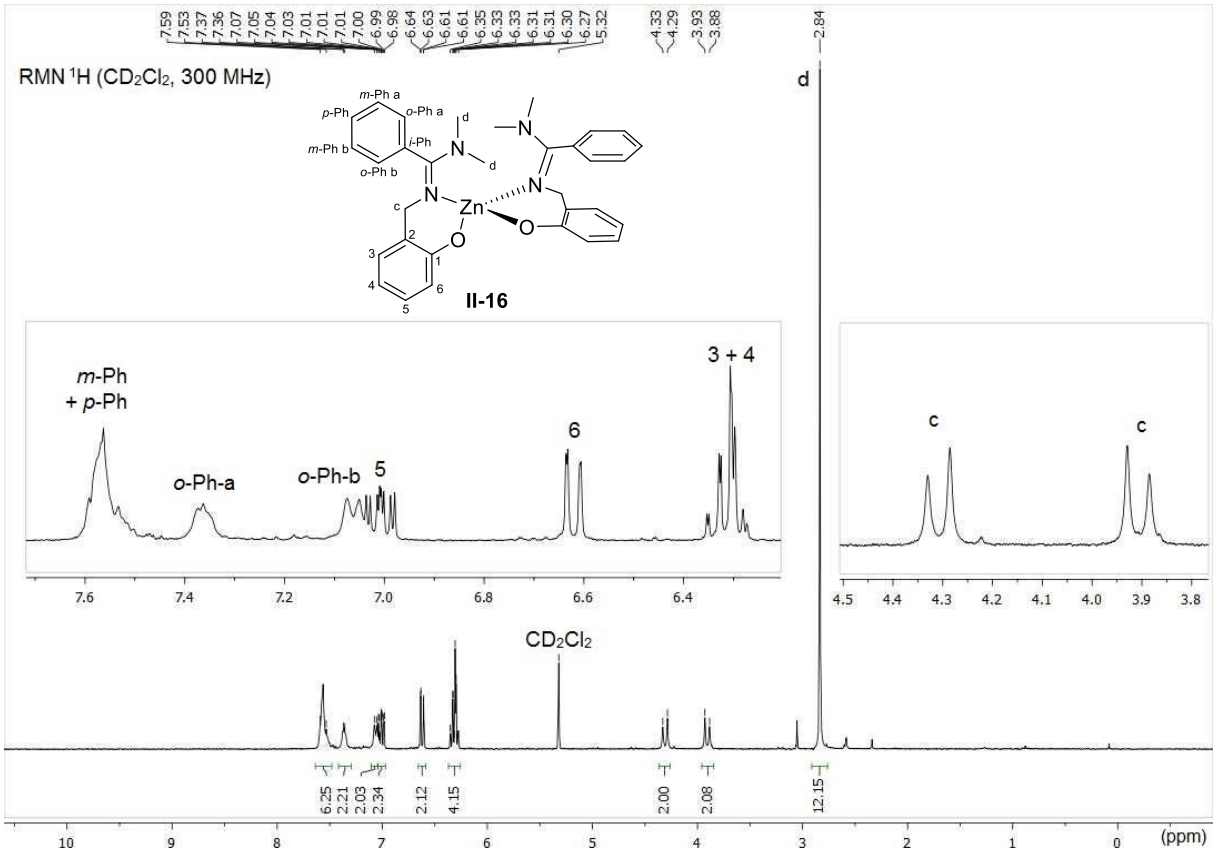


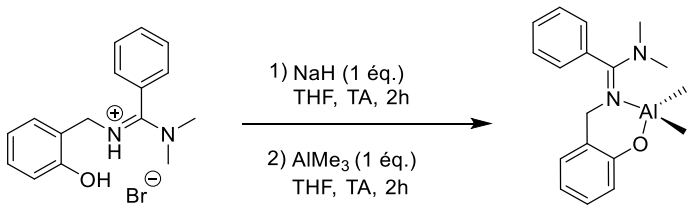
Figure II.49 : RMN ^{1}H (CD_2Cl_2, 300 MHz, 300 K) du complexe II-16

Salicylbenzamidine neutre comme ligand

Nous avons vu qu'il n'était pas possible de synthétiser la salicylbenzamidine neutre **II-13** à l'échelle préparative à cause de problème de cyclisation (Schéma II.45). Cependant, ce phénomène est assez lent et il nous est apparu intéressant de générer la molécule neutre *in situ* et d'effectuer directement l'étape de métallation. La salicylbenzamidine **II-13** est donc générée par déprotonation avec NaH, séparée des

sels par filtration, puis ajoutée directement au précurseur métallique en boîte à gants. Nous avons choisi d'utiliser comme précurseur métallique $AlMe_3$ et $ZnEt_2$.

Avec $AlMe_3$, l'analyse RMN du brut réactionnel indique la formation d'une espèce bien-définie (Schéma II.51). La concentration du mélange réactionnel, suivi d'un lavage au pentane permet d'isoler le complexe d'aluminium **II-17** avec un bon rendement. Ce composé a été caractérisé. On peut d'ailleurs noter que malgré la sensibilité du complexe, le spectromètre de masse avec ionisation par électrospray a pu être obtenu.



II-9 **II-17**
77% (240 mg)

Schéma II.51 : Synthèse du complexe (salicylbenzamidino)$AlMe_2$ II-17

En RMN ^1H (Figure II.50), on observe le signal caractéristique des méthyles $AlMe_2$ (c) blindés à -0,80 ppm, celui du diméthylamino (b) à 3,03 ppm, le CH_2 benzylique (a) à 3,93 ppm, et les signaux des 9 protons aromatiques dans la zone 6-8 ppm. En RMN ^{13}C, on a le signal caractéristique du carbone de l'amidine déblindé à 173,3 ppm, on peut aussi repérer le signal blindé des méthyles $AlMe_2$ à -8,9 ppm.

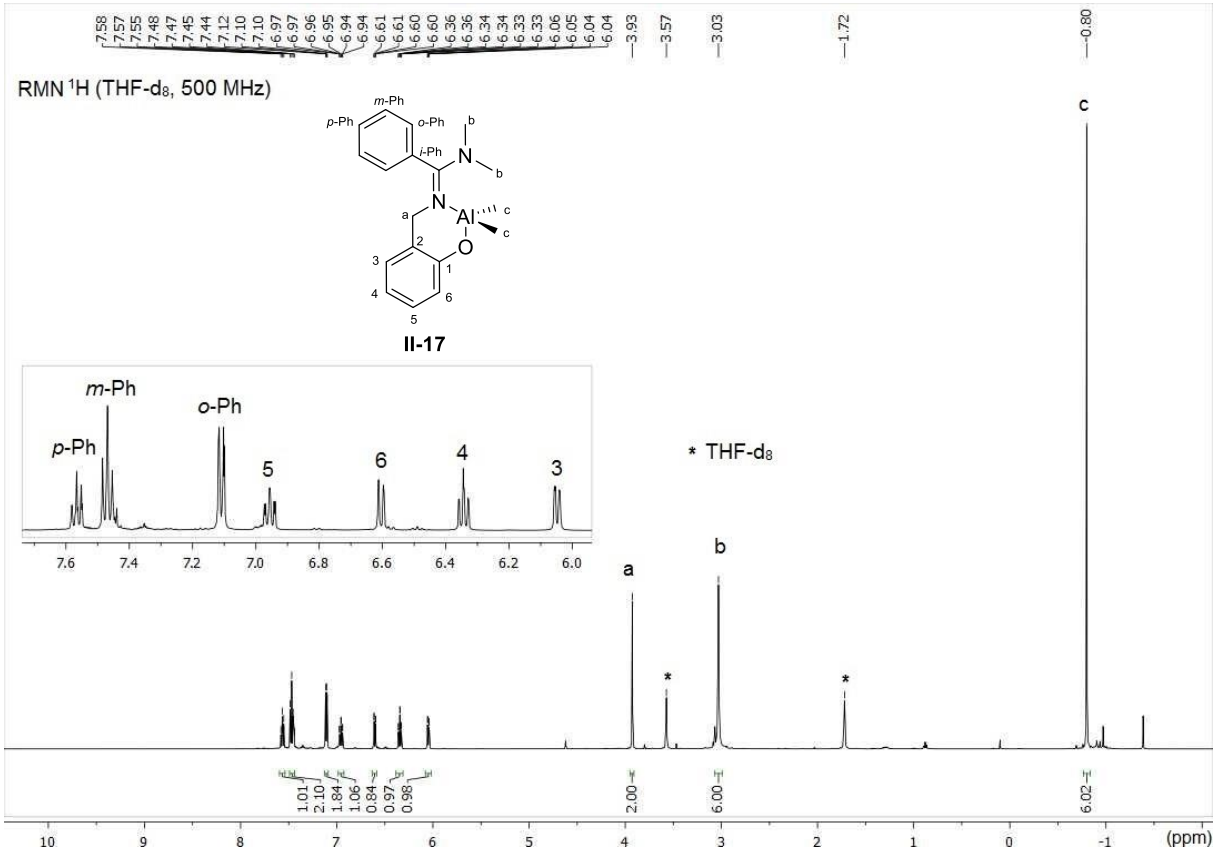


Figure II.50 : RMN ^{1}H (THF-d_8, 500 MHz, 300 K) du complexe d'aluminium II-17

Des cristaux de qualité suffisante pour de la diffraction aux rayons X ont pu être obtenus par diffusion de vapeur avec un système bon/mauvais solvant DCM/pentane. Ces analyses ont permis de déterminer la structure cristallographique du complexe **II-17** (Figure II.51).

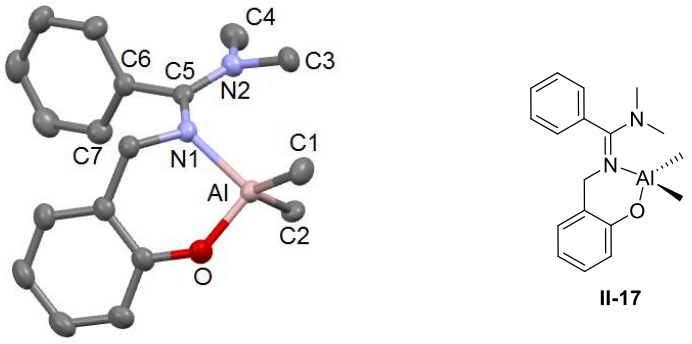


Figure II.51 : Structure cristallographique complexe II-17

Distances (Å) :

Al–O : 1,7768(13) ; Al–N1 : 1,9601(14) ; Al–C2 :2,0052(18) ; Al–C1 :1,9757(18) ; N1–C5 : 1,324(2) ; N2–C5 : 1,337(2).

Angles (deg) :

O–Al–N1 : 96,57(6) ; C2–Al–C1 : 117,74(8) ; N2–C5–N1 : 121,35(14) ; C5–N2–C3 : 122,88(14) ; C5–N2–C4 : 122,87(14) ; C4–N2–C3 : 114,24(14) ; somme angles amino : 360.0.

Angles dièdres (deg) :

C7–C6–C5–N1 : 69,2 ; plan C3–N2–C4 / plan N1–C5–N2 : 15,6.

Remarque :

– Atomes d'hydrogène omis pour clarté

L'aluminium possède une géométrie pseudo-tétraédrique et forme avec le ligand salicylamidino bidentate un métallacycle à six chaînons de conformation bateau. Le phényle n'est plus tout à fait orthogonal au plan de l'amidine (angle dièdre C7–C6–C5–N1 : 69,2°). L'azote N2 du groupement amino a un caractère sp^2, et le groupement amino est légèrement distordu par rapport au plan C5(=N1)N2 (angle dièdre plan C3–N2–C4 / plan N1–C5–N2 : 15,6°), avec un des méthyles qui pointe vers le métal. La différence de longueur de liaison C–N (1,337(2) Å) et C=N (1,3254(2) Å) est faiblement marquée. Le complexe ne semble pas particulièrement contraint. On peut faire la comparaison avec un complexe (salicylaldimino)$AlMe_2$ de la littérature (Figure II.52).[133]

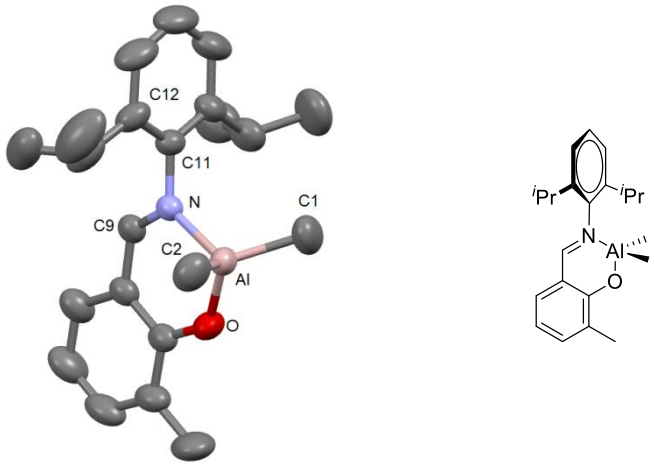


Figure II.52 : Structure cristallographique d'un complexe (salicylaldimino)$AlMe_2$[133]

Distances (Å) :
Al–O : 1,7688(17) ; Al–N : 1,9821(18) ; Al–C1 : 1,955(2) ; Al–C2 :1,949(3) ; N–C9 : 1,295(2)
Angles (deg) :
O–Al–N : 93,68(8) ; C2–Al–C1 : 116,61(15)
Angles dièdres (deg) :
C9–N1–C11–C12 : 90,8.
Remarque :
– Atomes d'hydrogène omis pour clarté

On retrouve pour l'aluminium du complexe salicylaldimino la même géométrie pseudo-tétraédrique. Le ligand bidentate forme avec le centre métallique un métallacycle à six chaînons de conformation « légèrement demi-chaise », presque plane. L'aryle de l'azote est orthogonal à l'imine (angle dièdre : C9–N–C11–C12 : 90,8°) pour minimiser les contraintes stériques. La liaison C=N a un fort caractère de double liaison (N-C9 : 1,295(2) Å). La liaison Al–O (1,7688(17) Å) a une longueur assez analogue au complexe **II-17** Al–O (1,7768(13) Å). La longueur de la liaison Al–N (1,9821(19) Å) est relativement plus courte que celle du complexe **II-17** (Al–N1 : 1,9601(19) Å), et les longueurs Al–C sont significativement plus courtes pour le complexe salicylaldimino (Al–C1 : 1,955(2) Å et Al–C2 : 1,949(3) Å) que celles du

[133] Liu, J.; Iwasa, N.; Nomura, K. *Dalton Trans.* **2008**, 3978.

complexe **II-17** (Al–C1 : 1,9757 (18) Å et Al–C2 : 2,0052 (18) Å). Ces observations pourraient refléter le caractère π-donneur de l'amidine du complexe **II-17**.

Avec $ZnEt_2$, l'analyse RMN du brut réactionnel indique la formation du produit, cependant le mélange présente certaines impuretés (Schéma II.52). Les volatiles sont évaporés et le résidu est recristallisé par diffusion liquide/liquide avec un système bon/mauvais solvant DCM/pentane. Par cette méthode, le dimère de zinc **II-18** est isolé sous la forme de cristaux orangés avec un rendement de 66%. Le complexe a été caractérisé par les techniques d'analyses classiques.

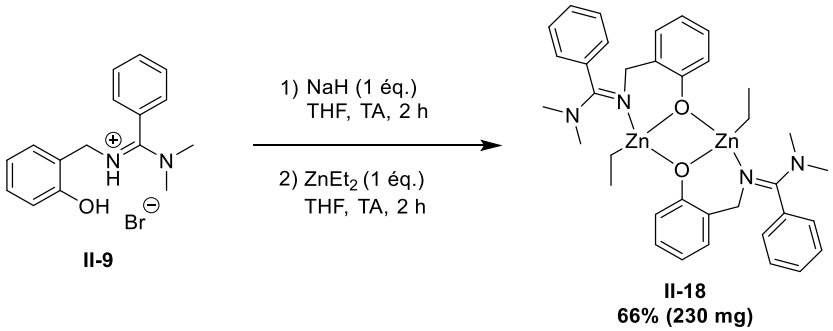


Schéma II.52 : Synthèse du dimère (salicylbenzamidino)ZnEt II-18

En RMN ^1H (Figure II.53), on observe les signaux caractéristiques de l'éthyle ZnEt, le CH_2 blindé (d) à 0,00 ppm sous la forme d'un quadruplet large, et le CH_3 (c) à 1,04 ppm sous la forme d'un triplet large. On retrouve également le diméthylamino (b) à 2,95 ppm, le CH_2 benzylique (a) à 4,12 ppm, et les signaux des 9 protons aromatiques dans la zone 6-7,5 ppm. En RMN ^{13}C, on a le signal caractéristique du carbone de l'amidine déblindé à 168,9 ppm, on peut aussi repérer les signaux de l'éthyle ZnEt, le CH_2 à 0,5 ppm et le CH_3 à 13,3 ppm.

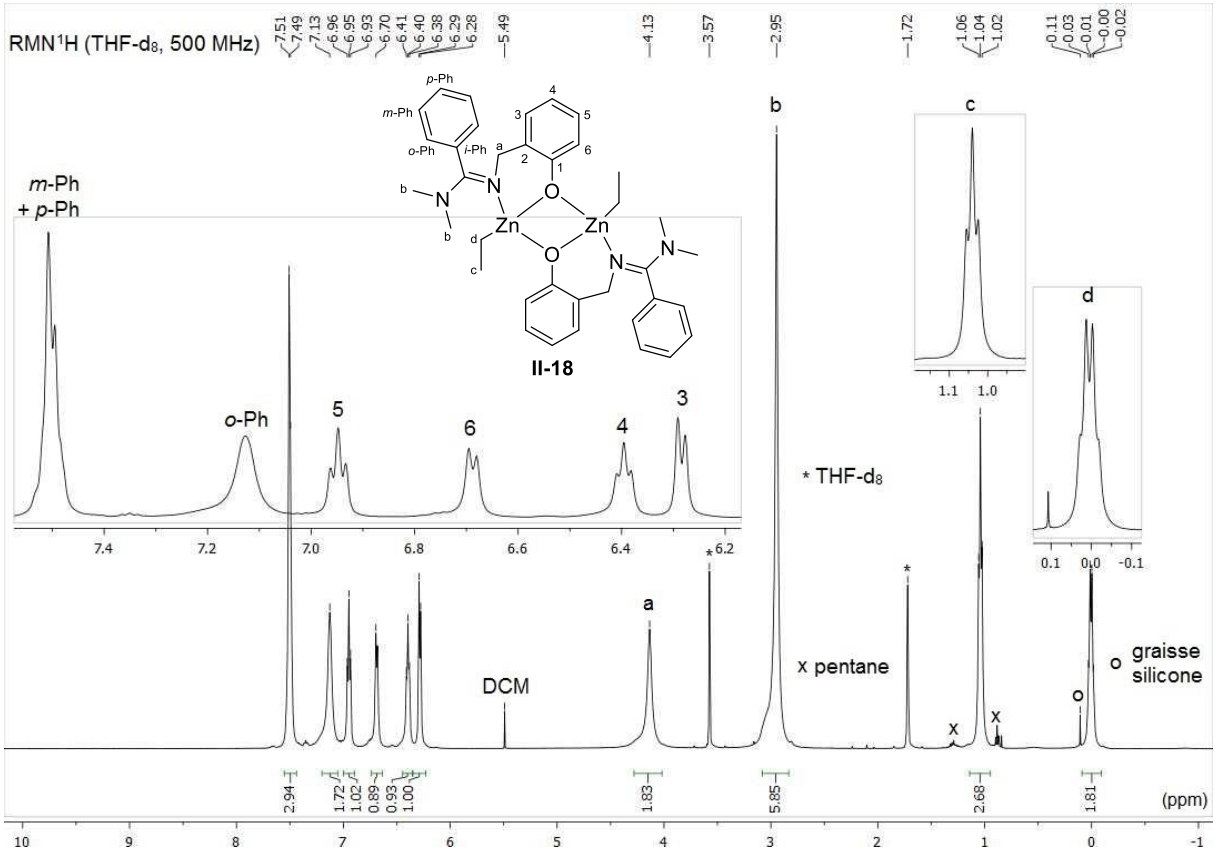


Figure II.53 : RMN ^{1}H (THF-d_8, 500 MHz, 300 K) du dimère de zinc II-18

La purification par recristallisation a également permis d'obtenir des cristaux de qualité suffisante pour de la diffraction aux rayons X, ainsi la structure cristallographique du complexe de zinc **II-18** a pu être déterminée (Figure II.54).

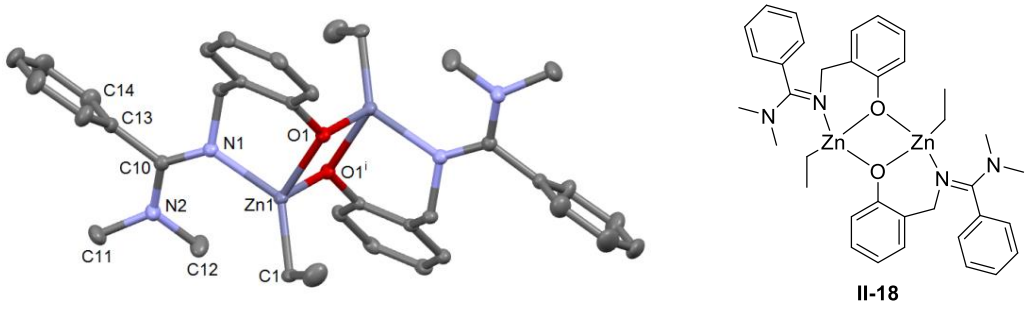


Figure II.54 : Structure cristallographique du dimère de zinc II-18

Distances (Å) :

Zn1–O1 : 2,0434(10) ; Zn1–O1^{i} : 2,0553(10) ; Zn1–N1 :2,0647(12) ; Zn1–C1 : 2,0142(15) ; C10–N1 : 1,3003(18) ; C10–N2 : 1,3562(19).

Angles (deg) :

O1–Zn1–O1^{i} : 83,32(4) ; N1–Zn1–C1 : 131,73(5) ; N1–C10–N2 : 121,78(13) ; C10–N2–C11 : 123,67(13) ; C10–N2–C12 : 122,13(13) ; C11–N2–C12 : 114,19(13) ; somme des trois angles de l'amino : 360.0.

Angles dièdres (deg) :

C14–C13–C10–N1 : 109,8 plan C11–N2–C12 / plan N1–C10–N2 : 15,3.

Remarque

– L'unité asymétrique possède deux molécules indépendantes (cf partie exp.). Il s'agit de deux conformères qui se distinguent par l'orientation des éthyles sur les atomes de zinc. La valeur RMS de la superposition des deux molécules, lorsqu'on ne prend pas en compte les éthyles, donne une distance moyenne D = 0,25 Å entre chaque atome. Les deux molécules possèdent donc, outre les éthyles, une conformation analogue. On se contentera de discuter d'une de ces deux molécules.

– Atomes d'hydrogène omis pour clarté

Comme dans le cas de la 1ère génération, le complexe de zinc **II-18** cristallise sous la forme d'un dimère avec les phénoxy pontants entre les deux atomes métalliques. Ce dimère possède un centre de symétrie. Cela confirme la tendance des salicylamidines à former des dimères avec le zinc. Le zinc a une géométrie pseudo-tétraédrique avec le ligand et forme ainsi un métallacycle à six chaînons de conformation bateau. Le phényle n'est pas tout à fait orthogonal (angle dièdre C14–C13–C10–N1 : 109,8°) par rapport au plan de l'amidine. L'azote de l'amino a un caractère sp^2, et le groupement amino est faiblement distordu par rapport au plan C10(=N1)N2 (angle dièdre plan C11–N2–C12 / plan N1–C10–N2 : 15,3°) avec un des méthyles qui pointe vers le métal. La différence de longueur de liaison C–N (1,3562(19) Å) et C=N (1,3003(18) Å) est bien marquée. Le complexe semble peu contraint.

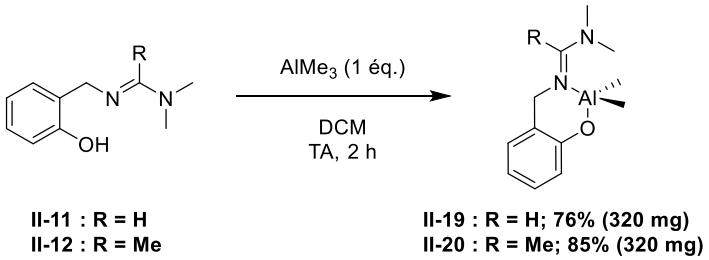
II.B.4.b Salicylformamidine et salicylacétamidine

La première chose qu'il faut noter pour ces deux salicylamidines neutres est qu'on n'observe pas de phénomène de cyclisation. C'était pourtant le cas lors de la tentative de synthèse préparative de la salicylbenzamidine neutre **II-13** à partir de l'amidinium **II-9** (Schéma II.44). Nous n'avons à ce jour aucune explication rationnelle qui permette d'expliquer ce phénomène de cyclisation touchant uniquement la salicylbenzamidine **II-13**.

On peut donc directement engager la salicylformamidine, et la salicylacétamidine dans des réactions de protonolyse avec les précurseurs métalliques. Au vu des résultats précédents, nous avons décidé d'utiliser $AlMe_3$ et $ZnEt_2$. Le protocole consiste à ajouter la salicylamidine en solution dans le DCM directement sur le précurseur métallique en boîte à gants.

Synthèse des complexes d'aluminium

Avec $AlMe_3$, la réaction de la salicylformamidine **II-11**, et de la salicylacétamidine **II-12**, permet d'obtenir les complexes correspondants (Schéma II.53). Les volatiles sont évaporés, et le résidu est lavé au pentane pour donner avec de bon rendements les complexes métal(salicylamidino) **II-19** et **II-20** sous la forme de solides beiges.



II-11 : R = H
II-12 : R = Me

II-19 : R = H; 76% (320 mg)
II-20 : R = Me; 85% (320 mg)

Schéma II.53 : Synthèse des complexes d'aluminium (salicylformamidino)$AlMe_2$ II-19 et (salicylacétamidino)$AlMe_2$ II-20

En RMN ^{1}H, pour le complexe (salicylformamidino)$AlMe_2$ **II-19** (Figure II.55), on observe le signal caractéristique des méthyles $AlMe_2$ (d) blindés à -0,81 ppm, les deux CH_3 de l'amino (c) équivalents à 3,05 ppm, le CH_2 benzylique (b) à 4,30 ppm, les signaux des quatre protons aromatiques dans la zone 6,6-7,2 ppm, et le signal caractéristique déblindé du proton porté par le carbone de l'amidine (a) à 7,44 ppm. En RMN ^{13}C, on retrouve le carbone de l'amidine à 160,5 ppm sous la forme d'un signal large qui se recouvre avec celui du C–O à 160,7 ppm. On peut également repérer le signal blindé des méthyles $AlMe_2$ à -8,1 ppm. Le NMe_2 a la particularité de donner deux signaux très larges qui se recouvrent, à 42,2 et 39,3 ppm. Cette anisochronie montre que la rotation du groupement NMe_2 est gênée à TA. Pour le complexe (salicylacétamidino)$AlMe_2$ **II-20**, on repère notamment en RMN ^{1}H le signal $AlMe_2$ à -0,86 ppm et le CH_3 de l'amidine à 2,17 ppm. En RMN ^{13}C, on peut noter le signal du carbone de l'amidine à 171,6 ppm et celui des méthyles $AlMe_2$ à -9,5 ppm. Le groupement amino NMe_2 donne un seul signal fin à 41,3 ppm.

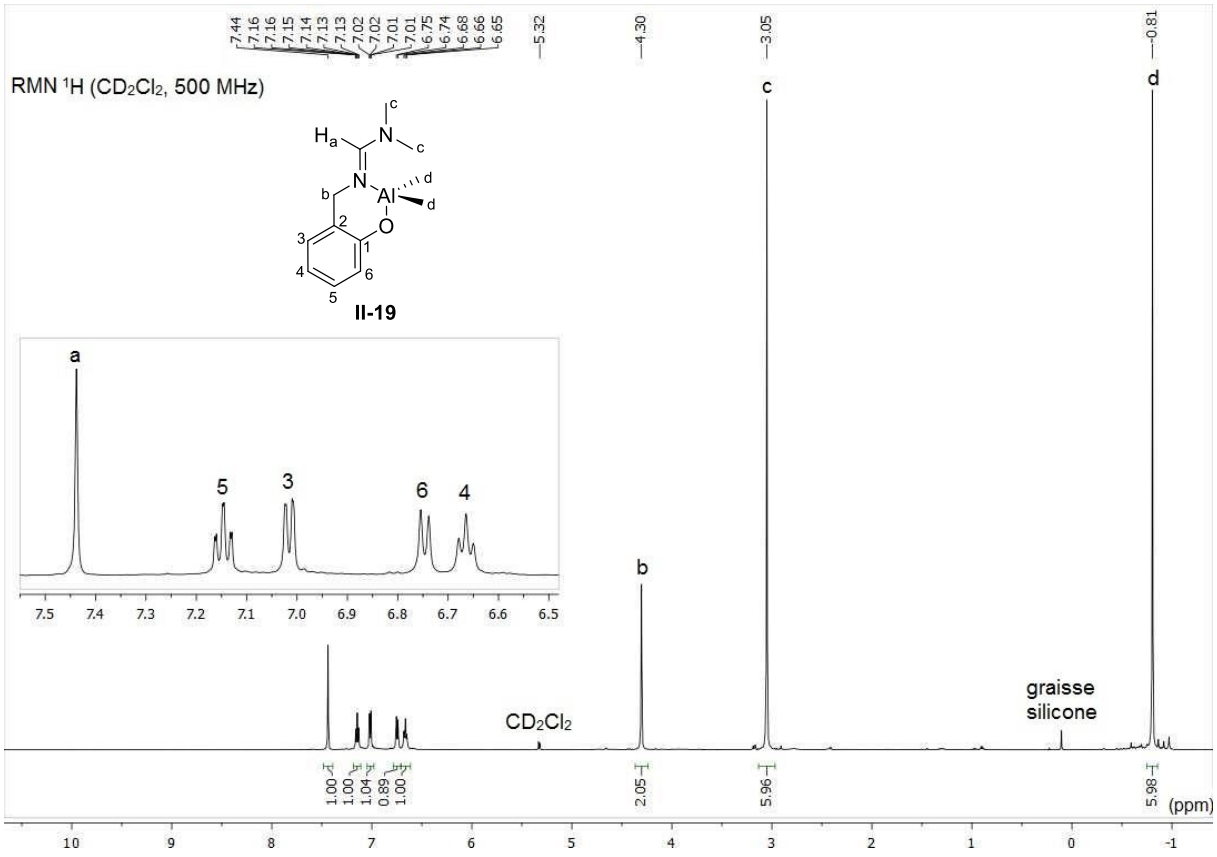
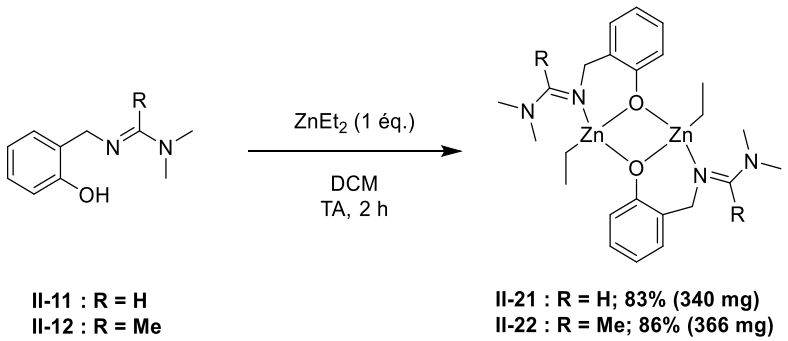


Figure II.55 : RMN ^{1}H (CD_2Cl_2, 500 MHz, 300 K) du complexe d'aluminium II-19

Synthèse des complexes de zinc

Avec $ZnEt_2$, le même protocole est employé. Après réaction, les volatiles sont évaporés, et le résidu est lavé au pentane pour donner les complexes Zn(salicylformamidino) **II-21** et Zn(salicylacétamidino) **II-22** correspondants avec de bons rendements sous la forme de solides blancs (Schéma II.54). Comme dans le

cas des complexes de zinc précédents, on émet l'hypothèse que le complexe est sous forme dimérique en solution et à l'état solide.



II-11 : R = H
II-12 : R = Me

II-21 : R = H; 83% (340 mg)
II-22 : R = Me; 86% (366 mg)

Schéma II.54 : Synthèse des dimères (salicylformamidino)ZnEt II-21 et (salicylacétamidino)ZnEt II-22

Les deux complexes ont pu être caractérisés par RMN. La RMN ^{1}H du dimère (salicylacétamidino)ZnEt **II-22** (Figure II.56) montre une espèce assez fluxionnelle. On repère les signaux de l'éthyle lié au zinc, un quadruplet large à -0,16 ppm pour le CH_2 (e) et un triplet large pour le CH_3 (d) à 0,90 ppm. Il y a également le CH_3 (c) lié au carbone de l'amidine à 2,08 ppm, les CH_3 du diméthylamino (b) équivalents à 3,08 ppm, le CH_2 benzylique (a) à 4,39 ppm, et les quatre protons aromatiques 6,5-7,1 ppm. En RMN ^{13}C, il y a les signaux caractéristiques du carbone déblindé de l'amidine à 166,9 ppm, et ceux de ZnEt à -0,4 et 12,9 ppm. Pour le dimère (salicylformamidino)ZnEt **II-21**, on repère notamment en RMN ^{1}H les signaux du ZnEt à 0.16 et 0.87 ppm, et celui du proton porté par le carbone de l'amidine à 7,49 ppm. En RMN ^{13}C, le carbone de l'amidine a un déplacement chimique de 163,6 ppm, et le ZnEt donnent deux signaux à 0,1 et 12,7 ppm.

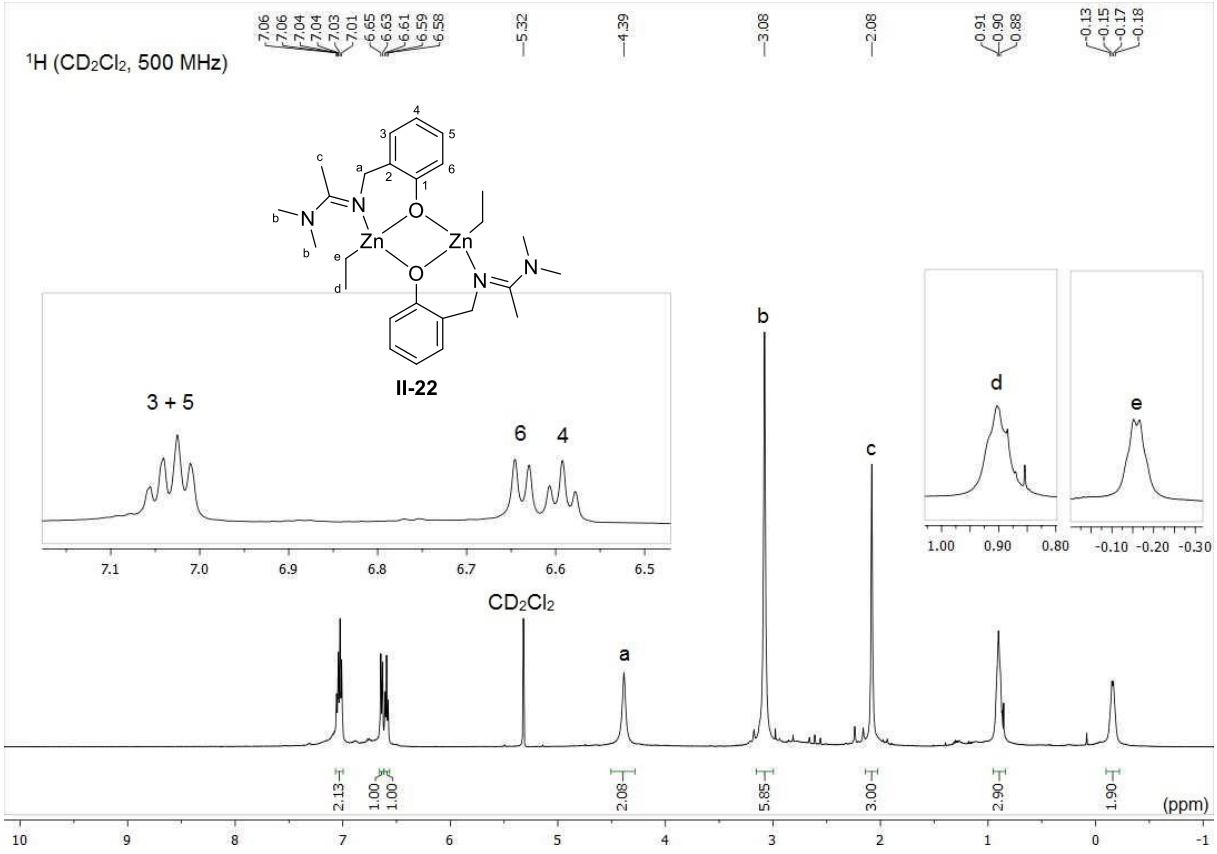


Figure II.56 : RMN ^{1}H (CD_2Cl_2, 500 MHz, 300 K) du dimère (salicylacetamidino)ZnEt II-22

II.B.4.c Conclusion de la 2nde génération de salicylamidines

Trois salicylamidines NO bidentates ont été synthétisées, une en utilisant la méthode d'activation d'amide avec un agent de chloration et les deux autres à partir d'un acétal d'amide. L'utilisation d'un ligand sous sa forme anionique a permis d'obtenir un complexe bis(salicylamidino) de zinc. L'utilisation des ligands sous leur forme neutre a permis d'obtenir six complexes salicylamidino de zinc et d'aluminium par protonolyse.

II.B.5 Application en ROP de lactide en PLA

Pour évaluer le potentiel en catalyse des complexes salicylamidino synthétisés, il nous paraissait intéressant de les tester en polymérisation par ouverture de cycle (ROP) de lactide en poly(acide lactique) (PLA) (Schéma II.55). C'est une réaction où les complexes salicylaldimino ont été beaucoup étudiés et pour laquelle ils présentent d'intéressantes activités.

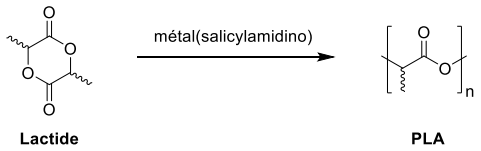


Schéma II.55 : ROP de lactide en PLA

Avant de présenter les résultats des tests catalytiques, il convient de réaliser une introduction bibliographique de la ROP de lactide en PLA et des complexes métal(salicylaldimino) utilisés pour catalyser cette réaction.

II.B.5.a Généralités sur le PLA

La production annuelle de polymères pétrosourcés synthétiques représente plusieurs centaines de millions de tonnes. Ils sont fabriqués à faible coût et possèdent des propriétés mécaniques d'exception. Cependant, ils sont synthétisés à partir de ressources non-renouvelables et leur non-biodégradabilité constitue un facteur de pollution important pour l'environnement.[134]

Pour répondre au besoin de remplacer ces polymères pétrosourcés, des voies alternatives ont été engagées. Elles consistent notamment à développer de nouveaux matériaux, des bioplastiques. Ceux-ci peuvent être biosourcés (issus de la biomasse) et/ou biodégradables (pouvant se décomposer sous l'action de micro-organismes). Parmi ces bioplastiques, le poly(acide lactique), communément appelé PLA (PolyLactic Acid) est d'un intérêt tout particulier.[135,136] Le PLA est un polyester aliphatique de type thermoplastique. Il est à la fois biodégradable et biosourcé. Il est produit à partir de ressources annuellement renouvelables comme l'amidon de maïs ou la canne à sucre. De plus, il est biocompatible, c'est à dire non-toxique pour l'organisme humain. Il possède des propriétés mécaniques intéressantes qui ont permis sa commercialisation pour l'élaboration d'emballages alimentaires, de bouteilles et de sacs plastiques, et de dispositifs médicaux résorbables.

La découverte du PLA est attribuée à Théophile-Jules Pelouze qui, en 1845, le synthétisa par polycondensation d'acide lactique. Cette méthode permet simplement

[134] Perazio, V. *Océans, le mystère plastique (film)*; Arte, 2016.
[135] Drumright, R. E.; Gruber, P. R.; Henton, D. E. *Adv. Mater.* **2000**, 12, 1841–1846.
[136] *Poly(lactic acid) Science and Technology.* Jiménez, A., Peltzer, M., Ruseckaite, R., Eds.; RSC Polymer Chemistry Series; Royal Society of Chemistry: Cambridge, 2014.

d'obtenir des PLA de faible poids moléculaire avec de piètres propriétés mécaniques. Carothers développa en 1932 la synthèse de PLA par ROP de lactide.[137] Mais ce n'est que dans les années 1990 que l'entreprise Cargill Inc.® développa la synthèse de PLA de haute masse moléculaire par ROP de lactide. Ce type de PLA possède des propriétés mécaniques intéressantes. Ces avantages sont liés au fait que la ROP peut être une polymérisation vivante, c'est-à-dire une polymérisation contrôlée où les chaînes en croissance ne subissent pas d'étape de transfert ou de terminaison. Dans ce cas, le PLA est caractérisé par indice de polydispersité PDI (PolyDispersity Index) étroit (1<PDI<1,5). Cet indice rend compte de la distribution des masses molaires des polymères. Il s'agit du ratio entre la masse molaire moyenne (M_w) et la masse molaire moyenne en nombre (M_n) des chaînes polymériques.

II.B.5.b Tacticité du PLA

C'est le lactide (LA), le diester cyclique de l'acide lactique, qui est utilisé comme monomère pour la synthèse du PLA par ROP. Celui-ci possède trois stéréoisomères possibles, le *D*-, *L*-, et *méso*-lactide (*D*-LA, *L*-LA, et *méso*-LA). Le racémique *D*- et *L*-LA est noté *rac*-lactide (*rac*-LA). En fonction de la nature de l'enchaînement des centres de chiralité dans une chaîne polymérique, il est possible de former des PLA de tacticité différente (Schéma II.56).[138]

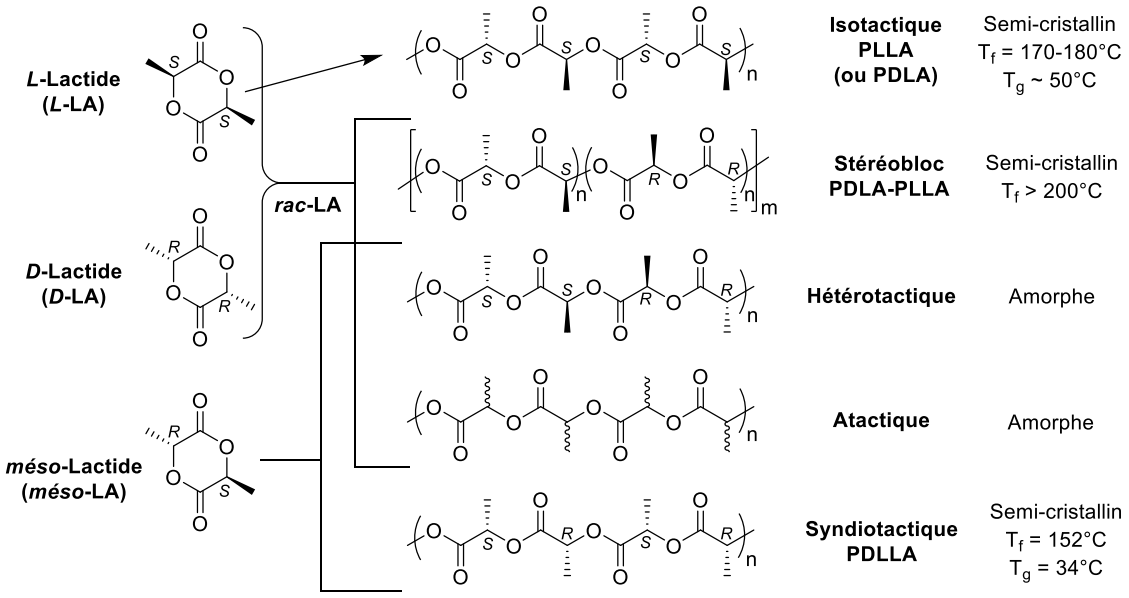


Schéma II.56 : Tacticité et propriétés physiques du PLA en fonction du lactide de départ[138]

Les propriétés physiques du PLA, sa température de fusion (T_f) et sa température de transition vitreuse (T_g) (dans le cas de polymères semi-cristallins) dépendent

[137] Carothers, W. H.; Dorough, G. L.; Natta, F. J. van. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, 54, 761–772.
[138] Osten, K. M.; Aluthge, D. C.; Mehrkhodavandi, P. In *Ligand Design in Metal Chemistry.* Stradiotto, M., Lundgren, R. J., Eds. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK, 2016; pp 270–307.

beaucoup de sa stéréorégularité.[139] Le PLA avec une tacticité irrégulière, PLA atactique, est un solide amorphe présentant peu d'intérêt. Le PLA hétérotactique, alternance régulière SS/RR des centres stéréogènes, est également amorphe. La version syndiotactique, alternance S/R de centres stéréogènes adjacents, est un solide semi-cristallin avec une T_f de 152°C et une faible T_g, 34°C. Le PLA isotactique, même configuration pour tous les centres stéréogènes, est également un solide semi-cristallin avec une T_f de 180°C et une T_g de 50°C. C'est d'ailleurs le PLLA, obtenu industriellement par ROP de *L*-LA, qui représente la majorité du PLA commercialisé. Cependant, les PLA stéréoblocs PDLA-PLLA, synthétisés de manière stéréocontrôlée à partir de *rac*-LA, possèdent des propriétés mécaniques encore plus intéressantes avec notamment des T_f > 200°C. C'est pourquoi il y a maintenant beaucoup de recherches qui se concentrent sur le développement de nouveaux systèmes catalytiques permettant la synthèse stéréosélective du PLA.[140,141]

La tacticité d'un PLA donné est définie par deux paramètres (i) P_m la probabilité de former un stéréocentre adjacent de même configuration, ou lien *méso* (m) (ii) P_r la probabilité de former un stéréocentre adjacent de configuration opposé, ou lien racémique (r). Ces deux valeurs sont donc complémentaires ($P_m + P_r = 1$). Ainsi, pour la polymérisation de *méso*-LA en PLA hétérotactique, $P_r = 0$, tandis qu'à partir de *rac*-LA, $P_r = 1$. Pour le *rac*-LA ou le *méso*-LA, $P_r = 0,5$ décrit un PLA atactique. Ces valeurs peuvent être déterminées par RMN ^{1}H et ^{13}C.

II.B.5.c Catalyseurs métalliques

La ROP de lactide en PLA peut s'effectuer de différentes manières, dans tous les cas il est nécessaire d'employer un catalyseur/initiateur. En fonction de la nature de ce catalyseur/initiateur, et des conditions utilisées, la ROP peut s'effectuer selon différents mécanismes.[142] La polymérisation peut être anionique, cationique, nucléophile, *via* un mécanisme dit de « monomère activé », ou *via* un mécanisme de coordination/insertion. Une discussion détaillée de chacun de ces mécanismes est au-delà du cadre de ces travaux.

Industriellement, c'est un dérivé de l'étain, le bis(2-éthylhexanoate) d'étain qui est principalement employé.[143] Il est utilisé pour la ROP de LA en PLLA mais n'est pas stéréosélectif pour la synthèse de *rac*-LA. De nombreux autres systèmes catalytiques sont actifs pour la ROP de LA, et parmi eux, on dénombre beaucoup d'exemples faisant intervenir des ligands de type base de Schiff polydentate. On se propose de rappeler ici certains de ces exemples.

---

[139] Södergård, A.; Stolt, M. *Prog. Polym. Sci.* **2002**, 27, 1123–1163.
[140] Thomas, C. M. *Chem Soc Rev*. **2010**, *39*, 165–173.
[141] Stanford, M. J.; Dove, A. P. *Chem Soc Rev*. **2010**, *39*, 486–494.
[142] Dechy-Cabaret, O.; Martin-Vaca, B.; Bourissou, D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6147–6176.
[143] Degée, P.; Dubois, P.; Jérŏme, R.; Jacobsen, S.; Fritz, H.-G. *Macromol. Symp.* **1999**, *144*, 289–302.

Salicylaldimines NO bidentates

Chisholm a développé en 2001 des complexes de zinc avec des ligands salicylaldimines NO bidentates (Figure II.57).[144] Les complexes possédant un seul ligand bidentate ont la particularité de se présenter à l'état solide sous la forme d'un complexe de zinc tricoordiné plan, tandis que le complexe bis(salicylaldimino) présente une géométrie pseudo-tétraédrique. Les complexes mono(salicylaldimino) sont actifs pour la polymérisation de *L*-LA tandis que l'analogue avec deux ligands est inactif. Conditions réactionnelles : expérience RMN, *L*-LA/catalyseur 20/1 à 25°C dans le benzène deutéré. Le complexe amido a une vitesse de polymérisation significativement plus élevée que l'analogue phénoxy, respectivement 3 h pour atteindre 90% de conversion contre 72 h.

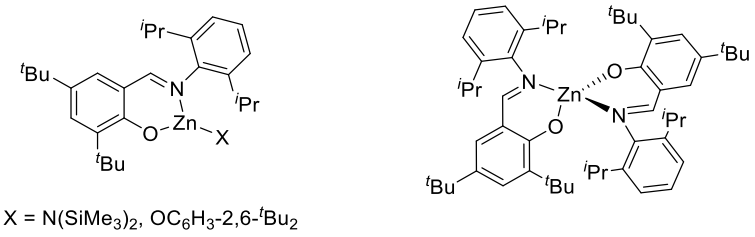


Figure II.57 : Complexes de zinc salicylaldimino de Chisholm

Des complexes (salicylaldimino)$AlMe_2$ ont été développés, ainsi que leurs analogues soufrés, pour la ROP de *L*-LA (Figure II.58).[145] Conditions réactionnelles : *L*-LA/alcool benzylique (initiateur)/catalyseur 100/2/1 à 70°C dans le toluène. La polymérisation est bien contrôlée avec des M_n(exp) proches des valeurs théoriques (M_n = 4,5-6,9 kg.mol^{-1}) et d'étroits PDIs (1,04-1,12). Les complexes soufrés ont une vitesse de polymérisation plus élevée que leurs analogues oxygénés, 3 à 5 fois.

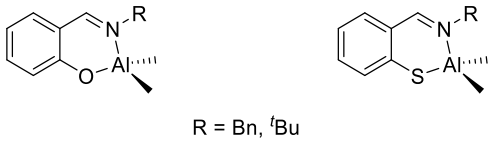


Figure II.58 : Complexes (salicylaldimino)$AlMe_2$ et analogues soufrés

D'autres complexes d'aluminium ont été synthétisés par Sun et Redshaw avec des ligands salicylaldimines NO bidentates, dont le groupement imino est substitué par un aryle (Figure II.59).[146] Ils sont actifs pour la polymérisation de *L*-LA, *D*-LA, et *rac*-LA. Conditions réactionnelles : LA/alcool benzylique/catalyseur 250/1/1 à 100°C dans le toluène pendant 24/48 h. Ces complexes ont une bonne activité (61-100 % de conversion). Ils sont significativement plus actifs avec le *D*-LA et contrôle également mieux la réaction (PDI : 1,09-1,18). Cependant, la polymérisation de rac-

[144] Chisholm, M. H.; Gallucci, J. C.; Zhen, H.; Huffman, J. C. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5051–5054.
[145] Chang, M.-C.; Lu, W.-Y.; Chang, H.-Y.; Lai, Y.-C.; Chiang, M. Y.; Chen, H.-Y.; Chen, H.-Y. *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 11292–11298.
[146] Zhang, W.; Wang, Y.; Sun, W.-H.; Wang, L.; Redshaw, C. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 11587.

LA ne présente pas de stéréosélectivité particulière. Cette étude met également en avant l'influence de la nature des substituants du ligand sur l'activité catalytique car de petites modifications peuvent avoir un impact important.

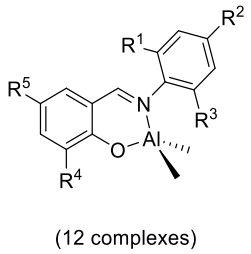


Figure II.59 : Complexes (salicylaldimino)AlMe$_2$ de Sun et Redshaw

Des complexes bis(salicylaldimino) de titane et de zirconium ont été développés par Davidson (Figure II.60).[147] Les complexes ont la particularité d'être synthétisés à partir d'un ligand chiral. De plus, il existe plusieurs isomères conformationnels possibles,[148] mais tous les complexes adoptent la même géométrie (*trans-cis-cis*). Les deux phénoxy sont en *trans* tandis que les imino et isopropoxy sont respectivement en *cis*. Ces complexes ont été testés pour la polymérisation de *rac*-LA. Conditions réactionnelles : *rac*-LA/catalyseur 100/1 à 80°C dans le toluène pendant 2 h, ou 20°C pendant 24 h. Dans ces conditions, les complexes de titane sont inactifs tandis que ceux de zirconium sont relativement actifs (35-69% de conversion). La polymérisation présente d'étroits PDIs (1,08-1,23), et les complexes ont tendance à former un PLA hétérotactique (P_r ~0,7). La nature du ligand et sa chiralité n'influencent donc pas dans ce cas la stéréosélectivité du complexe.

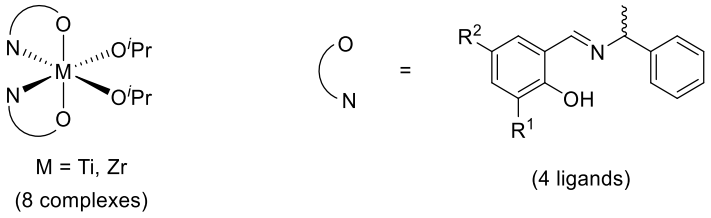


Figure II.60 : Complexes bis(salicylaldimino) titane et zirconium de Davidson

D'autres complexes salicylaldimino NO bidentates de métaux du groupe IV ont été développés par Chakraborty, des complexes mono(salicylaldimino) avec le hafnium et bis(salicylaldimino) avec le titane et le zirconium (Figure II.61).[149] Ces derniers adoptent une géométrie *trans-cis-cis,* avec les deux imino en *trans* tandis que les phénoxy et isopropoxy sont respectivement en *cis*. Ces complexes catalysent la polymérisation du *L*-LA et du *rac*-lactide. Conditions réactionnelles :

[147] Chmura, A. J.; Cousins, D. M.; Davidson, M. G.; Jones, M. D.; Lunn, M. D.; Mahon, M. F. *Dalton Trans.* **2008**, 1437.
[148] Johnson, A. L.; Davidson, M. G.; Lunn, M. D.; Mahon, M. F. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, *2006*, 3088–3098.
[149] Saha, T. K.; Mandal, M.; Chakraborty, D.; Ramkumar, V. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 949.

lactide/catalyseur 200/1 à 130°C sans solvant, ou initié avec 5 éq. d'alcool benzylique à 80°C. Dans tous les cas, il y a conversion totale du substrat en moins de 30 min, et le polymère obtenu possède un étroit PDI (1,11-1,22). De plus les complexes ont tendance à former un PLA hétérotactique (P_r ~0,7).

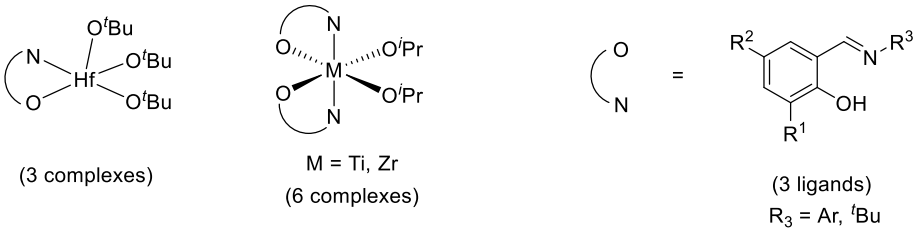


Figure II.61 : Complexes salicylaldimino du groupe IV de Chakraborty

Des complexes dinucléaires de titane et d'aluminium ont été développés par Jones à partir d'une bis(salicylaldimine) (Figure II.62).[150] Les dérivés de titane sont actifs pour la polymérisation du *rac*-LA. Conditions réactionnelles : *rac*-LA /catalyseur 300/1 à 130°C sans solvant pendant 1 h. Il y a conversion presque totale (91-96%) du substrat mais la polymérisation n'est pas très bien contrôlée, M_n(exp) plus faibles que celles attendues, et PDIs relativement larges (1,32-1,74). Ces résultats pourraient s'expliquer par le nombre important de sites d'initiation sur le complexe. Les dérivés d'aluminium sont également actifs pour la polymérisation du *rac*-lactide. Conditions réactionnelles : *rac*-LA /alcool benzylique/catalyseur 100/2-8/1 à 80°C dans le toluène pendant 24 h. Les complexes convertissent totalement (sauf dans un cas, 73%) le substrat avec d'étroits PDIs (1,08-1,27). Il a été observé une corrélation entre le nombre d'équivalent d'alcool benzylique, l'initiateur, et la masse moléculaire des chaînes polymériques ; plus la quantité d'initiateur est élevée et plus la masse moléculaire est faible. Les complexes ont tendance à former préférentiellement un PLA isotactique (P_r = 0,33-0,43).

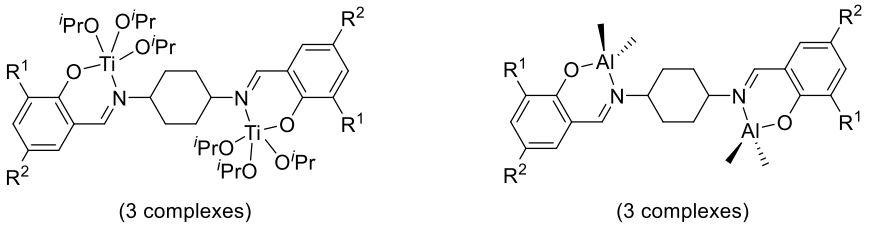


Figure II.62 : Complexes dinucléaires de titane et d'aluminium de Jones

Salicylaldimines ONL tridentates

Des complexes dimériques de zinc avec des ligands salicylaldimino tridentates ONN ont été rapportés par Chu-Chieh Lin (Figure II.63).[151] Ces complexes catalysent la polymérisation du *L*-LA en PLLA. Conditions réactionnelles : *L*-LA/catalyseur 150/1 à

[150] Hancock, S. L.; Mahon, M. F.; Jones, M. D. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 1996.
[151] Chen, H.-Y.; Tang, H.-Y.; Lin, C.-C. *Macromolecules* **2006**, *39*, 3745–3752.

25°C dans le toluène. Le temps nécessaire pour l'obtention d'une bonne conversion du substrat (>90%) varie de 30 à 240 min. La polymérisation est bien contrôlée avec des M_n(exp) (9-12 kg.mol^{-1}) proches de celles attendues et d'étroits PDIs (1,04-1,09). Les substituants n'influencent pas le contrôle de la polymérisation mais ils ont un impact sur la vitesse de réaction. Ces complexes catalysent également la polymérisation de *rac*-LA. Conditions réactionnelles : *rac*-LA/catalyseur 200/1 à 20°C dans le DCM. La conversion est presque totale (95-98%) en 4 à 6 h avec une tendance à former préférentiellement un PLA hétérotactique plus ou moins marquée en fonction du ligand utilisé (P_r = 0,59-0,74). La diminution de la température influence fortement la stéréosélectivité, Pr de 0,74 à 0,91 pour un des complexes en travaillant à -55°C, mais l'activité est fortement impactée (50% après une semaine).

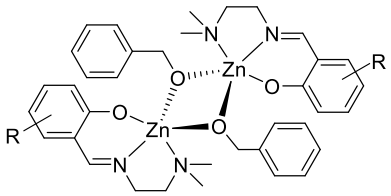


Figure II.63 : Dimères de zinc salicylaldimino ONN de Chu-Chieh Lin

D'autres ligands salicylaldimino ONN ont également été développés et utilisés pour former des complexes de zinc et de calcium (Figure II.64).[152] Les dérivés de zinc sont actifs pour la polymérisation du *rac*-LA. Conditions réactionnelles : *rac*-LA/catalyseur 100/1 à 70°C dans le toluène pendant 30 min. Ils catalysent la réaction de manière assez contrôlée, les M_n(exp) sont proches des valeurs théoriques avec également des PDIs assez étroits (1,25-1,61). L'activité est seulement moyenne à bonne (48 à 86%). Les dérivés de calcium catalysent également la polymérisation mais nécessitent un temps de réaction plus long, 240 min, et ont une activité que moyenne (47-58 %). Les complexes forment des PLA atactiques.

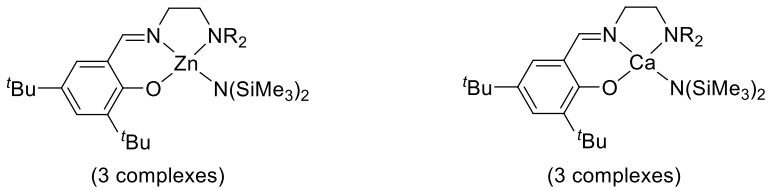


Figure II.64 : Complexes salicylaldimino ONN de zinc et de calcium

Des complexes salicylaldimino ONO tridentates de titane ont été développés (Figure II.65).[153] Ils catalysent la polymérisation du *L*-LA en PLLA. Conditions réactionnelles : *L*-LA/catalyseur 50-250/1 à 100°C dans le toluène pendant 10 h. Ils sont actifs voir

[152] Gallaway, J. B. L.; McRae, J. R. K.; Decken, A.; Shaver, M. P. *Can. J. Chem.* **2012**, *90*, 419–426.
[153] Lee, J.; Kim, Y.; Do, Y. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 7701–7703.

très actifs dans ces conditions (61-100%) avec des PDIs relativement étroits (1,17-1,26).

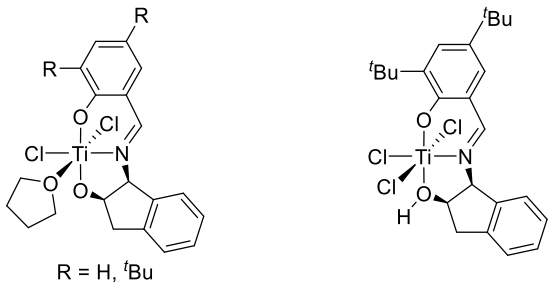


Figure II.65 : Complexes salicylaldimino ONO de titane

Un autre dérivé de titane avec deux ligands salicylaldimino ONO tridentates a également été développé (Figure II.66).[154] Ce complexe est actif pour la polymérisation de *rac*-LA. Conditions réactionnelles : *rac*-LA/alcool benzylique/catalyseur 200-2800/2/1 sans solvant à 140°C. La réaction nécessite plusieurs heures pour atteindre une conversion appréciable (4-26 h, 47-94%), et elle donne d'étroits PDIs (1,14-1,26).

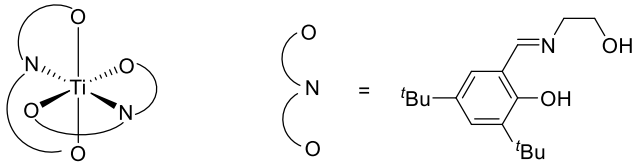


Figure II.66 : Complexes bis(salicylaldimino ONO) de titane

Salicylaldimines ONNO tétradentates – salens

Les salicylaldimines ONNO tétradentates, et notamment les salens et leurs dérivés ont été utilisés comme ligands de nombreux systèmes catalytiques.[155,156,157] Parmi les applications possibles, ils ont été largement étudiés comme ligand de systèmes catalytiques pour la synthèse de PLA.

Des complexes d'aluminium dérivés de salen ont été utilisés par Spassky dès le début des années 1990 pour la ROP de lactide en PLA, et ils ont montré un certain potentiel.[158] Par la suite de nouveaux systèmes ont été étudiés comme le complexe d'aluminium chiral représenté ci-dessous, synthétisé à partir d'un dérivé de salen avec une diamine pontante de type (R)-binaphthyl-2,2'-diamine (Figure II.67).[159] Ce

[154] Hu, C.; Wang, Y.; Xiang, H.; Fu, Y.; Fu, C.; Sun, J.; Xiang, Y.; Ruan, C.; Li, X. *Polym. Int.* **2012**, *61*, 1564–1574.
[155] Canali, L.; Sherrington, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 85–93.
[156] Cozzi, P. G. *Chem. Soc. Rev*. **2004**, *33*, 410–421.
[157] Baleizão, C.; Garcia, H. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3987–4043.
[158] Le Borgne, A.; Vincens, V.; Jouglard, M.; Spassky, N. *Makromol. Chem. Macromol. Symp.* **1993**, *73*, 37–46.
[159] Spassky, N.; Wisniewski, M.; Pluta, C.; Le Borgne, A. *Macromol. Chem. Phys.* **1996**, *197*, 2627–2637.

complexe a été évalué pour la polymérisation de *rac*-LA. Conditions réactionnelles : *rac*-LA/catalyseur 75/1 dans le toluène à 70°C. Le complexe est actif mais nécessite des temps de réaction prolongés pour atteindre une bonne conversion du substrat (113 h pour 90%). La polymérisation est plutôt bien contrôlée avec une M_n(exp) (12,7 kg.mol^{-1}) qui se rapproche de la valeur théorique et un étroit PDI (1,05-1,27, augmente avec le temps de réaction). De plus les polymères obtenus à différents temps de réaction/conversion sont optiquement actifs. Plus la conversion est élevée, et plus la pureté optique est faible. C'est-à-dire que l'un des énantiomères du lactide est préférentiellement catalysé par rapport à l'autre énantiomère (résolution cinétique). En effet, le complexe polymérise préférentiellement le *D*-LA (ratio 20:1). Une fois cet isomère entièrement consommé (conv. > 60%), la catalyse du *L*-LA est alors beaucoup plus lente. Cette polymérisation permet de former des copolymères stéréoblocs (*vide supra*).

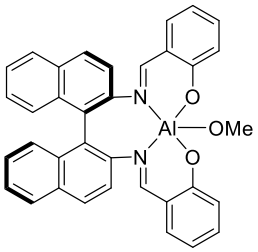


Figure II.67 : Complexe d'aluminium dérivé d'un salen chiral de Spassky

Coates, en utilisant l'analogue isopropoxy du complexe de Spassky, a pu synthétiser à partir de *méso*-LA, un PLA syndiotactique (Schéma II.57).[160],[161] Conditions réactionnelles : *méso*-LA/catalyseur 100/1 dans le toluène à 70°C. La conversion est de 94% en 40h. La polymérisation est contrôlée avec une M_n(exp) (13,5 kg.mol^{-1}) proche de celle attendue, et un étroit PDI (1,05). La tendance du complexe à former préférentiellement un PLA syndiotactique est très élevée (P_r = 0,96).

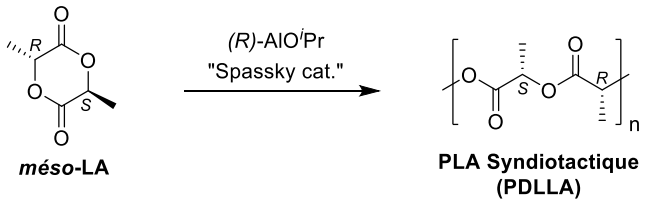


Schéma II.57 : Synthèse de PLA syndiotactique à partir de méso-LA par Coates

En utilisant le racémique de ce même complexe, Coates a également montré qu'il était possible de former, à partir de *rac*-LA, un copolymère stéréobloc (Schéma II.58). Conditions réactionnelles : *rac*-LA/catalyseur 100/1 dans le toluène à 70°C pendant 40 h. La polymérisation est contrôlée avec un PDI étroit (1,09).

[160] Ovitt, T. M.; Coates, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4072–4073.
[161] Ovitt, T. M.; Coates, G. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1316–1326.

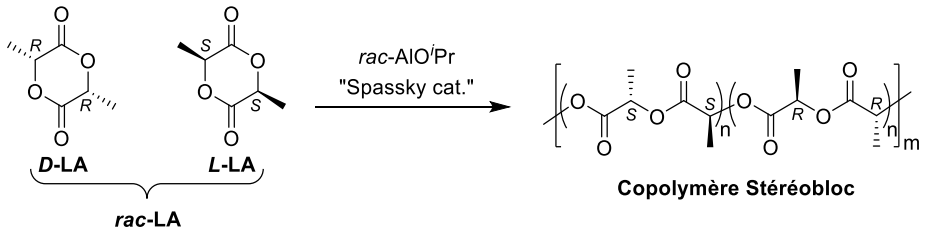


Schéma II.58 : Synthèse d'un copolymère stéréobloc à partir de rac-LA par Coates

Feijen a étudié la polymérisation de *rac*-LA à partir d'un complexe d'aluminium dérivé d'un salen chiral possédant un pont de type (R,R)-cyclohexyldiamine (ligand de Jacobsen) (Figure II.68).[162] Conditions réactionnelles : *rac*-LA/catalyseur 62/1 dans le toluène à 70°C. Il a montré que comme dans le cas de Spassky, le complexe catalyse préférentiellement un des énantiomères, ici le *L*-LA (ratio 14:1, P_m = 0,93). La polymérisation est contrôlée avec un PDI étroit (1,04-1,08), et conduit après plusieurs jours à la formation de copolymères stéréoblocs. De plus, le complexe permet également la polymérisation du *rac*-LA dans des conditions sans solvant à haute température (130°C), et conserve dans ce cas une bonne stéréosélectivité (P_m = 0.88).

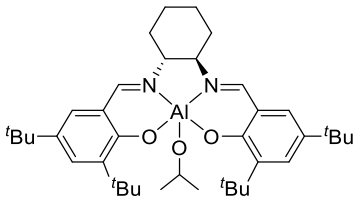


Figure II.68 : Complexe d'aluminium dérivé d'un salen chiral de Feijen

À partir de complexes d'aluminium achiraux, Nomura a montré qu'il était aussi possible de synthétiser des copolymères stéréoblocs.[163] Il utilise pour cela des ligands salen possédant un pont propylènediamine (Figure II.69). Conditions réactionnelles : *rac*-LA/catalyseur 100/1 dans le toluène à 70°C. Dans ce cas la stéréosélectivité n'est pas induite par la chiralité du complexe mais supposée par un mécanisme dit de « contrôle de bout de chaîne ». C'est-à-dire que c'est le dernier monomère inséré sur la chaîne polymérique qui induit la nature du prochain monomère consommé. Il montre également dans cette étude l'influence des substituants du phénoxy sur ce mécanisme. Des groupements phényles en position *ortho* permettent une vitesse de polymérisation plus importante mais une moins bonne stéréosélectivité (94% en 1,3 h ; P_m = 0,81 ; T_f = 170°C) que des *tert*-butyles en positions *ortho* et *para* (95% en 5 h ; P_m = 0,91 ; T_f = 192°C).

[162] Zhong, Z.; Dijkstra, P. J.; Feijen, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4510–4513.
[163] Nomura, N.; Ishii, R.; Akakura, M.; Aoi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5938–5939.

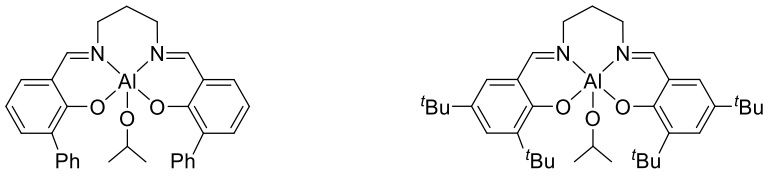
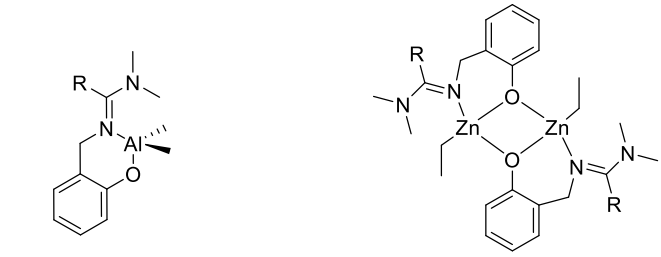


Figure II.69 : Complexes d'aluminium dérivé de salen achiraux de Nomura

Des complexes salens d'autres métaux, comme le titane[164,165] ou certains lanthanides[166] ont également été étudiés pour la polymérisation du *rac*-lactide.

II.B.5.d Tests catalytiques des complexes salicylamidines

Des tests de catalyse ont pu être effectués par l'équipe du Dr. Samuel Dagorne à l'Université de Strasbourg. L'activité de six complexes de zinc et d'aluminium de 2nde génération a pu être évaluée pour la ROP de *rac*-LA en PLA (Figure II.70).



R = Ph : **II-17** Al(benz)
R = H : **II-19** Al(form)
R = Me : **II-20** Al(acet)

R = Ph : **II-18** $Zn_2(benz)_2$
R = H : **II-21** $Zn_2(form)_2$
R = Me : **II-22** $Zn_2(acet)_2$

Figure II.70 : Complexes salicylamidino de 2nde génération testés en ROP de rac-LA

Tests catalytiques en ROP de rac-LA

L'activité catalytique a été évaluée en utilisant des conditions standards de la littérature. Conditions réactionnelles : *rac*-LA/isopropanol/catalyseur 100/1/1. Plusieurs conditions de solvant, de temps de réaction, et de température ont été testées. Premièrement, l'activité des complexes a été évaluée dans le DCM, en 2 h à température ambiante (25°C). Les résultats sont présentés dans le tableau ci-dessous (Tableau II.1).

[164] Gregson, C. K. A.; Blackmore, I. J.; Gibson, V. C.; Long, N. J.; Marshall, E. L.; White, A. J. P. *Dalton Trans*. **2006**, 3134–3140.
[165] Kim, S. H.; Lee, J.; Kim, D. J.; Moon, J. H.; Yoon, S.; Oh, H. J.; Do, Y.; Ko, Y. S.; Yim, J.-H.; Kim, Y. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3409–3417.
[166] Gu, W.; Xu, P.; Wang, Y.; Yao, Y.; Yuan, D.; Shen, Q. *Organometallics* **2015**, *34*, 2907–2916.

Tableau II.1 : ROP de rac-LA dans le DCM en 2 h à 25°C

Catalyseur	Conv.[a] (%)	M_n théo. (g.mol^{-1})	M_n GPC (g.mol^{-1})	PDI[b]
II-17 Al(benz)	–	–	–	–
II-19 Al(form)	–	–	–	–
II-20 Al(acet)	–	–	–	–
II-18 $Zn_2(benz)_2$	99	14269	14293	1,53
II-21 $Zn_2(form)_2$	96	13836	15275	1,83
II-22 $Zn_2(acet)_2$	98	14125	12926	1,65

Conditions : DCM, 25°C, 2 h, [*rac*-LA]$_0$ = 1 M, [*rac*-LA]$_0$/[^{i}PrOH]$_0$/[cat.]$_0$ = 100:1:1. [a] déterminée par analyse RMN ^{1}H [b] déterminé par analyse GPC.

Dans ces conditions, les complexes d'aluminium sont inactifs, ces résultats sont analogues à ceux observés dans la littérature.

Les trois complexes de zinc polymérisent quantitativement (96-99%) le *rac*-LA en PLA. La polymérisation donne des PLA avec des M_n (12,9-15,3 kg.mol^{-1}) proches des valeurs théoriques, et des PDIs modérés (1,53-1,83). Il n'y a pas de stéréosélectivité, les PLA obtenus sont atactiques (Pr ~ 0,5).

L'activité des complexes d'aluminium a également été évaluée, en 24 h à 70°C dans le toluène (Tableau II.2). Il s'agit de conditions standards de la littérature pour lesquelles les complexes d'aluminium sont généralement actifs.

Tableau II.2 : ROP de rac-LA dans le toluène en 24 h à 70°C

Catalyseur	Conv.[a] (%)	M_n théo. (g.mol^{-1})	M_n GPC (g.mol^{-1})	PDI[b]
II-17 Al(benz)	94	13548	4681	1,29
II-19 Al(form)	89	12828	3496	2,17
II-20 Al(acet)	98	14125	6922	1,40

Conditions : Toluène, 70°C, 24 h, [*rac*-LA]$_0$/[^{i}PrOH]$_0$/[cat.]$_0$ = 100:1:1. [a] déterminée par analyse RMN ^{1}H [b] déterminé par analyse GPC.

Dans ces conditions, les trois complexes d'aluminium catalysent presque quantitativement (89-98%) la polymérisation de *rac*-LA en PLA. Les PLA obtenus ont de faibles M_n (3,5-6,9 kg.mol^{-1}) par rapport aux valeurs théoriques attendues. Le PDI est cependant assez étroit pour les complexes Al(benz) **II-17** et Al(acet) **II-20** (respectivement 1,29 et 1,40), ce qui indique une réaction relativement contrôlée malgré une longueur de chaînes du polymère non-contrôlée. Pour Al(form) **II-19**, le PDI est large (2,17) et indique une polymérisation peu contrôlée. Dans tous les cas, il n'y a pas de stéréosélectivité, les PLA obtenus sont atactiques (Pr ~ 0,5).

Les différences entre M_n(exp) et M_n(théo), ainsi qu'un PDI large, peuvent s'expliquer par des réactions secondaires de transestérifications pendant la polymérisation.

Pour évaluer ce phénomène, une analyse MALDI-TOF[167] a été effectuée sur le PLA obtenu par polymérisation avec Al(form) **II-19** (Figure II.71). On observe sur ce spectre un écart entre les chaînes de polymère de 72 g.mol^{-1} (1/2 LA), or la valeur théorique attendue entre chaque chaîne de polymère est celle du monomère (144 g.mol^{-1}). Cette observation est donc en accord avec des réactions de transestérifications.

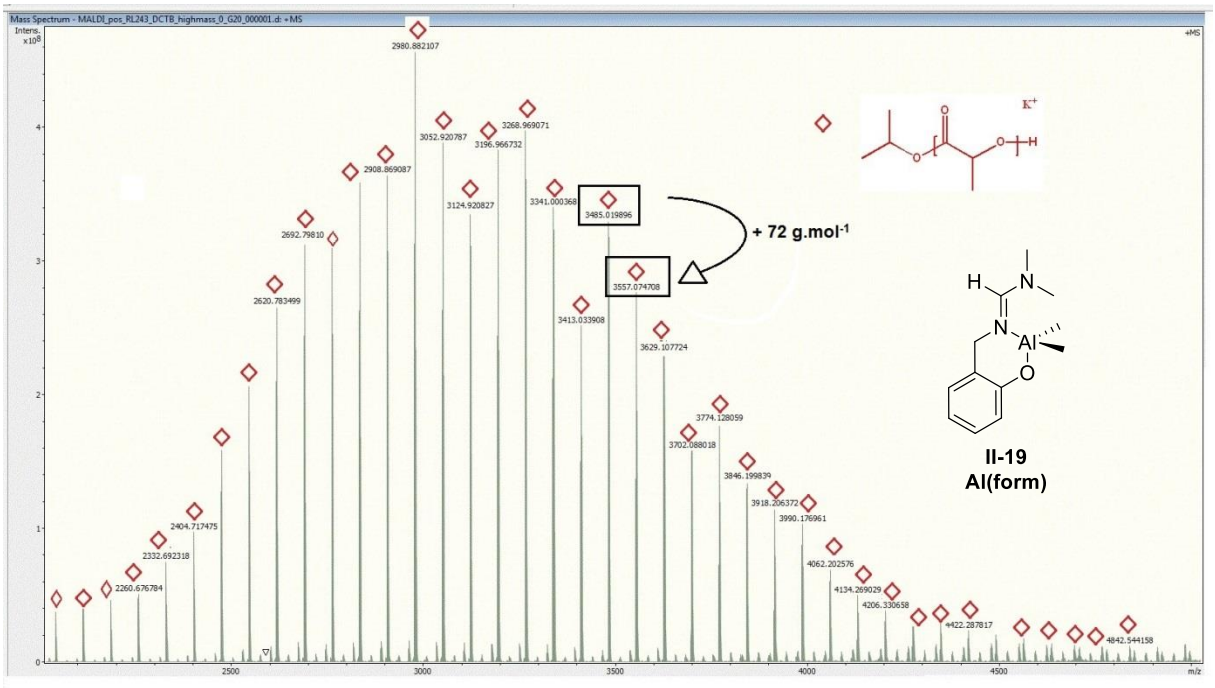


Figure II.71 : spectre MALDI-TOF du PLA obtenu par ROP de rac-LA en utilisant Al(form) (Conditions : Toluène, 70°C, [rac-LA]$_0$ = 1 M, [rac-LA]$_0$/[^{i}PrOH]$_0$/[cat.]$_0$ = 100:1:1)

Étude cinétique

Une étude cinétique de la conversion du *rac*-LA en PLA avec le complexe $Zn_2(benz)_2$ **II-18** dans les conditions DCM, à 25°C a été réalisée. On observe une corrélation linéaire entre la M_n du PLA formé et la conversion de *rac*-LA (Figure II.72). Cela démontre une croissance linéaire des chaînes polymériques lors de la polymérisation. De plus, une cinétique d'ordre 1 par rapport à la concentration de *rac*-LA est mise en évidence (Figure II.73), ce qui est en accord avec un mécanisme de ROP contrôlé.

[167] Le MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization) est une spectrométrie de masse avec ionisation laser assistée par une matrice particulièrement adaptée aux analyses de polymères car elle limite la fragmentation des ions formés.

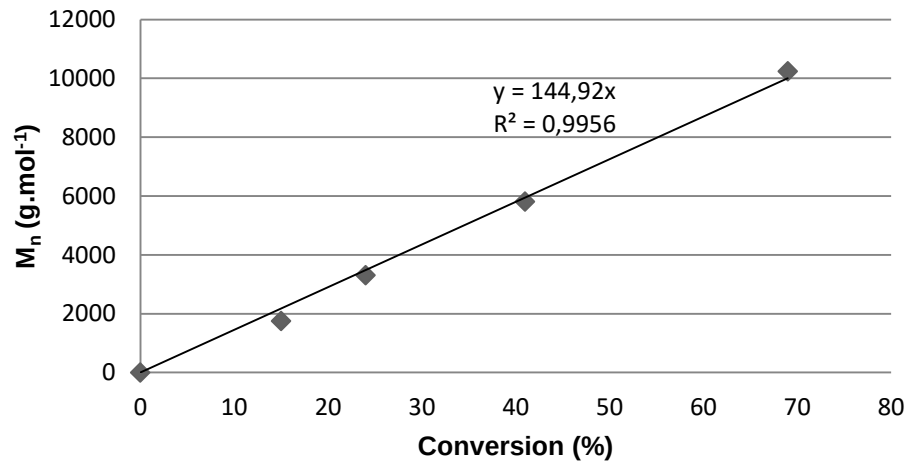


Figure II.72 : Graphique de M_n en fonction de la conversion de rac-LA par $Zn_2(benz)_2$ II-18 (Conditions : DCM, 25°C, [rac-LA]$_0$ = 1 M, [rac-LA]$_0$/[^{i}PrOH]$_0$/[cat.]$_0$ = 100:1:1)

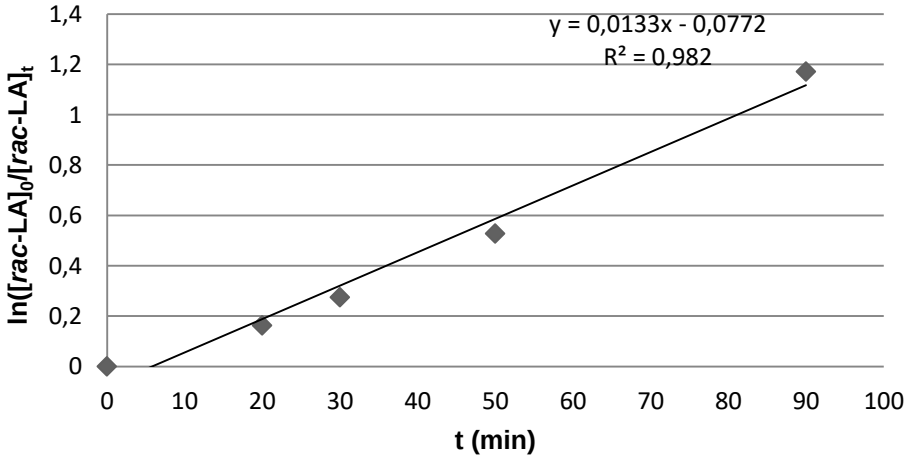


Figure II.73 : Graphique ln([rac-LA]$_0$/[rac-LA]$_t$) en fonction du temps avec $Zn_2(benz)_2$ II-18 (Conditions : DCM, 25°C, [rac-LA]$_0$ = 1 M, [rac-LA]$_0$/[^{i}PrOH]$_0$/[cat.]$_0$ = 100:1:1)

Une étude cinétique a également été réalisée avec le complexe Al(acet) **II-20** dans les conditions toluène, à 70°C. On observe également une corrélation linéaire entre la M_n du PLA formé et la conversion de *rac*-LA (Figure II.74). Et la cinétique est d'ordre 1 par rapport à la concentration de *rac*-LA (Figure II.75), ce qui est en accord avec un mécanisme de ROP contrôlé.

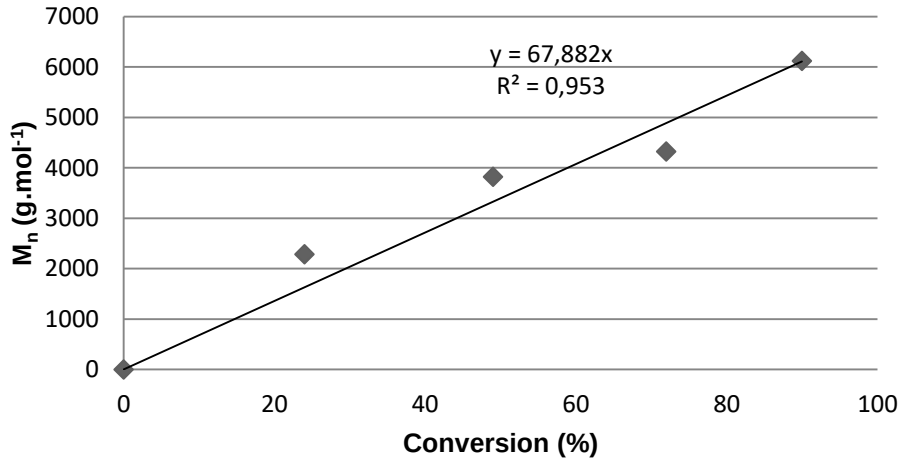


Figure II.74 : Graphique de M_n en fonction de la conversion de rac-LA par Al(acet) II-20 (Conditions : Toluène, 70°C, $[rac\text{-}LA]_0 = 1$ M, $[rac\text{-}LA]_0/[^iPrOH]_0/[cat.]_0 = 100:1:1$)

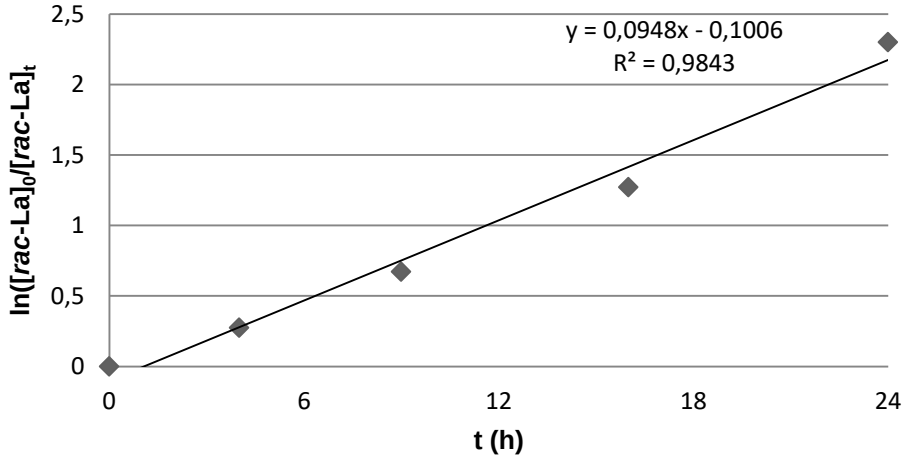


Figure II.75 : Graphique $ln([rac\text{-}LA]_0/[rac\text{-}LA]_t)$ en fonction du temps avec Al(acet) II-20 (Conditions : Toluène, 70°C, 2 h, $[rac\text{-}LA]_0 = 1$ M, $[rac\text{-}LA]_0/[^iPrOH]_0/[cat.]_0 = 100:1:1$)

II.B.5.e Conclusion tests catalytiques

Dans les conditions standards (DCM, 25°C, 2 h), les trois complexes de zinc testés sont actifs pour la ROP de *rac*-LA en PLA, et la polymérisation est effectuée de manière contrôlée. Les complexes ne présentent cependant pas de stéréosélectivité. De plus, les résultats des trois complexes sont similaires, il ne semble donc pas y avoir une influence du groupement porté par le carbone de l'amidine sur l'activité.

Dans les conditions standards (Toluène, 70°C, 24 h), les trois complexes d'aluminium sont également actifs pour la ROP de *rac*-LA en PLA mais ne présentent pas de stéréosélectivité. Les deux complexes Al(benz) **II-17** et Al(acet) **II-20** contrôlent la polymérisation (PDIs étroits) mais pas la longueur de chaînes du PLA (M_n faibles). Le complexe Al(form) **II-19** présente un faible contrôle de la polymérisation.

II.B.6 Vers une 3ème génération de salicylamidines

Pour diversifier la famille de ligands et obtenir des motifs de coordination différents des salicylamidines bidentates précédentes, nous avons entamé la synthèse d'autres dérivés. Le but serait de développer des ligands tridentates ONY (Figure II.76). Ces composés reprennent le squelette des salicylamidines de 2nde génération avec le groupement phénoxy connecté à l'imino. Cependant, un troisième groupement coordinant serait également connecté à l'amino.

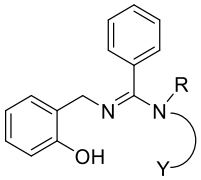


Figure II.76 : Salicylamidine ONY tridentate

La voie de synthèse envisagée pour ces ligands consiste à partir cette fois-ci d'un amide *N*-monosubstitué qui est activé sous la forme du chlorure d'imidoyle (Schéma II.59). Celui-ci peut réagir avec une amine secondaire, ou un analogue, pour donner une amidine trisubstituée.

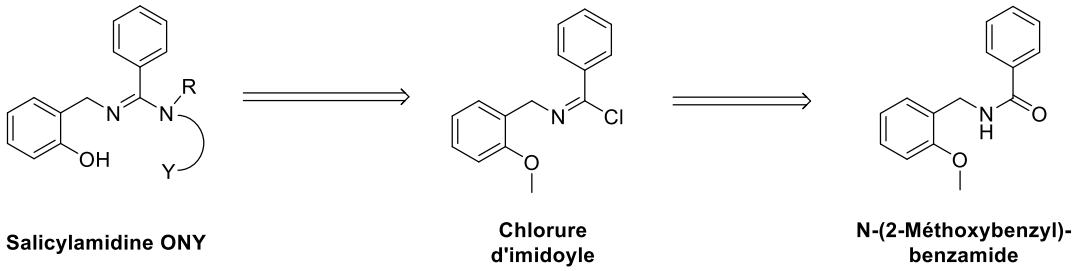


Schéma II.59 : Voie de rétrosynthèse pour les salicylamidines ONY

II.B.6.a Synthèse des ligands ONY

Synthèse du N-(2-méthoxybenzyl)-benzamide

Le benzamide **II-23** est obtenu par la même méthode que précédemment avec un rendement de 96%. En RMN ^{13}C, on peut observer le signal du carbone de l'amide à 167,2 ppm.

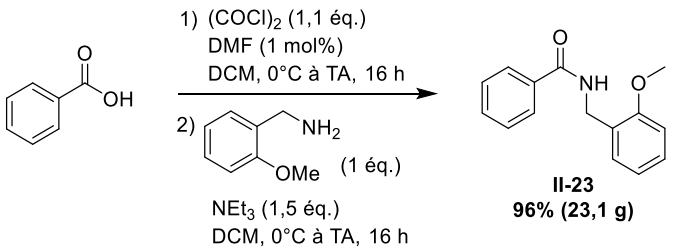
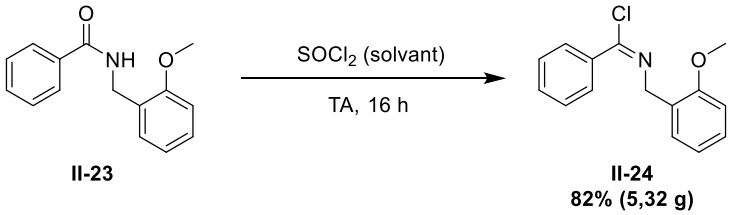


Schéma II.60 : Synthèse du N-(2-méthoxybenzyl)-benzamide II-23

Synthèse du chlorure de benzimidoyle

La méthode employée pour l'activation du l'amide **II-23** en chlorure d'imidoyle diffère de celle précédemment utilisée pour l'activation d'amide *N*,*N*-disubstitué en chlorure de chloroiminium. Elle consiste à faire réagir l'amide dans du chlorure de thionyle ($SOCl_2$) pur pendant une nuit à température ambiante (Schéma II.61). Les volatiles sont évaporés et le résidu est extrait au diéthyl éther ; l'amide résiduel est insoluble dans le diéthyl éther. Le diéthyl éther est évaporé pour donner le chlorure d'imidoyle **II-24** sous la forme d'un solide beige avec un rendement de 82% pour une échelle de 5 grammes. Le produit est caractérisé par RMN et analyse élémentaire. En RMN ^{13}C, on observe le signal caractéristique du carbone du chlorure d'imidoyle à 142,9 ppm ; il est significativement blindé par rapport à l'amide **II-23** (env. 25 ppm).



II-23 **II-24** **82% (5,32 g)**

Schéma II.61 : Synthèse du chlorure de de benzimidoyle II-24

Remarque 1 : Le composé **II-24** n'est pas stable dans le chloroforme.

Remarque 2 : Il est important de noter, comme évoqué en introduction, que le chauffage d'intermédiaires de type chlorure d'imidoyle peut conduire à la décomposition en nitrile et composé chloré correspondants (*cf. intro, Schéma II.13*).

Réaction du chlorure de benzimidoyle avec une amine 2^{aire}

Dans un premier temps la voie de synthèse a été testée avec une amine secondaire pour obtenir l'amidine trisubstituée correspondante.

Le protocole utilisé est analogue à la réaction d'une amine primaire avec un chlorure de chloroiminium (*vide supra*). La pyrrolidine réagit avec le chlorure d'imidoyle **II-24** en présence d'une base, la triéthylamine, pour donner l'amidine OMe correspondante (Schéma II.62). Après un traitement basique, le brut réactionnel est directement engagé dans l'étape de déprotection avec BBr_3 pour donner l'amidine correspondante sous la forme du bromure d'amidinium **II-25**. En RMN ^{13}C, on observe le signal du carbone de l'amidine à 162,2 ppm, blindé par rapport à l'amide **II-23** à 167,2 ppm, mais déblindé par rapport au chlorure d'imidoyle **II-24** (142,9 ppm, CD_2Cl_2).

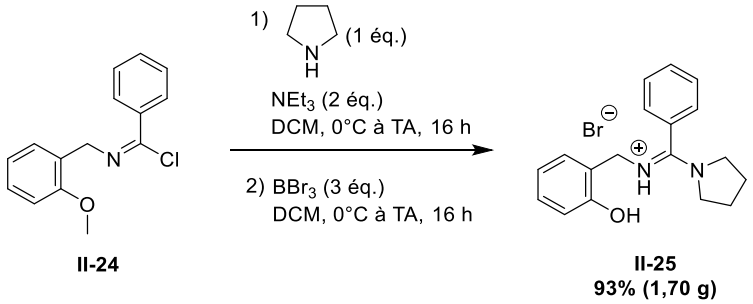


Schéma II.62 : Réaction du chlorure d'imidoyle II-24 avec une amine 2^{aire}

Réaction du chlorure d'imidoyle avec une hydroxylamine

Dans la littérature, les chlorures d'imidoyles ont déjà été utilisés par Bildstein avec des hydroxylamines pour la synthèse d'acides et d'esters iminohydroxamiques (Schéma II.63).[168]

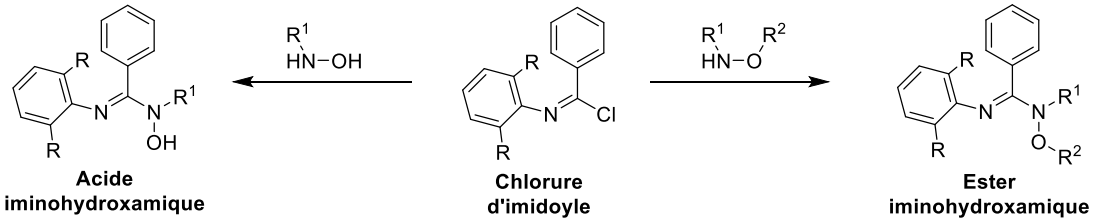


Schéma II.63 : Synthèse d'acides et d'esters iminohydroxamiques par Bildstein

Nous avons voulu appliqué cette méthode au chlorure d'imidoyle obtenu précédemment pour la synthèse d'analogues ONO.

Le chlorhydrate de la *N*-méthylhydroxylamine réagit avec le chlorure de benzimidoyle **II-24** en présence de triéthylamine pendant une nuit (Schéma II.64). Le brut réactionnel est traité en milieu basique, puis purifié par chromatographie sur colonne de silice. La colonne est d'abord éluée avec un système AcOEt/MeOH 9:1 pour éliminer certaines impuretés, puis avec de l'éthanol pur pour donner l'acide iminohydroxamique-méthoxyphényle **II-26** pur sous la forme d'un solide blanc. La réaction permet d'obtenir 800 mg de produit avec un rendement moyen de 58% qui peut s'expliquer par la perte de produit sur la colonne chromatographique.

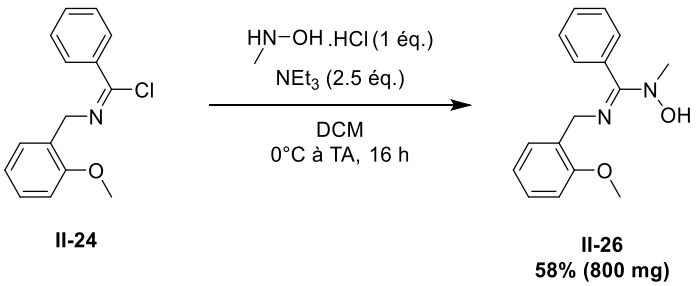


Schéma II.64 : Synthèse de l'acide iminohydroxamique-méthoxyphényle II-26

[168] Krajete, A.; Steiner, G.; Kopacka, H.; Ongania, K.-H.; Wurst, K.; Kristen, M. O.; Preishuber-Pflügl, P.; Bildstein, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, 1740–1752.

Le produit **II-26** a été caractérisé par RMN, analyse élémentaire et spectrométrie de masse. En RMN ^{1}H (Figure II.77), on retrouve les signaux attendus du produit, le NMe (c) à 3,31 ppm, le OMe (b) à 3,78 ppm, le CH_2 benzylique (a) à 4,09 ppm, ainsi que les 9 protons aromatiques 6,7-7,6 ppm ; on n'observe cependant pas le proton labile de l'acide iminohydroxamique. En RMN ^{13}C, on observe le signal du carbone de l'acide iminohydroxamique à 157,3 ppm, déblindé par rapport au chlorure d'imidoyle **II-24** (142,9 ppm, CD_2Cl_2) et blindé par rapport à l'amide **II-23** à 167,2 ppm.

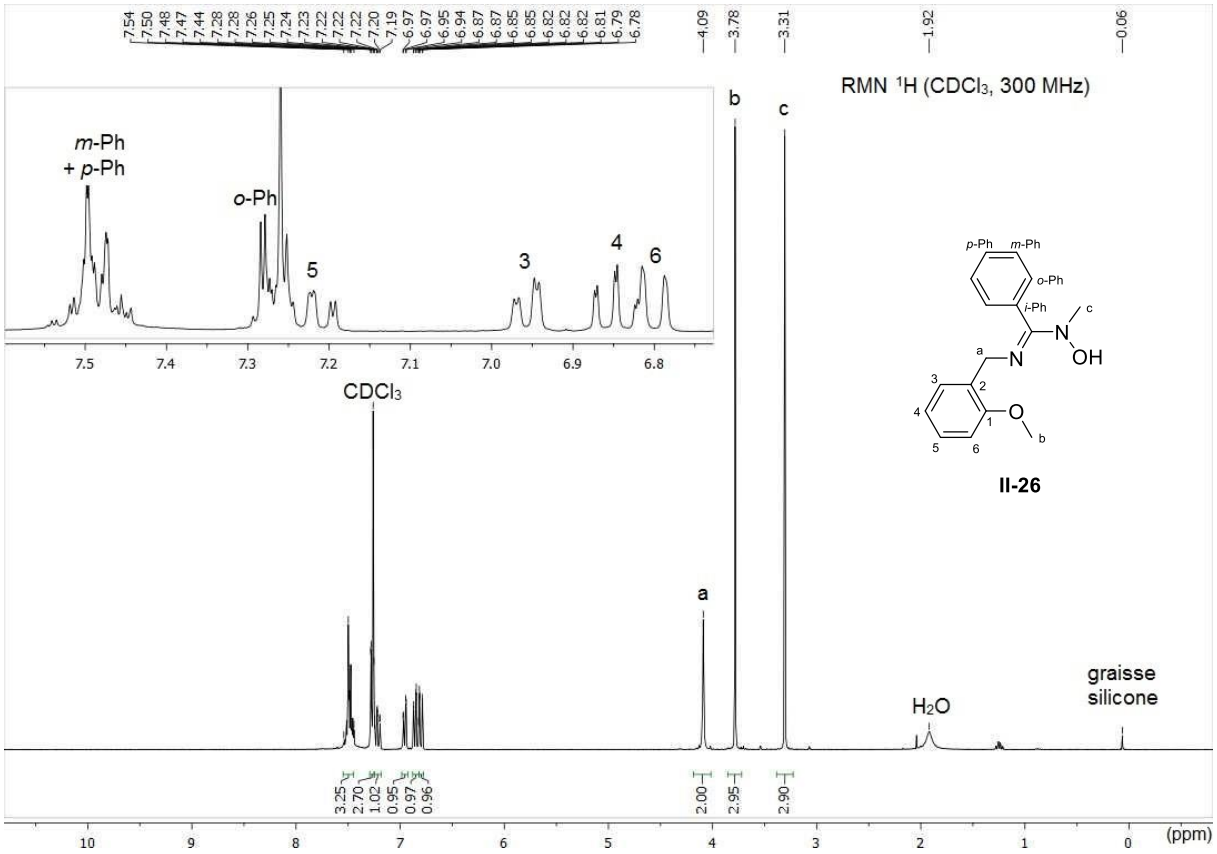


Figure II.77 : RMN ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, 300 K) de l'acide iminohydroxamique II-26

Dans une seconde étape, le méthoxy de l'acide iminohydroxamique **II-26** peut être déprotégé par l'action de BBr_3 (Schéma II.65). La réaction permet d'obtenir l'acide iminohydroxamique-phénoxy **II-27** correspondant. Le produit est isolé sous la forme du bromure « d'amidinium », et caractérisé par RMN, spectrométrie de masse, et analyse élémentaire. En RMN ^{1}H, on peut observer les signaux déblindés des trois protons labiles, les deux OH et le NH. En RMN ^{13}C, on observe le signal du carbone de l'acide iminohydroxamique à 161,6 ppm.

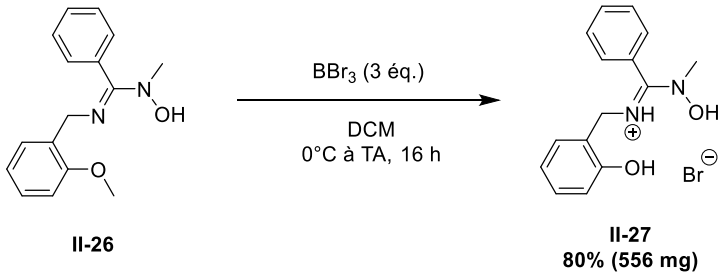


Schéma II.65 : Synthèse de l'acide iminohydroxamique-phénoxy amidinium II-27

II.B.6.b Coordination de la 3ème génération de salicylamidines

Au moment de l'écriture de ces travaux de thèse, seulement quelques tests préliminaires de coordination ont pu être effectués à partir de l'acide iminohydroxamique-méthoxyphényle **II-26**. Par analogie avec les deux précédentes générations de salicylamidines, les premiers tests de coordination ont été effectués par protonolyse des précurseurs $AlMe_3$ et $ZnEt_2$.

Avec $AlMe_3$

Avec l'aluminium, l'acide iminohydroxamique-méthoxyphényle **II-26** est solubilisé dans le DCM et ajouté en boîte à gant sur $AlMe_3$ (Schéma II.66). Les volatiles sont évaporés et le solide beige résiduel caractérisé.

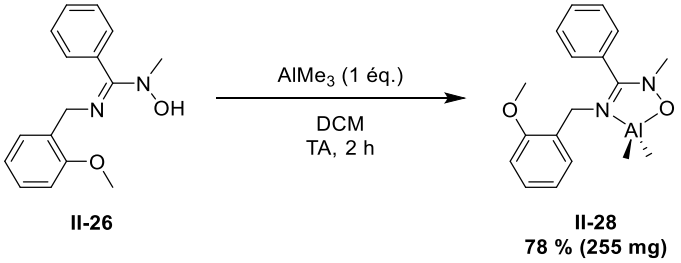


Schéma II.66 : Synthèse du complexe (iminohydroxamino)$AlMe_2$ II-28

En RMN ^{1}H (Figure II.78), on observe le signal caractéristique $AlMe_2$ (d) à -1,03 ppm qui intègre pour six protons, ainsi qu'un blindage significatif du NMe (c) de 3,31 à 3,10 ppm, tandis que le signal OMe (b) est presque inchangé à 3,77 au lieu de 3,78 ppm, ce qui indiquerait la non-coordination de ce dernier à l'aluminium. En RMN ^{13}C, on retrouve le signal du carbone de l'acide iminohydroxamique à 161,5 ppm, et les méthyles $AlMe_2$ à -9,2 ppm.

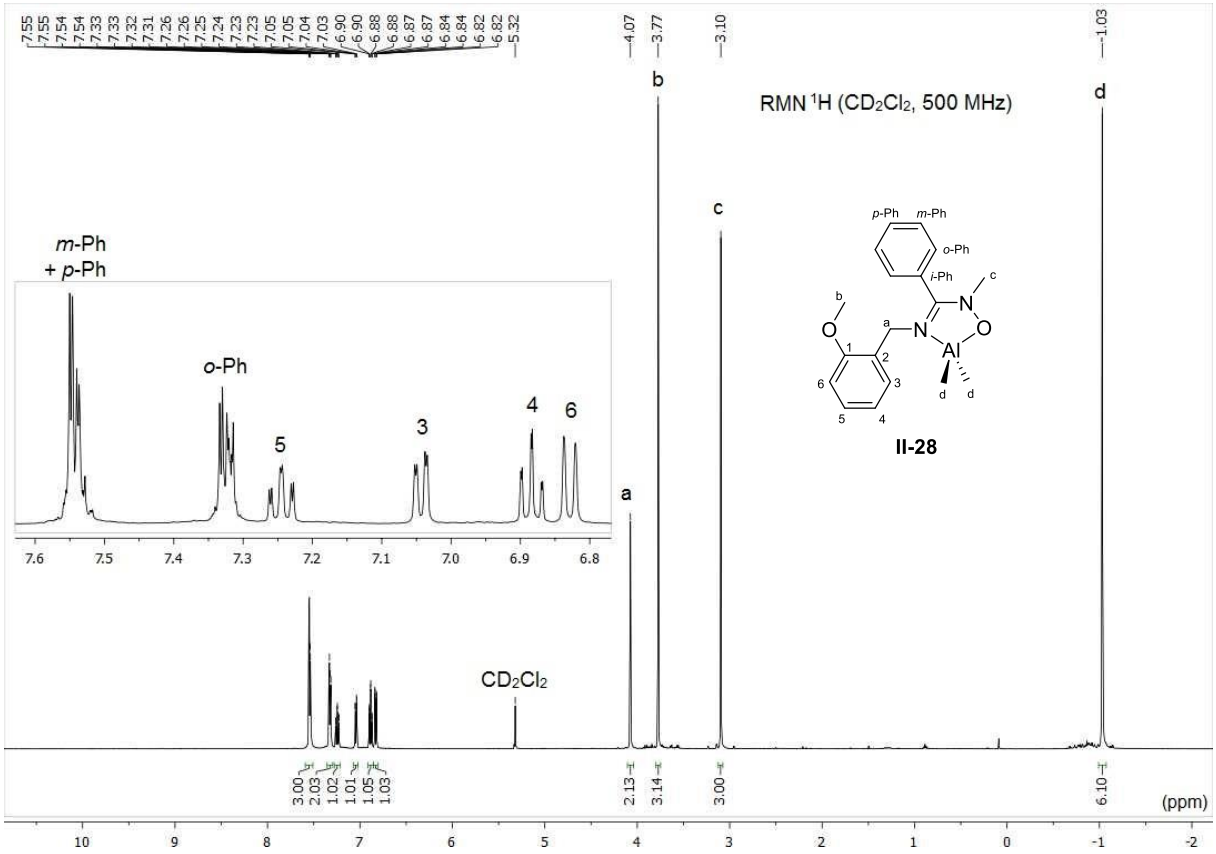


Figure II.78 : RMN ^{1}H ($CD2Cl_2$, 500 MHz, 300 K) de (iminohydroxamino)$AlMe_2$ II-28

Un test de recristallisation d'un échantillon RMN par diffusion de vapeur avec un système bon/mauvais solvant DCM/pentane a permis d'obtenir des cristaux d'une qualité suffisante pour de la diffraction aux rayons X. Ces analyses ont permis de déterminer la structure cristallographique du composé **II-28** (Figure II.79).

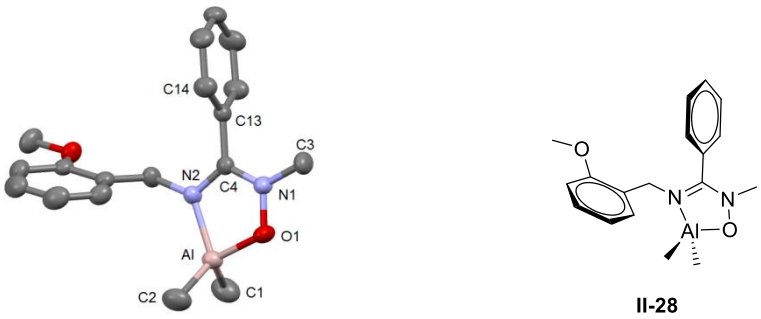


Figure II.79 : Structure cristallographique du complexe d'aluminium II-28

Distances (Å) :

Al–O1 : 1,8183(12) ; Al–N2 : 1,9238(13) ; Al–C2 : 1,953(18) ; Al–C1 :1,959(2) ; N1–C4 : 1,3151(19) ; N2–C4 : 1,3249(19) ; N1–O1 : 1,3805(16) ; N1–C3 : 1,444(2).

Angles (deg) :

O1–Al–N2 : 84,59(5) ; C1–Al–C2 : 113,87(9) ; N1–C4–N2 : 116,13(13) ; C3–N1–C4 : 129,34(14) ; C3–N1–O1 : 113,85(12) ; C4–N1–O1 : 116,70(12) ; somme des trois angles de l'amino : 359.9°

Angles dièdres (deg) :

C14–C13–C4–N2 : 95,7 ; C3–N1–O1 / N1–C4–N2 : 3,1.

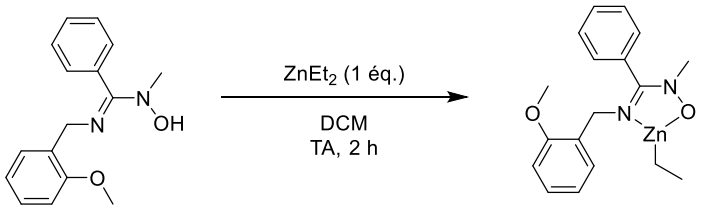
Remarque

– Atomes d'hydrogène omis pour clarté

L'aluminium possède une géométrie pseudo-tétraédrique. Le ligand est bidentate, et coordiné par l'acide iminohydroxamique, ce qui confirme l'observation RMN avec le groupement méthoxy non-coordiné au métal. Le ligand forme avec l'aluminium un métallacycle plan à cinq chaînons. Le phényle est orthogonal au plan de l'amidine (angle dièdre C14–C13–C4–N2 : 95,7°).

Avec $ZnEt_2$

La même réaction a été réalisée avec $ZnEt_2$. L'acide iminohydroxamique-méthoxyphényle **II-26** est dissout dans le DCM est ajouté en boîte à gant à $ZnEt_2$ (Schéma II.67). Un solide blanc apparaît, il est filtré, lavé au pentane et analysé ; il est partiellement soluble dans le THF.



II-26 **II-29**
66% (120 mg)

Schéma II.67 : Synthèse du complexe (iminohydroxamino)ZnEt II-29

En RMN ^{1}H (Figure II.80), on observe les signaux caractéristiques de ZnEt, un quadruplet (e) à 0.01 ppm et un triplet (d) à 1.05 ppm. On observe également un blindage significatif du NMe (c) de 3,19 (THF-d_8) à 2,92 ppm, tandis que le signal OMe (b) a le même déplacement chimique que le réactif à 3.69 ppm (THF-d_8). Cela indiquerait que comme dans le cas de l'aluminium, le groupement méthoxy n'est pas coordiné au zinc. La faible solubilité du composé n'a pas permis d'obtenir une RMN ^{13}C bien définie. Des tentatives de recristallisation n'ont pas permis d'obtenir des cristaux qui permettraient de confirmer la structure du complexe.

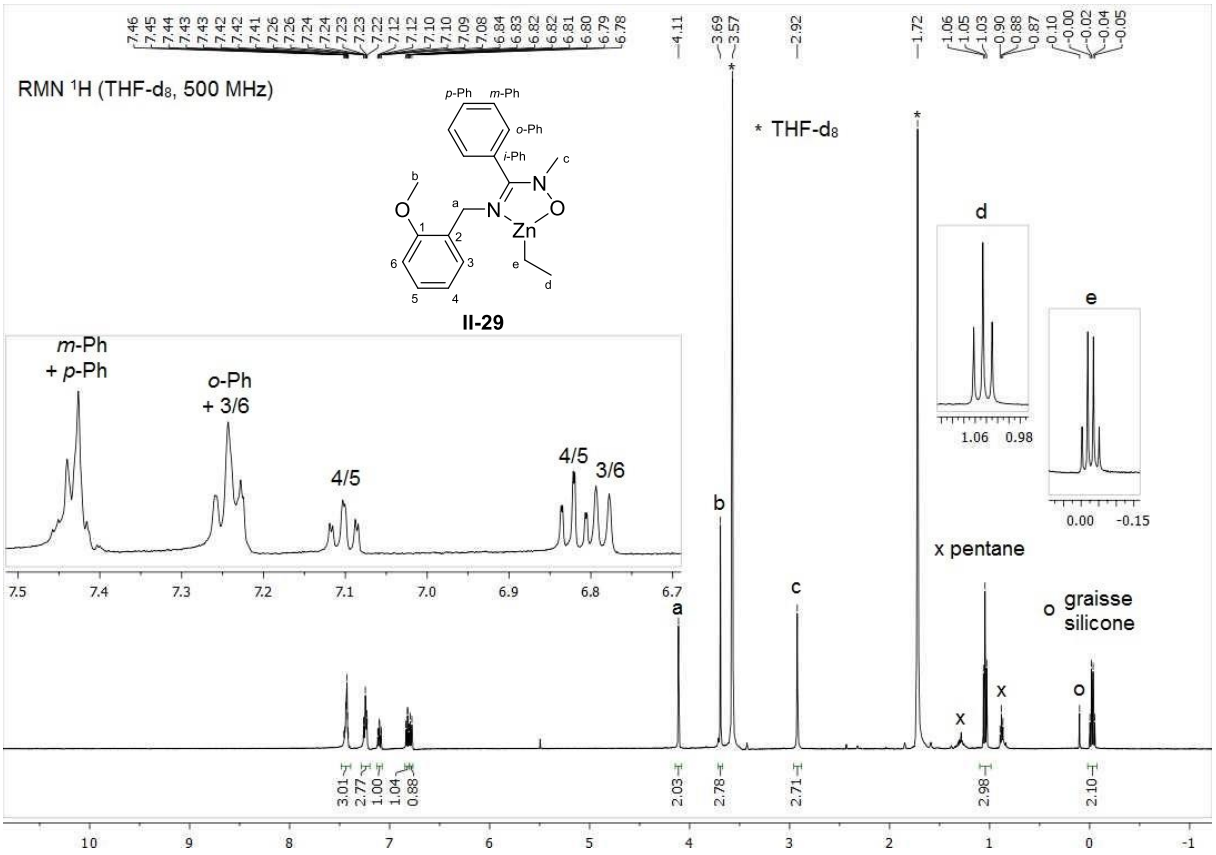


Figure II.80 : RMN ^{1}H (THF-d$_8$, 500 MHz, 300 K) complexe (iminohydroxamino)ZnEt II-29

II.B.6.c Conclusion de la troisième génération de salicylamidines

Deux acides iminohydroxamiques ont été synthétisés, un possédant sur l'imino un méthoxyphényle, et l'analogue déprotégé phénoxy. Ces composés sont des analogues de salicylaldimines ONO et ont un potentiel pour jouer le rôle de ligand tridentate. Les premiers tests de coordination ont été effectués avec le dérivé méthoxyphényle pour la coordination d'aluminium et de zinc. Cependant, dans ces deux cas le composé se comporte comme un ligand bidentate ; le méthoxy n'intervient pas dans la coordination. Les tests avec l'analogue phénoxy n'ont pas encore été effectués.

II.C Conclusion & Perspectives

Une nouvelle famille d'analogues de base de Schiff NO, les salicylamidines, a été réalisée. Plusieurs voies de synthèse de ces amidines ont été développées :

(i) à partir d'un amide *N*,*N*-disubstitué, activé par un agent de chloration pour donner le chlorure de chloroiminium correspondant

(ii) à partir d'un acétal d'amide

(iii) à partir d'un amide *N*-monosubstitué activé par un agent de chloration pour donner le chlorure d'imidoyle correspondant

Ces différentes méthodes ont permis de synthétiser trois générations de salicylamidines et leur chimie de coordination a été étudiée.

La 1ère génération, avec le groupement phénoxy relié directement au carbone de l'amidine, a permis de former un complexe dimérique de zinc. Cependant, la coordination semble entraîner d'importantes contraintes stériques. Cela pourrait expliquer les échecs des autres tentatives de complexation. On peut également noter la synthèse d'un complexe d'aluminium atypique, un diméthyldiphénoxyaluminate d'amidinium.

La 2nde génération, avec le groupement phénoxy relié à l'imino de l'amidine, a permis de synthétiser plusieurs complexes. Un complexe de zinc bis(salicylamidino) a été obtenu, ainsi que trois complexes de zinc mono(salicylamidino) et trois complexes d'aluminium mono(salicylamidino). Les ligands semblent particulièrement adaptés à la génération d'espèces tétraédriques et forment des espèces chélates peu contraintes.

La 3ème génération, toujours en développement au moment de la rédaction, reprend le squelette de la 2nde génération en lui ajoutant un troisième groupement coordinant. Deux acides iminohydroxamiques ont été synthétisés. Les premiers tests de coordination n'ont cependant pas permis de mettre en évidence la formation d'espèces chélates tridentates.

L'activité catalytique des complexes de zinc et d'aluminium de 2nde génération a pu être évaluée pour la ROP de *rac*-LA en PLA. Dans des conditions standards, les complexes de zinc catalysent quantitativement la polymérisation du substrat de manière contrôlée. Les complexes ne présentent cependant pas de stéréosélectivité. Les complexes d'aluminium catalysent également la ROP de *rac*-LA en PLA. Dans ce cas, la polymérisation est relativement contrôlée sans toutefois donner des polymères de haute masse moléculaire. Cela peut être expliqué par des réactions secondaires de transestérifications durant la polymérisation. Il s'agit de résultats préliminaires encourageants et la conception de nouvelles générations de complexes salicylamidines pourrait donner des systèmes encore plus actifs, voire stéréosélectifs.

Parmi les perspectives de ce projet, nous pouvons citer :

- La poursuite des tests de ROP de *rac*-LA en PLA avec les complexes d'aluminium et de zinc déjà synthétisés
- L'utilisation les ligands déjà synthétisés pour la coordination d'autres métaux
- Le développement des ligands tridentates pour l'accès à de nouveaux schémas de coordination
- Le développement de complexes métal(salicylamidino) en vue d'une application en thérapie

II.D Experimental Part

II.D.1 General remarks

All reactions, except when indicated, were carried out under an atmosphere of purified argon using conventional Schlenk techniques. DCM, diethyl ether, THF, toluene, and pentane were dried using a MBRAUN SPS 800. All reagents were commercially available and used as received from suppliers unless otherwise specified. Analyses were performed at the "Plateforme d'Analyses Chimiques de Synthèse Moléculaire de l'Université de Bourgogne", and for some elemental analyses also at the London Metropolitan University, especially for sensitive compounds. The identity and purity (≥95%) of the compounds were unambiguously established using elemental analyses, multinuclear NMR spectroscopy, X-ray diffraction analysis, and high-resolution mass spectrometry. NMR spectra (^{1}H, ^{13}C) were recorded on Bruker 300 Avance III, Bruker 500 Avance III, or Bruker 600 Avance III spectrometers. All acquisitions were performed at 300 K. Chemical shifts are quoted in parts per million (δ) relative to TMS (for ^{1}H and ^{13}C). For ^{1}H and ^{13}C spectra, values were determined by using solvent residual signals (p. ex. $CHCl_3$ in $CDCl_3$) as internal standards. The coupling constants (*J*) are reported in Hertz (Hz). Multiplicity abbreviations: m = multiplet, s = singlet, bs = broad singlet, d = doublet, bd = broad doublet, t = triplet, bt = broad triplet, q = quartet, bq = broad quartet, quint = quintuplet, sext = sextuplet, dd = doublet of doublets, ddd = doublet of doublet of doublets, td = triplet of doublets. Assignment of ^{1}H and ^{13}C signals (when possible) was done through the use of DEPT and 2D experiences (COSY, HSQC, and HMBC). High resolution mass spectra were recorded on a Thermo LTQ Orbitrap XL ESI-MS (ElectroSpray Ionization Mass Spectrometry).
Microwave experiments were performed on a monowave 300 Anton-Paar apparatus (monomode microwave) with infrared detection of temperature.

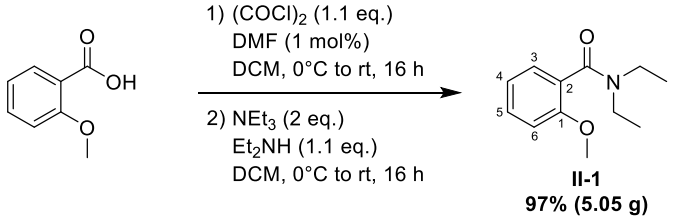
X-Ray experimental procedure

X-ray analyses were performed by Dr. Philippe Richard (ICMUB).
A suitable crystal of the compound was selected and was mounted on a mylar loop with oil on a 'Bruker APEX-II CCD' diffractometer. The crystal was kept at 115 K during data collection. Using Olex2[169], the structure was solved with the ShelXT[170] structure solution program using Direct Methods and refined with the XL[171] refinement package using Least Squares minimisation.

[169] Dolomanov, O. V.; Bourhis, L. J.; Gildea, R. J.; Howard, J. A. K.; Puschmann, H. *J. Appl. Crystallogr.* **2009**, *42*, 339–341.
[170] Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. Sect. Found. Adv.* **2015**, *71*, 3–8.
[171] Sheldrick, G. M. *Acta Crystallogr. A*. **2008**, *64*, 112–122.

II.D.2 Procedures

II-1: *N,N*-diethyl-2-methoxybenzamide



Chemical Formula:
$C_{12}H_{17}NO_2$

Molecular Weight:
207.27 g.mol^{-1}

Description:
yellow oil

Procedure:

2-Methoxybenzoic acid (1 eq., 25 mmol, 3.80 g) was dissolved in DCM (125 mL), and DMF (1 mol%, 0.25 mmol, 19.3 µL) was added. The mixture was cooled to 0°C and oxalyl chloride was slowly added (1.1 eq., 27.5 mmol, 2.40 mL). The mixture was stirred 16 h while warming to rt. The mixture was cooled back to 0°C, triethylamine (2 eq., 50.0 mmol, 6.75 mL) was added, and then slowly diethylamine (1.1 eq., 27.5 mmol, 2.84 mL). The mixture was stirred 4 h while warming to rt. H_2O (200 mL) was added, and the mixture was extracted with DCM (3 x 100 mL). The gathered organic layers were washed with water (2 x 100 mL) and brine (100 mL), dried with $MgSO_4$, and concentrated to give the crude product. It was further purified by silica column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate system 1:1 to give the pure product **II-1** as a yellow oil (5.05 g, 97 %).

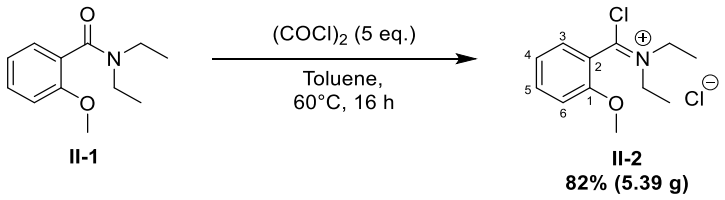
Elemental Analysis: calcd for $C_{12}H_{17}NO_2$: C, 69.54; H, 8.27; N, 6.76. Found: C, 68.44; H, 8.43; N, 7.44.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{12}H_{17}NO_2Na]^+$ [M + Na]$^+$: 230.11515. Found: 230.11421 (-4.1 ppm).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.32 (ddd, $^3J_{HH}$ = 8.3, 7.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.7 Hz, 1H, Ar H_5), 7.19 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.7 Hz, 1H, Ar H_3), 6.97 (pseudo td, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, Ar H_4), 6.90 (d, $^3J_{HH}$ = 8.3, Hz, 1H, Ar H_6), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.65 – 3.50 (m, 2H, CH_2 NEt a), 3.14 (q, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, CH_2 NEt b), 1.24 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, CH_3 NEt a), 1.03 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, CH_3 NEt b).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 168.9 (C_q, C=O), 155.3 (C_q, Ar C_1–O), 130.0 (CH, Ar C_5), 127.6 (CH, Ar C_3), 127.1 (C_q, Ar C_2), 120.9 (CH, Ar C_4), 111.1 (CH, Ar C_6), 55.7 (CH_3, OMe), 42.9 (CH_2, NEt a), 39.0 (CH_2, NEt b), 14.1 (CH_3, NEt a), 13.0 (CH_3, NEt b).

II-2: *N,N*-diethyl-2-methoxy-chlorobenziminium chloride



II-1 → II-2
82% (5.39 g)

Chemical Formula: $C_{12}H_{17}Cl_2NO$

Molecular Weight: 262.17 g.mol^{-1}

Description: beige solid

Procedure:

Amide **II-1** (1 eq., 25 mmol, 5.18 g) was dissolved in toluene (25 mL) and oxalyl chloride (5 eq., 125 mmol, 10.9 mL) was added. The mixture was stirred 16 h at 60 °C. The volatiles were evaporated, and the residue was washed with diethyl ether (5 x 50 mL), and dried to give the pure product **II-2** as a beige solid (5.39 g, 82 %).

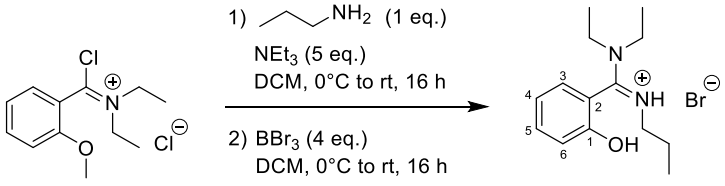
Elemental Analysis: calcd for $C_{12}H_{17}Cl_2NO$: C, 54.98; H, 6.54; N, 5.34. Found: C, 54.60; H, 6.71; N, 5.43.

Remark: CH_2 are diastereotopic

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.09 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.7 Hz, 1H, Ar H_3), 7.61 (ddd, $^3J_{HH}$ = 8.6, 7.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.7 Hz, 1H, Ar H_5), 7.20 (pseudo td, $^3J_{HH}$ = 7.6 Hz, $^4J_{HH}$ = 0.9 Hz, 1H, Ar H_4), 7.06 (d, $^3J_{HH}$ = 8.5 Hz, 1H, Ar H_6), 4.82 (pseudo sext, J_{HH} ~ 7.2 Hz, 1H, CH_aH$_b$ NEt a), 4.45 (pseudo sext, J_{HH} ~ 7.2 Hz, 1H, CH$_a$H$_b$ NEt a), 4.29 (pseudo nonuplet, J_{HH} ~ 7.0 Hz, 2H, CH_2 NEt b), 3.94 (s, 3H, OMe), 1.66 (t, J = 7.4 Hz, 3H, CH_3 NEt a), 1.46 (t, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 3H, CH_3 NEt b).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, CDCl3): δ (ppm) = 171.7 (C_q, C=N), 154.6 (C_q, Ar C_1–O), 135.4 (CH, Ar C_5), 129.6 (CH, Ar C_3), 122.3 (CH, Ar C_4), 120.4 (C_q, Ar C_2), 111.7 (CH, Ar C_6), 56.5 (CH_3 + CH_2 overlapping, OMe, CH_2 NEt b), 54.7 (CH_2, NEt a), 13.1 (CH_3, NEt b), 12.6 (CH_3, NEt a).

II-3: *N,N*-diethyl-N'-propyl-2-hydroxy-benzamidinium bromide



II-2 → II-3
57% (785 mg)

Chemical Formula: $C_{14}H_{23}BrN_2O$

Molecular Weight: 315.26 g.mol^{-1}

Description: white solid

Procedure:

Chlorobenziminium chloride **II-2** (1 eq., 4.35 mmol, 1.14 g) was solubilized in DCM (40 mL) and cooled to 0°C. Triethylamine (5 eq., 21.8 mmol, 2.94 mL) was added, and then slowly propylamine (1 eq., 4.35 mmol, 357 µL). The mixture was stirred 16 h while warming to rt. The mixture was hydrolyzed with NaOH solution (1 M, 40 mL),

and extracted with DCM (3 x 20 mL). The gathered organic layers were dried with $MgSO_4$, and concentrated to give the crude methoxy amidine as a brown oil. The oil was solubilized in DCM (40 mL) and cooled to 0°C. Boron tribromide (4 eq., 1 M solution in DCM, 17.4 mmol, 17.4 mL) was slowly added, and the mixture stirred 16 h while warming to rt. The mixture was cooled to 0°C and slowly quenched with water (40 mL), extracted with DCM (3 x 20 mL). The gathered organic layers were dried with $MgSO_4$, and concentrated to give the crude amidinium salt as a beige solid. It was further purified by THF wash (3 x 10 mL) to give the pure salicylamidinium **II-3** as a white solid (785 mg, 57 %).

Elemental Analysis: calcd for $C_{14}H_{23}BrN_2O$: C, 53.34; H, 7.35; N, 8.89. Found: C, 53.14; H, 7.56; N, 8.73.

HR-MS (ESI-pos): calcd for [C14H23N2O]+ [M - Br]+: 235.18049. Found: 235.17943 (-4.5 ppm).

Remark: CH_2 are diastereotopic

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.69 (bs, 1H, OH), 9.23 (bt, $^3J_{HH}$ ~ 6.2 Hz, 1H, NH), 7.69 (d, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, 1H, Ar H_6), 7.40 (ddd, $^3J_{HH}$ = 8.4, 6.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.9 Hz, 1H, Ar H_5), 7.02 – 6.91 (m, 1H + 1H overlapping, Ar H_3, Ar H_4), 3.91 (pseudo nonuplet, J_{HH} ~ 7.2 Hz, 2H, CH_2 NEt a), 3.30 – 3.14 (m, 2H + 1 H overlapping, CH_2 NEt b, $NC\underline{H}_aH_bCH_2CH_3$), 2.98 – 2.84 (m, 1H, $NCH_a\underline{H}_bCH_2CH_3$), 1.80 – 1.48 (m, 2H overlapping with water, $NCH_2C\underline{H}_2CH_3$), 1.38 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, CH_3 NEt a), 1.08 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 3H, CH_3 NEt b), 0.71 (t, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 3H, CH_3 NPr).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 162.3 (C_q, C=N), 154.4 (C_q, C_1–O), 133.4 (CH, Ar C_5), 127.1 (CH, Ar C_3), 119.9 (CH, Ar C_4), 118.1 (CH, Ar C_6), 114.3 (C_q, Ar C_2), 47.5 (CH_2, $N\underline{C}H_2CH_2CH_3$), 47.4 ($CH_2$, NEt b), 44.0 ($CH_2$ NEt a), 23.4 (CH_2, $NCH_2\underline{C}H_2CH_3$) , 13.8 ($CH_3$, NEt b), 12.0 ($CH_3$, NEt a), 11.2 ($CH_3$, NPr).

Crystal structure

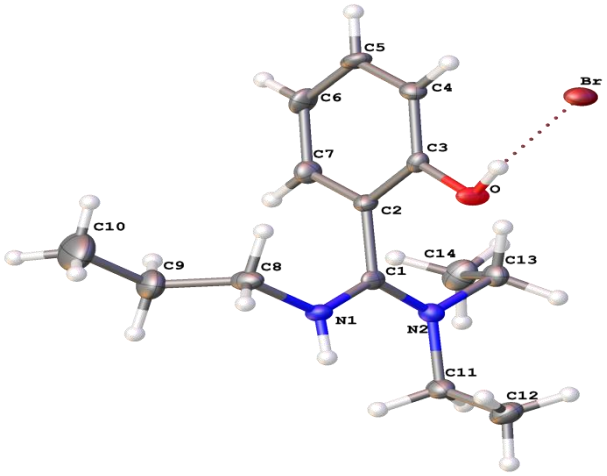
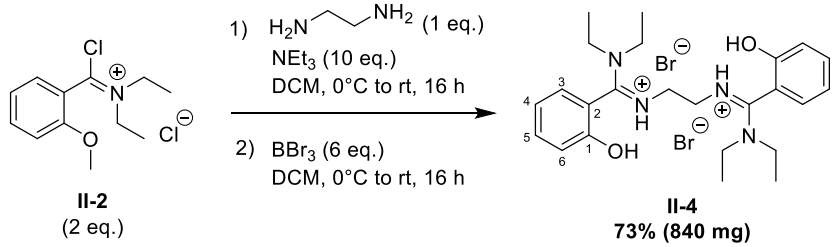


Table II.1: Crystal data and structure refinement

Identification code	**II-3**
Empirical formula	$C_{14}H_{23}BrN_2O$
Formula weight	315.26
Temperature/K	115
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1/n$
a/Å	9.9758(9)
b/Å	13.8880(13)
c/Å	12.0245(11)
α/°	90
β/°	101.644(3)
γ/°	90
Volume/Å^3	1631.6(3)
Z	4
ρ_{calc}g/cm^3	1.283
μ/mm^{-1}	2.512
F(000)	656.0
Crystal size/mm^3	0.15 × 0.15 × 0.075
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2Θ range for data collection/°	5.668 to 54.948
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 9, -17 ≤ k ≤ 18, -15 ≤ l ≤ 14
Reflections collected	21844
Independent reflections	3726 [R_{int} = 0.0732, R_{sigma} = 0.0714]
Data/restraints/parameters	3726/0/167
Goodness-of-fit on F^2	1.008
Final R indexes [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0393, wR_2 = 0.0637

Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0781, wR_2 = 0.0723
Largest diff. peak/hole / e Å^{-3}	0.44/-0.41

II-4: Bis(salicylamidinium bromide)



II-2
(2 eq.)

II-4
73% (840 mg)

Chemical Formula:
$C_{24}H_{36}Br_2N_4O_2$

Molecular Weight:
572.39 g.mol^{-1}

Description:
beige solid

Procedure:

Chlorobenziminium chloride **II-2** (2 eq., 4.00 mmol, 1.05 g) was solubilized in DCM (40 mL) and cooled to 0°C. Triethylamine (10 eq., 20.0 mmol, 2.70 mL) was added, and then slowly ethylenediamine (1 eq., 1 M in DCM, 2.00 mmol, 2.00 mL). The mixture was stirred 16 h while warming to rt. The mixture was hydrolyzed with NaOH solution (1 M, 30 mL), diluted with water (30 mL), and extracted with DCM (3 x 40 mL). The gathered organic layers were dried with MgSO4, and concentrated to give the crude bis(OMe amidine) as an oil. The oil was solubilized in DCM (40 mL) and cooled to 0°C. Boron tribromide (6 eq., 1 M solution in DCM, 12.0 mmol, 12.0 mL) was slowly added, and the mixture stirred 16 h while warming to rt. The mixture was cooled to 0°C and slowly quenched with water (50 mL), and extracted with DCM (3 x 50 mL), and further extracted with chloroform (3 x 40 mL). The gathered organic layers were dried with $MgSO_4$, and concentrated to give the bis(salicylamidinium) **II-4** as a beige solid (840 mg, 73 %).

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{24}H_{35}N_4O_2]^+$ $[M + H]^+$: 411.27545. Found: 411.27406 (-3.4 ppm).

Remark: CH_2 are diastereotopic

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 9.70 (s, 2H, OH), 9.59 (bs, 2H, NH), 7.60 (d, $^3J_{HH}$ ~ 8.3 Hz, 2H, Ar H_6), 7.39 (ddd, $^3J_{HH}$ = 8.5, 5.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 3.5 Hz, 2H, Ar H_5), 6.98 – 6.92 (m, 2H + 2H overlapping, Ar H_4, Ar H_3), 4.13 (pseudo sext, J_{HH} ~ 7.1 Hz, 2H, 2 x C$\underline{H_a}$$H_b$ NEt a), 3.87 (pseudo sext, J_{HH} ~ 7.1 Hz, 2H, 2 x C$H_a$$\underline{H_b}$ NEt a), 3.38 – 3.32 (m, 2H , 2 x C$\underline{H_a}$$H_b$ Et bridge, overlapping with CH_2 NEt b), 3.32 – 3.22 (m, 4H, 2 x CH_2 NEt b) 3.22 – 3.15 (m, 2H, 2 x C$H_a$$\underline{H_b}$ Et bridge), 1.44 (t, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 6H, 2 x CH_3 NEt a), 1.12 (t, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 6H, 2 x CH_3 NEt b).

^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 163.5 (C_q, C=N), 154.4 (C_q, C_1–O), 133.7 (CH, Ar C_5), 126.9 (CH, Ar C_3), 120.7 (CH, Ar C_4), 118. 5 (CH, Ar C_6), 114.6 (C_q, Ar C_2), 48.2 (CH_2, NEt b), 44.9 (CH_2, NEt a), 44.7 (CH_2, Et bridge), 13.7 (CH_3, NEt b), 12.3 (CH_3, NEt a).

Crystal structure

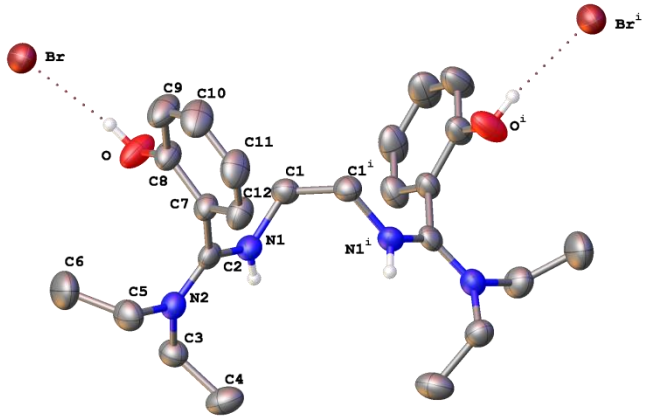
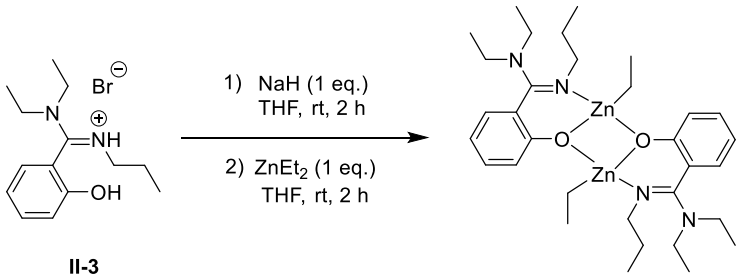


Table II.2: Crystal data and structure refinement

Identification code	**II-4**
Empirical formula	$C_{24}H_{36}Br_2N_4O_2$
Formula weight	572.39
Temperature/K	260
Crystal system	orthorhombic
Space group	Pbcn
a/Å	13.4670(4)
b/Å	18.9770(6)
c/Å	12.0541(4)
α/°	90
β/°	90
γ/°	90
Volume/Å^3	3080.58(17)
Z	4
ρ_{calc}g/cm^3	1.234
μ/mm^{-1}	2.654
F(000)	1176.0
Crystal size/mm^3	0.3 × 0.2 × 0.07
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2Θ range for data collection/°	5.464 to 54.988
Index ranges	-17 ≤ h ≤ 11, -23 ≤ k ≤ 24, -15 ≤ l ≤ 15
Reflections collected	13968
Independent reflections	3508 [R_{int} = 0.0337, R_{sigma} = 0.0382]
Data/restraints/parameters	3508/0/148
Goodness-of-fit on F^2	1.008
Final R indexes [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0412, wR_2 = 0.1032

Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0715, wR_2 = 0.1151
Largest diff. peak/hole / e Å^{-3}	0.36/-0.29

II-5: Dimer Zn(salicylamidino)



II-3

II-5
11% (15 mg)

Chemical Formula:
$C_{32}H_{52}N_4O_2Zn_2$

Molecular Weight:
655.55 g.mol^{-1}

Description:
white solid

Procedure:

Salicylamidinium **II-3** (1 eq., 400 µmol, 126 mg) and NaH (1 eq., 95 % purity, 400 µmol, 10.1 mg) were suspended in THF (10 mL). The mixture was stirred 2 h at rt. The resulting white solid was settled and the light yellow supernatant cannulated with a borosilicate filter. In a glovebox, the yellow solution was slowly added to a Schlenk flask containing diethylzinc solution (1 eq., 1 M in hexanes, 400 µmol, 400 µL). The solution went from light yellow to colorless. The mixture was stirred 2 h at rt. The volatiles were evaporated, and the residual solid was washed with pentane (3 x 10 mL) to give **II-5** as a white solid (15 mg, 11 %). Suitable crystal for X-ray diffraction was obtained by vapor diffusion using a THF/pentane system.

Elemental Analysis: calcd for $C_{32}H_{52}N_4O_2Zn$: C, 58.63; H, 8.00; N, 8.55. Found: C, 57.19; H, 8.35; N, 8.51.

^{1}H NMR (500 MHz, THF-d_8): δ (ppm) = 7.33 (bs, 2H, Ar H), 7.21 (pseudo t, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, 2H, Ar H), 6.92 – 6.78 (m, 2H, Ar H), 6.74 – 6.64 (m, 2H, Ar H), 3.88 – 3.74 (m, 4H, CH_2), 3.44 – 3.24 (m, 8H, CH_2), 1.98 (bs, 4H, $NCH_2C\underline{H_2}$), 1.31 – 1.20 (m, 12H, CH_3), 1.20 – 1.12 (m, 6H, CH_3), 1.01 (bt, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, 6H, CH_3 ZnEt), -0.01 (bq, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, 4H, CH_2 ZnEt).

Crystal structure

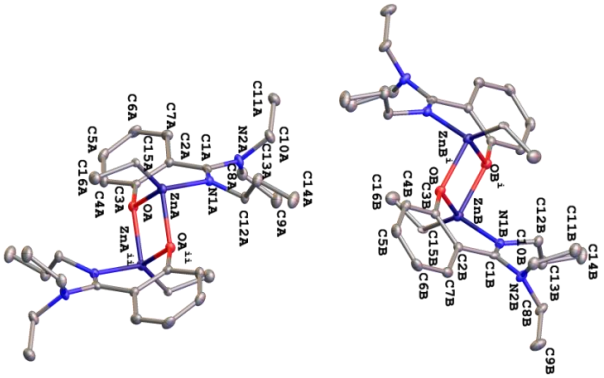
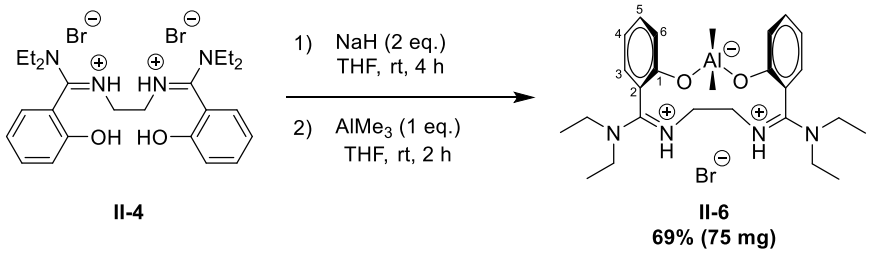


Table II.3: Crystal data and structure refinement

Identification code	**II-5**
Empirical formula	$C_{32}H_{52}N_4O_2Zn_2$
Formula weight	655.55
Temperature/K	110.0
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	9.1685(7)
b/Å	10.6651(9)
c/Å	18.4939(16)
α/°	86.019(4)
β/°	79.355(3)
γ/°	65.811(3)
Volume/Å^3	1621.2(2)
Z	2
ρ_{calc}g/cm^3	1.343
μ/mm^{-1}	1.513
F(000)	696.0
Crystal size/mm^3	0.15 × 0.08 × 0.08
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2Θ range for data collection/°	5.768 to 55.24
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -13 ≤ k ≤ 13, -24 ≤ l ≤ 24
Reflections collected	85112
Independent reflections	7473 [R_{int} = 0.0575, R_{sigma} = 0.0278]
Data/restraints/parameters	7473/0/369
Goodness-of-fit on F^2	1.044
Final R indexes [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0324, wR_2 = 0.0623
Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0475, wR_2 = 0.0672
Largest diff. peak/hole / e Å^{-3}	0.97/-0.51

II-6: Bis(phénoxy-amidinium)$AlMe_2$



II-4

II-6
69% (75 mg)

Chemical Formula:
$C_{26}H_{40}AlBrN_4O_2$

Molecular Weight:
547.52 g.mol^{-1}

Description:
white solid

Procedure:

Bis(salicylamidinium) **II-4** (1 eq., 200 µmol, 114 mg) and NaH (1 eq., 95 % purity, 200 µmol, 5.05 mg) were suspended in THF (10 mL). It was stirred 4 h at rt. In a glovebox, trimethylaluminium solution (1 eq., 2 M in hexanes, 200 µmol, 100 µL) diluted in THF (2 mL) was slowly added to the beige heterogeneous mixture. Clearing of the mixture was observed. It was stirred 2 h at rt. The residual suspension was settled, and the supernatant was filtered with borosilicate filter. The filtrate was concentrated, and the resulting solid was washed with pentane (2 x 5 mL) to give the pure product **II-6** as a white solid (75 mg, 69 %). Suitable crystal for X-ray diffraction was obtained by vapor diffusion using a THF/pentane system.

Elemental Analysis: calcd for $C_{26}H_{40}AlBrN_4O_2$: C, 57.04; H, 7.36; N, 10.23. Found: C, 56.83; H, 7.50; N, 9.99.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{26}H_{38}AlN_4O_2]^-$ [M - (2H, Br)]$^-$: 465.28156. Found: 465.28311 3.3 ppm).

Remark: CH_2 are diastereotopic

^{1}H NMR (600 MHz, THF-d_8): δ (ppm) = 9.73 (s, 2H, NH), 7.19 (pseudo t, $^3J_{HH}$ ~ 7.9 Hz, 2H, Ar H_5), 6.97 – 6.90 (m, 2H + 2H overlapping, Ar H_3, Ar H_6), 6.64 (pseudo t, $^3J_{HH}$ ~ 7.5 Hz, 2H, Ar H_4), 4.18 – 4.09 (m, 2H, 2 x C$H_a$$H_b$ NEt a), 3.90 – 3.81 (m, 2H, 2 x C$H_a$$H_b$ NEt a), 3.45 – 3.36 (m, 2H, 2 x C$H_a$$H_b$ Et bridge), 3.27 (m, 4H, 2x CH_2 NEt b), 3.14 – 3.05 (m, 2H, 2 x C$H_a$$H_b$ Et bridge), 1.41 (pseudo t, $^3J_{HH}$ ~ 7.2 Hz, 6H, 2 x CH_3 NEt a), 1.08 (pseudo t, $^3J_{HH}$ ~ 7.3 Hz, 6H, 2 x CH_3 NEt b), -0.61 (s, 3H, CH_3 $AlMe_a$), -1.07 (s, 3H, CH_3 b $AlMe_b$).

^{13}C{^{1}H} NMR (151 MHz, THF-d_8): δ (ppm) = 165.8 (C_q, C=N), 160.0 (C_q, Ar C_1–O), 133.3 (CH, Ar C_5), 127.5 (CH, Ar C_3), 121.3 (CH, Ar C_6), 119.0 (C_q, Ar C_2), 117.2 (CH, Ar C_4), 47.8 (CH_2, NEt b), 44.5 (CH_2, NEt a), 44.4 (CH_2, Et bridge), 13.7 (CH_3, NEt b, 13.0 (CH_3 NEt a), -5.8 (CH_3, $AlMe_a$), -9.4 (CH_3, $AlMe_b$).

Crystal structure

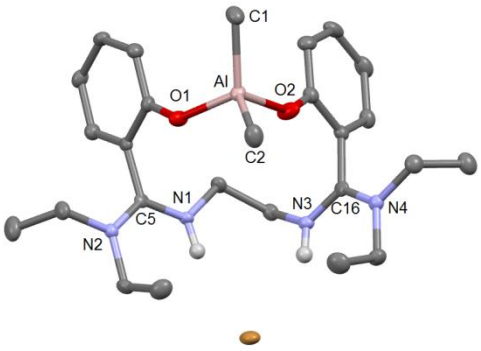
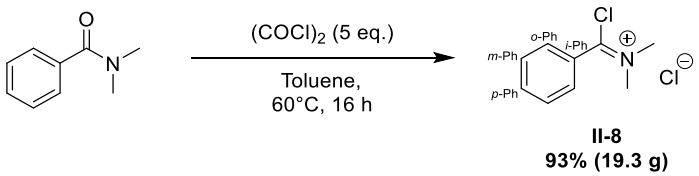


Table II.4: Crystal data and structure refinement

Identification code	**II-6**
Empirical formula	$C_{26}H_{40}AlBrN_4O_2$
Formula weight	547.52
Temperature/K	115
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1/n$
a/Å	10.504(9)
b/Å	15.855(13)
c/Å	16.971(14)
α/°	90
β/°	97.736(11)
γ/°	90
Volume/Å^3	2801(4)
Z	4
ρ_{calc}g/cm^3	1.298
μ/mm^{-1}	1.528
F(000)	1152.0
Crystal size/mm^3	0.3 × 0.3 × 0.22
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2Θ range for data collection/°	5.484 to 54.968
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -20 ≤ k ≤ 20, -21 ≤ l ≤ 22
Reflections collected	35158
Independent reflections	6417 [R_{int} = 0.0519, R_{sigma} = 0.0479]
Data/restraints/parameters	6417/0/313
Goodness-of-fit on F^2	1.015
Final R indexes [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0343, wR_2 = 0.0653
Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0606, wR_2 = 0.0724
Largest diff. peak/hole / e Å^{-3}	0.38/-0.37

II-8: *N,N*-dimethyl-chlorobenziminium chloride



II-8
93% (19.3 g)

Chemical Formula: $C_9H_{11}Cl_2N$

Molecular Weight: 204.09 g.mol^{-1}

Description: white solid

Procedure:

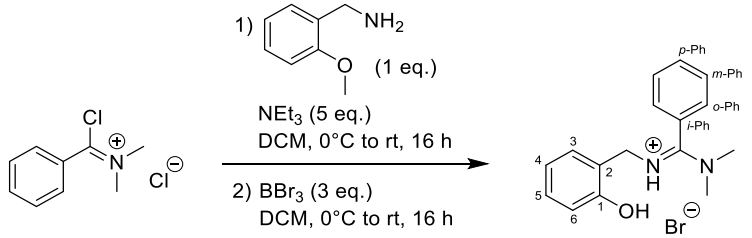
N,*N*-Dimethylbenzamide (1 eq., 100 mmol, 14.9 g) was dissolved in toluene (150 mL) and oxalyl chloride (5 eq., 500 mmol, 43.6 mL) was added. The mixture was stirred 16 h at 60 °C. The volatiles were evaporated, and the residue was washed with diethylether (5 x 50 mL), and dried to give the pure product **II-8** as a white solid (19.3 g, 95 %).

Elemental Analysis: calcd for $C_9H_{11}Cl_2N$: C, 52.97; H, 5.43; N, 6.86. Found: C, 52.81; H, 5.55; N, 6.75.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 8.10 – 8.00 (m, 2H, *o*-Ph), 7.70 – 7.60 (m, 1H, *p*-Ph), 7.60 – 7.52 (m, 2H, *m*-Ph), 4.19 (bs, 3H, NMe a overlapping with NMe b), 4.11 (bs, 3H, NMe b overlapping with NMe a).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, CDCl3): δ (ppm) = 173.2 (C_q, C=N), 134.7 (CH, *p*-Ph), 130.8 (C_q, *i*-Ph), 129.52 (CH, *o* or *m*-Ph), 129.46 (CH, *o* or *m*-Ph), 50.02 (CH_3, NMe_a), 49.46 (CH_3, NMe_b).

II-9: Salicylbenzamidinium bromide



II-8

II-9
75% (2.52 g)

Chemical Formula: $C_{16}H_{19}BrN_2O$

Molecular Weight: 335.25 g.mol^{-1}

Description: light yellow solid

Procedure:

Chlorobenziminium chloride **II-8** (1 eq., 10.0 mmol, 2.04 g) was solubilized in DCM (50 mL) and cooled to 0°C. Triethylamine (5 eq., 50.0 mmol, 6.75 mL) was added, and then slowly 2-methoxybenzylamine (1 eq., 10.0 mmol, 1.29 mL). The mixture was stirred 16 h while warming to rt. The mixture was hydrolyzed with NaOH solution (1 M, 100 mL), and extracted with DCM (3 x 50 mL). The gathered organic layers were dried with $MgSO_4$, and concentrated to give the crude methoxy amidine as an oil. The oil was solubilized in DCM (50 mL) and cooled to 0°C. Boron tribromide (3

eq., 1 M solution in DCM, 30.0 mmol, 30.0 mL) was slowly added, and the mixture stirred 16 h while warming to rt. The mixture was cooled to 0°C and slowly quenched with water (100 mL), and extracted with DCM (3 x 50 mL). The gathered organic layers were dried with $MgSO_4$, and concentrated to give the amidinium salt **II-9** as a light yellow solid (2.52 g, 75 %).

Elemental Analysis: calcd for $C_{16}H_{19}BrN_2O$: C, 57.32; H, 5.71; N, 8.36. Found: C, 57.51; H, 5.52; N, 7.99.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{16}H_{19}N_2O]^+$ $[M]^+$: 255.14919. Found: 255.14853 (-2.6 ppm).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.50 (bs, 1H, NH), 8.53 (bs, 1H, OH), 7.58 (bt, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 1H, *p*-Ph), 7.50 (pseudo t, $^3J_{HH}$ = 7.6 Hz, 2H, *m*-Ph), 7.24 (bd, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 2H, *o*-Ph), 7.16 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, Ar H_6), 7.04 (pseudo td, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.7 Hz, 1H, Ar H_5), 6.58 (pseudo td, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, Ar H_4), 6.42 (bd, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 1H, Ar H_3), 4.32 (d, $^3J_{HH}$ = 4.8 Hz, 2H, CH_2), 3.48 (s, 3H, NMe a overlapping with NMe b), 2.91 (s, 3H, NMe b overlapping with NMe a).

^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 165.1 (C_q, C=N), 155.3 (C_q, C_1–O), 132.2 (CH, *p*-Ph), 129.9 (CH, *m*-Ph), 129.7 (CH, Ar C_5), 129.4 (CH, Ar C_3) 127.7 (CH, *o*-Ph), 127.0 (C_q, *i*-Ph), 122.5 (C_q, Ar C_2), 119.7 (CH, Ar C_4), 117.6 (CH, Ar C_6), 46.5 (CH_2), 42.6 (CH_3, NMe b), 41.0 (CH_3, NMe a).

Crystal structure

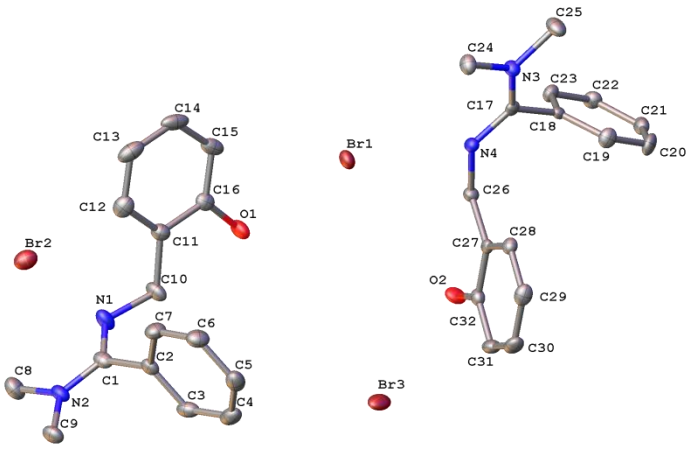
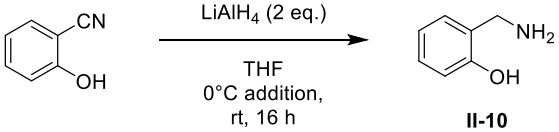


Table II.5: Crystal data and structure refinement

Identification code	**II-9**
Empirical formula	$C_{16}H_{19}BrN_2O$
Formula weight	335.25
Temperature/K	115
Crystal system	triclinic

Space group	P-1
a/Å	9.1905(4)
b/Å	12.2461(5)
c/Å	14.6440(6)
α/°	73.983(2)
β/°	77.158(2)
γ/°	77.693(2)
Volume/$Å^3$	1524.14(11)
Z	4
$\rho_{calc}g/cm^3$	1.461
μ/mm^{-1}	2.695
F(000)	688.0
Crystal size/mm^3	0.5 × 0.5 × 0.025
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2Θ range for data collection/°	5.878 to 55.066
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -15 ≤ k ≤ 15, -18 ≤ l ≤ 19
Reflections collected	41247
Independent reflections	7000 [R_{int} = 0.0552, R_{sigma} = 0.0444]
Data/restraints/parameters	7000/0/370
Goodness-of-fit on F^2	1.051
Final R indexes [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0349, wR_2 = 0.0754
Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0541, wR_2 = 0.0825
Largest diff. peak/hole / e $Å^{-3}$	0.51/-0.63

II-10: *o*-Hydroxybenzylamine



II-10
57% (1.40 g)

Chemical Formula:
C_7H_9NO

Molecular Weight:
123.16 $g.mol^{-1}$

Description:
white solid

Procedure:

Lithium aluminium hydride (2 eq., 40.0 mmol, 1.52 g) was suspended in THF (40 mL) and cooled to 0°C. 2-Hydroxybenzonitrile (1 eq., 20.0 mmol, 2.38 g) solution in THF (20 mL) was slowly added. The mixture was stirred 16 h while warming to rt. Treatment was performed via “Fieser” method. The crude was cooled to 0°C, 1.5 mL of water was added, and it was stirred 30 min. Then 1.5 mL of NaOH 4 M solution was added, followed by 4.5 mL of water. The mixture was stirred 30 min while warming to rt. $MgSO_4$ was added and it was stirred 30 min more. The heterogeneous

mixture was filtered through Celite®. The filtrate was evaporated to give the pure product as a white solid (1.40 g, 57 %)

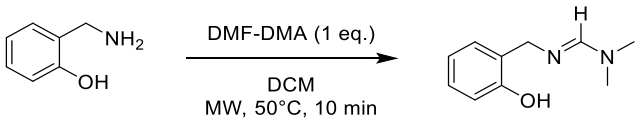
Elemental Analysis: calcd for C_7H_9NO: C, 68.27; H, 7.37; N, 11.37. Found: C, 67.27; H, 7.56; N, 11.29.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_7H_{10}NO]^+$ $[M + H]^+$: 124.07569. Found: 124.07518 (-4.1 ppm).

^{1}H NMR (300 MHz, MeOD): δ (ppm) = 7.15 – 7.00 (m, 2H), 6.81 – 6.66 (m, 2H), 3.83 (s, 2H).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 158.5 (C_q, C=O), 128.6 (CH), 128.0 (CH), 124.1 (C_q, Ar C_2), 119.1 (CH), 116.8 (CH), 45.5 (CH_2).

II-11: Salicylformamidine



II-10

II-11
quant. (713 mg)

Chemical Formula:
$C_{10}H_{14}N_2O$

Molecular Weight:
178.24 g.mol^{-1}

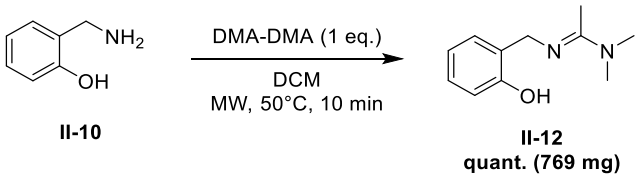
Description:
brown solid

Procedure:
N,N-Dimethylformamide dimethylacetal (1eq., 97% purity, 4.00 mmol, 491 mg) in DCM (8 mL) was added to 2-hydroxybenzylamine **II-10** (1 eq., 4.00 mmol, 493 mg) in a microwave vial. The yellow solution was stirred 10 min at 50°C. Volatiles were evaporated and the product **II-11** was obtained quantitatively as a deliquescent brown solid (713 mg).

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{10}H_{15}N_2O]^+$ $[M + H]^+$: 179.11789. Found: 179.11699 (-5.0 ppm).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.34 (s, 1H, CH formamidine), 7.11 (pseudo td, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.7 Hz, 1H), 6.95 (pseudo dd, $^3J_{HH}$ = 7.5 Hz, $^4J_{HH}$ 1.6 Hz, 1H), 6.84 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H), 6.76 (td, $^3J_{HH}$ = 7.4, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H, CH_2), 2.88 (s, 6H, NMe_2).

II-12: Salicylacetamidine



II-10 → **II-12** quant. (769 mg)

Chemical Formula: $C_{11}H_{16}N_2O$

Molecular Weight: 192.26 g.mol^{-1}

Description: brown solid

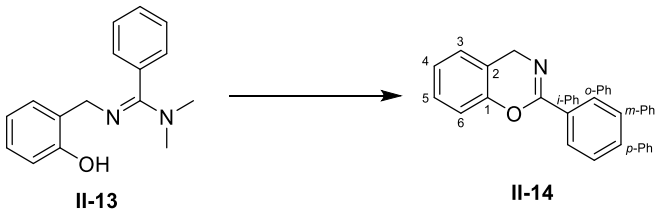
Procedure:

N,N-Dimethylacetamide dimethylacetal (1eq., purity 90%, 4.00 mmol, 592 mg) in DCM (8 mL) was added to 2-hydroxybenzylamine **II-10** (1 eq., 4.00 mmol, 493 mg) in a microwave vial. The yellow solution was stirred 10 min at 60°C. Volatiles were evaporated and the product **II-12** was obtained quantitatively as a deliquescent brown solid (769 mg).

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{11}H_{17}N_2O]^+$ $[M + H]^+$: 193.13354. Found: 193.13303 (-2.6 ppm).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.10 (peudo ddd, $^3J_{HH}$ = 8.1, 7.3 Hz, $^3J_{HH}$ = 1.7 Hz, 1H), 6.96 (pseudo d, $^3J_{HH}$ = 7.6 Hz, 1H), 6.82 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H), 6.74 (td, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.3 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H, CH_2), 2.97 (s, 6H, NMe_2), 2.00 (s, 3H, CH_3 acetamidine).

II-14: 2-Phenyl-4H-1,3-benzoxazine



II-13 → **II-14**

Chemical Formula: $C_{14}H_{11}NO$

Molecular Weight: 209.25 g.mol^{-1}

Description: white solid

Procedure:

The benzoxazine **II-14** was obtained as a by-product of the reaction of deprotonation of the salicylbenzamidinium bromide with NaH. It was purified by silica column chromatography using petroleum ether/ethyl acetate system as eluent and isolated as a white solid (370 mg).

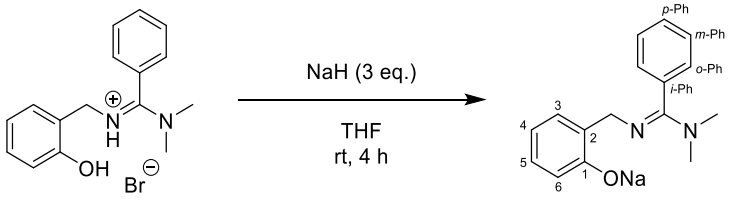
Elemental Analysis: calcd for $C_{14}H_{11}NO$: C, 80.36; H, 5.30, N 6.69. Found: C, 79.89; H, 5.30; N, 6.92.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{14}H_{12}NO]^+$ $[M + H]^+$: 210.09134. Found: 210.09040 (-4.5 ppm).

^{1}H NMR (300 MHz, THF-d_8): δ (ppm) = 8.11 – 8.04 (m, 2H, *o*-Ph), 7.53 – 7.40 (m, 2H + 1H overlapping, *m*-Ph, *p*-Ph), 7.28 – 7.20 (m, 1H, Ar H_5 overlapping with residual $CDCl_3$ signal), 7.12 (td, $^{3}J_{HH}$ = 7.3, $^{4}J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, Ar H_4), 7.08 – 7.05 (m, 1H, Ar H_3 overlapping with Ar H_6), 7.03 (pseudo dd, $^{3}J_{HH}$ ~ 8.f0 Hz, $^{4}J_{HH}$ ~ 1.2 Hz, 1H, Ar H_6 overlapping with Ar H_3) 4.80 (s, 2H, CH_2).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, THF-d_8): δ (ppm) = 152.9 (C_q, C=N), 149.6 (C_q, C–O), 132.4 (C_q, *i*-Ph), 131.1 (CH, *p*-Ph), 128.4 (CH, *m*-Ph), 128.2 (CH, Ar C_5), 127.4 (CH, *o*-Ph), 126.1 (CH, Ar C_3), 124.9 (CH, Ar C_4), 119.5 (C_q, Ar C_2), 115.7 (CH, Ar C_6), 45.5 (CH_2).

II-15: Phénate-benzamidine



II-9 → **II-15**
70% (830 mg)

Chemical Formula:
$C_{16}H_{17}N_2NaO$

Molecular Weight:
276.31 g.mol^{-1}

Description:
white solid

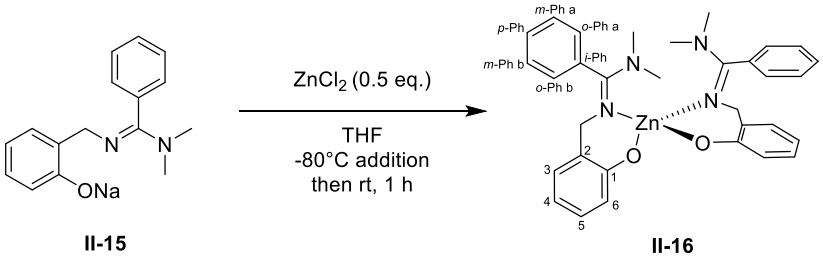
Procedure:
Salicylbenzamidinium **II-9** (1 eq., 4.33 mmol, 1.45 g) and NaH (3 eq., 95 % purity, 13.0 mmol, 312 mg) were suspended in THF (25 mL) and stirred 2 h. Stirring was stopped and a resulting white salt was let to settle. The supernatant was cannulated with a borosilicate filter. The filtrate was concentrated to give a white solid which was washed with DCM (2 x 10 mL) to give the pure product **II-15** as white solid (830 mg, 70 %).

Elemental Analysis: calcd for $C_{16}H_{17}N_2NaO$: C, 69.55; H, 6.20; N, 10.14. Found: C, 68.48; H, 6.32; N, 10.24.

^{1}H NMR (500 MHz, THF-d_8): δ (ppm) = 7.45 – 7.36 (m, 2H + 1H overlapping, *m*-Ph, *p*-Ph), 7.07 – 7.01 (m, 2H, *o*-Ph), 6.75 (pseudo td, $^{3}J_{HH}$ = 7.6 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 2.0 Hz, 1H, Ar H_5), 6.44 (d, $^{3}J_{HH}$ = 8.0 Hz, 1H, Ar H_6), 6.21 (dd, $^{3}J_{HH}$ = 7.2 Hz, $^{4}J_{HH}$ = 2.0 Hz, 1H, Ar H_3), 5.97 (pseudo t, $^{3}J_{HH}$ = 7.1 Hz, 1H, Ar H_4), 4.13 (s, 2H, CH_2), 2.46 (s, 6H, NMe_2).

^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, THF-d_8): δ (ppm) = 170.7 (C_q, C=N), 163.4 (C_q, C–O), 136.5 (C_q, *i*-Ph), 130.6 (C_q, Ar C_2), 130.4 (CH, Ar C_3), 129.2 (CH, *o*-Ph), 129.1 (CH, *m*-Ph), 129.0 (CH, *p*-Ph), 128.5 f(CH, Ar C_5), 119.8 (CH, Ar C_6), 110.7 (CH, Ar C_4), 54.7 (CH_2), 38.4 (CH_3, NMe_2).

II-16: Bis(salicylbenzamidino)Zn



II-15

II-16
35% (75 mg)

Chemical Formula:
$C_{32}H_{34}N_4O_2Zn$

Molecular Weight:
572.03 g.mol^{-1}

Description:
white crystals

Procedure:

$ZnCl_2$ (1 eq., 0.375 mmol, 53 mg) was suspended in THF (7.5 mL) and cooled to -80°C. In another Schlenk flask, phenate **II-15** (2 eq., 0.750 mmol, 207 mg) was solubilized in THF (15 mL), cooled to -80°C and slowly added to $ZnCl_2$. After addition, the -80°C bath was removed and the mixture stirred for 1 h at rt. Stirring was stopped and a resulting white salt was let to settle. The supernatant was cannulated with a borosilicate filter. The filtrate was concentrated to give the crude product as a white foam. It was further purified by vapor diffusion recrystallization using a toluene/pentane system to give the pure product **II-16** as white crystals (75 mg, 35 %).

Elemental Analysis: calcd for $C_{32}H_{34}N_4O_2Zn$: C, 67.19; H, 5.99; N, 9.79. Found: C, 66.32; H, 5.68; N, 9.46.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{32}H_{35}N_4O_2Zn]^+$ $[M + H]^+$: 571.20460. Found: 571.20325 (-2.4 ppm)

Remark: CH_2, *o*-Ph and *m*-Ph are diastereotopic

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.61 – 7.50 (m, 4H + 2H overlapping, *m*-Ph, *p*-Ph), 7.39 – 7.31 (m, 2H, *o*-Ph a), 7.06 (bd, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 2H, *o*-Ph b), 7.01 (ddd, $^3J_{HH}$ = 8.1, 6.6 Hz, $^4J_{HH}$ = 2.5 Hz, 2H, Ar H_5), 6.62 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 2H, Ar H_6), 6.33 – 6.27 (m, 2H + 2H overlapping, Ar H_3 Ar H_4), 4.31 (d, $^2J_{HH}$ = 13.4 Hz, 2H, C$H_a$$H_b$), 3.91 (d, $^2J_{HH}$ = 13.4 Hz, 2H, C$H_a$$H_b$), 2.84 (s, 12H, NMe_2).

^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 169.2 (C_q, C=N), 167.5 (C_q, Ar C_1–O), 133.4 (C_q, *i*-Ph), 130.7 (CH, *p*-Ph), 129.7 (CH, *m*-Ph a, 129.5 (CH, Ar C_5), 129.4 (CH, Ar C_3), 129.3 (CH, *m*-Ph b), 129.1 (CH, *o*-Ph a), 128.4 (CH, *o*-Ph b), 127.6 (C_q, Ar C_2), 119.6 (CH, Ar C_6), 113.6 (CH, Ar C_4), 55.7 (CH_aH_b), 40.1 (CH_3, NMe_2).

Crystal structure

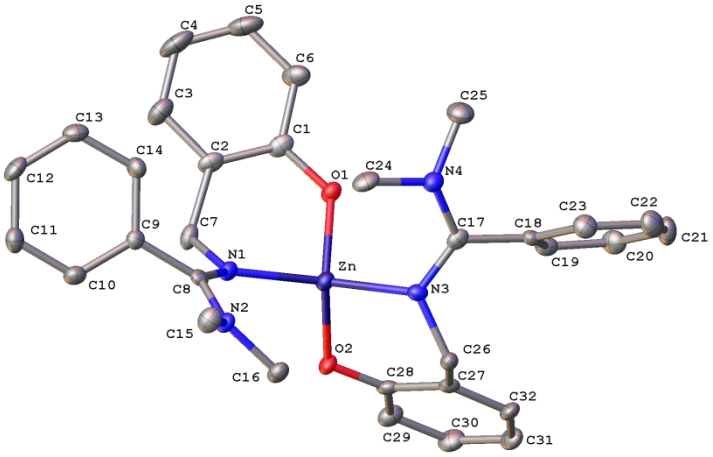
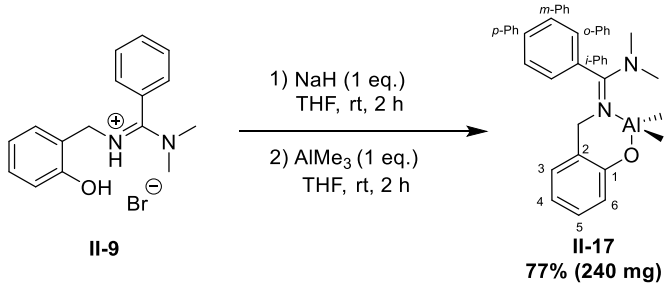


Table II.6: Crystal data and structure refinement

Identification code	**II-16**
Empirical formula	$C_{32}H_{34}N_4O_2Zn$
Formula weight	572.03
Temperature/K	115
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1/c$
a/Å	12.754(9)
b/Å	12.535(9)
c/Å	18.021(13)
α/°	90
β/°	94.450(13)
γ/°	90
Volume/Å^3	2872(3)
Z	4
ρ_{calc}g/cm^3	1.323
μ/mm^{-1}	0.890
F(000)	1200.0
Crystal size/mm^3	0.3 × 0.02 × 0.02
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2Θ range for data collection/°	6.256 to 49.99
Index ranges	-15 ≤ h ≤ 15, -14 ≤ k ≤ 14, -21 ≤ l ≤ 20
Reflections collected	33088
Independent reflections	5047 [R_{int} = 0.1115, R_{sigma} = 0.0849]
Data/restraints/parameters	5047/0/356
Goodness-of-fit on F^2	0.996
Final R indexes [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0438, wR_2 = 0.0676

Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0909, wR_2 = 0.0791
Largest diff. peak/hole / e Å^{-3}	0.34/-0.32

II-17: (Salicylbenzamidino)AlMe$_2$



II-9 → **II-17**
77% (240 mg)

Chemical Formula:
$C_{18}H_{23}AlN_2O$

Molecular Weight:
310.38 g.mol^{-1}

Description:
yellow solid

Procedure:

Salicylbenzamidinium **II-9** (1 eq., 1.00 mmol, 335 mg) and NaH (1 eq., 95 % purity, 1.00 mmol, 25.3 mg) were suspended in THF (20 mL). The mixture was stirred 2 h at rt. The resulting white solid was settled and the yellow supernatant cannulated with a borosilicate filter. In a glovebox, the yellow solution was slowly added to a Schlenk flask containing trimethylaluminium solution (1 eq., 2 M in hexanes, 1.00 mmol, 0.500 mL). The mixture was stirred 2 h at rt. The volatiles were evaporated, and the residual solid was washed with pentane (3 x 10 mL) to give the pure product **II-17** as a yellow powder (240 mg, 77 %). Suitable crystal for X-ray diffraction was obtained by vapor diffusion using a DCM/pentane system.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{17}H_{20}AlN_2O]^+$ [M – CH_3]$^+$: 295.13889. Found: 283.13855 (-1.1 ppm)

^{1}H NMR (500 MHz, THF-d_8): δ (ppm) = 7.61 – 7.53 (m, 1H, *p*-Ph), 7.51 – 7.43 (m, 2H, *m*-Ph), 7.15 – 7.08 (m, 2H, *o*-Ph), 6.96 (pseudo td, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.8 Hz, 1H, Ar H_5), 6.60 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, Ar H_6), 6.34 (pseudo td, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 1H, Ar H_4), 6.05 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.8 Hz, 1H, Ar H_3), 3.93 (s, 2H, CH_2), 3.03 (s, 6H, NMe_2), -0.80 (s, 6H, $AlMe_2$).

^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, THF-d_8): δ (ppm) = 173.3 (C_q, C=N), 162.0 (C_q, Ar C_1–O), 132.9 (C_q, *i*-Ph), 131.8 (CH, *p*-Ph), 129.7 (CH, *m*-Ph), 129.6 (CH, *o*-Ph), 129.4 (CH, Ar C_5), 128.8 (C_q, Ar C_2), 127.9 (CH, Ar C_3), 119.2 (CH, Ar C_6), 116.1 (CH, Ar C_4), 53.6 (CH_2), 41.5 (CH_3, NMe_2), -8.9 (bs, CH_3, $AlMe_2$).

Crystal structure

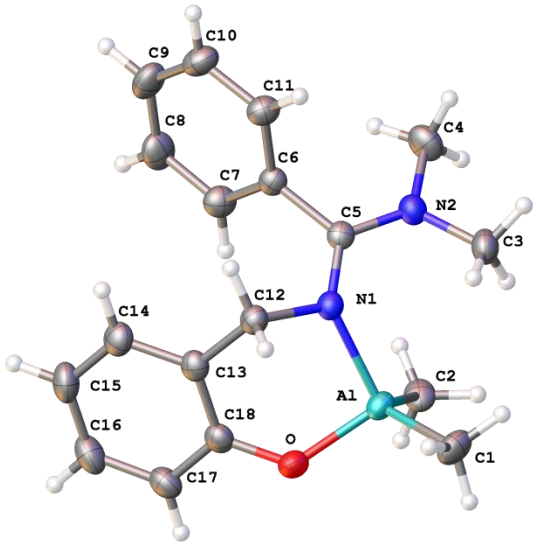
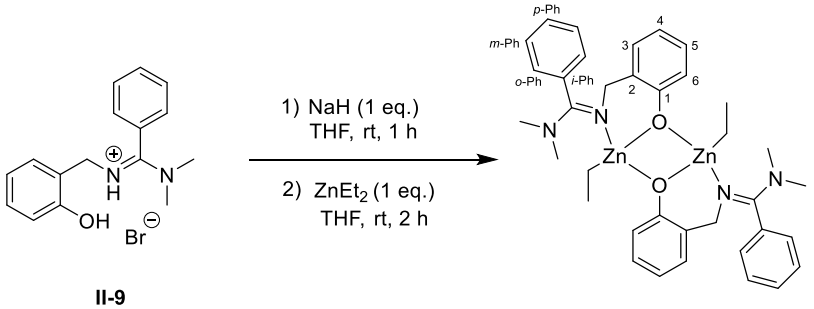


Table II.7: Crystal data and structure refinement

Identification code	**II-17**
Empirical formula	$C_{18}H_{23}N_2OAl$
Formula weight	310.38
Temperature/K	150
Crystal system	monoclinic
Space group	$P2_1/c$
a/Å	9.917(3)
b/Å	13.642(3)
c/Å	13.468(3)
α/°	90
β/°	104.255(10)
γ/°	90
Volume/Å^3	1766.0(7)
Z	4
ρ_{calc}g/cm^3	1.167
μ/mm^{-1}	0.118
F(000)	664.0
Crystal size/mm^3	0.25 × 0.25 × 0.25
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2Θ range for data collection/°	5.972 to 54.878
Index ranges	-12 ≤ h ≤ 12, -17 ≤ k ≤ 17, -13 ≤ l ≤ 17
Reflections collected	27446
Independent reflections	4018 [R_{int} = 0.0391, R_{sigma} = 0.0310]
Data/restraints/parameters	4018/0/203
Goodness-of-fit on F^2	1.062

Final R indexes [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0417, wR_2 = 0.0999
Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0667, wR_2 = 0.1147
Largest diff. peak/hole / e Å^{-3}	0.28/-0.32

II-18: Dimer (Salicylbenzamidino)ZnEt



Chemical Formula: $C_{36}H_{44}N_4O_2Zn_2$

Molecular Weight: 695.53 g.mol^{-1}

Description: orange crystals

Procedure:

Salicylbenzamidinium **II-9** (1 eq., 1.00 mmol, 335 mg) and NaH (1 eq., 95 % purity, 1.00 mmol, 25.3 mg) were suspended in THF (20 mL). The mixture was stirred 1 h at rt. The resulting white solid was settled and the yellow supernatant cannulated with a borosilicate filter. In a glovebox, the yellow solution was slowly added to a Schlenk flask containing a diethylzinc solution (1 eq., 1 M in hexanes, 1.00 mmol, 1.00 mL). The mixture was stirred 2 h at rt. The volatiles were evaporated. The residual solid was recrystallized by layering technique using a DCM/Pentane system. After several days, the pure product **II-18** was obtained as orange crystals (230 mg, 66 %).

Elemental Analysis: calcd for $C_{36}H_{44}N_4O_2Zn_2$: C, 62.17; H, 6.38; N, 8.06. Found: C, 61.95; H, 6.46; N, 7.97.

^{1}H NMR (500 MHz, THF-d_8): δ (ppm) = 7.58 – 7.44 (m, 2H + 4H, *p*-Ph, *m*-Ph), 7.13 (pseudo bs, 2H, *o*-Ph), 6.95 (pseudo t, $^3J_{HH}$ ~ 7.7 Hz, 1H, Ar H_5), 6.69 (bd, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, 1H, Ar H_6), 6.40 (pseudo t, $^3J_{HH}$ ~ 7.3 Hz, 1H, Ar H_4), 6.28 (bd, $^3J_{HH}$ ~ 7.3 Hz, 1H, Ar H_3), 4.13 (bs, 2H, Bn CH_2), 2.95 (bs, 6H, NMe_2), 1.04 (bt, $^3J_{HH}$ ~ 8.1 Hz, 3H, CH_3 ZnEt), 0.01 (bq, $^3J_{HH}$ ~ 8.1 Hz, 2H, CH_2 ZnEt).

^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, THF-d_8): δ (ppm) = 168.9 (C_q, C=N), 164.5 (C_q, Ar C_1–O), 134.5 (C_q, *i*-Ph), 130.5 (CH, *p*-Ph), 130.1 (C_q, Ar C_2), 129.5 (CH + CH overlapping, *m*-Ph, Ar C_3), 129.3 (CH, *o*-Ph), 129.0 (CH, Ar C_5), 120.2 (CH, Ar C_6), 116.4 (CH, Ar C_4), 55.0 (CH_2, $ArCH_2$), 40.2 (CH_3, NMe_2), 13.3 (CH_3, ZnEt), 0.5 (CH_2, ZnEt).

Crystal structure

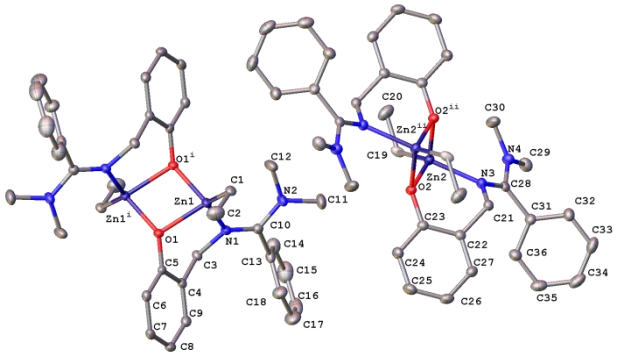


Table II.8: Crystal data and structure refinement

Identification code	**II-18**
Empirical formula	$C_{36}H_{44}N_4O_2Zn_2$
Formula weight	695.53
Temperature/K	120
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	10.1189(6)
b/Å	11.3576(7)
c/Å	15.5735(10)
α/°	87.198(2)
β/°	79.883(2)
γ/°	73.090(2)
Volume/Å^3	1685.79(18)
Z	2
ρ_{calc}g/cm^3	1.370
μ/mm^{-1}	1.460
F(000)	728.0
Crystal size/mm^3	0.5 × 0.5 × 0.5
Radiation	MoKα (λ = 0.71073)
2Θ range for data collection/°	5.396 to 55.104
Index ranges	-13 ≤ h ≤ 13, -14 ≤ k ≤ 14, -20 ≤ l ≤ 20
Reflections collected	48578
Independent reflections	7724 [R_{int} = 0.0199, R_{sigma} = 0.0127]
Data/restraints/parameters	7724/3/403
Goodness-of-fit on F^2	1.061
Final R indexes [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0245, wR_2 = 0.0627
Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0275, wR_2 = 0.0649
Largest diff. peak/hole / e Å^{-3}	0.77/-0.33

II-19: (Salicylformamidino)$AlMe_2$



II-11

II-19
76% (320 mg)

Chemical Formula:
$C_{12}H_{19}AlN_2O$

Molecular Weight:
234.28 g.mol^{-1}

Description:
beige solid

Procedure:

Salicylformamidine **II-11** (1 eq., 1.80 mmol, 321 mg) was dissolved in DCM (9 mL), and added to trimethylaluminium solution (1 eq., 2 M in hexanes, 1.80 mmol, 900 µL). The mixture was stirred 2 h at rt. The volatiles were evaporated, and the residual solid was washed with pentane (2 x 5 mL) to give the pure product **II-19** as a beige solid (320 mg, 76 %).

Elemental Analysis: calcd for $C_{12}H_{19}AlN_2O$: C, 61.52; H, 8.17; N, 11.96. Found: C, 60.81; H, 8.10; N, 11.28.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.44 (s, 1H, CH formamidine), 7.15 (pseudo td, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.8 Hz, 1H, Ar H_5), 7.02 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.8 Hz, 1H, Ar H_3), 6.75 (d, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, 1H, Ar H_6), 6.66 (pseudo t, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 1H, Ar H_4), 4.30 (s, 2H, CH_2), 3.05 (s, 6H, NMe_2), -0.81 (s, 6H, $AlMe_2$).

^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 160.7 (C_q, Ar C_1–O overlapping with C=N), 160.5 (bs, C_q, C=N overlapping with Ar C_1–O), 130.0 (CH, Ar C_5), 128.4 (C_q, Ar C_2), 127.6 (CH, Ar C_3), 119.2 (CH, Ar C_6), 117.3 (CH, Ar C_4), 58.2 (CH_2), 42.2 (bs, CH_3, NMe a overlapping with NMe b), 39.3 (bs, CH_3, NMe b overlapping with NMe a), -8.1 (bs, CH_3, $AlMe_2$).

II-20: (Salicylacetamidino)$AlMe_2$



II-12

II-20
85% (320 mg)

Chemical Formula:
$C_{13}H_{21}AlN_2O$

Molecular Weight:
248.31 g.mol^{-1}

Description:
beige solid

Procedure:

Salicylacetamidine **II-12** (1 eq., 1.50 mmol, 288 mg) was dissolved in DCM (7.5 mL), and added to trimethylaluminium solution (1 eq., 2 M in hexanes, 1.50 mmol, 750 µL). The mixture was stirred 2 h at rt. The volatiles were evaporated, and the residual solid was washed with pentane (2 x 5 mL) to give the pure product **II-20** as a beige powder (320 mg, 85 %).

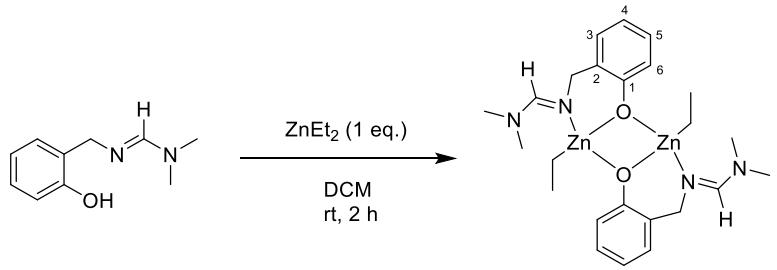
Elemental Analysis: calcd for $C_{13}H_{21}AlN_2O$: C, 62.88; H, 8.52; N, 11.28. Found: C, 62.05; H, 8.47; N, 10.36.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{13}H_{22}AlN_2O]^+$ $[M + H]^+$: 249.15420. Found: 249.15355 (-2.6 ppm)

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.11 (pseudo td, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.8 Hz, 1H, Ar H_5), 7.04 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.8 Hz, 1H, Ar H_6), 6.69 (d, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, 1H, Ar H_4), 6.63 (pseudo t, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, 1H, Ar H_6), 4.23 (s, 2H, CH_2), 3.09 (s, 6H, NMe_2), 2.17 (s, 3H, CH_3 acetamidine), -0.86 (s, 6H, $AlMe_2$).

^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 171.6 (C_q, C=N), 161.3 (C_q, Ar C_1–O), 129.7 (CH, Ar C_5), 128.4 (C_q, Ar C_2), 127.6 (CH, Ar C_3), 119.0 (CH, Ar C_4), 116.7 (CH, Ar C_6), 51.2 (CH_2), 41.3 (CH_3, NMe_2), 16.7 (CH_3, acetamidine), -9.5 (bs, CH_3, $AlMe_2$).

II-21: Dimer (Salicylformamidino)ZnEt



II-11

II-21
83% (340 mg)

Chemical Formula:
$C_{24}H_{36}N_4O_2Zn_2$

Molecular Weight:
543.34 g.mol^{-1}

Description:
white solid

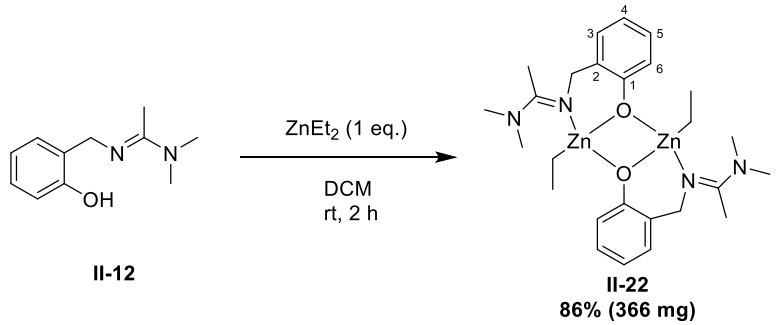
Procedure:
Salicylformamidine **II-11** (1 eq., 1.50 mmol, 267 mg) was dissolved in DCM (15 mL), and added to diethylzinc solution (1 eq., 1 M in hexanes, 1.50 mmol, 1.50 mL). The mixture was stirred 2 h at rt. The volatiles were evaporated, and the residual solid was washed with pentane (2 x 5 mL) to give the pure product **II-21** as a white solid (340 mg, 83 %).

Elemental Analysis: calcd for $C_{24}H_{36}N_4O_2Zn_2$: C, 53.05; H, 6.68; N, 10.31. Found: C, 51.66; H, 6.65; N, 9.92.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.49 (s, 1H, CH formamidine), 7.06 (pseudo td, $^3J_{HH}$ = 7.7 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, 1H, Ar H_5), 6.98 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.8 Hz, 1H, Ar H_3), 6.65 (d, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, 1H, Ar H_6), 6.60 (pseudo t, $^3J_{HH}$ = 7.2 Hz, 1H, Ar H_4), 4.45 (bs, 2H, CH_2), 3.05 (s, 6H, NMe_2), 0.87 (t, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, 3H, CH_3 ZnEt), -0.16 (q, $^3J_{HH}$ = 8.0 Hz, 2H, CH_2 ZnEt)

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 163.6 (C_q, Ar C_1–O), 158.5 (C_q, C=N), 129.8 (C_q, Ar C_2), 129.2 (CH, Ar C_5), 128.8 (CH, Ar C_3), 120.1 (CH, Ar C_6), 116.7 (CH, Ar C_4), 59.8 (CH_2), 39.1 (bs, CH_3, NMe_2), 12.8 (CH_3, ZnEt), 0.1 (CH_2, ZnEt).

II-22: Dimer (Salicylacetamidino)ZnEt



II-12

II-22
86% (366 mg)

Chemical Formula:
$C_{26}H_{40}N_4O_2Zn_2$

Molecular Weight:
571.39 g.mol^{-1}

Description:
white solid

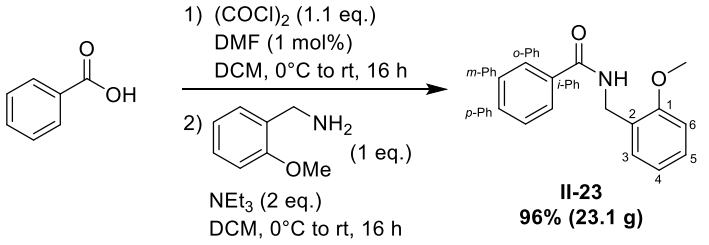
Procedure:
Salicylacetamidine **II-12** (1 eq., 1.50 mmol, 288 mg) was dissolved in DCM (15 mL), and added to diethylzinc solution (1 eq., 1 M in hexanes, 1.50 mmol, 1.50 mL). The mixture was stirred 2 h at rt. The volatiles were evaporated, and the residual solid was washed with pentane (2 x 5 mL) to give the pure product **II-22** as a white solid (366 mg, 86 %).

Elemental Analysis: calcd for $C_{26}H_{40}N_4O_2Zn_2$: C, 54.65; H, 7.06; N, 9.81. Found: C, 54.57; H, 7.16; N, 9.71.

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.07 – 7.00 (m, 1H + 1H overlapping, Ar H_5, Ar H_3), 6.64 (d, $^{3}J_{HH}$ = 8.0 Hz, 1H, Ar H_6), 6.59 (pseudo t, $^{3}J_{HH}$ = 7.3 Hz, 1H, Ar H_4), 4.39 (s, 2H, CH_2), 3.08 (s, 6H, NMe_2), 2.08 (s, 3H, CH_3 acetamidine), 0.92 – 0.88 (bt, $^{3}J_{HH}$ = 8.3 Hz, 3H, CH_3 ZnEt), -0.16 (bq, $^{3}J_{HH}$ = 8.3 Hz, 2H, CH_2 ZnEt).

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 166.9 (C_q, C=N), 163.9 (C_q, Ar C_1–O), 129.7 (C_q, Ar C_2), 129.3 (CH, Ar $C_{5/3}$), 128.9 (CH, Ar $C_{5/3}$), 120.1 (CH, Ar C_6), 116.3 (CH, Ar C_4), 52.9 (CH_2), 40.0 (CH_3, NMe_2), 15.5 (CH_3, acetamidine), 12.9 (CH_3, ZnEt), -0.4 (CH_2, ZnEt).

II-23: *N*-(2-methoxybenzyl)-benzamide



II-23
96% (23.1 g)

Chemical Formula:
$C_{15}H_{15}NO_2$

Molecular Weight:
241.29 g.mol^{-1}

Description:
light yellow solid

Procedure:

Benzoic acid (1 eq., 100 mmol, 6.10 g) was dissolved in DCM (250 mL), and DMF (1 mol%, 1.00 mmol, 78.0 µL) was added. The mixture was cooled to 0°C and oxalyl chloride was slowly added (1.1 eq., 110 mmol, 9.60 mL). The mixture was stirred 16 h while warming to rt. The volatiles were evaporated. The residue was dissolved in DCM (250 mL), and cooled to 0°C. Triethylamine (1.5 eq., 150 mmol, 20.2 mL) was added, and then slowly 2-methoxybenzylamine (1 eq., 100 mmol, 13.0 mL). The mixture was stirred 16 h while warming to rt. The mixture was hydrolyzed with NaOH solution (1 M, 200 mL) and extracted with DCM (3 x 50 mL). The gathered organic layers were washed with water (2 x 100 mL) and brine (100 mL), dried with $MgSO_4$, and concentrated to give the pure product **II-23** as a light yellow solid (23.1 g, 96 %).

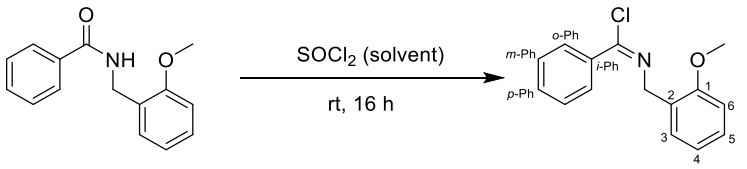
Elemental Analysis: calcd for $C_{15}H_{15}NO_2$: C, 74.67; H, 6.27; N, 5.81. Found: C, 74.21; H, 6.47; N, 6.17.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{15}H_{16}NO_2]^+$ $[M + H]^+$: 242.11756. Found: 242.11673 (-3.4 ppm)

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.80 – 7.73 (m, 2H, *o*-Ph), 7.52 – 7.38 (m, 2H + 1H overlapping, *m*-Ph, *p*-Ph), 7.36 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.7 Hz, 1H Ar H_3), 7.29 (pseudo td, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.8 Hz, 1H, Ar H_5 overlapping with $CDCl_3$ residual signal), 6.94 (pseudo td, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.8 Hz, 1H, Ar H_4 overlapping with Ar H_6), 6.90 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, Ar H_6 overlapping with Ar H_4), 6.65 (bs, 1H, NH), 4.65 (d, $^3J_{HH}$ = 5.8 Hz, 2H, CH_2), 3.89 (s, 3H, OMe).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 167.2 (C_q, C=O), 157.7 (C_q, Ar C_1–O), 134.8 (C_q, *i*-Ph), 131.3 (CH, *p*-Ph), 129.9 (CH, Ar C_3), 128.0 (CH, Ar C_5) , 128.5 (CH, *m*-Ph), 127.0 (CH, *o*-Ph), 126.2 (C_q, Ar C_2), 120.8 (CH, Ar C_4), 110.4 (CH, Ar C_6), 55.5 (CH_2), 40.0 (CH_3, OMe).

II-24: *N*-(2-methoxybenzyl)-benzimidoyle chloride



II-23 → **II-24** 82% (5.32 g)

Chemical Formula: $C_{15}H_{14}ClNO$

Molecular Weight: 259.73 g.mol^{-1}

Description: beige solid

Procedure:

Amide **II-23** (1 eq., 25 mmol, 6.03 g) was dissolved in thionyl chloride (1 mL/mmol, 25 mL). The mixture was stirred 16 h at rt. The volatiles were evaporated. The residue was extracted with diethyl ether (3 x 25 mL). The gathered organic layers were concentrated to give the crude product **II-24** as a beige solid (5.32 g, 82 %, purity > 95 %) which was used without further purification.

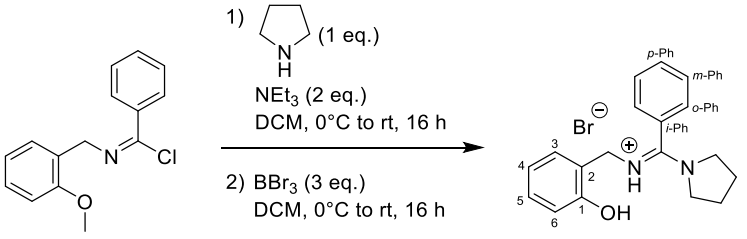
Remark: degradation observed in chloroform

Elemental Analysis: calcd for $C_{15}H_{14}ClNO$: C, 69.37; H, 5.43; N, 5.39. Found: C, 69.15; H, 5.47; N, 5.37.

^{1}H NMR (300 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 8.11 – 8.06 (m, 2H, *o*-Ph), 7.54 – 7.42 (m, 2H + 1H + 1H overlapping, *m*-Ph, *p*-Ph, Ar H_3), 7.29 (pseudo td, $^3J_{HH}$ = 7.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.8 Hz, 1H, Ar H_5), 6.98 (pseudo td, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, Ar H_4 overlapping with Ar H_6), 6.94 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, Ar H_6 overlapping with Ar H_4), 4.92 (s, 2H, CH_2), 3.88 (s, 3H, OMe).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 157.5 (C_q, Ar C_1–O), 142.9 (C_q, C=N), 136.4 (C_q, Ar C_2), 131.7 (CH, *p*-Ph), 129.3 (CH, *o*-Ph), 128.9 (CH, Ar C_3), 128.7 (CH, *m*-Ph), 128.5 (CH, Ar C_5), 127.2 (C_q, *i*-Ph), 120.8 (CH, Ar C_4), 110.6 (CH, Ar C_6), 55.8 (CH_3, OMe) 52.9 (CH_2).

II-25: Salicylbenzamidinium bromide



II-24 → **II-25** 93% (1.70 g)

Chemical Formula: $C_{18}H_{21}BrN_2O$

Molecular Weight: 361.28 g.mol^{-1}

Description: lightown solid b

Procedure:

Benzimidoyl chloride **II-24** (1 eq., 5.00 mmol, 1.30 g) was solubilized in DCM (25 mL) and cooled to 0°C. Triethylamine (2 eq., 10.0 mmol, 1.35 mL) was added, and then

slowly pyrrolidine (1.05 eq., 5.25 mmol, 439 µL). The mixture was stirred 16 h while warming to rt. The mixture was hydrolyzed with NaOH solution (1 M, 50 mL), and extracted with DCM (3 x 20 mL). The gathered organic layers were dried with $MgSO_4$, and concentrated to give the crude methoxy amidine as an oil. The oil was solubilized in DCM (25 mL) and cooled to 0°C. Boron tribromide (3 eq., 1 M solution in DCM, 15.0 mmol, 15.0 mL) was slowly added, and the mixture stirred 16 h while warming to rt. The mixture was cooled to 0°C and slowly quenched with water (50 mL), and extracted with DCM (3 x 20 mL). The gathered organic layers were dried with $MgSO_4$, and concentrated to give the amidinium salt **II-25** as a light brown solid (1.70 g, 93 %). If needed, the product could be further purified by THF recrystallization to give the THF-amidinium adduct.

Remark: the product was characterized as the THF adduct

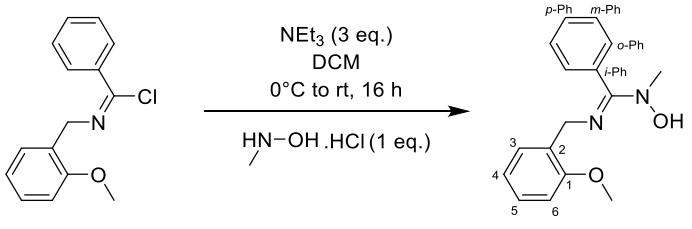
Elemental Analysis: calcd for $C_{22}H_{29}BrN_2O_2$ (M + THF): C, 60.97; H, 6.74; N, 6.46. Found: C, 60.44; H, 6.88; N, 6.65.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{16}H_{21}N_2O]^+$ [M - Br]$^+$: 281.16243. Found: 281.16242 (-0.1 ppm).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 9.67 (bt, $^3J_{HH}$ = 5.3 Hz, 1H, NH), 8.36 (s, 1H, OH), 7.65 – 7.50 (m, 2H + 1H overlapping, *m*-Ph, *p*-Ph), 7.25 (m, 2H, *o*-Ph), 7.16 – 7.01 (m, 1H + 1H overlapping, Ar H_6, Ar H_5), 6.58 (ddd, $^3J_{HH}$ = 7.6, 6.6 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.9 Hz, 1H, Ar H_4), 6.31 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.3 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.5 Hz, 1H, Ar H_3), 4.40 (d, $^3J_{HH}$ = 6.2 Hz, 2H, Bn CH_2), 3.98 (t, $^3J_{HH}$ = 7.1 Hz, 2H, NCH_2 a pyrrolidine), 3.78 – 3.68 (m, 4H, OCH_2 THF), 3.22 (t, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, 2H, NCH_2 b pyrrolidine), 2.13 (pseudo quint, $^3J_{HH}$ = 6.9 Hz, 2H, $NCH_2C\underline{H_2}$ a), 1.95 – 1.79 (m, 2H + 4H overlapping, $NCH_2C\underline{H_2}$ b, $OCH_2C\underline{H_2}$ THF).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 162.2 (C_q, C=N), 155.5 (C_q, Ar C_1–O), 132.1 (CH, *p*-Ph), 130.0 (CH, *m*-Ph), 129.9 (CH, Ar C_5), 129.6 (CH, Ar C_3), 128.0 (C_q, *i*-Ph), 127.1 (CH, *o*-Ph), 122.7 (C_q, Ar C_2), 119.7 (CH, Ar C_4), 118.3 (CH, Ar C_6), 68.1 (CH_2, OCH_2 THF), 52.4 (CH_2, NCH_2 b pyrrolidine), 50.5 (CH_2, NCH_2 a pyrrolidine), 46.0 (CH_2, Bn), 25.8 (CH_2, $OCH_2\underline{C}H_2$ THF), 25.3 (CH_2, $NCH_2\underline{C}H_2$ a pyrrolidine) , 25.2 (CH_2, $NCH_2\underline{C}H_2$ b pyrrolidine).

II-26: Methoxyphenyl-Iminohydroxamic acid



II-24

II-26
58% (800 mg)

Chemical Formula:
$C_{16}H_{18}N_2O_2$

Molecular Weight:
270.33 g.mol^{-1}

Description:
white solid

Procedure:

N-Methylhydroxylamine hydrochloride (1 eq., 5.00 mmol, 418 mg) was suspended in DCM (15 mL) and cooled to 0°C. Triethylamine (2.5 eq., 12.5 mmol, 1.69 mL) was added and then slowly benzimidoyl chloride **II-24** (1 eq., 5.00 mmol, 1.30 g) previously solubilized in DCM (10 mL). The mixture was stirred 16 h while warming to rt. The mixture was hydrolyzed with NaOH solution (1 M, 50 mL), and extracted with DCM (3 x 25 mL). The gathered organic layers were dried with $MgSO_4$, and concentrated to give the crude product. It was further purified by silica column chromatography using AcOEt/MeOH 9:1 system to remove impurity and then the column was flashed with EtOH to give the pure iminohydroxamic acid **II-26** as a white solid (800 mg, 58 %).

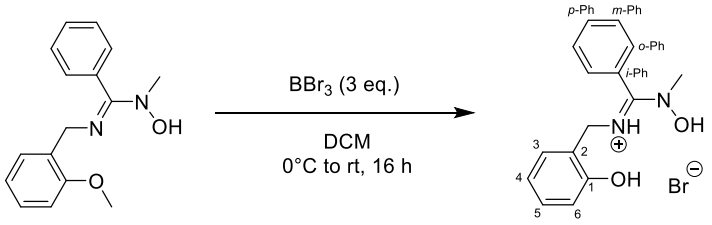
Elemental Analysis: calcd for $C_{16}H_{18}N_2O_2$: C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36. Found: C, 70.94; H, 6.65; N, 10.23.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{16}H_{19}N_2O_2]^+$ $[M + H]^+$: 271.14410. Found: 271.14292 (-4.4 ppm).

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.55 – 7.43 (m, 2H + 1H overlapping, *m*-Ph, *p*-Ph), 7.30 – 7.25 (m, 2H, *o*-Ph overlapping with $CDCl_3$ residual signal), 7.22 (pseudo td, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.8 Hz, 1H, Ar H_5 overlapping with $CDCl_3$ residual signal), 6.96 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.8 Hz, 1H, Ar H_3), 6.85 (pseudo td, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, Ar H_4 overlapping with Ar H_6), 6.80 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, Ar H_6 overlapping with Ar H_4), 4.09 (s, 2H, CH_2), 3.78 (s, 3H, OMe), 3.31 (s, 3H, NMe).

^{13}C{^{1}H} NMR (75 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 157.3 (C_q, C=N), 150.2 (C_q, Ar C_1–O), 130.6 (CH, *p*-Ph), 129.2 (CH, *m*-Ph), 129.0 (CH, *o*-Ph), 128.9 (CH, Ar C_5), 128.5 (CH, Ar C_3), 128.4 (C_q, *i*-Ph), 126.7 (C_q, Ar C_2), 120.4 (CH, Ar C_4), 110.2 (CH, Ar C_6), 55.3 (CH_3, OMe), 43.5 (CH_3, NMe), 43.0 (CH_2).

II-27: Phenoxy-Iminohydroxamic acid



II-26

II-27
80% (556 mg)

Chemical Formula:
$C_{15}H_{17}N_2O_2$

Molecular Weight:
337.22 g.mol^{-1}

Description:
light brown solid

Procedure:

Methoxyphenyl-iminohydroxamic acid **II-26** (1 eq., 2.07 mmol, 556 mg) was solubilized in DCM (10 mL) and cooled to 0°C. Boron tribromide (3 eq., 1 M solution in DCM, 6.21 mmol, 6.21 mL) was slowly added, and the mixture stirred 16 h while warming to rt. The mixture was cooled to 0°C and slowly quenched with MeOH (2 mL). The volatiles were evaporated. The residue was washed with pentane to give the product **II-27** as a light brown solid (556 mg, 80 %).

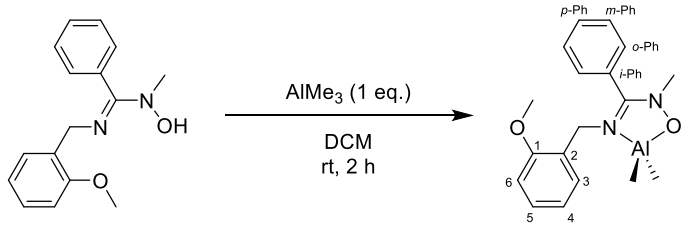
Elemental Analysis: calcd for $C_{15}H_{17}BrN_2O_2$: C, 53.43; H, 5.08; N, 8.31. Found: C, 53.17; H, 5.10; N, 8.24.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{15}H_{17}N_2O_2]^+$ $[M - Br]^+$: 257.12845. Found: 257.12788 (-2.2 ppm).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 10.66 (s, 1H, OH), 8.11 (bt, $^3J_{HH}$ = 6.4 Hz, 1H, NH overlapping with OH), 8.11 – 8.01 (bs, 1H, OH overlapping with NH), 7.70 – 7.64 (m, 1H, *p*-Ph), 7.60 (pseudo t, $^3J_{HH}$ = 7.6 Hz, 2H, *m*-Ph), 7.44 – 7.40 (m, 2H, *o*-Ph), 7.24 (d, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, 1H, Ar H_6), 7.15 (pseudo td, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.7 Hz, 1H, Ar H_5), 6.73 (pseudo t, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, 1H, Ar H_4), 6.64 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.5 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.7 Hz, 1H, Ar H_3), 4.19 (d, $^3J_{HH}$ = 6.3 Hz, 2H, CH_2), 3.34 (s, 3H, NMe).

^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 161.6 (C_q, C=N), 155.1 (C_q, Ar C_1–O), 133.0 (CH, *p*-Ph), 130.4 (CH, Ar C_5), 130.1 (CH, *m*-Ph), 129.0 (CH, Ar C_3), 128.3 (CH, *o*-Ph), 124.6 (CH, *i*-Ph), 122.5 (C_q, Ar C_2), 120.5 (CH, Ar C_4), 118.1 (CH, Ar C_6), 46.7 (CH_2), 42.5 (NMe).

II-28: (iminohydroxamino)$AlMe_2$



II-26

II-28
78% (255 mg)

Chemical Formula:
$C_{18}H_{23}AlN_2O_2$

Molecular Weight:
326.38 g.mol^{-1}

Description:
beige solid

Procedure:
In a glovebox, methoxyphenyliminohydroxamic acid **II-26** (1 eq., 1.00 mmol, 270 mg) was dissolved in DCM (10 mL) and slowly added to trimethylaluminium solution (1 eq., 2 M in hexanes, 1.00 mmol, 0.500 mL).The mixture was stirred 2 h at rt. The volatiles were evaporated to give the pure product **II-28** as a beige solid (255 mg, 78 %). Suitable crystal for X-ray diffraction was obtained by vapor diffusion using a DCM/pentane system.

Elemental Analysis: calcd for $C_{18}H_{23}AlN_2O_2$: C, 66.24; H, 7.10; N, 8.58. Found: C, 65.52; H, 6.91; N, 8.57.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{17}H_{20}AlN_2O_2]^+$ [M – CH_3]$^+$: 311.13347. Found: 283.13354 (0.2 ppm)

^{1}H NMR (500 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 7.56 – 7.52 (m, 2H + 1H overlapping, *m*-Ph, *p*-Ph), 7.35 – 7.30 (m, 2H, *o*-Ph), 7.24 (pseudo td, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, $^4J_{HH}$ =1.8 Hz, 1H, Ar H_5), 7.04 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, $^4J_{HH}$ =1.8 Hz, 1H, Ar H_3), 6.88 (pseudo td, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, Ar H_4), 6.83 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 1H, Ar H_6), 4.07 (s, 2H, CH_2), 3.77 (s, 3H, OMe), 3.10 (s, 3H, NMe), -1.03 (s, 6H, $AlMe_2$).

^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, CD_2Cl_2): δ (ppm) = 161.5 (C_q, C=N), 157.9 (C_q, Ar C_1–O), 131.0 (CH, *p*-Ph), 130.0 (CH, Ar C_3), 129.6 (CH, *m*-Ph), 129.4 (C_q, *i*-Ph), 129.2 (CH, Ar C_5), 128.7 (CH, *o*-Ph), 127.6 (C_q, Ar C_2), 120.7 (CH, Ar C_4), 110.6 (CH, Ar C_6), 55.4 (CH_3, OMe), 46.0 (CH_2), 40.2 (CH_3, NMe), -9.2 (CH_3, $AlMe_2$).

Crystal structure

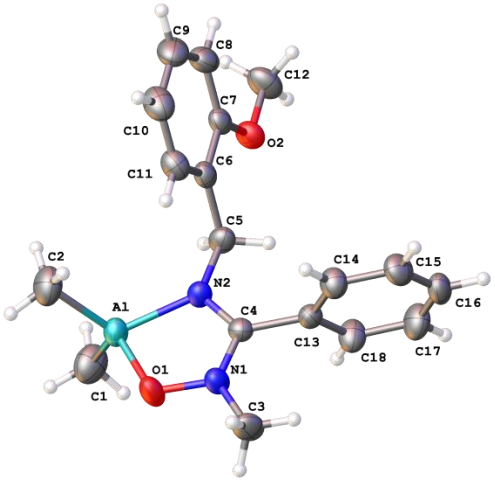
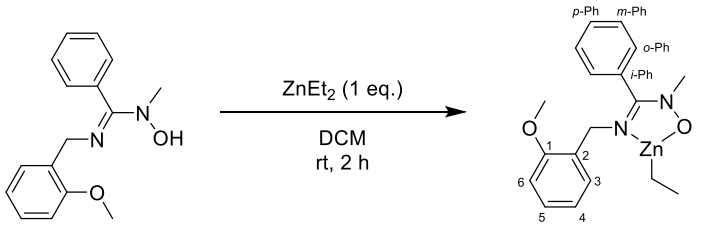


Table II.9: Crystal data and structure refinement

Identification code	**II-28**
Empirical formula	$C_{18}H_{23}N_2O_2Al$
Formula weight	326.36
Temperature/K	250
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	8.6523(4)
b/Å	8.8604(5)
c/Å	13.0562(7)
α/°	104.9251(18)
β/°	94.3462(15)
γ/°	104.6051(16)
Volume/Å^3	925.24(8)
Z	2
ρ_{calc}g/cm^3	1.171
μ/mm^{-1}	0.120
F(000)	348.0
Crystal size/mm^3	0.4 × 0.4 × 0.4
Radiation	Mo Kα~1~ (λ = 0.71073)
2Θ range for data collection/°	5.92 to 55.024
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 10, -11 ≤ k ≤ 11, -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	33046
Independent reflections	4225 [R_{int} = 0.0364, R_{sigma} = 0.0270]
Data/restraints/parameters	4225/0/212
Goodness-of-fit on F^2	1.028
Final R indexes [I>=2σ (I)]	R_1 = 0.0403, wR_2 = 0.0952

Final R indexes [all data]	R_1 = 0.0638, wR_2 = 0.1093
Largest diff. peak/hole / e Å^{-3}	0.21/-0.23

II-29: (iminohydroxamino)ZnEt



II-26

II-29
66% (120 mg)

Chemical Formula:
$C_{18}H_{22}N_2O_2Zn$

Molecular Weight:
363.77 g.mol^{-1}

Description:
white solid

Procedure:

In a glovebox, methoxyphenyl-iminohydroxamic acid **II-26** (1 eq., 0.500 mmol, 135 mg) was dissolved in DCM (5 mL) and slowly added to diethylzinc solution (1 eq., 1 M in hexanes, 0.500 mmol, 0.500 mL). A white solid appeared upon addition. The mixture was stirred 2 h at rt. The white solid was filtered on a sintered funnel, and dried to give the pure product **II-29** as a white solid (120 mg, 66 %).

Elemental Analysis: calcd for $C_{18}H_{22}N_2O_2Zn$: C, 59.43; H, 6.10; N, 7.70. Found: C, 59.36; H, 5.92; N, 7.60.

^{1}H NMR (500 MHz, THF-d_8): δ (ppm) = 7.48 – 7.39 (m, 2H + 1H, *m* or *o*-Ph, *p*-Ph), 7.27 – 7.21 (m, 2H + 1H, *m* or *o*-Ph, Ar H_3 or H_6), 7.10 (pseudo td, $^3J_{HH}$ = 7.8 Hz, $^4J_{HH}$ 1.8 Hz, 1H, Ar H_4 or H_5), 6.82 (pseudo td, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.1 Hz, 1H, Ar H_4 or H_5), 6.79 (d, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, 1H, Ar H_3 or H_6), 4.11 (s, 2H, CH_2), 3.69 (s, 3H, OMe), 2.92 (s, 3H, NMe), 1.05 (t, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, 3H, CH_3 ZnEt), -0.03 (q, $^3J_{HH}$ = 8.1 Hz, 2H, CH_2 ZnEt).

^{13}C NMR: not well-defined even when using a saturated sample.

II.D.3 Catalysis experiments

Typical procedure for *rac*-LA polymerization:
In a glovebox, the initiator was charged in a vial equipped with a Teflon tight screw-cap and a DCM or toluene solution (1M) of the appropriate amount of monomer was added *via* syringe all at once. The resulting solution was stirred vigorously (at room temperature or heated) for the appropriate time. The vial was then removed from the glovebox and the reaction mixture quenched with MeOH provoking the precipitation of the polymer which was washed several times with MeOH, dried *in vacuo* until constant weight and subsequently analyzed by 1H NMR, SEC and by MALDI-TOF spectrometry.

Kinetic studies
Same experiments were performed for the kinetic studies except aliquots were taken at regular intervals of time and analyzed to monitor the formation of PLA. The data are given in the tables below.

Table II.10: Kinetic study of complex $Zn_2(benz)_2$ II-18

t (min)	Conv.[a] (%)	ln([*rac*-LA]$_0$/[*rac*-LA]$_t$)	M_n theo. (g.mol^{-1})	M_n GPC. (g.mol^{-1})	PDI[b]
0	0	0	–	–	–
5	2	0.020	288	–	–
10	5	0.051	721	–	–
20	15	0.163	2162	1753	1,16
30	24	0.274	3459	3306	1,39
50	41	0.528	5909	5804	1,64
90	69	1.171	9945	10233	1,08

Conditions : DCM, 25°C, 2 h, [*rac*-LA]$_0$ = 1 M, [cat.]$_0$/[*rac*-LA]$_0$/[^{i}PrOH]$_0$ = 1:100:1. [a] determined by ^{1}H NMR analysis [b] determined by GPC analysis.

Table II.11: Kinetic study of complex Al(acet) II-20

t (h)	Conv.[a] (%)	ln([*rac*-LA]$_0$/[*rac*-LA]$_t$)	M_n theo. (g.mol^{-1})	M_n GPC. (g.mol^{-1})	PDI[b]
0	0	0	0	0	
2	5	0,05		—	—
4	24	0,27	3459	2286	1,14
9	49	0,67	7062	3819	1,30
16	72	1,27	10377	4320	1,22
24	90	2,30	13260	6120	1,52

Conditions : Toluene, 70°C, [cat.]$_0$/[*rac*-LA]$_0$/[^{i}PrOH]$_0$ = 1:100:1. [a] determined by ^{1}H NMR analysis [b] determined by GPC analysis.

Chapitre III :

Complexes Métalliques

Comme Agents Anticancéreux

III.A Introduction

III.A.1 Généralités

Certains métaux sont présents en faible quantité dans le corps humain. Pourtant, même à l'état de traces ils peuvent jouer un rôle essentiel dans son fonctionnement. En effet, on retrouve parmi les oligoéléments des métaux comme le chrome (insuline et diabète), le cobalt (vitamine B12 « cobalamine »), ou le fer (hémoglobine). Le rôle biologique de ces métaux est généralement difficile à déterminer. C'est souvent le développement de symptômes associés à une carence (cobalt, fer) ou un dysfonctionnement (maladie de Wilson) qui permet de l'identifier. Si les métaux présents naturellement dans le corps humain influent sur son fonctionnement, on peut donc exploiter cette propriété à notre avantage. Il est donc possible de développer des composés métalliques synthétiques, à base de métaux endogènes ou exogènes, pour des applications thérapeutiques.

C'est au début du XXème siècle avec la découverte du Salvarsan®,[1] un composé à base d'arsenic pour le traitement de la syphilis, que la chimie médicinale moderne a commencé à utiliser les complexes métalliques. Leur champ d'application en médecine est resté pauvre pendant longtemps. Dans la seconde partie du XXème siècle, le développement de la chimie de coordination et de la chimie organométallique a cependant permis l'essor de nouveaux médicaments à base de métaux.

En plus de la réactivité intrinsèque des centres métalliques, un des atouts des complexes métalliques est leur capacité à adopter des structures tridimensionnelles spécifiques. C'est le cas des géométries carré-plan ou octaédrique qui ne sont pas ou difficilement accessibles avec les composés organiques classiques (Figure III.1). Ces architectures particulières peuvent être utilisées au profit du ciblage sélectif de biomolécules.[2]



Figure III.1 : Géométries particulières accessibles avec les complexes métalliques

Une grande percée dans l'utilisation des complexes métalliques en thérapie a été la découverte des propriétés anticancéreuses de certains complexes de platine.

[1] Lloyd, N. C.; Morgan, H. W.; Nicholson, B. K.; Ronimus, R. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 941–944.
[2] Maksimoska, J.; Feng, L.; Harms, K.; Yi, C.; Kissil, J.; Marmorstein, R.; Meggers, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15764–15765.

III.A.2 Les dérivés du platine

Dans les années 1960, les travaux de Rosenberg sur l'inhibition de la division cellulaire ont mis en évidence les propriétés antiprolifératives du cisplatine (Figure III.2).[3,4] Ce composé a obtenu son autorisation de mise sur le marché par la FDA (Food and Drug Administration, USA) en 1978 et il est aujourd'hui utilisé dans 32 des 78 cocktails chimiothérapeutiques listés par Martindale (livre de référence de médicament).[5] Il est particulièrement employé pour le traitement de certains types de cancers : du testicule, de l'ovaire, de la vessie ou de la peau. Il présente cependant des effets secondaires notables parmi lesquels on peut citer la néphrotoxicité, la cardiotoxicité, la neurotoxicité, ou encore l'alopécie (perte des cheveux). Ces effets ont pour inconvénient de limiter la dose administrable au patient. De plus, il existe chez les cellules cancéreuses des mécanismes de résistance à la fois innés et/ou acquis qui réduisent son champ d'application. C'est pour contrecarrer ces résistances tout en diminuant les effets secondaires que la synthèse de nombreux dérivés de platine a été entreprise et suscite toujours à l'heure actuelle l'intérêt des chercheurs.[6,7,8] Parmi ces composés, cinq ont été approuvés pour un usage clinique : le carboplatine et l'oxaliplatine mondialement, le nédaplatine au Japon, l'heptaplatine en Corée du Sud et le lobaplatine en Chine (Figure III.2).[5]

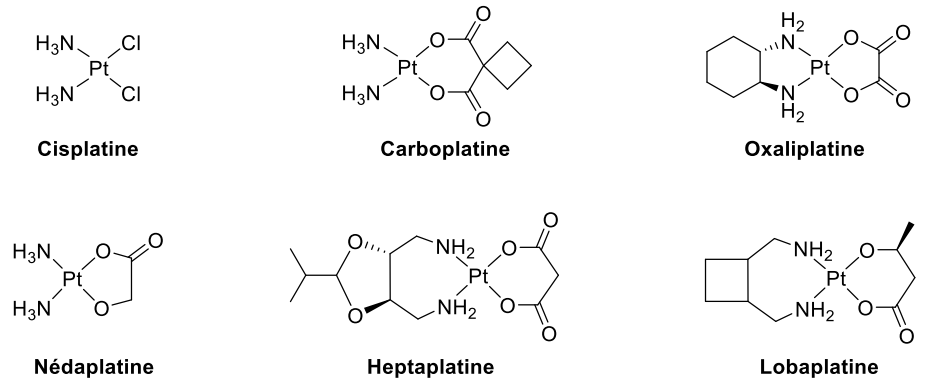


Figure III.2 : Structures des dérivés du platine avec une autorisation de mise sur le marché

Ces composés présentent des similitudes avec le cisplatine. Il s'agit d'espèces neutres avec le métal tétracoordiné selon une géométrie carré-plan. Le platine est lié à deux ligands amino en position *cis* qui peuvent être chélates ou non. Les deux ligands chlorido du cisplatine sont remplacés par un ligand chélate dicarboxylato ou carboxylato/alcoolato.

[3] Rosenberg, B.; Van Camp, L.; Krigas, T. *Nature*. **1965**, *205*, 698–699.
[4] Rosenberg, B.; VanCamp, L.; Trosko, J. E.; Mansour, V. H. *Nature*. **1969**, *222*, 385–386.
[5] Wheate, N. J.; Walker, S.; Craig, G. E.; Oun, R. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 8113.
[6] Kelland, L. *Nat. Rev. Cancer*. **2007**, *7*, 573–584.
[7] Fanelli, M.; Formica, M.; Fusi, V.; Giorgi, L.; Micheloni, M.; Paoli, P. *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *310*, 41–79.
[8] Johnstone, T. C.; Suntharalingam, K.; Lippard, S. J. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3436–3486.

Le mécanisme d'action du cisplatine et de ses dérivés a été largement étudié. Ils auraient pour cible l'ADN. On peut diviser ce mode d'action en quatre étapes dont un schéma est représenté ci-dessous pour le cas du cisplatine (Figure III.3).[8]

(i) L'internalisation cellulaire : il y a deux voies de pénétration principales, *via* diffusion passive ou transport actif par des protéines membranaires.

(ii) L'aquation/activation : le complexe est relativement stable dans le sang où la concentration en ions chlorures est élevée (100 mM), à l'intérieur des cellules la concentration en ions chlorures est beaucoup plus faible (4-10 mM) et rend possible les phénomènes d'aquation.

(iii) La coordination à l'ADN : après activation, le complexe aqua cationique correspondant peut entrer dans le noyau et atteindre sa cible, l'ADN ; le platine se lie alors aux bases purines, préférentiellement les guanines, *via* l'azote « N7 » (le plus nucléophile) et forme des adduits intrabrins (majoritairement 1,2-d(GpG), coordination de deux bases guanines adjacentes).

(iv) La mort cellulaire : la formation de ces adduits entraîne une distorsion de l'ADN qui empêche certains processus comme la réplication et conduit à l'apoptose.

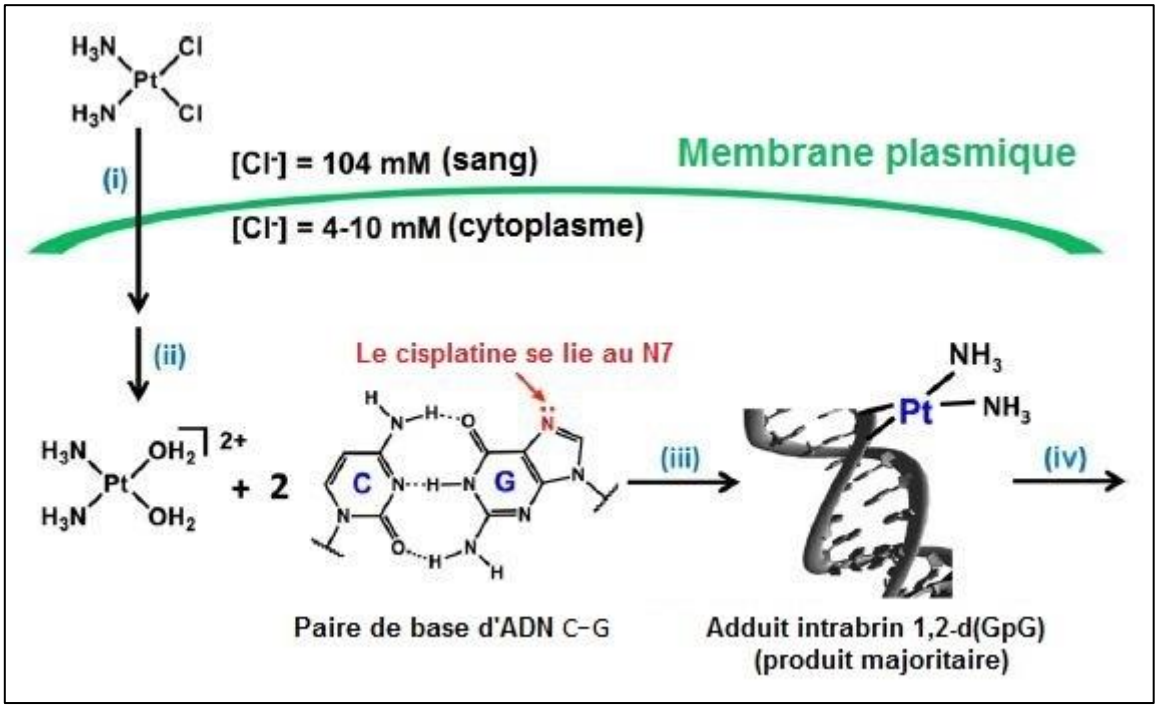


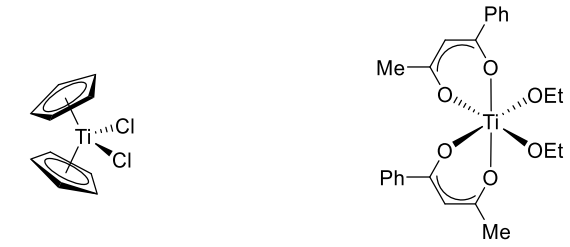
Figure III.3 : Mécanisme d'action du cisplatine sur l'ADN[8]

Il faut cependant noter que les dérivés de platine peuvent également interagir avec certaines protéines et ces interactions pourraient jouer un rôle important dans le mécanisme d'action.[9]

Le cisplatine et ses dérivés ont permis de démocratiser l'application de complexes métalliques comme agent thérapeutique. Pour élargir ce champ d'application et surmonter leurs limites face à certains types de cancer, les chercheurs se sont tournés vers d'autres métaux. C'est notamment le cas de dérivés du titane, du ruthénium ou de l'or.[10]

III.A.3 Les dérivés du titane

Deux composés de titane ont atteint le stade d'étude clinique, il s'agit du dichlorure de titanocène (Cp_2TiCl_2) et du budotitane (Figure III.4).



Dichlorure de titanocène

Budotitane (*cis-cis-cis*)

Figure III.4 : Structures du dichlorure de titanocène et du budotitane

Les propriétés anticancéreuses du Cp_2TiCl_2 ont été découvertes par Köpf et Köpf-Maier en 1979.[11] Ce composé possède deux ligands chlorido qui lui donnent une certaine similarité avec le cisplatine. Néanmoins, il ne présente pas de résistance croisée avec ce dernier, ce qui implique un mécanisme d'action différent.[12] Plusieurs problèmes liés à sa stabilité ont rendu difficile son développement.[13] Il est relativement stable à pH acide, mais à pH physiologique, les Cp sont rapidement hydrolysés. Des formulations hydrosolubles ont été développées et le composé a pu être testé en phases cliniques I et II. Cependant, ces études n'ont pas donné de résultats probants sur les patients traités et le développement clinique a été stoppé.

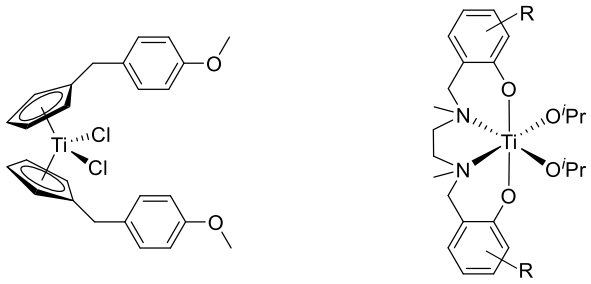
Le budotitane [$Ti(bzac)_2(OEt)_2$] est un complexe possédant deux ligands de type *β*-diketonato qui a été rapporté par Keppler en 1982.[14] Comme le Cp_2TiCl_2, il ne présente pas de résistance croisé avec le cisplatine.[15] Il est sensible à l'hydrolyse et

[9] Casini, A.; Reedijk, J. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3135.
[10] Clarke, M. J.; Zhu, F.; Frasca, D. R. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2511–2534.
[11] Köpf, H.; Köpf-Maier, P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 477–478.
[12] Buettner, K. M.; Valentine, A. M. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1863–1881.
[13] Cini, M.; Bradshaw, T. D.; Woodward, S. *Chem Soc Rev*. **2017**, *46*, 1040–1051.
[14] Keller, H. J.; Keppler, B.; Schmähl, D. *Arzneimittelforschung.* **1982**, *32*, 806–807.
[15] Comba, P.; Jakob, H.; Nuber, B.; Keppler, B. K. *Inorg. Chem.* **1994**, *33*, 3396–3400.

peut exister sous différents isomères inter-convertibles. Une étude en phase clinique I a été réalisée mais des problèmes liés à sa formulation ont stoppé son développement.[12]

Par la suite, des analogues de Cp_2TiCl_2 avec des Cp fonctionnalisés ont été synthétisés.[16] Parmi ces composés, on peut citer l'exemple du titanocène Y développé par Tacke avec des substituants benzyliques (Figure III.5).[17] Des tests de cytotoxicité ont démontré qu'il possédait une activité intéressante sur des cellules cancéreuses de carcinome (cancer développé à partir d'un tissu épithélial) de rein de porc, avec une IC_{50}[18] jusqu'à 100 fois plus faible que le Cp_2TiCl_2. Ce composé est toujours au stade d'étude préclinique.

D'autres dérivés du titane possédant des ligands tétradentates de type « salan » (bis(salicylamino)) ont été développés par Tshuva (Figure III.5).[19] Ces complexes présentent une cytotoxicité analogue au cisplatine sur des lignées cellulaires cancéreuses de l'ovaire et du côlon. Ces composés sont toujours en développement préclinique à l'heure actuelle.



Titanocène Y **Ti(salan)(O^{i}Pr)$_2$**

Figure III.5 : Structure du titanocène Y et des dérivés de « salan »

Il existe de nombreux autres dérivés du titane qui possèdent des propriétés anticancéreuses intéressantes et beaucoup d'études se concentrent également sur la compréhension de leur mécanisme d'action : plus d'une dizaine a été proposée.[12,13] Notre équipe s'intéresse particulièrement à ce type de question et a par exemple récemment développé un titanocène possédant une sonde fluorescente permettant de le suivre *in vitro* par imagerie optique et un autre fonctionnalisé par un macrocycle radiométallé rendant possible le suivi *in vivo*.[20] Cette étude a permis

[16] Strohfeldt, K.; Tacke, M. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1174.
[17] Sweeney, N. J.; Mendoza, O.; Müller-Bunz, H.; Pampillón, C.; Rehmann, F.-J. K.; Strohfeldt, K.; Tacke, M. *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 4537–4544.
[18] Tout au long de ce manuscrit de thèse, le terme « IC_{50} » se rapportera à la concentration d'un composé pour laquelle la prolifération des cellules cancéreuses est réduite de moitié dans les conditions de l'expérience. Une IC_{50} faible correspond ainsi à un composé de forte activité.
[19] Shavit, M.; Peri, D.; Manna, C. M.; Alexander, J. S.; Tshuva, E. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12098–12099.
[20] Florès, O.; Trommenschlager, A.; Amor, S.; Marques, F.; Silva, F.; Gano, L.; Denat, F.; Cabral Campello, M. P.; Goze, C.; Bodio, E.; Le Gendre, P. *Dalton Trans*. **2017**, DOI: 10.1039/C7DT01981E.

d'observer que contrairement à ce qui est supposé dans beaucoup de travaux, nos dérivés de titanocènes ne procédaient pas par interaction avec l'ADN nucléaire.

III.A.4 Les dérivés du ruthénium

Deux composés à base de ruthénium(III) ont fait l'objet de recherches intensives et atteint le stade d'étude clinique. Il s'agit du *trans*-[$RuCl_4$(Im)(κ-S-DMSO)][ImH] (NAMI-A), et le *trans*-[$RuCl_4(Ind)_2$][Na] (NKP-1339) (Figure III.6). Ces deux complexes présentent des ressemblances structurelles importantes et pourtant leur activité biologique est différente. Cela implique des mécanismes d'action distincts qui pourraient être liés à des cinétiques d'aquation différentes.[21]

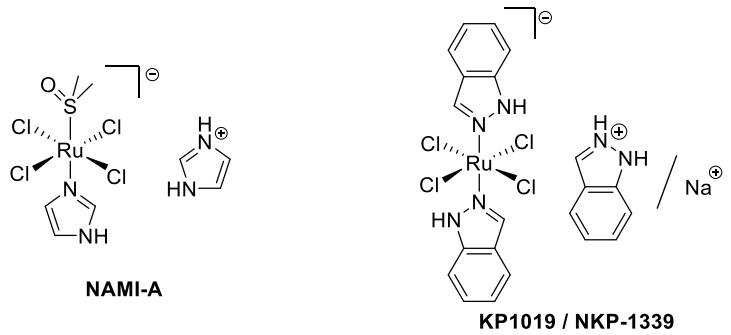


Figure III.6 : Structures du NAMI-A de Sava et du KP1019 / NKP-1339 de Keppler

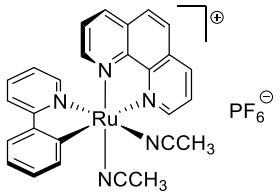
Le NAMI-A a été développé par Sava.[22] Ce composé est le premier des dérivés de ruthénium à entrer en phase clinique I en 1999.[23] Il ne présente pas de cytotoxicité *in vitro* mais possède une activité antimétastatique remarquable *in vivo*.[24,25] Plus récemment, une autre étude clinique a été réalisée avec des personnes atteintes de cancer du poumon non à petites cellules où le NAMI-A est testé en combinaison avec la gemcitabine.[26] Les patients n'ont cependant démontré qu'une faible tolérance à ce traitement.

[21] Levina, A.; Mitra, A.; Lay, P. A. *Metallomics*. **2009**, *1*, 458–470.
[22] Sava, G.; Alessio, E.; Bergamo, A.; Mestroni, G. Metallopharmaceuticals I. In *Topics in Biological Inorganic Chemistry*; Clarke, M. J., Sadler, P. J., Eds.; Springer: Berlin Heidelberg, 1999; Vol. 1; pp 143–169.
[23] Rademaker-Lakhai, J. M. *Clin. Cancer Res.* **2004**, *10*, 3717–3727.
[24] Bergamo, A.; Gaiddon, C.; Schellens, J. H. M.; Beijnen, J. H.; Sava, G. *J. Inorg. Biochem.* **2012**, *106*, 90–99.
[25] Bergamo, A.; Sava, G. *Dalton Trans.* **2007**, 13, 1267.
[26] Leijen, S.; Burgers, S. A.; Baas, P.; Pluim, D.; Tibben, M.; van Werkhoven, E.; Alessio, E.; Sava, G.; Beijnen, J. H.; Schellens, J. H. M. *Invest. New Drugs*. **2015**, *33*, 201–214.

Le *trans*-[$RuCl_4(Ind)_2$][ind] (KP1019) a été développé par Keppler.[27] Au contraire du NAMI-A, le KP1019 est cytotoxique *in vitro* et présente une activité intéressante sur des lignées cellulaires cancéreuses colorectales.[24] Une étude préclinique a démontré son efficacité comme agent antitumoral.[28] Cependant, pour répondre à des problèmes de solubilité, c'est son analogue sodium, le NKP-1339 qui a été utilisé par la suite. Ce dernier a récemment donné de bons résultats en phase I et son développement pour une application clinique est toujours en cours.[29]

Un des mécanismes d'activation des complexes Ru(III), comme le NAMI-A et le NKP-1339, est supposé être la réduction au degré d'oxydation (II).[30,29] En effet, les tumeurs sont souvent des milieux hypoxiques (faibles en oxygène) et contenant des réducteurs qui peuvent permettre la réduction du ruthénium. C'est une des raisons pour lesquelles d'autres composés à base de Ru(II) ont également été développés.

Le complexe cyclométallé [Ru(phen)(κ-C,N-(2-phényl-pyridine)$(NCMe)_2$][PF_6] (RDC11) possédant un ligand polypyridine (phénantroline) a été développé par Pfeffer (Figure III.7).[31] Ce composé prévient la croissance de tumeurs humaines xénogreffées sur le rat sans causer d'effet secondaire sévère.[32] De plus, des études *in vitro* ont montré qu'il ne présente pas de résistance croisée avec le cisplatine, ce qui implique un mécanisme d'action différent.[31] Il est à ce jour encore au stade d'étude préclinique.



RDC11

Figure III.7 : Structure du RDC 11 de Pfeffer

[27] Keppler, B. K.; Henn, M.; Juhl, U. M.; Berger, M. R.; Niebl, R.; Wagner; F. E. Ruthenium and Other Non-Platinum Metal Complexes in Cancer Chemotherapy. In *Progress in Clinical Biochemistry and Medicine*; Baulieu, E., Forman, D. T., Ingelman-Sundberg, M., Jaenicke, L., Kellen, J. A., Nagai, Y., Springer, G. F., Träger, L., Will-Shahab, L., Wittliff, J. L., Eds.; Springer: Berlin, Heidelberg, 1989; Vol. 10; pp 41-69.
[28] Hartinger, C. G.; Zorbas-Seifried, S.; Jakupec, M. A.; Kynast, B.; Zorbas, H.; Keppler, B. K. *J. Inorg. Biochem.* **2006**, *100*, 891–904.
[29] Trondl, R.; Heffeter, P.; Kowol, C. R.; Jakupec, M. A.; Berger, W.; Keppler, B. K. *Chem Sci*. **2014**, *5*, 2925–2932.
[30] Schluga, P.; Hartinger, C. G.; Egger, A.; Reisner, E.; Galanski, M.; Jakupec, M. A.; Keppler, B. K. *Dalton Trans.* **2006**, 14, 1796.
[31] Gaiddon, C. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2005**, *315*, 1403–1411.
[32] Meng, X.; Leyva, M. L.; Jenny, M.; Gross, I.; Benosman, S.; Fricker, B.; Harlepp, S.; Hebraud, P.; Boos, A.; Wlosik, P.; Bischoff, P.; Sirlin, C.; Pfeffer, M.; Loeffler, J.-P.; Gaiddon, C. *Cancer Res.* **2009**, *69*, 5458–5466.

Certains complexes (η^6-arène)ruthénium ont également démontré des propriétés anticancéreuses intéressantes.[33] Parmi ces composés, on peut citer la famille des complexes cationiques [RuCl(η^6-arène)(en)][PF_6] et celle des complexes [$RuCl_2$(η^6-arène)(pta)] dont un exemple est représenté ci-dessous (Figure III.8).

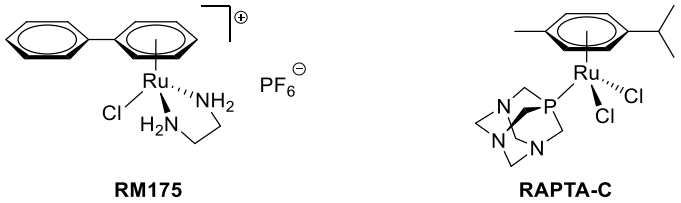


Figure III.8 : Structure du RM175 de Sadler et RAPTA-C de Dyson

Le complexe cationique [RuCl(η^6-biphényle)(en)][PF_6] (RM175) avec le ligand éthylène diamine (en) a été synthétisé par Sadler en 2001.[34] Ce composé présente une bonne activité antiproliférative sur cellules ovariennes cancéreuses (A2780) (de l'ordre du carboplatine). De plus, l'activité *in vitro* est similaire que ce soit sur lignée sensible (A2780) ou résistante au cisplatine (A2780cis), ce qui implique un mécanisme différent.[35] Ce résultat a été confirmé *in vivo* avec des tumeurs xénogreffées sur des rats. Il a été montré que ce complexe pouvait interagir avec l'ADN.[36,37] Il peut former des liaisons covalentes avec l'azote « N7 » des guanidines. Il peut également former des liaisons non-covalentes *via* l'arène, il s'agit d'interactions hydrophobes qui pourraient faire intervenir des phénomènes d'intercalation de l'arène avec l'ADN. RM175 est toujours au stade d'étude préclinique.

Le complexe [$RuCl_2$(η^6-arène)(pta)] (RAPTA-C) avec la phosphine hydrosoluble PTA (1,3,5-triaza-7-phosphaadamantane) a été synthétisé en 2001 par Dyson.[38] Il présente *in vitro* une faible cytotoxicité sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses.[39] Cependant, des tests *in vivo* ont montré qu'il possédait une activité antimétastatique remarquable, ce qui lui donne une certaine similarité avec le NAMI-A.[39,40] Il n'y pas à ce jour assez de preuves pour confirmer un mécanisme d'action dépendant de l'ADN. Le RAPTA-C peut inhiber l'activité de certaines

[33] Süss-Fink, G. *Dalton Trans*. **2010**, *39*, 1673–1688.
[34] Morris, R. E.; Aird, R. E.; del Socorro Murdoch, P.; Chen, H.; Cummings, J.; Hughes, N. D.; Parsons, S.; Parkin, A.; Boyd, G.; Jodrell, D. I.; Sadler, P. J. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 3616–3621.
[35] Aird, R. E.; Cummings, J.; Ritchie, A. A.; Muir, M.; Morris, R. E.; Chen, H.; Sadler, P. J.; Jodrell, D. I. *Br. J. Cancer*. **2002**, *86*, 1652–1657.
[36] Chen, H.; Parkinson, J. A.; Parsons, S.; Coxall, R. A.; Gould, R. O.; Sadler, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3064–3082.
[37] Chen, H.; Parkinson, J. A.; Morris, R. E.; Sadler, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 173–186.
[38] Allardyce, C. S.; Dyson, P. J.; Ellis, D. J.; Heath, S. L. *Chem. Commun.* **2001**, 15, 1396–1397.
[39] Scolaro, C.; Bergamo, A.; Brescacin, L.; Delfino, R.; Cocchietto, M.; Laurenczy, G.; Geldbach, T. J.; Sava, G.; Dyson, P. J. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4161–4171.
[40] Bergamo, A.; Masi, A.; Dyson, P. J.; Sava, G. *Int. J. Oncol.* **2008**, 1281–1289.

enzymes comme la cathepsine B, une protéase à cystéine qui serait impliquée dans la migration de tumeurs.[41] Ce composé est toujours au stade d'étude préclinique.

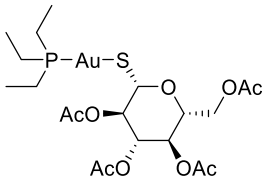
De nombreux autres dérivés du ruthénium non abordés ici présentent également une activité anticancéreuse intéressante et il y a actuellement beaucoup d'études qui se concentrent sur la compréhension de leur mécanisme d'action.[21,42]

III.A.5 Les dérivés de l'or

L'or a été principalement utilisé en médecine pour ses propriétés anti-inflammatoires dans le traitement de l'arthrite rhumatoïde.[43],[44] Plus récemment, l'étude de ses propriétés anticancéreuses a également démontré des résultats intéressants.[43,45]

Parmi les composés les plus étudiés, on retrouve le complexe d'or(I) [Au(2,3,4,6-tetra-*O*-acetyl-1-(thio-κ-S)-β-d-glucopyranosato)(PEt_3)] (auranofine ou Ridaura®) (Figure III.9). Il s'agit d'un complexe phosphine-or qui est utilisé cliniquement depuis les années 1980 pour le traitement de l'arthrite rhumatoïde par voie orale.[43,44] De plus, il peut également inhiber *in vitro* la prolifération de cellules cancéreuses HeLa[46] et du mélanome B16[47]. Plus récemment, il a été démontré que l'auranofine possédait une activité cytotoxique *in vitro* sur des cellules cancéreuses de leucémie lymphoïde chronique et également *in vivo* sur un modèle murin.[48] Le composé est actuellement évalué en phase clinique I et II pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique.[49] Concernant le mécanisme d'action, il n'a pas été rapporté que l'auranofine pouvait interagir directement avec l'ADN. Par contre, c'est un très bon inhibiteur de la thiorédoxine réductase (TrxR) (tests sur enzyme purifiée), une enzyme indispensable à la croissance cellulaire. On retrouve cette enzyme plus particulièrement dans les mitochondries et elle est surexprimée par les cellules cancéreuses.[50]

[41] Casini, A.; Gabbiani, C.; Sorrentino, F.; Rigobello, M. P.; Bindoli, A.; Geldbach, T. J.; Marrone, A.; Re, N.; Hartinger, C. G.; Dyson, P. J.; Messori, L. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6773–6781.
[42] Kostova, I. *Curr. Med. Chem.* **2006**, *13*, 1085–1107.
[43] Shaw, C. F. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2589–2600.
[44] Eisler, R. *Inflamm. Res.* **2003**, *52*, 487–501.
[45] Ott, I. *Coord. Chem. Rev.* **2009**, *253*, 1670–1681.
[46] Simon, T. M.; Kunishima, D. H.; Vibert, G. J.; Lorber, A. *Cancer*. **1979**, *44*, 1965–1975.
[47] Mirabelli, C. K.; Johnson, R. K.; Sung, C. M.; Faucette, L.; Muirhead, K.; Crooke, S. T. *Cancer Res.* **1985**, *45*, 32–39.
[48] Fiskus, W.; Saba, N.; Shen, M.; Ghias, M.; Liu, J.; Gupta, S. D.; Chauhan, L.; Rao, R.; Gunewardena, S.; Schorno, K.; Austin, C. P.; Maddocks, K.; Byrd, J.; Melnick, A.; Huang, P.; Wiestner, A.; Bhalla, K. N. *Cancer Res.* **2014**, *74*, 2520–2532.
[49] "Phase I and II study of auranofin in chronic lymphocytic leukemia (CLL)". ClinicalTrials.gov : https://clinicaltrials.gov/show/NCT01419691. (accessed 25/07/2017).
[50] Barnard, P. J.; Berners-Price, S. J. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 1889–1902.



Auranofine

Figure III.9 : Structure de l'auranofine

Des dérivés de l'auranofine possédant d'autres ligands phosphorés ont également été testés pour leurs propriétés anticancéreuses. On peut citer l'exemple de complexes coordinés à un ligand phosphole et un chlorido (GoPI) ou un dérivé de sucre (GoPI-sugar) (Figure III.10).[51,52,53] Ces dérivés ont démontré une bonne activité cytotoxique sur des cellules cancéreuses de gliobastome ou du cancer du sein. De plus, ce sont de très bons inhibiteurs de la TrxR et également de la glutathione réductase, une enzyme de la même famille que la TrxR dont le rôle est notamment de prévenir le stress oxydant.

Un complexe d'or coordiné à une triéthylphosphine et un thio-naphtalimide (Au-Napht-1) a été décrit par Ott (Figure III.10).[54,55] Au-Napht-1 présente une activité antiproliférative sur des lignées cellulaires cancéreuses du sein et du carcinome du colon. De plus, il inhibe efficacement l'activité de la TrxR.

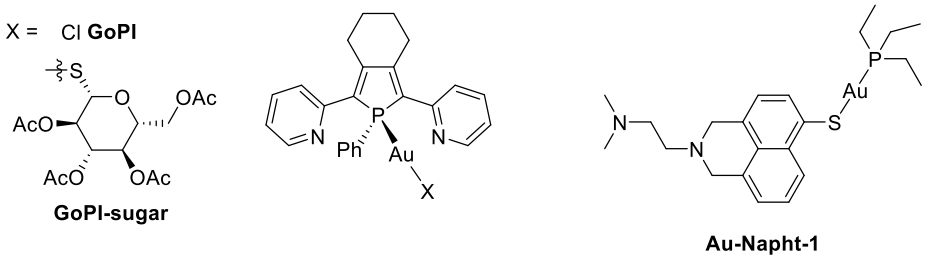


Figure III.10 : Structure du GoPI, GoPI-sugar et de Au-Napht

Des complexes d'or cationiques coordinés à deux ligands diphosphine chélates ont également été développés (Figure III.11). Le composé dérivé du 1,2-bis(diphenylphosphino)éthane (dppe) $[Au(dppe)_2][Cl]$ possède une bonne activité

[51] Deponte, M.; Urig, S.; Arscott, L. D.; Fritz-Wolf, K.; Réau, R.; Herold-Mende, C.; Koncarevic, S.; Meyer, M.; Davioud-Charvet, E.; Ballou, D. P.; Williams, C. H.; Becker, K. *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 20628–20637.
[52] Urig, S.; Fritz-Wolf, K.; Réau, R.; Herold-Mende, C.; Tóth, K.; Davioud-Charvet, E.; Becker, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1881–1886.
[53] Viry, E.; Battaglia, E.; Deborde, V.; Müller, T.; Réau, R.; Davioud-Charvet, E.; Bagrel, D. *ChemMedChem* **2008**, *3*, 1667–1670.
[54] Bagowski, C. P.; You, Y.; Scheffler, H.; Vlecken, D. H.; Schmitz, D. J.; Ott, I. *Dalton Trans.* **2009**, 48, 10799.
[55] Ott, I.; Qian, X.; Xu, Y.; Vlecken, D. H. W.; Marques, I. J.; Kubutat, D.; Will, J.; Sheldrick, W. S.; Jesse, P.; Prokop, A.; Bagowski, C. P. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 763–770.

antitumorale *in vitro* et *in vivo* sur différents modèles murins.[56,57] Cependant des tests de toxicité effectués sur le rat et le chien ont montré une hépatotoxicité importante.[57] D'autres études effectuées sur ce composé et certains de ses analogues ont mis en évidence une corrélation entre la lipophilie, la sélectivité, l'activité et la toxicité.[58,59] L'analogue 1,3-bis(di-2-pyridylphosphino)propane (d2pypp) $[Au(d2pypp)_2][Cl]$ possède une lipophilie intermédiaire qui lui confère une sélectivité remarquable.[60,61] Le complexe est sélectivement cytotoxique pour une lignée cellulaire cancéreuse du sein et pas sur celle de cellules « normales » tandis que l'analogue dppe précédent est cytotoxique pour les deux lignées.

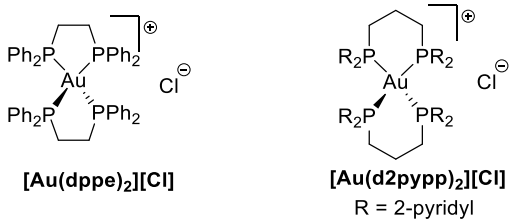


Figure III.11 : Structure de complexes d'or diphosphine cationiques

D'autres dérivés de l'auranofine sont toujours à l'étude pour comprendre le mécanisme d'action lié à leur activité.[45] Il y a aussi un nombre important de recherches effectuées sur des complexes d'or(I) possédant des ligands azotés, ou NHC. C'est notamment le cas de certains travaux de l'équipe qui utilise des ligands NHC[62] ou imidazole[63] possédant des sondes imageantes. Finalement, cela n'a pas été évoqué mais certains dérivés de l'or(III) présentent également des activités anticancéreuses intéressantes.[45]

[56] Berners-Price, S. J.; Mirabelli, C. K.; Johnson, R. K.; Mattern, M. R.; McCabe, F. L.; Faucette, L. F.; Sung, C. M.; Mong, S. M.; Sadler, P. J.; Crooke, S. T. *Cancer Res.* **1986**, *46*, 5486–5493.
[57] Hoke, G. D.; Rush, G. F.; Bossard, G. F.; McArdle, J. V.; Jensen, B. D.; Mirabelli, C. K. *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 11203–11210.
[58] McKeage, M. J.; Berners-Price, S. J.; Galettis, P.; Bowen, R. J.; Brouwer, W.; Ding, L.; Zhuang, L.; Baguley, B. C. *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2000**, *46*, 343–350.
[59] Liu, J. J.; Galettis, P.; Farr, A.; Maharaj, L.; Samarasinha, H.; McGechan, A. C.; Baguley, B. C.; Bowen, R. J.; Berners-Price, S. J.; McKeage, M. J. *J. Inorg. Biochem.* **2008**, *102*, 303–310.
[60] Humphreys, A. S.; Filipovska, A.; Berners-Price, S. J.; Koutsantonis, G. A.; Skelton, B. W.; White, A. H. *Dalton Trans.* **2007**, 43, 4943.
[61] Rackham, O.; Nichols, S. J.; Leedman, P. J.; Berners-Price, S. J.; Filipovska, A. *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *74*, 992–1002.
[62] Bertrand, B.; de Almeida, A.; van der Burgt, E. P. M.; Picquet, M.; Citta, A.; Folda, A.; Rigobello, M. P.; Le Gendre, P.; Bodio, E.; Casini, A. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2014**, 4532–4536.
[63] Trommenschlager, A.; Chotard, F.; Bertrand, B.; Amor, S.; Dondaine, L.; Picquet, M.; Richard, P.; Bettaïeb, A.; Le Gendre, P.; Paul, C.; Goze, C.; Bodio, E. *Dalton Trans*. **2017**, *46*, 8051–8056.

III.B Complexes phosphine-Ru/-Au

Un des axes de recherche de l'équipe concerne le développement de complexes hétéropolymétalliques. Le but de ces espèces est d'obtenir par la combinaison de fragments métalliques aux propriétés différentes un effet de coopération. Ces systèmes ont été largement étudiés pour des applications en catalyse.[64] Dans les années 2000, des travaux de l'équipe ont porté sur le développement de nouveaux complexes hétérobimétalliques de type « précoce/tardif » Ti/Ru comme le complexe ci-dessous (Figure III.12).[65] Ces composés présentent un motif Cp_2TiCl_2 relié par un pont « alkylphosphine » à un fragment *p*-cymène-$RuCl_2$. Ils ont notamment été utilisés en catalyse pour la métathèse de fermeture de cycle (RCM).[66]

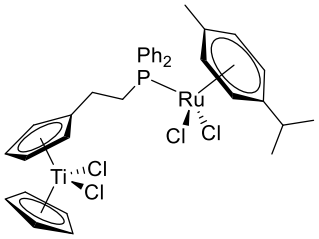


Figure III.12 : Exemple de complexe hétérobimétallique développé par l'équipe

Via une collaboration avec l'équipe du Prof. Dyson (EPFL), notre équipe s'est par la suite intéressée aux propriétés anticancéreuses de ce type de composés. En effet, ces complexes combinent deux fragments d'intérêt thérapeutique : le Cp_2TiCl_2 pour son activité cytotoxique et la partie phosphine arène-ruthénium semblable au RAPTA-C pour son activité antimétastatique. Le but était de déterminer si un effet coopératif pouvait également être observé pour la thérapie.

Pour étudier ce phénomène, d'autres dérivés hétérobimétalliques « précoce/tardif » ont été développés, comme des complexes Ti/Au. Ainsi l'activité anticancéreuse de différents systèmes a pu être évaluée (Figure III.13). Il s'agit de travaux réalisés par le Dr. Margot Wenzel.[67,68,69] Notre équipe est pionnière dans ce domaine et à notre

[64] Homo- and Heterobimetallic Complexes in Catalysis. In *Topics in Organometallic Chemistry*; Kalck, P., Ed.; Springer International Publishing: Cham, 2016; Vol. 59.
[65] Le Gendre, P.; Richard, P.; Moïse, C. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *605*, 151–156.
[66] Le Gendre, P.; Picquet, M.; Richard, P.; Moïse, C. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *643-644*, 231–236.
[67] Pelletier, F.; Comte, V.; Massard, A.; Wenzel, M.; Toulot, S.; Richard, P.; Picquet, M.; Le Gendre, P.; Zava, O.; Edafe, F.; Casini, A.; Dyson, P. J. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6923–6933.
[68] Wenzel, M.; Bertrand, B.; Eymin, M.-J.; Comte, V.; Harvey, J. A.; Richard, P.; Groessl, M.; Zava, O.; Amrouche, H.; Harvey, P. D.; Le Gendre, P.; Picquet, M.; Casini, A. *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 9472–9480.
[69] Wenzel, M. Synthèse de Complexes Organobimétalliques à Activité Biologique. Ph.D. Thesis, University of Burgundy, 2013.

connaissance, seule une autre équipe, celle du Prof. Maria Contel aux États-Unis, travaille régulièrement sur le développement de composés analogues.[70]

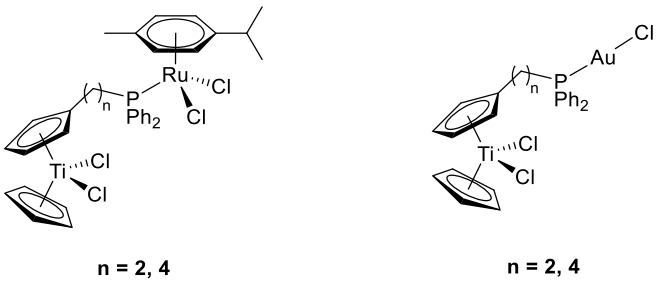


Figure III.13: Exemples de structures de complexes hétérobimétalliques Ti/Ru et Ti/Au synthétisés et testés comme agents anticancéreux

Lors des précédentes études, les complexes Ti/Ru et Ti/Au ont été comparés à certains dérivés monométalliques, dont le complexe *p*-cymène-ruthénium **I-2** avec la « phosphine-diène » (Figure III.14).

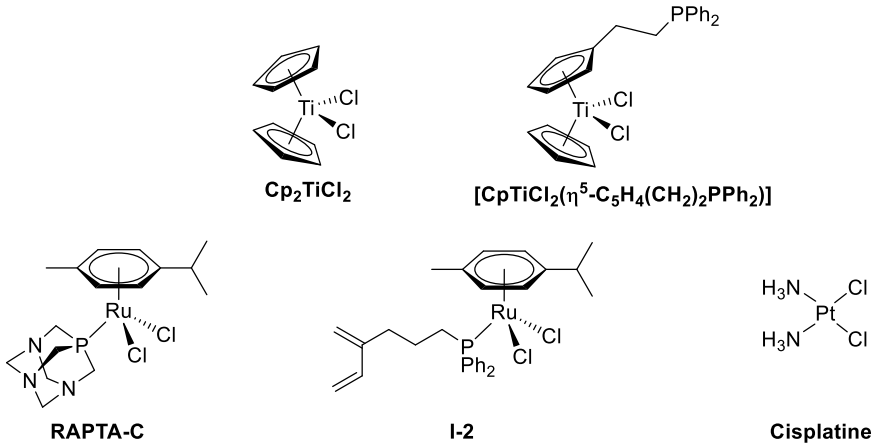


Figure III.14 : Structures des complexes monométalliques de référence

L'activité antiproliférative des complexes bimétalliques et monométalliques a été évaluée (après 72 h d'exposition) sur deux lignées cellulaires humaines cancéreuses ovariennes, une sensible (A2780) et l'autre résistante au cisplatine (A2780cisR) (Tableau III.1).

[70] Fernández-Gallardo, J.; Elie, B. T.; Sulzmaier, F. J.; Sanaú, M.; Ramos, J. W.; Contel, M. *Organometallics*. **2014**, *33*, 6669–6681.

Tableau III.1 : IC_{50} (µM) sur les lignées cellulaires humaines cancéreuses ovariennes sensible (A2780) et résistante (A2780cis) au cisplatine

Composés	A2780	A2780cis
Ti/Ru n = 2	6,8 ± 1,3	4,5 ± 1,1
Ti/Ru n = 4	10,4 ± 1,1	5,9 ± 0,8
Ti/Au n = 2	1,7 ± 0,5	1,6 ± 0,6
Ti/Au n = 4	6,3 ± 2,0	2,8 ± 1,3
Cp_2TiCl_2	570 ± 1,3	n. d.
$[CpTiCl_2(\eta^5\text{-}C_5H_4(CH_2)_2PPh_2)]$	> 50	> 50
RAPTA-C	> 300	> 300
I-2 Ru *p*Cym-diène	5,8 ± 1,6	7,1 ± 1,7
RAPTA-C + Cp_2TiCl_2	> 200	> 200
$(PPh_3)AuCl$	2,3	2,6
Cisplatine	5,5 ± 1,1	35 ± 7,0

Conditions : 72 h d'exposition à 37°C. IC_{50} déterminé par test MTT. Écart type (±) des valeurs d'IC_{50} calculés à partir d'expériences tripliquées.

Les complexes bimétalliques Ti/Ru et Ti/Au présentent une bonne activité (2-10 µM) sur les deux lignées cellulaires, avec des valeurs du même ordre de grandeur que le cisplatine sur A2780 (5,5 µM). De manière générale, ces complexes sont plus actifs que les analogues monométalliques testés.

Concernant les complexes hétérobimétalliques Ti/Au, leurs IC_{50} sont cependant similaires à celles de $(PPh_3)AuCl$. On peut donc se demander si cela est dû à l'activité très forte de l'or qui « masque » celle du titanocène ou si l'apport du titanocène est nul.

En ce qui concerne les complexes de ruthénium, les dérivés phosphine arène-ruthénium sont connus pour présenter de faibles activités *in vitro*. C'est ce que l'on observe avec le RAPTA-C et le mélange RAPTA-C + Cp_2TiCl_2. À l'inverse, les complexes bimétalliques Ti/Ru présentent une très forte activité. Afin d'aller un peu plus loin dans l'étude de ces composés, le complexe phosphine-diène arène-ruthénium **I-2** a été synthétisé pour simuler une dégradation du fragment titanocène (un diène conjugué non-cyclique a été choisi car la phosphine avec un cyclopentadiène pendant présentait une faible stabilité). De façon surprenante, ce composé présente également une très bonne cytotoxicité (6-7 µM). Il est beaucoup plus actif que le dérivé RAPTA-C (>300 µM). Il semble donc y avoir un impact important de la nature de la phosphine sur l'activité du complexe.

Au vu de ces résultats, on peut se demander si l'origine de la cytotoxicité observée pour les complexes bimétalliques Ti/Ru et Ti/Au ne proviendrait pas uniquement du

fragment ruthénium ou or. C'est pour cela que nous avons décidé d'étudier l'activité anticancéreuse de différents complexes phosphine-or et phosphine-ruthénium.

III.B.1 Objectif

Dans le cas des complexes de ruthénium, on se propose d'étudier l'impact de différentes phosphines sur l'activité anticancéreuse. Pour cela, nous avons à disposition certains des complexes synthétisés pour les travaux du premier chapitre (Figure III.15). Ces composés semblent particulièrement adaptés pour cette étude. En effet, l'analogue saturé de la phosphine « diène » permet de statuer de manière unilatérale sur l'impact du diène concernant l'activité anticancéreuse. L'influence de la basicité de la phosphine peut également être mesurée grâce au dérivé triphénylphosphine (triaryle phosphine moins basique).

L'impact de la nature de l'arène sur l'activité cytotoxique a été adressé plusieurs fois dans la littérature, mais il reste très controversé. Celui-ci est parfois peu significatif, comme dans certains exemples de complexes avec des ligands pyridinone.[71,72] Dans d'autres cas, l'impact est significatif et les arènes substitués par des groupement apolaires (lipophiles) semblent donner les meilleures cytotoxicités, comme pour les complexes [RuCl(η^6-arène)(en)][PF_6],[73] ou certains complexes avec des ligands phosphite.[74]

La question reste donc ouverte. Au vu des fortes différences de réactivité observées en catalyse pour les complexes portant un benzoate d'éthyle *vs* un *p*-cymène, nous avons également souhaité étudier l'impact de cette variation sur l'activité anticancéreuse (Figure III.15). En effet, le changement de polarité du complexe et l'appauvrissement de l'arène pourraient mener à une modification de la vectorisation du complexe et/ou une différence de mécanisme d'action.

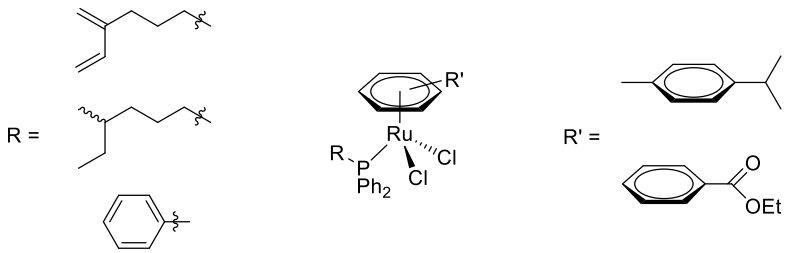


Figure III.15 : Complexes phosphine arène-ruthénium étudiés

[71] Mendoza-Ferri, M. G.; Hartinger, C. G.; Nazarov, A. A.; Eichinger, R. E.; Jakupec, M. A.; Severin, K.; Keppler, B. K. *Organometallics*. **2009**, *28*, 6260–6265.
[72] Hanif, M.; Schaaf, P.; Kandioller, W.; Hejl, M.; Jakupec, M. A.; Roller, A.; Keppler, B. K.; Hartinger, C. G. *Aust. J. Chem.* **2010**, *63*, 1521.
[73] Habtemariam, A.; Melchart, M.; Fernández, R.; Parsons, S.; Oswald, I. D. H.; Parkin, A.; Fabbiani, F. P. A.; Davidson, J. E.; Dawson, A.; Aird, R. E.; Jodrell, D. I.; Sadler, P. J. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6858–6868.
[74] Hanif, M.; Meier, S. M.; Nazarov, A. A.; Risse, J.; Legin, A.; Casini, A.; Jakupec, M. A.; Keppler, B. K.; Hartinger, C. G. *Front. Chem.* **2013**, *1*, 23.

Étant donnée l'activité intéressante obtenue par les complexes bimétalliques Ti/Au ainsi que le complexe (PPh_3)AuCl, on entreprendra également la synthèse et l'évaluation des propriétés antiprolifératives des dérivés phosphine-diène et saturé Au-Cl et Au-thiosucre (Figure III.16).

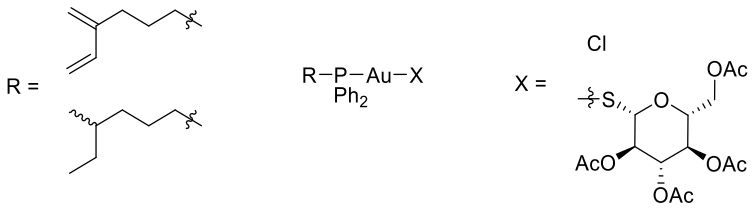


Figure III.16 : Complexes phosphine-or ciblés

III.B.2 Résultats et discussion

III.B.2.a Synthèse des complexes phosphine-or

Synthèse du précurseur AuCl(tht)

Le précurseur d'or(I) **AuCl(tht)** est synthétisé selon un mode opératoire décrit dans la littérature (Schéma III.1).[75] Il est obtenu *via* réduction de l'acide chloroaurique $HAuCl_4$ (or(III)) par le tétrahydrothiophène (THT) et isolé sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 80%.

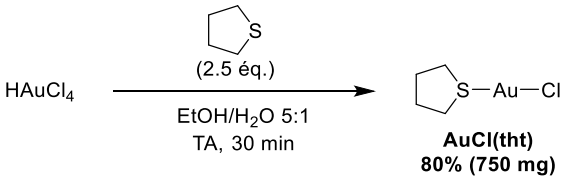


Schéma III.1 : Synthèse du précurseur AuCl(tht)

Complexes phosphine-Au-Cl

La réaction de la phosphine saturée **I-4** avec **AuCl(tht)** permet d'obtenir le complexe phosphine-or **III-1** correspondant (Schéma III.2). Le produit est isolé après évaporation du toluène et lavage au pentane sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 70%. Il a été caractérisé par RMN, analyse élémentaire, spectrométrie de masse et infrarouge. En RMN ^{31}P, la phosphine coordinée a un déplacement de 33,3 ppm, déblindé par rapport à la phosphine libre (-16,1 ppm). En infrarouge lointain, on peut observer la bande de vibration d'élongation de la liaison Au–Cl à 323 cm^{-1}.

[75] Uson, R.; Laguna, A.; Laguna, M.; Briggs, D. A.; Murray, H. H.; Fackler, J. P. In *Inorganic Syntheses;* Kaesz, H. D., Ed.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, NJ, USA, 1989; Vol. 26; pp 85–91.

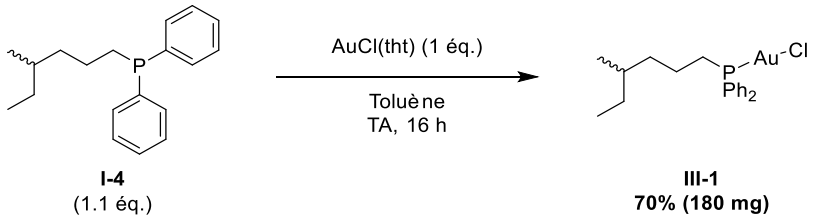


Schéma III.2 : Synthèse du complexe d'or III-1

L'analogue diène **III-2** est obtenu de manière identique, en faisant réagir la phosphine-diène **I-1** avec le précurseur **AuCl(tht)** (Schéma III.3). Le complexe d'or **III-2** est isolé sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 74%.

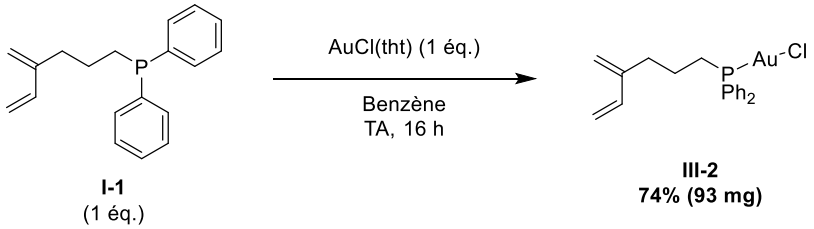


Schéma III.3 : Synthèse du complexe AuCl phosphine-diène III-2

En RMN ^{31}P (Figure III.17), on observe le déplacement chimique caractéristique de la phosphine coordinée à 29,1 ppm, déblindé par rapport à la phosphine libre **I-1** (-16,1 ppm). En RMN ^{1}H, on retrouve les signaux attendus pour la phosphine-diène, le proton interne (e) du diène sous la forme d'un doublet de doublets à 6,34 ppm, et les protons terminaux (f et d) à 4,9-5,2 ppm, les protons aromatiques (Ph) à 7,3-7,8 ppm ainsi que les trois CH_2 (a, b et c) à 1,5-2,5 ppm.

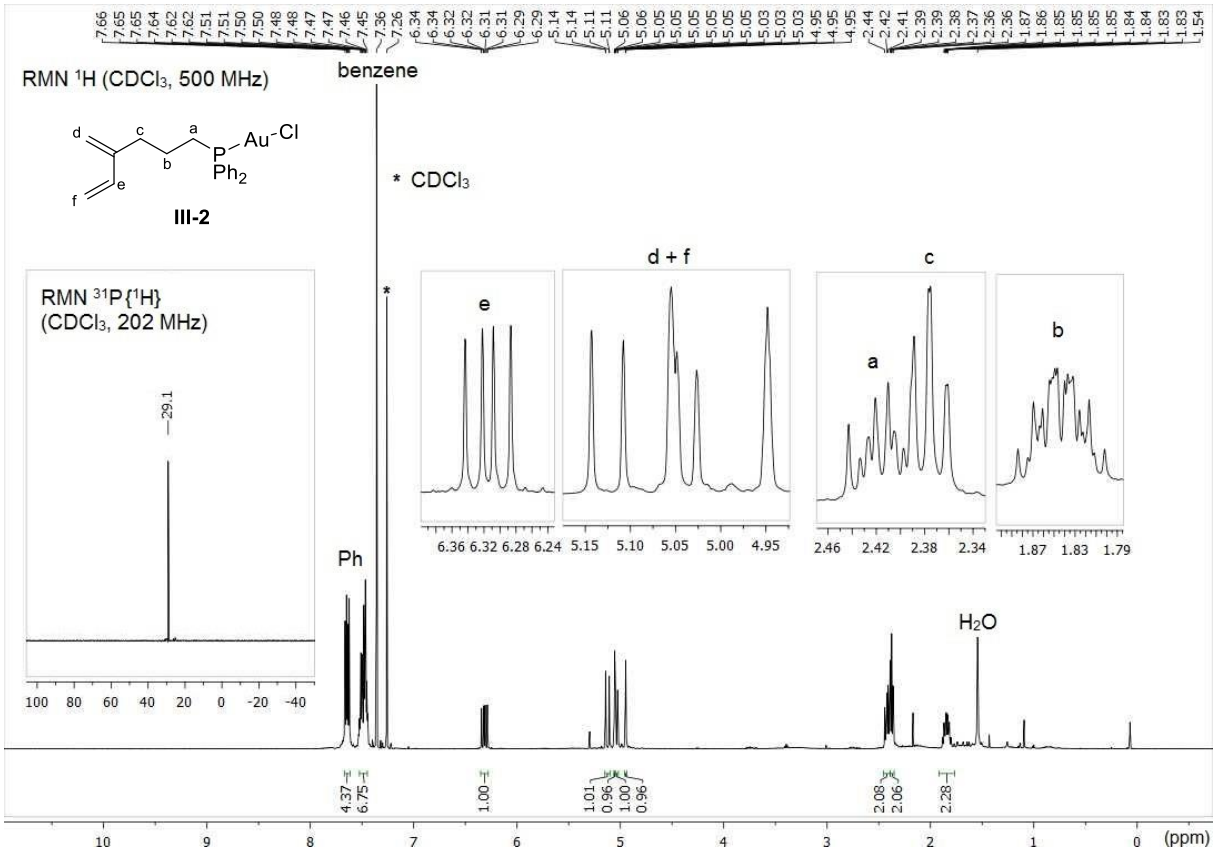


Figure III.17 : Spectres RMN ($CDCl_3$, 300 K) ^1H (500 MHz) et $^{31}P\{^1H\}$ (202 MHz) de III-2

Cependant, le complexe **III-2** est instable et vire rapidement à l'état solide du blanc au violet, une couleur caractéristique de la formation de nanoparticules d'or. Le même comportement est observé lorsque le complexe, après avoir été synthétisé, est directement stocké dans le congélateur d'une boîte à gant. Nous avons à ce jour aucune explication pour expliquer pourquoi ce phénomène est observé dans le cas de la phosphine-diène et pas pour l'analogue saturé. En conséquence, l'activité biologique du complexe **III-2** n'a pas pu être évaluée. Néanmoins, il peut être utilisé pour la synthèse d'autres complexes d'or s'il est rapidement consommé.

Complexes phosphine-Au-SGlc(OAc)$_4$

Les complexes possédant le thioglucose peracétylé (SGlc(OAc)$_4$) sont obtenus par réaction du complexe « Au-Cl » avec le thiosucre sous la forme du thiolate (Schéma III.4). Après réaction, le produit est séparé des sels par filtration, et obtenu par évaporation du filtrat.

Les complexes saturé **III-3** et diène **III-4** ont été obtenus par cette méthode sous la forme de solides blancs avec des rendements respectifs de 62 et 74%. Ils ont été caractérisés par RMN, analyse élémentaire, infrarouge et spectrométrie de masse. En infrarouge lointain, on peut notamment observer la bande de vibration d'élongation de la liaison Au–S à 371 cm^{-1} pour **III-3** et 372 cm^{-1} pour **III-4**.

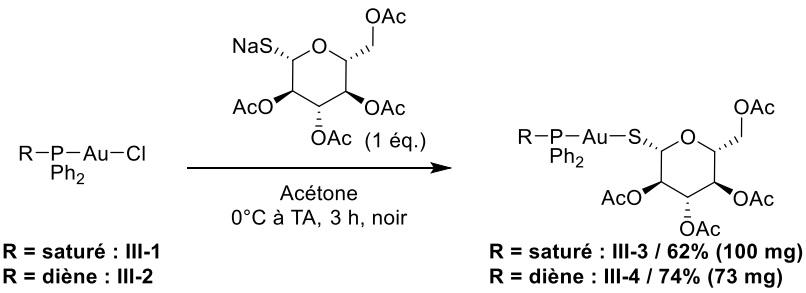


Schéma III.4 : Synthèse des complexe Au-SGlc(OAc)$_4$ III-3 et III-4

Pour le complexe saturé **III-3**, en RMN ^{31}P (Figure III.18), on observe un signal à 34,8 ppm, faiblement déblindé par rapport au complexe AuCl **III-1** de départ (33,3 ppm). En RMN ^{1}H, on peut noter de la diastéréotopie pour chacun des protons des CH_2. L'anisochronie est particulièrement marquée pour le CH_2 du Glc qui se retrouve sous la forme de deux doublets de doublets avec un effet toit à 4,10 et 4,22 ppm. Les protons de la chaîne alkyle de la phosphine donnent un multiplet pour (a) à 2,42 ppm et quatre autres signaux à 1-1,8 ppm pour (b, c, d et f). Le proton (C<u>H</u>CH$_2$OAc) du Glc se présente comme un doublet de doublet de doublets à 3,75 ppm. Pour les autres CH du Glc(OAc)$_4$, on observe quatre signaux à 5-5,2 ppm. Les OAc donnent quatre singulets à 1,8-2,2 ppm. En RMN ^{13}C, on peut également noter de la diastéréotopie pour les carbones des deux phényles.

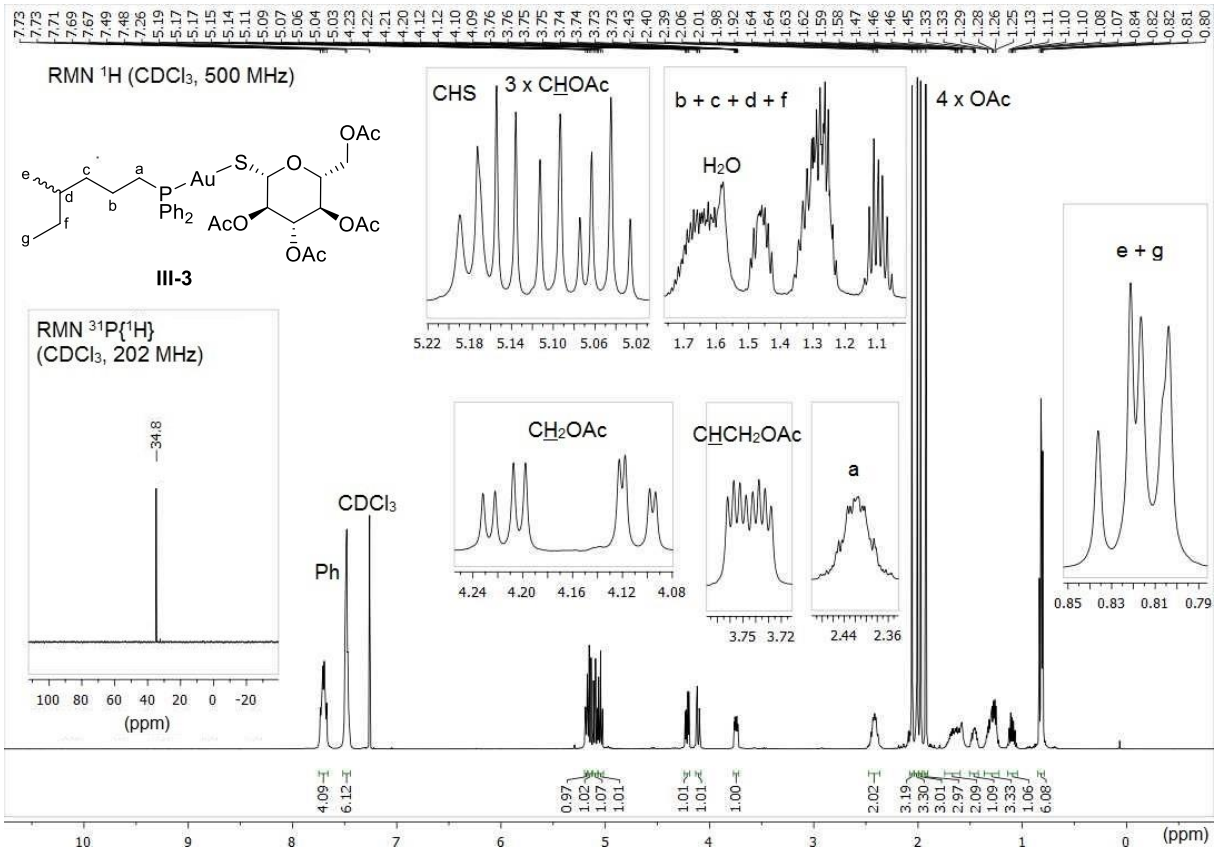


Figure III.18 : Spectres RMN (CDCl$_3$, 300 K) ^{1}H (500 MHz) et ^{31}P{^{1}H} (202 MHz) de III-3

III.B.2.b Évaluation des propriétés anticancéreuses des complexes

Les propriétés anticancéreuses des complexes phosphine-or ont pu être évaluées en plus de six complexes phosphine-ruthénium préalablement synthétisés (Figure III.19). Il s'agit des trois complexes *p*-cymène, avec la phosphine saturée **I-11**, la phosphine « diène » **I-2**, et la triphénylphosphine **I-18**, ainsi que les analogues avec le benzoate d'éthyle, respectivement **I-13**, **I-12** et **I-19**. Les tests ont été effectués par Lucile Dondaine au sein de l'équipe du Prof. Ali Bettaieb et du Dr. Catherine Paul à l'École Pratique des Hautes Études (EPHE, Dijon). Les ligands phosphine s'oxydant rapidement à l'air, il ne nous a pas paru pertinent d'évaluer leur toxicité (jusqu'à présent tous les tests de phosphines neutres que nous avons réalisés ont montré leur faible toxicité).

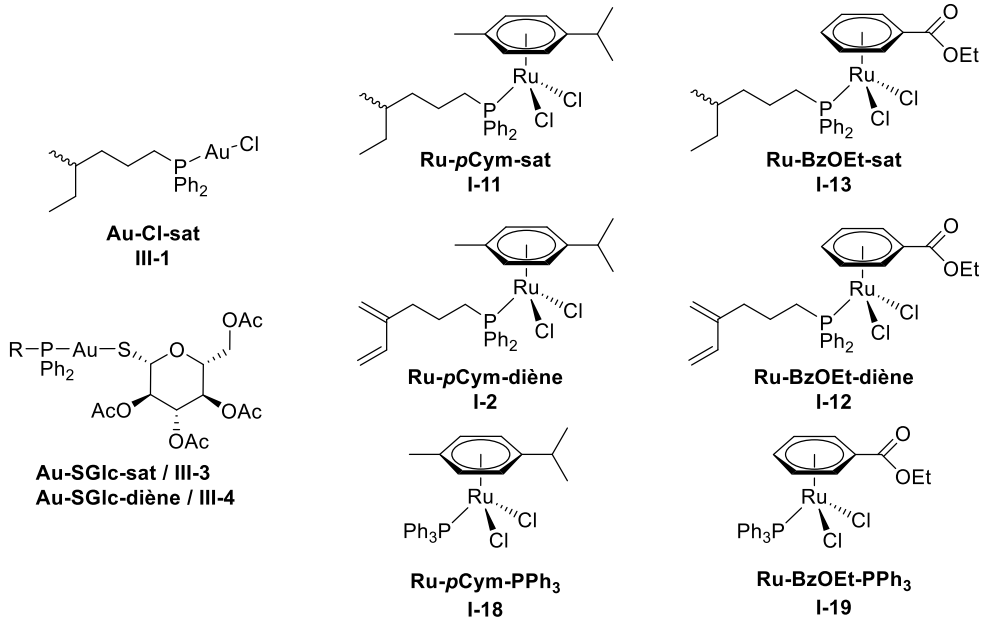


Figure III.19 : Complexes phosphine-Au/-Ru testés comme agents anticancéreux

Activité antiproliférative

L'activité antiproliférative des composés a été testée sur trois lignées cellulaires cancéreuses humaines, du côlon (CT26), du sein (4T1) et du poumon (LLC1). Les complexes ont également été testés sur un « modèle » de cellules humaines non-cancéreuses, des cellules du rein embryonnaires (HEK 293T). Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous (Tableau III.2).

Tableau III.2 : IC_{50} (µM) des complexes sur les lignées cellulaires humaines du cancer du côlon (CT26), du sein (4T1), du poumon (LLC1) et une lignée cellulaire saine (HEK 293T)

Composés	CT26	4T1	LLC1	HEK 293T
III-1 Au-Cl-sat	1,9 ± 0,43	3,7 ± 0,41	3,9 ± 0,34	3,9 ± 0,42
III-3 Au-SGlc-sat	2,7 ± 0,23	2,3 ± 0,23	2,6 ± 0,28	2,30 ± 0,38
III-4 Au-SGlc-diène	2,3 ± 0,20	2,3 ± 0,27	2,4 ± 0,17	2,4 ± 0,38
I-11 Ru-*p*Cym-sat	17,3 ± 0,19	14,8 ± 0,23	15,3 ± 0,76	4,6 ± 0,30
I-2 Ru-*p*Cym-diène	40,0 ± 0,33	34,9 ± 0,43	30,2 ± 0,32	10,0 ± 0,32
I-18 Ru-*p*Cym-PPh_3	100,0 ± 0,41	121,7 ± 0,84	99,8 ± 0,19	49,8 ± 0,39
I-13 Ru-BzOEt-sat	2,2 ± 0,18	2,2 ± 0,23	2,2 ± 0,24	2,2 ± 0,34
I-12 Ru-BzOEt-diène	2,0 ± 0,25	2,7 ± 0,36	2,6 ± 0,47	2,7 ± 0,44
I-19 Ru-BzOEt-PPh_3	5,0 ± 0,67	9,9 ± 0,15	10,0 ± 0,14	9,9 ± 0,19
Cisplatine	25,3 ± 0,30	24,8 ± 0,25	10,4 ± 0,22	50,1 ± 0,34

Conditions : 48 h d'exposition à 37°C. IC_{50} déterminé par test MTS. Écart type (±) des valeurs d'IC_{50} calculés à partir d'expériences tripliquées.

La première observation que nous pouvons faire est que contrairement au cisplatine, tous les complexes présentent des activités similaires pour les trois lignées cellulaires cancéreuses ce qui suggère un mécanisme d'action différent de celui du cisplatine.

Les trois complexes d'or **III-1**, **III-3** et **III-4** présentent une bonne activité antiproliférative pour chacune des trois lignées cellulaires cancéreuses (2-4 µM). De plus, ils sont nettement plus actifs que le cisplatine sur ces trois lignées (10-25 µM). Cependant, ils présentent une cytotoxicité similaire sur le modèle sain HEK 293T. La nature de la chaîne diène/saturée et du ligand chlorido/thiosucre ne semble pas influer de façon significative l'activité.

Les trois complexes *p*-cymène **I-11**, **I-2** et **I-18** donnent des résultats très différents. Le dérivé PPh_3 **I-18** est peu actif (100-122 µM), le complexe diène **I-2** est relativement actif (30-40 µM) et le dérivé saturé **I-11** présente des résultats de l'ordre de grandeur du cisplatine (15-17 µM). De plus, les trois complexes sont nettement plus actifs sur le modèle sain HEK 293T que sur les lignées cancéreuses. Il semble dans ce cas y avoir une forte influence de la nature du substituant de la phosphine sur l'activité.

Les trois complexes benzoate d'éthyle **I-13**, **I-12** et **I-19** sont nettement plus actifs que leurs analogues *p*-cymène avec des IC_{50} du même ordre de grandeur que les complexes d'or (2-10 µM) et plus actifs que le cisplatine (10-25 µM). Ils présentent sur le modèle sain une cytotoxicité comparable. Dans ce cas, il ne semble pas y avoir d'influence très significative de la nature de la phosphine sur l'activité des

complexes même si le complexe « PPh_3 » présente une activité plus faible (facteur 2 à 5).

Les différences observées pour les complexes phosphine-ruthénium peuvent s'expliquer de plusieurs façons. En particulier, les variations structurales peuvent influencer l'incorporation du produit dans les cellules (facilité à passer les membranes) et/ou modifier le mécanisme d'action du composé (changement de cibles thérapeutiques, de réactivité dans la cellule) et/ou changer la stabilité du complexe (aquation plus rapide, départ de l'arène…). Le fait d'étudier des complexes métalliques incorporant un métal non-endogène comme le ruthénium nous permet d'évaluer « facilement » le taux d'entrée du complexe – ou plus précisément du métal – dans la cellule *via* dosage ICP-MS.

Dosages ICP-MS

Cette étude préliminaire a été réalisée sur les cellules dans leur intégralité. En effet, ici, nous dosons le métal présent à la fois dans le noyau, le cytoplasme, les membranes… des cellules.

Le protocole utilisé pour le dosage ICP-MS (spectrométrie de masse à plasma à couplage inductif) consiste à incuber les cellules en présence des complexes pendant 1 h (et non 48 h comme pour les tests d'antiprolifération) afin d'éviter les phénomènes de mort cellulaire et de biaiser le dosage par le relargage subséquent du contenu cellulaire – donc du métal – dans le milieu de culture. Il faut noter que ce temps d'exposition relativement court peut cependant induire un autre biais. En effet, cette expérience sous-estimera l'incorporation de composés possédant de faibles cinétiques d'accumulation. Les cellules sont ensuite lavées par une solution tampon et lysées par de l'eau distillée (lyse osmotique). Cette lyse a pour but de libérer les protéines qui vont pouvoir être dosées (d'où la concentration exprimée en ppt/µg prot.). Nous préférons ce dosage de protéines à un classique compte de cellules car il est beaucoup plus fiable. L'intégralité du lysat est alors minéralisée en présence d'acide et le résidu est analysé par ICP-MS.

Les analyses ont été effectuées sur la lignée cellulaire du cancer du côlon (CT26) et sur le modèle sain (HEK 293T). Les concentrations de ruthénium mesurées sont reportées dans le tableau suivant en parallèle des valeurs d'IC_{50} obtenues précédemment (Tableau III.3). Pour faciliter la compréhension, dans le tableau suivant, les composés ont été classés par ordre croissant de leur concentration dans les cellules CT26.

Tableau III.3 : Quantité de ruthénium internalisée par des cellules de type CT26 et HEK 293T traitées par les complexes de ruthénium et IC_{50} correspondants

Composés	CT26		HEK 293T	
	[Ru] (ppt/µg prot.)	IC_{50} (µM)	[Ru] (ppt/µg prot.)	IC_{50} (µM)
I-18 Ru-*p*Cym-PPh_3	13,1	100,0 ± 0,41	13,9	49,8 ± 0,39
I-2 Ru-*p*Cym-diène	23,4	40,0 ± 0,33	35,9	10,0 ± 0,32
I-11 Ru-*p*Cym-sat	43,5	17,3 ± 0,19	32,1	4,6 ± 0,30
I-13 Ru-BzOEt-sat	84,2	2,2 ± 0,18	206,6	2,2 ± 0,34
I-12 Ru-BzOEt-diène	90,1	2,0 ± 0,25	202,9	2,7 ± 0,44
I-19 Ru-BzOEt-PPh_3	219,0	5,0 ± 0,67	317,6	9,9 ± 0,19

Conditions ICP-MS : 1 h d'exposition à 37°C. Conditions IC_{50} : 48 h d'exposition à 37°C. IC_{50} déterminé par test MTS. Écart type (±) des valeurs d'IC_{50} calculés à partir d'expériences tripliquées.

Dans le cas de la lignée cellulaire cancéreuse CT26, la concentration en ruthénium semble être directement corrélée à l'IC_{50}. Plus la concentration en ruthénium est importante et plus l'activité cytotoxique est élevée (IC_{50} faible). Cette tendance se retrouve, même si elle est moins marquée, avec les tests sur HEK 293T.

On remarque que la quantité de ruthénium incorporée par les cellules est nettement plus importante dans le cas de l'arène benzoate d'éthyle que pour les dérivés *p*-cymène. Il y a donc un impact très net de l'arène sur le mécanisme d'incorporation des composés.

La nature de la phosphine influe également sur l'incorporation des composés. La différence est particulièrement marquée pour les dérivés *p*-cymène avec la lignée cellulaire CT26 : la phosphine saturée permet d'accumuler environ deux fois plus de ruthénium que la phosphine-diène qui elle-même permet d'accumuler environ deux fois plus que PPh_3.

Pour CT26, le complexe Ru-BzOEt-PPh_3 **I-19** semble cependant être un cas particulier. Il donne une concentration de ruthénium très élevée pour une cytotoxicité relativement modérée si l'on compare aux résultats des autres complexes. Dans ce cas, la simple accumulation du complexe dans la cellule ne suffit pas à expliquer son activité. D'autres études seront nécessaires pour comprendre ce qui le différencie des autres composés.

Cette étude montre donc sans ambiguïté l'impact des différences structurales des complexes au niveau de l'arène et de la phosphine sur l'activité des composés. Cependant, il semble que ces variations auraient principalement une influence sur l'incorporation des complexes dans les cellules et non sur le mécanisme d'action des composés à proprement parlé. Si cela est confirmé, il sera intéressant d'utiliser ces

positions pour incorporer des vecteurs afin d'améliorer l'entrée sélective des complexes dans les cellules tumorales.

À l'heure actuelle, d'autres doctorants de l'équipe ont utilisé le ligand phosphine pour intégrer des sondes sur le complexe (BODIPY, porphyrine ou un macrocycle radiométallé). De mon côté, j'ai participé à une étude impliquant une sonde intelligente « ON/OFF » qui a été utilisée pour coordiner différents métaux dont l'or et le ruthénium (Figure III.20).[76,77]

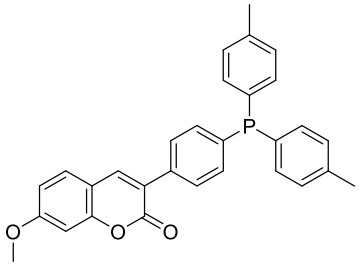


Figure III.20 : Phosphine « coumarine » développée au laboratoire

III.B.3 Conclusion

À partir de la phosphine « diène » et de son analogue saturé, trois nouveaux complexes d'or ont été synthétisés, un complexe AuCl et deux complexes portant un dérivé thiosucre. Leur activité a été évaluée sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses et ils ont démontré une cytotoxicité remarquable qui ne semble pas être influencée par la nature du ligand phosphine.

L'activité de six complexes phosphine-ruthénium a également été évaluée.

Les dérivés avec le benzoate d'éthyle présentent tous les trois une bonne activité cytotoxique. Il ne semble donc pas y avoir d'influence de la nature de la phosphine ni du diène sur l'activité.

Étonnamment, la nature de la phosphine a un impact important sur l'activité des complexes *p*-cymène. Le dérivé avec la phosphine saturée est significativement plus actif que le dérivé phosphine-diène qui est lui-même plus actif que le dérivé PPh_3. De plus, les complexes *p*-cymène sont de manière générale significativement moins actifs que les dérivés benzoate d'éthyle. Il y a donc un impact important de l'arène sur l'activité.

Des dosages ICP-MS ont permis de mettre en évidence l'impact des différences structurales des complexes de ruthénium sur l'accumulation des composés dans les cellules. Les complexes benzoate d'éthyle sont nettement mieux incorporés et cela pourrait expliquer leur meilleure cytotoxicité.

[76] Ali, M.; Dondaine, L.; Adolle, A.; Sampaio, C.; Chotard, F.; Richard, P.; Denat, F.; Bettaieb, A.; Le Gendre, P.; Laurens, V.; Goze, C.; Paul, C.; Bodio, E. *J. Med. Chem.* **2015**, *58*, 4521–4528.
[77] Dondaine, L.; Escudero, D.; Ali, M.; Richard, P.; Denat, F.; Bettaieb, A.; Le Gendre, P.; Paul, C.; Jacquemin, D.; Goze, C.; Bodio, E. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2016**, 545–553.

Toujours en lien avec les résultats obtenus en catalyse (cf. chapitre I), nous travaillons à la mise au point de tests pour utiliser nos complexes de ruthénium en thérapie photodynamique (PDT). En effet, nous voulons tirer parti de la propension de l'arène à se décoordiner pour voir si en milieu biologique l'irradiation laser des complexes « benzoate d'éthyle » peut générer *in situ* des espèces très réactives et ainsi détruire sélectivement les cellules irradiée par le laser. Ce phénomène a déjà été décrit dans la littérature avec d'autres composés.[78]

[78] Magennis, S. W.; Habtemariam, A.; Novakova, O.; Henry, J. B.; Meier, S.; Parsons, S.; Oswald, I. D. H.; Brabec, V.; Sadler, P. J. *Inorg. Chem.* **2007**, *46*, 5059–5068.

III.C Complexes aza-DIPY Ti/Zr

Au cours de mes recherches bibliographiques sur le développement de ligands adaptés à la coordination de métaux du groupe IV (Ti, Zr), que ce soit pour la catalyse ou des applications « santé », j'ai pu rencontrer nombre de travaux portant sur les « salen » déjà évoqués dans le chapitre 2 et en introduction de ce chapitre. Parmi eux, un article récent a décrit l'utilisation d'un ligand dipyrrométhène (DIPY) ONNO comme analogue de salen pour la coordination de métaux précoces comme le titane ou le zirconium (Figure III.21).[79] On remarque, en effet, une forte similitude entre les deux ligands à la différence qu'un salen est un ligand L_2X_2 et que le ligand DIPY est LX_3. Ces complexes ont été utilisés comme catalyseur pour la copolymérisation d'époxydes et de dioxyde de carbone.

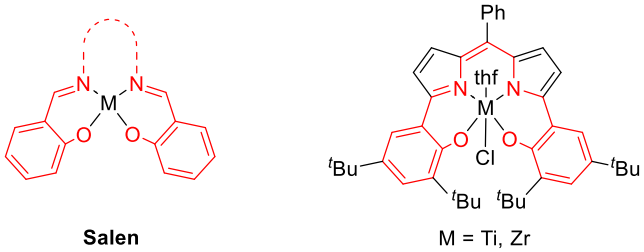


Figure III.21 : Complexes salen et dipyrrométhène TiDIPY et ZrDIPY

Or, au sein de l'équipe, une collaboration avec le Dr. Christine Goze (ICMUB) concerne l'élaboration de ligands possédant des sondes fluorescentes de type BODIPY (BOre-DIPYrrométhène) (Figure III.22). Les BODIPY sont des molécules qui possèdent d'intéressantes propriétés fluorescentes qui peuvent permettre un suivi par imagerie optique lors d'expériences biologiques. Parmi les ligands développés au sein de l'équipe pour l'étude des mécanismes d'action des complexes métalliques, plusieurs phosphines « BODIPY » ont été élaborées et utilisées pour la coordination de différents métaux (Figure III.22).[80,81]

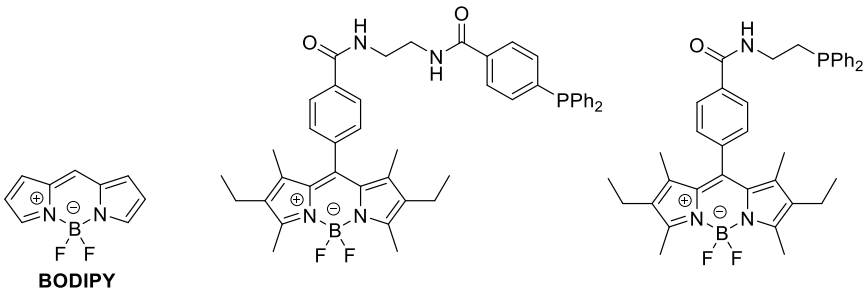


Figure III.22 : BODIPY et exemples de phosphines « BODIPY » développées par l'équipe

[79] Nakano, K.; Kobayashi, K.; Nozaki, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10720–10723.
[80] Tasan, S.; Zava, O.; Bertrand, B.; Bernhard, C.; Goze, C.; Picquet, M.; Le Gendre, P.; Harvey, P.; Denat, F.; Casini, A.; Bodio, E. *Dalton Trans*. **2013**, *42*, 6102–6109.
[81] Doulain, P.-E.; Decréau, R.; Racoeur, C.; Goncalves, V.; Dubrez, L.; Bettaieb, A.; Le Gendre, P.; Denat, F.; Paul, C.; Goze, C.; Bodio, E. *Dalton Trans*. **2015**, *44*, 4874–4883.

Les travaux de Jacques Pliquett, actuellement doctorant au sein de l'équipe, ont pour but le développement de nouveaux analogues de BODIPY, des aza-BODIPY (Figure III.23). Ces derniers ont l'avantage d'émettre dans la fenêtre thérapeutique biologique – zone du spectre électromagnétique 650-900 nm où les tissus biologiques engendrent le moins de bruit de fond (cela permet de réaliser un suivi par imagerie optique *in vivo*) – tout en restant stable chimiquement et photochimiquement. Dernièrement, il a synthétisé un nouveau précurseur, un **aza-DIPY ONNO** possédant deux phénoxy en vue d'une fonctionnalisation pour faire de l'imagerie bimodale. L'analogie avec le ligand utilisé pour la coordination de titane et de zirconium présenté précédemment est triviale.[79] De plus, en y regardant de plus près, ce composé peut également s'apparenter à un dérivé de type bis(salicylamidine), comme les ligands développés dans le chapitre 2. Nous avons donc décidé de détourner son rôle premier pour l'incorporer dans mon projet.

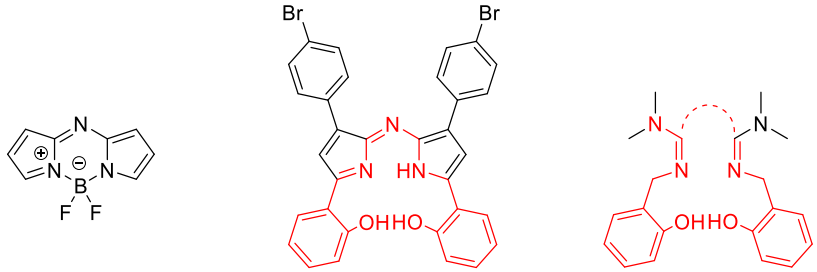


Figure III.23 : Structure aza-BODIPY, ligand aza-DIPY ONNO développé au laboratoire et bis(salicylamidine)

III.C.1 Objectif

À partir du ligand **aza-DIPY ONNO** développé au laboratoire, on se propose de synthétiser les complexes de titane et de zirconium correspondants (Figure III.24). On étudiera également leurs propriétés photophysiques et anticancéreuses.

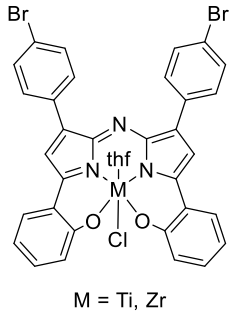


Figure III.24 : Complexes aza-TiDIPY et aza-ZrDIPY ciblés

III.C.2 Resultats et discussion

III.C.2.a Synthèse des complexes aza-DIPY Ti/Zr

Synthèse du ligand aza-DIPY

Le ligand aza-DIPY a été synthétisé par Jacques Pliquett, également doctorant au sein de l'équipe, selon la voie de synthèse représentée ci-dessous (Schéma III.5). Elle comprend trois étapes :

(i) Crotonisation (aldolisation/déshydratation)

(ii) Addition de Michael du nitrométhane sur la cétone *α*,*β*-insaturée

(iii) Cyclisation

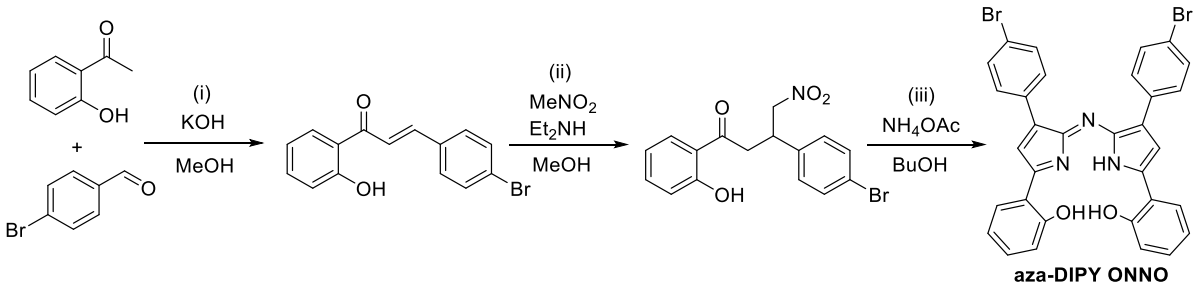


Schéma III.5 : Synthèse du ligand aza-DIPY ONNO

Synthèse des complexes aza-DIPY Ti/Zr

La synthèse des complexes aza-DIPY reprend la méthode utilisée pour les analogues DIPY.[79] Le ligand **aza-DIPY ONNO** est déprotoné par un excès de base. L'anion correspondant est séparé des sels et ajouté en boîte à gant sur le précurseur métallique. Après réaction, le complexe en solution est filtré, puis concentré et repris dans un mélange DCM/pentane pour donner le produit sous forme d'une poudre colorée.

Dans le cas du titane, le ligand réagit avec $TiCl_4(thf)_2$ pour donner le complexe aza-TiDIPY **III-5** sous la forme d'un solide rouge foncé avec un rendement de 88 % (Schéma III.6).

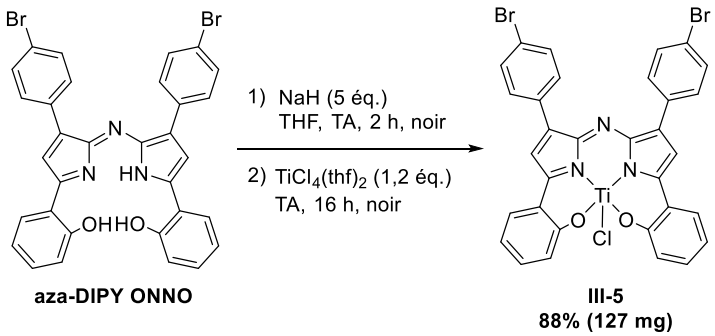


Schéma III.6 : Synthèse du complexe aza-TiDIPY III-5

L'analogue de zirconium est obtenu en faisant réagir le ligand avec $ZrCl_4$ pour donner le complexe aza-ZrDIPY **III-6** sous la forme d'un solide vert foncé avec un rendement de 84 % (Schéma III.7).

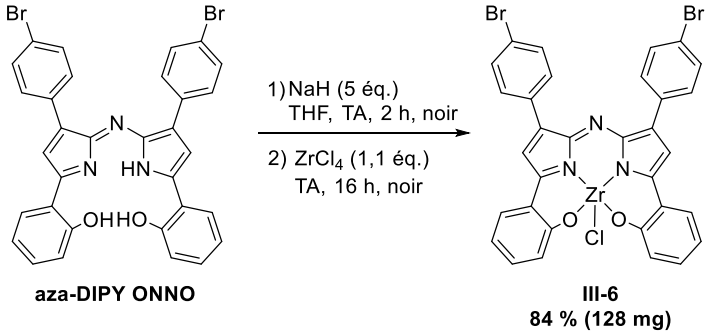


Schéma III.7 : Synthèse du complexe aza-ZrDIPY III-6

Les deux complexes aza-DIPY ont été caractérisés par RMN et spectrométrie de masse. La superposition des spectres RMN ^1H du ligand **aza-DIPY ONNO** et des deux complexes **III-5** et **III-6** est représentée ci-dessous (Figure III.25). On peut observer que la coordination du ligand au métal a peu d'influence sur le déplacement chimique des protons du groupement 4-bromophényle (PhBr) qui donnent deux signaux à 7,5 et 7,9 ppm. Par contre, la coordination au titane entraîne un blindage important du proton (3) en position ortho du phénoxy de 7 à 6,7 ppm et du proton du cœur dipyrrométhène (pyrro) de 7,5 à 7,4 ppm tandis que le déplacement des autres protons (4,5 et 6) du phénoxy reste inchangé. Avec le zirconium, on observe un blindage important des protons (3 et 5) du phénoxy, de 7 à 6,8 ppm et de 7 à 6,9 respectivement. Le déplacement chimique des autres protons est peu influencé par la coordination au métal.

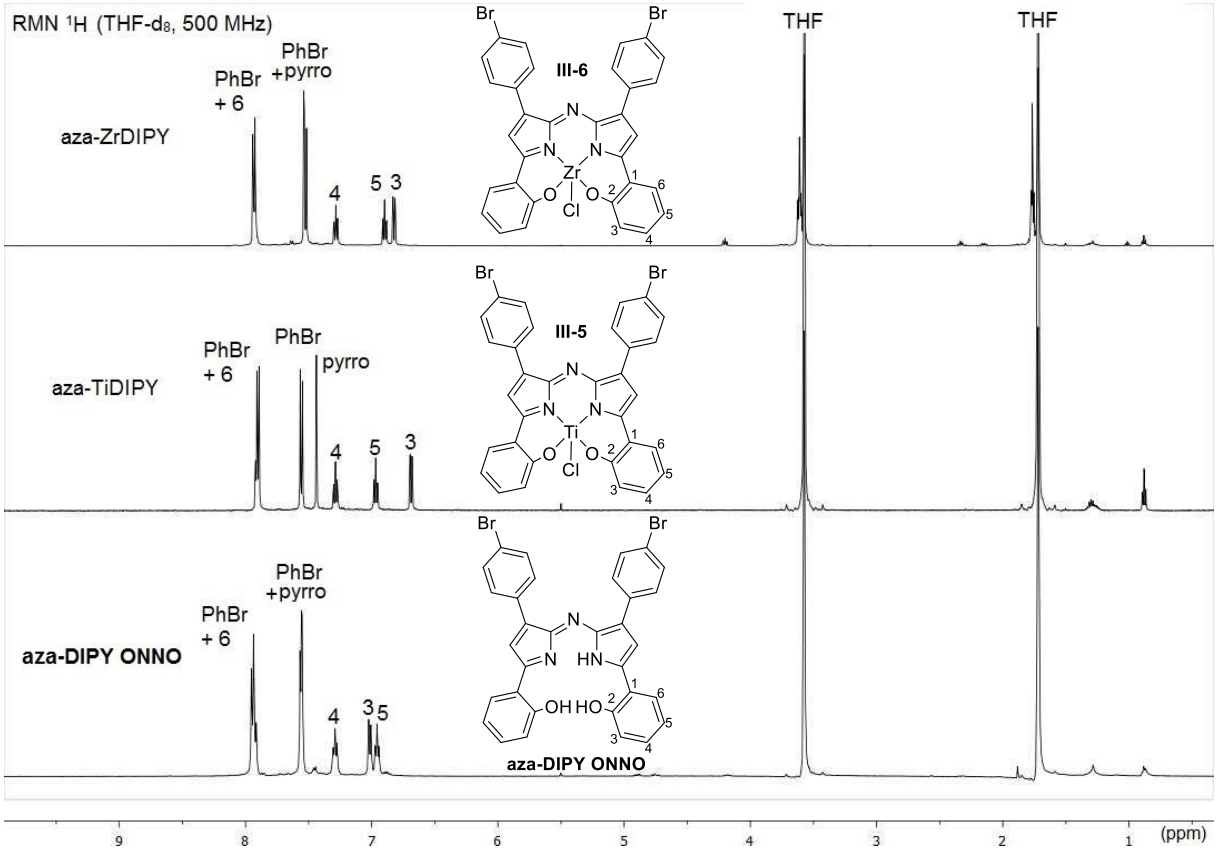


Figure III.25 : Superposition des spectres RMN ^{1}H (THF-d_8, 500 MHz, 300 K) du ligand aza-DIPY ONNO et des complexes aza-TiDIPY III-5 et aza-ZrDIPY III-6

Une recristallisation d'un échantillon RMN a été réalisée sur le complexe aza-TiDIPY **III-5** par diffusion de vapeur avec un mélange bon/mauvais solvant THF/pentane. Elle a permis de donner des cristaux qui ont pu être analysés par diffraction aux rayons X. La structure n'a pas pu être totalement résolue, mais une structure a quand même pu être définie, elle est représentée ci-dessous (Figure III.26). Celle-ci confirme bien la formation du complexe souhaité qui cristallise avec une molécule de THF coordinée au métal.

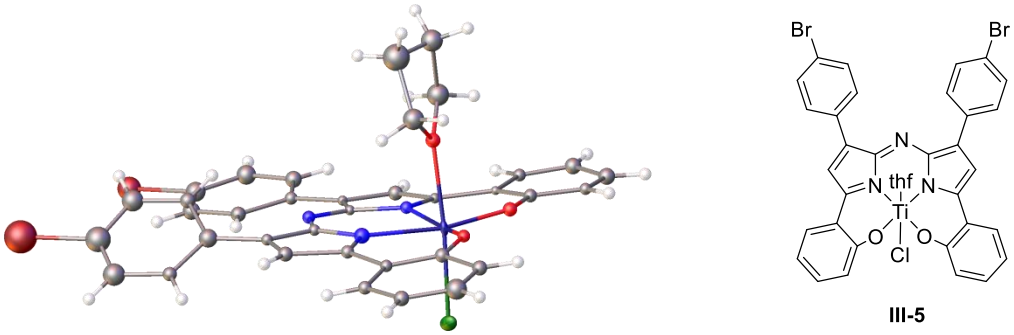


Figure III.26 : Structure cristallographique non-résolue du complexe aza-TIDIPY III-5

Remarque : Il faut noter que des RMN (DMSO-d_6) des complexes ont montré qu'il n'y avait plus de THF coordiné au métal après lavage DCM/pentane.

III.C.2.b Étude préliminaire des propriétés photophysiques

L'absorption UV-Vis du ligand **aza-DIPY ONNO** et des complexes aza-TiDIPY **III-5** et aza-ZrDIPY **III-6** a été évaluée dans le DMSO entre 260 et 850 nm (Figure III.27).

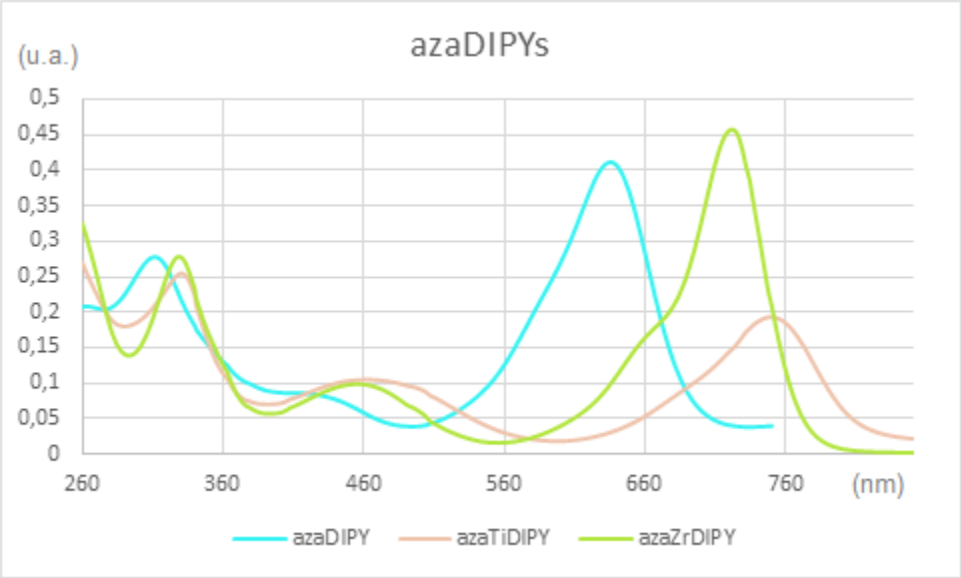


Figure III.27 : Spectres d'absorption UV-Vis du ligand aza-DIPY ONNO et des complexes aza-TiDIPY III-5 et aza-ZrDIPY III-6 dans le DMSO entre 260 et 850 nm à 298 K

Les composés présentent trois bandes d'absorption distinctes dont les longueurs d'onde de maximum d'absorption (λ_{max}) ainsi que les coefficient d'absorption molaire (ε) respectif sont regroupés dans le tableau ci-dessous (Tableau III.4).

Tableau III.4 : Données spectroscopiques de l'absorption UV-Vis du ligand aza-DIPY ONNO et des complexes aza-TiDIPY III-5 et aza-ZrDIPY III-6 dans le DMSO à 298 K

Composés	λ^1_{max} (nm)	ε ($M^{-1}.cm^{-1}$)	λ^2_{max} (nm)	ε ($M^{-1}.cm^{-1}$)	λ^3_{max} (nm)	ε ($M^{-1}.cm^{-1}$)
aza-DIPY ONNO	313	29200	435	8600	633	41100
III-5 aza-TiDIPY	330	26200	462	11700	748	16800
III-6 aza-ZrDIPY	330	26200	455	11400	722	46300

La première bande d'absorption λ^1 correspond à la transition $\pi \rightarrow \pi^*$ du 4-bromophényle. Elle subit un léger déplacement bathochrome (vers les plus hautes longueurs d'ondes) lors de la coordination au métal (λ_{max} de 313 à 330 nm).

La seconde bande d'absorption λ^2 correspond à la transition S0→S2, la coordination du métal entraîne également un léger décalage bathochrome (λ_{max} de 435 à 462 et 455 nm respectivement pour le titane et le zirconium).

La dernière bande λ^3 correspond à la transition classique S0→S1, la coordination au métal entraîne dans ce cas un net décalage bathochrome (λ_{max} de 633 à 748 et

722 nm respectivement pour le titane et le zirconium). De plus, dans le cas du titane, la métallation entraîne également un effet hypochrome important (diminution de ε qui passe de 41000 à 17000 $M^{-1}.cm^{-1}$).

Une étude préliminaire concernant les spectres d'émission des composés a également été réalisée. Ces tests ont montré qu'à la fois le ligand et les complexes étaient fluorescents avec une bande d'émission bien distincte même si elle semble d'intensité modérée. L'étude, notamment la détermination des rendements quantiques, est toujours en cours au moment de la rédaction.

III.C.2.c Étude de la stabilité

Comme il a été précisé en introduction, un des critères principaux d'échec des complexes de titane en évaluation clinique est leur faible stabilité. Avant de commencer l'évaluation biologique des complexes, nous avons procédé à des tests préliminaires de stabilité des complexes.

Pour réaliser les tests biologiques, il est nécessaire de préparer des solutions stocks de produit. Il faut donc que les composés soient stables dans ces conditions de stockage. Étant donné que les complexes aza-DIPY présentent une faible solubilité dans l'eau, les solutions stocks sont réalisées dans le DMSO.

On a donc souhaité évaluer la stabilité des composés dans ces conditions et pour cela, on effectue un suivi RMN. Les complexes sont d'abord solubilisés dans du DMSO sec pour vérifier la stabilité vis-à-vis du DMSO (les échantillons sont préparés en boîte à gant avec des tubes RMN hermétiques). Puis, on ajoute de l'eau à l'échantillon pour mimer le DMSO « mouillé » utilisé classiquement pour la préparation des solutions stocks et avoir une première idée de la stabilité des complexes en milieu aqueux..

Aza-ZrDIPY

Pour le complexe aza-ZrDIPY **III-6**, on retrouve à t_0 les signaux caractéristiques du composé (Figure III.28). Ils sont légèrement décalés par rapport au spectre précédemment réalisé dans le THF (Figure III.25). Le complexe est stable dans le DMSO et l'ajout d'eau n'entraîne aucune évolution. Le composé est donc utilisable en solution stock dans le DMSO.

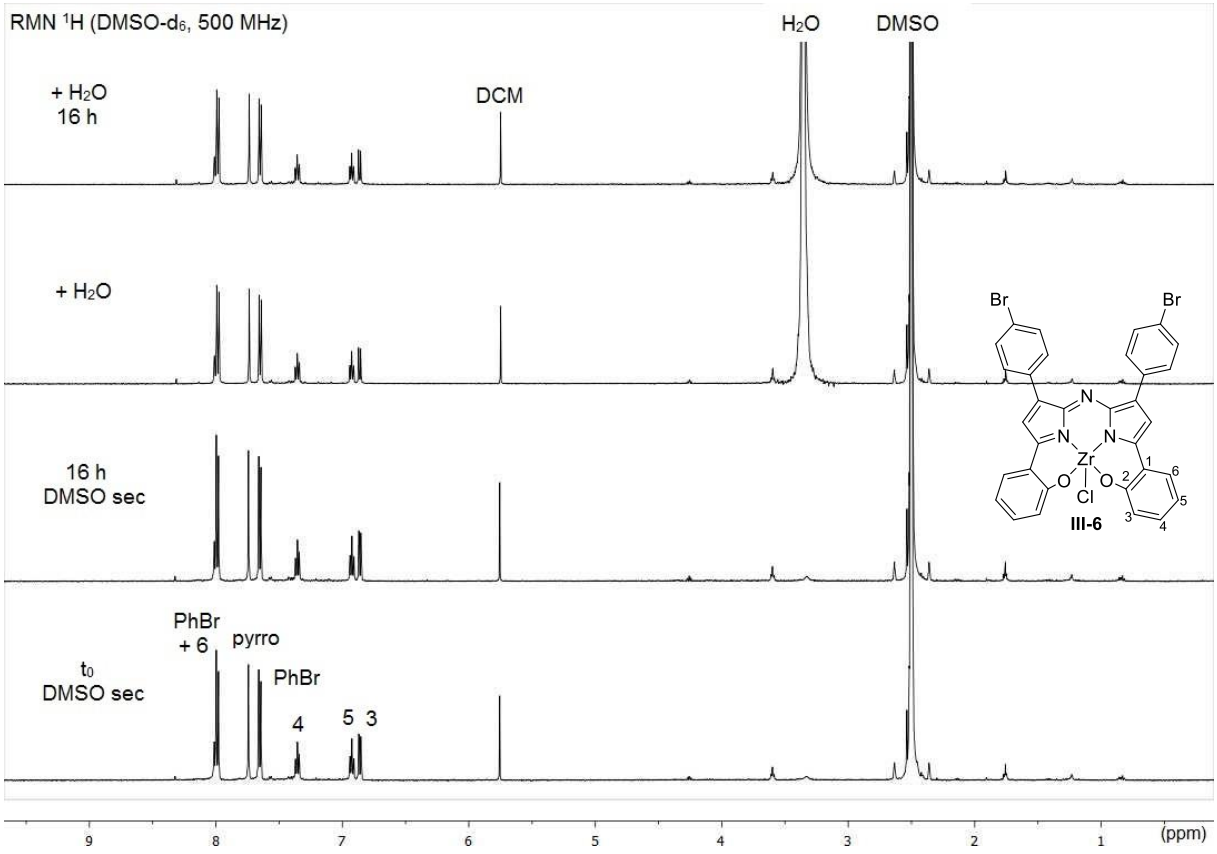


Figure III.28 : Évolution du spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz, 300 K) du complexe aza-ZrDIPY III-6 dans le DMSO sec puis avec ajout d'H_2O

Aza-TiDIPY

Pour le complexe aza-TiDIPY **III-5**, on observe à t_0 un spectre assez mal défini (Figure III.29) par comparaison avec celui précédemment réalisée dans le THF (Figure III.25). On peut néanmoins retrouver les différents signaux du complexe. Après 1 jour en solution dans le DMSO sec, on remarque l'apparition de nouveaux signaux (x) qui correspondent à une nouvelle espèce de type aza-DIPY. Au bout d'une semaine en solution, le complexe de départ n'évolue que très peu vers cette espèce. Par contre, l'ajout d'eau à l'échantillon transforme directement l'intégralité du complexe de départ en cette nouvelle espèce. Ce nouveau produit est stable après une nuit dans le DMSO. Il faut noter qu'il ne s'agit pas du ligand libre qui pourrait être relargué après décomposition du complexe. Des tests sont toujours en cours pour tenter de déterminer la nature exacte de cette nouvelle espèce. Au vu de la similarité des signaux avec le complexe initial, il est probable qu'il y ait juste eu une « évolution du complexe » et non une dégradation de celui-ci. Il pourrait s'agir du complexe coordiné à une molécule de DMSO, d'une dimérisation....

Les tests biologiques ont été effectués à partir d'une solution stock de ce produit afin de s'assurer de la reproductibilité des expériences.

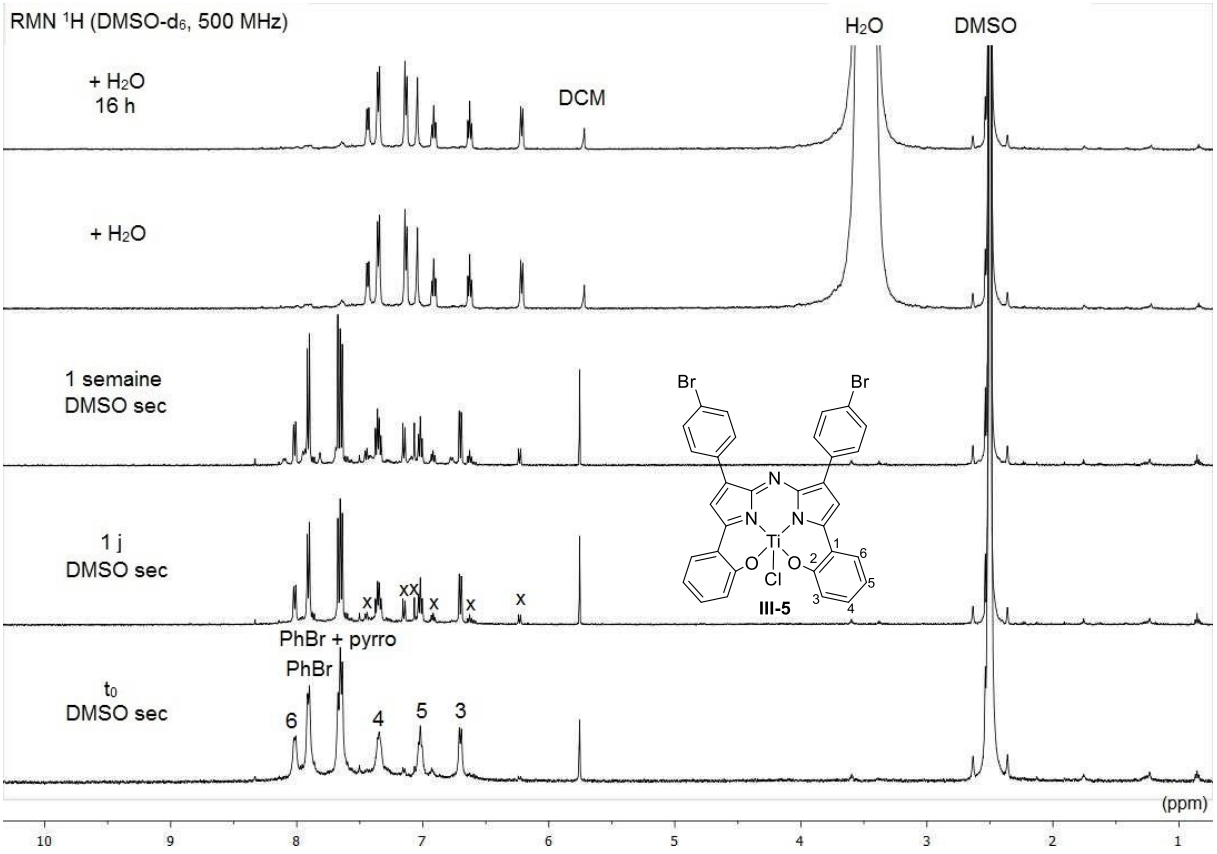


Figure III.29 : Évolution du spectre RMN ^{1}H (DMSO-d_6, 500 MHz, 300 K) du complexe aza-TiDIPY III-5 dans le DMSO sec puis avec ajout d'H_2O

III.C.2.d Évaluation de l'activité anticancéreuse

L'activité antiproliférative des composés a été testée sur trois lignées cellulaires cancéreuses humaines, du côlon (CT26), du sein (4T1) et du poumon (LLC1). Les complexes ont également été testés sur un « modèle » de cellules humaines non-cancéreuses, des cellules du rein embryonnaires (HEK 293T). Les tests ont été effectués par Lucile Dondaine au sein de l'équipe du Prof. Ali Bettaieb et du Dr. Catherine Paul à l'École Pratique des Hautes Études (EPHE, Dijon). Les résultats sont regroupés dans le tableau ci-dessous (Tableau III.5).

Tableau III.5 : IC_{50} (µM) sur les lignées cellulaires humaines du cancer du côlon (CT26), du sein (4T1), du poumon (LLC1), et une lignée cellulaire saine (HEK 293T)

Composés	CT26	4T1	LLC1	HEK 293T
aza-DIPY ONNO	149,8 ± 0,38	131,3 ± 0,79	128,6 ± 0,84	150 ,0± 0,46
III-5 aza-TiDIPY[a]	99,9 ± 0,52	100,2 ± 0,52	116,8 ± 0,87	100,2 ± 0,74
III-6 aza-ZrDIPY	114,3 ± 0,82	119,6 ± 0,73	99,9 ± 0,28	100,5 ± 0,75
Cisplatine	25,3 ± 0,30	24,8 ± 0,25	10,4 ± 0,22	50,1 ± 0,34

Conditions : valeurs d'IC50 déterminées par MTS après 48 h d'expositions aux composés. Écart type (±) des valeurs d'IC50 calculés à partir d'expériences tripliquées [a] quantité de complexe calculée à partir du complexe initial et non du produit obtenu après solubilisation dans le DMSO.

Le ligand **aza-DIPY** présente une faible cytotoxicité (130-150 µM) pour les trois lignées cellulaires cancéreuses et une IC_{50} analogue pour le modèle sain (150 µM).

Les deux complexes aza-TiDIPY **III-5** et aza-ZrDIPY **III-6** sont plus actifs (100-120 µM) que le ligand sur les lignées cellulaires cancéreuses mais restent sensiblement moins cytotoxiques que le cisplatine (10-25 µM). Ils présentent une activité analogue pour le modèle de cellules saines (100 µM).

III.C.3 Conclusion

À partir du ligand **aza-DIPY**, deux nouveaux complexes métalliques ont été synthétisés, le complexe de titane **III-5** et celui de zirconium **III-6**. Ces complexes ont été caractérisés et la structure du complexe du titane a pu être confirmée par diffraction aux rayons X (structure non-résolue).

Des études préliminaires des propriétés photophysiques des composés ont montré que la métallation entrainait de manière générale un effet bathochrome de chacune des bandes d'absorptions du ligand. Ce phénomène est particulièrement marqué pour la bande S0→S1.

Des tests préliminaires ont permis d'évaluer la stabilité des complexes : le complexe de zirconium semble être totalement inerte vis-à-vis du DMSO et de la présence d'eau. Quant au complexe de titane, il évolue rapidement en présence d'eau vers une espèce stable qui présente toutes les caractéristiques d'un complexe de titane aza-DIPY et pourrait résulter d'un changement d'un ou plusieurs ligands apicaux.

Les complexes ont démontré une cytotoxicité relativement faible, mais des études biologiques sont toujours en cours actuellement. Après détermination des propriétés de fluorescence des composés, des études de microscopie de fluorescence seront entreprises afin de déterminer l'aptitude des complexes à rentrer dans les cellules ainsi que leur localisation. Il n'est pas impossible que tout comme nombre de composés particulièrement plan – comme les porphyrines – ces aza-DIPY s'agrègent sur la membrane externe de la cellule empêchant toute activité du composé.

En parallèle, des études de complexation d'autres métaux seront menées ainsi que la synthèse des complexes où les phénols seront remplacés par des phényles afin de diminuer la stabilité des complexes.

III.D Conclusion

Ce chapitre a traité de l'étude des propriétés anticancéreuses de différents complexes métalliques.

La première série de composés testés a concerné des complexes d'or et de ruthénium possédant un ligand phosphine. Les complexes phosphine-or ont démontré une activité anticancéreuse remarquable, meilleure que le cisplatine, sans impact apparent de la nature de la phosphine sur la cytotoxicité. Les complexes phosphine-ruthénium ont montré que la nature de l'arène avait une influence importante sur la cytotoxicité, avec le benzoate d'éthyle qui donne des activités nettement meilleures que les analogues *p*-cymène. La nature de la phosphine a également un impact important sur la cytotoxicité dans le cas des dérivés *p*-cymène. Cependant, ce phénomène n'est pas observé pour les dérivés benzoate d'éthyle. Une étude par dosage ICP-MS a montré que les différences structurales impactaient directement l'accumulation des composés dans les cellules et pourraient donc expliquer en grande partie les cytotoxicités obtenues. À savoir, l'arène benzoate d'éthyle permet de nettement augmenter la quantité de ruthénium incorporée par les cellules.

La deuxième série de composés testés a concerné des complexes possédant un ligand aza-DIPY. Il s'agit d'un ligand tétradentate ONNO qui peut être assimilé aux ligands salen et également à un ligand de type bis(salicylamidine). Deux complexes ont été synthétisés et caractérisés, avec le titane et le zirconium. Les spectres d'absorption de ces composés ont été déterminés et une étude préliminaire des spectres d'émission a démontré qu'ils étaient fluorescents. Les études de cytotoxicité ont indiqué que les complexes étaient faiblement actifs pour l'antiprolifération de différentes lignées cellulaires cancéreuses.

Afin de continuer dans la même logique de valorisation catalyse/thérapie, à court terme, les complexes aza-TiDIPY et aza-ZrDIPY vont être testés en catalyse et les complexes salicylamidine suffisamment stables seront testés comme agents anticancéreux.

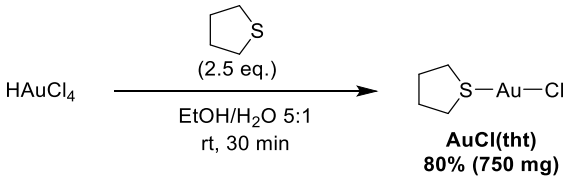
III.E Experimental Part

III.E.1 General remarks

All reactions, except when indicated, were carried out under an atmosphere of purified argon using conventional Schlenk techniques. DCM, THF, toluene, and pentane were dried using a MBRAUN SPS 800. Reagents were commercially available and used as received from suppliers unless otherwise specified. Analyses were performed at the “Plateforme d’Analyses Chimiques de Synthèse Moléculaire de l’Université de Bourgogne”. The identity and purity (≥95%) of the compounds were unambiguously established using elemental analyses, multinuclear NMR spectroscopy, high-resolution mass spectrometry, and Infrared. Elemental analyses were obtained on a Flash EA 1112 CHNS-O Thermo Electron Flash instrument. NMR spectra (^{1}H, ^{13}C, ^{31}P) were recorded on Bruker 300 Avance III or Bruker 500 Avance III spectrometers. All acquisitions were performed at 300 K. Chemical shifts are quoted in parts per million (δ) relative to TMS (for ^{1}H and ^{13}C) or 85% H_3PO_4 (for ^{31}P). For ^{1}H and ^{13}C spectra, values were determined by using solvent residual signals (e.g. $CHCl_3$ in $CDCl_3$) as internal standards. For ^{31}P, 85% H_3PO_4 was used as an external standard. The coupling constants (*J*) are reported in Hertz (Hz). Assignment of ^{1}H and ^{13}C signals (when possible) was done through the use of DEPT and 2D experiences (COSY, HSQC). High resolution mass spectra were recorded on a Thermo LTQ Orbitrap XL ESI-MS (ElectroSpray Ionization Mass Spectrometry). Infrared spectra were recorded on a Bruker Vertex 70v spectrophotometer fitted with a Globar MIR source, a Ge/KBr (MIR) or silicon (FIR) beam splitter, a DLaTGS detector and a diamond ATR module.

III.E.2 Procedures

AuCl(tht)



Chemical Formula: C_4H_8AuClS

Molecular Weight: 320.58 g.mol^{-1}

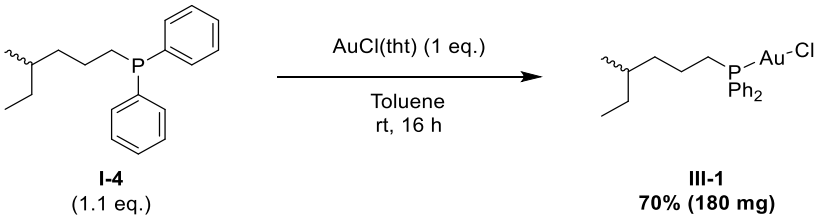
Description: white solid

Procedure[75]:

$HAuCl_4$ (1 eq., 2.94 mmol, 1.00 g) was dissolved in a EtOH/H_2O mixture (5:1, 25 mL) to give a yellow solution. Tetrahydrothiophene (2.5 eq., 7.35 mmol, 648 µL) was added dropwise, and the mixture was stirred 30 min at rt. The solution became quickly colorless, and a white precipitate was formed. Filtration and EtOH washes (3 x 5 mL) gave the pure product as a white solid (750 mg, 80 %).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 3.62 – 3.20 (m, 4H, SCH_2CH_2), 2.40 – 2.00 (m, 4H, SCH_2).

III-1 : AuCl[(4-methylhexyl)diphenylphosphine]



I-4
(1.1 eq.)

III-1
70% (180 mg)

Chemical Formula: $C_{19}H_{25}AuClP$

Molecular Weight: 516.80 g.mol^{-1}

Description: beige solid

Procedure:

AuCl(tht) (1 eq., 0.50 mmol, 160 mg) and phosphine **I-4** (1.1 eq., 0.55 mmol, 156 mg) in toluene (4 mL) were stirred at room temperature for 3 h. The reacting mixture was concentrated, and the residue was washed with pentane (2 x 5 mL) and dried to afford **III-1** as a beige solid (180 mg, 70% yield).

Elemental Analysis: calcd for $C_{19}H_{25}AuClP$: C, 44.16; H, 4.88. Found: C, 44.97; H, 5.57.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{19}H_{25}AuClPNa]^+$ [M + Na]$^+$: 539.09401; found: 539.09204 (–3.7 ppm).

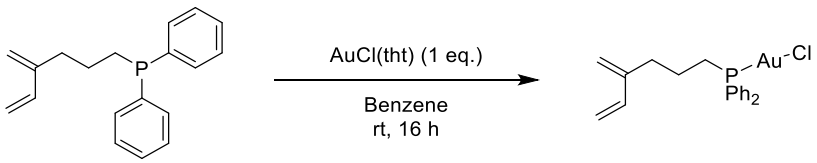
Remark: CH_2 are diastereotopic
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.70 – 7.64 (m, 4H, *o*-Ph), 7.53 – 7.43 (m, 4H + 2H, *m*-Ph, *p*-Ph), 2.47 – 2.35 (m, 2H, $PC\underline{H}_2$), 1.71 – 1.53 (m, 2H, $PCH_2C\underline{H}_2$ overlapping with H_2O), 1.49 – 1.41 (m, 1H, $PCH_2CH_2C\underline{H}_aH_b$), 1.21 – 1.34 (m, 1H + 1H + 1H, $PCH_2CH_2C\underline{H}_aH_b$, $C\underline{H}CH_3$, $CH_a\underline{H}_bCH_3$), 1.03–1.13 (m, 1H, $CH_a\underline{H}_bCH_3$), 0.81 (t, $^3J_{HH}$ = 7.4Hz, 3H, $CH_2C\underline{H}_3$), 0.79 (d, $^3J_{HH}$ = 6.3 Hz, 3H, $CHC\underline{H}_3$).

Remark: Ph (PPh_2) are diastereotopic
^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 133.32 (d, $^2J_{CP}$ = 12.9 Hz, *o*-Ph_a), 133.31 (d, $^2J_{CP}$ = 12.9 Hz, *o*-Ph_b), 131.9 (d, $^4J_{CP}$ = 2.1 Hz, *p*-Ph), 129.91 (d, $^1J_{CP}$ = 58.2 Hz, *i*-Ph_a), 129.90 (d, $^1J_{CP}$ = 58.2 Hz, *i*-Ph_b), 129.3 (d, $^3J_{CP}$ = 11.4 Hz, *m*-Ph), 37.9 (d, $^3J_{CP}$ = 15.7 Hz, $PCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 34.07 (s, $\underline{C}H$), 29.4 (s, $\underline{C}H_2CH_3$), 28.6 (d, $^1J_{CP}$ = 36.9 Hz, $P\underline{C}H_2$), 23.3 (d, $^2J_{CP}$ = 2.6 Hz, $PCH_2\underline{C}H_2$), 19.1 (s, $CH\underline{C}H_3$), 11.4 (s, $CH_2\underline{C}H_3$).

^{31}P{^{1}H} NMR (202 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 29.4 (s, PPh_2).

Selected IR Bands (ATR, cm^{-1}): 323 ($\nu_{Au–Cl}$).

III-2: AuCl[(4-methylenehex-5-enyl)diphenylphosphine]



I-1
(1 eq.)

III-2
74% (93 mg)

Chemical Formula:
$C_{19}H_{21}AuClP$

Molecular Weight:
512.77 g.mol^{-1}

Description:
white solid

Procedure:
AuCl(tht) (1 eq., 0.246 mmol, 79 mg) and phosphine **I-1** (1 eq., 0.246 mmol, 69 mg) in frozen-degassed benzene (4 mL) were stirred at room temperature for 16 h. The reacting mixture was concentrated and washed with pentane (2 x 5 mL) and dried to give **III-2** as a white solid (93 mg, 74% yield). The product has to be used quickly in further reactions because it is readily degraded and goes from white to purple quickly (even when stored in a glovebox).

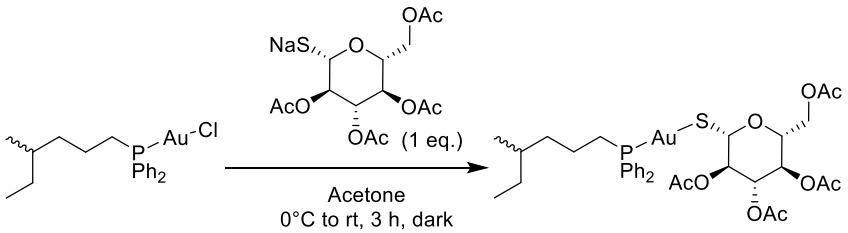
^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.67 – 7.62 (m, 4H, *o*-Ph), 7.53 – 7.44 (m, 4H + 2H, *m*-Ph, *p*-Ph), 6,31 (dd, $^3J_{HHtrans}$ = 17.7 Hz, $^3J_{HHcis}$ = 10.9 Hz, 1H, $C\underline{H}=CH_2$), 5.13 (d, $^3J_{HHtrans}$ = 17.7 Hz, 1H, $CH=CH_{cis}\underline{H}_{trans}$), 5.05 (m, 1H, $C=CH_2$), 5.04 (d, 1H, $^3J_{HHcis}$ = 10.9 Hz, $CH=C\underline{H}_{cis}H_{trans}$), 4.95 (m, 1H, $C=CH_2$), 2.45 – 2.39 (m, 2H, PCH_2), 2.38 (t, 2H, $^3J_{HH}$ = 6,9 Hz, $PCH_2CH_2C\underline{H}_2$), 1.89 – 1.81 (m, 2H, $PCH_2C\underline{H}_2$).

^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 144.5 (s, C_q, C=C), 138.3 (s, C_q, C=C), 133.3 (d, J_{CP} = 13.1 Hz, *o*/*m*-Ph), 132.1 (d, $^4J_{CP}$ = 2.7 Hz, *p*-Ph), 129.5 (d, $^1J_{CP}$ = 60.0

Hz, *i*-Ph), 129.4 (d, J_{CP} = 11.1 Hz, *o*/*m*-Ph), 117.0 (s, CH, C=C), 114.0 (s, CH, C=C), 32.2 (d, $^{3}J_{CP}$ = 16.8 Hz, $PCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 27.8 (d, $^{1}J_{CP}$ = 38.2 Hz, PCH_2), 23.8 (d, $^{2}J_{CP}$ = 4.4 Hz, $PCH_2\underline{C}H_2$).

$^{31}P\{^{1}H\}$ NMR (202 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 29.1 (s, PPh_2).

III-3: Au[(4-methylhexyl)diphenylphosphine][3,4,5-triacetyloxy-6-(acetyloxymethyl)oxane-2-thiolate]



III-1

III-3
62% (100 mg)

Chemical Formula: $C_{33}H_{40}AuO_9PS$

Molecular Weight: 840.67 g.mol^{-1}

Description: white solid

Procedure:

Gold complex **III-1** (1 eq., 0.193 mmol, 100 mg,) was dissolved in degassed acetone (4 mL) and cooled to 0°C. In another Schlenk flask, 1-thio-β-D-glucose tetraacetate (1 eq., 70 mg, 0.193 mmol) was dissolved in degassed acetone (3 mL), and in the dark 1 M NaOH (1 eq., 0.193 mmol, 193 µL) was added. The mixture was stirred 10 mn at room temperature, cooled to 0°C, and slowly added to the first solution. The resulting mixture was stirred 3 h in the dark while warming to room temperature. The reacting mixture was settled and the supernatant was filtered off. The filtrate was concentrated and DCM (4 mL) was added. The supernatant was filtered off, concentrated and washed with pentane to give **III-3** as a white powder (m = 100 mg, 62% yield).

Elemental Analysis: calcd for $C_{33}H_{44}AuO_9PS$: C, 46.92; H, 5.25; S, 3.80. Found: C, 46.60; H, 5.58; S, 3.72.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{33}H_{45}AuO_9PS]^{+}$ $[M + H]^{+}$: 845.21819; found: 845.21505 (-3.7 ppm).

Remark: CH_2OAc is diastereotopic

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.75 – 7.66 (m, 4H, *o*-Ph), 7.52 – 7,45 (m, 4H + 2H, *m*-Ph + *p*-Ph), 5.18 (d, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 9.3 Hz, C<u>H</u>S), 5.14 (t, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 9.2 Hz, CH(OAc)C<u>H</u>(OAc)CH(OAc), 5.09 (t, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 9.4 Hz, C<u>H</u>CHCH$_2$OAc), 5.04 (t, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 9.3 Hz, CHSC<u>H</u>OAc), 4.21 (dd, 1H, $^{2}J_{HH}$ = 12.2 Hz, $^{3}J_{HH}$ = 4.8 Hz, C<u>H</u>$_a$H$_b$OAc), 4.11 (dd, 1H, $^{2}J_{HH}$ = 12.2, $^{3}J_{HH}$ = 2.4 Hz, CH$_a$<u>H</u>$_b$OAc), 3.74 (ddd, 1H, $^{3}J_{HH}$ = 2.4, 4.8, 9.8 Hz, C<u>H</u>CH$_2$OAc), 2.46 – 2.37 (m, 2H, PC<u>H</u>$_2$), 2.06 (s, 3H, O<u>Ac</u>), 2.00 (s, 3H, O<u>Ac</u>), 1.98 (s, 3H, O<u>Ac</u>), 1.92 (s, 3H, CH$_2$O<u>Ac</u>), 1.73 – 1.56 (m, 2H, PCH$_2$C<u>H</u>$_2$), 1.50

– 1.42 (m, 1H, $PCH_2CH_2C\underline{H}_aH_b$), 1.36 – 1.22 (m, 1H + 1H + 1H, $PCH_2CH_2CH_a\underline{H}_b$, $C\underline{H}CH_3$, $C\underline{H}_aH_b$), 1.14 – 1.05 (m, 1H, $CH_a\underline{H}_bCH_3$), 0.82 (t, 3H, $^3J_{HH}$ = 7.4 Hz, $CH_2C\underline{H}_3$ overlapping with $CHCH_3$), 0.81 (d, 3H, $^3J_{HH}$ = 6.2 Hz, $CHC\underline{H}_3$ overlapping with CH_2CH_3).

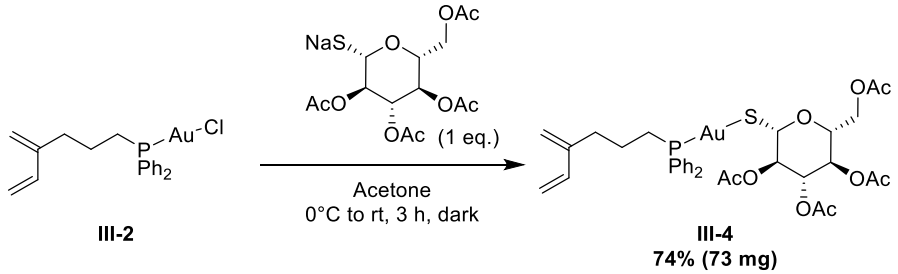
Remark: Ph (PPh_2) are diastereotopic

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 170.9 (s, C=O), 170.5 (s, C=O), 169.8 (s, C=O), 169.7 (s, C=O), 133.42 (m, *o*-Ph_{a+b}), 131.7 (m, *p*-Ph_{a+b}), 130.8 (d, $^3J_{CP}$ = 52.6 Hz, *i*-Ph_a), 130.7 (d, $^3J_{CP}$ = 54.2 Hz, *i*-Ph_b), 129.3 (d, $^3J_{CP}$ = 11.0 Hz, *m*-Ph_a), 129.2 (d, $^3J_{CP}$ = 11.0 Hz, C_{meta} Ph_a), 83.3 (s, $\underline{C}HS$), 77.7 (s, $CHS\underline{C}HOAc$), 75.9 (s, $\underline{C}HCH_2OAc$), 74.4 (s, $CH(OAc)\underline{C}H(OAc)CHOAc$), 69.1 (s, $\underline{C}HCHCH_2OAc$), 63.0 (s, $\underline{C}H_2OAc$), 38.0 (d, $^3J_{CP}$ = 15.6 Hz, $PCH_2CH_2\underline{C}H_2$), 34.0 (s, $\underline{C}H$ CH_3), 29.4 (s, $\underline{C}H_2CH_3$), 28.5 (d, $^1J_{CP}$ = 33.9 Hz, $P\underline{C}H_2$), 23.2 (m, $PCH_2\underline{C}H_2$), 21.3 (s, $(C=O)\underline{C}H_3$), 20.9 (s, $(C=O)\underline{C}H_3$), 20.8 (s, $(C=O)\underline{C}H_3$), 20.7 (s, $CH_2(C=O)\underline{C}H_3$), 19.1 (s, $CH\underline{C}H_3$), 11.4 (s, $CH_2\underline{C}H_3$).

$^{31}P\{^1H\}$ NMR (202 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 34.8 (s, PPh_2)

Selected IR Bands (ATR, cm^{-1}): 371 (vAu–S), 1030 (vO–C–C, OAc), 1217 (vC–C(=O)–O), OAc), 1743 (vC=O, OAc)

III-4: AuCl[(4-methylenehex-5-enyl)diphenylphosphine][3,4,5-triacetyloxy-6-(acetyloxymethyl)oxane-2-thiolate]



Chemical Formula: $C_{33}H_{40}AuO_9PS$

Molecular Weight: 840.67 $g.mol^{-1}$

Description: white solid

Procedure:

Gold complex **III-2** (1 eq., 0.117 mmol, 60 mg,) was dissolved in degassed acetone (3 mL) and cooled to 0°C. In another Schlenk flask, 1-thio-β-D-glucose tetraacetate (1 eq., 0.117 mmol, 38 mg) was dissolved in degassed acetone (3 mL), and in the dark 1 M NaOH (1 eq., 0.117 mmol, 117 µL) was added. The mixture was stirred 10 min at room temperature, cooled to 0°C, and slowly added to the first solution. The mixture was stirred 3 h in the dark while warming to room temperature. The reacting mixture was settled and the supernatant was filtered off. The filtrate was concentrated and DCM (4 mL) was added. The supernatant was filtered off, concentrated, and washed with pentane to give **III-4** as a white solid (m = 73 mg, 74% yield).

Elemental Analysis: calcd for $C_{33}H_{40}AuO_9PS$: C, 47.15; H, 4.80; S, 3.81. Found: C, 46.28; H, 5.24; S, 3.06.

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{33}H_{40}AuO_9PSNa]^+$ [M + Na]$^+$: 863.16884; found: 863.16883 (0.01 ppm).

Remark: CH_2OAc is diastereotopic

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 7.72 – 7.63 (m, 4H, *o*-Ph), 7.52 – 7.42 (m, 4H + 2H, *m*-Ph + *p*-Ph), 6,31 (dd, 1H, $^3J_{HHtrans}$ =17.7 Hz, $^3J_{HHcis}$ = 10.8 Hz, C<u>H</u>=CH_2), 5.18 – 5.01 (m, 2H + 1H + 3H + 1 H, CH=C<u>H</u>$_2$+ C=CH_2 + 3 x C<u>H</u>OAc + CHS), 4.96 (bs, 1H, C=C<u>H</u>$_2$), 4.20 (dd, 1H, $^3J_{HH}$ = 12.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 4.9 Hz, C<u>H</u>$_a$H$_b$OAc), 4.09 (dd, 1H, $^2J_{HH}$ = 12.2 Hz, $^3J_{HH}$ = 2.3 Hz, CH$_a$<u>H</u>$_b$OAc), 3.74 (ddd, 1H, $^3J_{HH}$ = 9.8, 4.9, 2.3 Hz, C<u>H</u>CH_2OAc), 2.48 – 2.41 (m, 2H, PC<u>H</u>$_2$), 2.38 (t, 2H, $^3J_{HH}$ = 7.0 Hz, P CH_2CH_2C<u>H</u>$_2$), 2.04 (s, 3H, O<u>Ac</u>), 2.00 (s, 3H, O<u>Ac</u>), 1.97 (s, 3H, CH_2O<u>Ac</u>), 1.92 (s, 3H, O<u>Ac</u>), 1.89 – 1.81 (m, 2H, PCH_2C<u>H</u>$_2$).

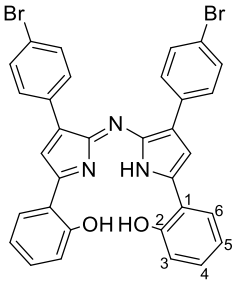
Remark: Ph (PPh_2) are diastereotopic

^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 170.9 (s, C=O), 170.4 (s, C=O), 169.7 (s, C=O), 169.6 (s, C=O), 144.6 (s, <u>C</u>=CH_2), 138.4 (s, H<u>C</u>=CH_2), 133.4 (d, $^2J_{CP}$ = 12.8 Hz, *o*-Ph$_a$), 133.3 (d, $^2J_{CP}$ = 12.8 Hz, *o*-Ph$_b$), 131.8 (pseudo t, *J* = 2.8 Hz, *p*-Ph$_{a+b}$), 130.3 (d, $^1J_{CP}$ = 55.2 Hz, *i*-Ph$_a$), 130.2 (d, $^1J_{CP}$ = 55.2 Hz, *i*-Ph$_b$), 129.3 (d, $^3J_{CP}$ = 11.0 Hz, *m*-Ph$_a$), 129.3 (d, $^3J_{CP}$ = 11.0 Hz, *m*-Ph$_b$), 116.9 (s, HC=<u>C</u>H_2), 113.9 (s, C=<u>C</u>H_2), 83.2 (s, <u>C</u>HS), 77.6 (s, <u>C</u>HOAc), 75.9 (s, <u>C</u>HCH_2OAc), 74.4 (s, <u>C</u>HOAc), 69.1 (s, <u>C</u>HOAc), 62.9 (s, <u>C</u>H_2OAc), 32.3 (d, $^3J_{CP}$ = 16.5 Hz, PCH_2CH_2<u>C</u>H_2), 27.7 (d, $^1J_{CP}$ = 35.0 Hz, PCH_2), 23.7 (d, $^2J_{CP}$ = 4.4 Hz, PCH_2<u>C</u>H_2), 21.3 (s, C(=O)<u>C</u>H_3), 20.9 (s, C(=O)<u>C</u>H_3), 20.8 (s, C(=O)<u>C</u>H_3), 20.7 (s, C(=O)<u>C</u>H_3).

^{31}P{^{1}H} NMR (202 MHz, $CDCl_3$): δ (ppm) = 33.3 (s, PPh_2)

Selected IR Bands (ATR, cm^{-1}): 372 (vAu–S), 1030 (vO–C–C, OAc), 1216 (vC–C(=O)–O), OAc), 1742 (vC=O, OAc)

Aza-DIPY ONNO



Chemical Formula:
$C_{32}H_{21}Br_2N_3O_2$

Molecular Weight:
639.35 g.mol^{-1}

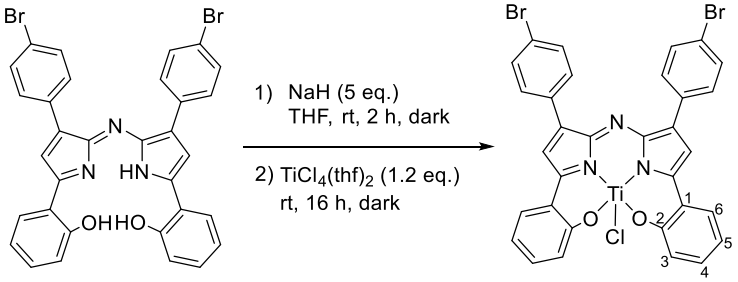
Description:
dark blue solid

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{32}H_{22}Br_2N_3O_2]^+$ [M + H]$^+$: 638.00733. Found: 638.00847 (1.8 ppm).

^{1}H NMR (500 MHz, THF-d_8): δ (ppm) = 7.98 – 7.90 (m, 4 H + 2 H overlapping, PhBr + Ar H_6), 7.58 – 7.54 (m, 4 H + 2 H overlapping, PhBr + pyrro), 7.29 (pseudo t, $^3J_{HH}$ ~ 7.5 Hz, 2H, Ar H_4), 7.02 (bd, $^3J_{HH}$ ~ 8.2 Hz, 2H, Ar H_3), 6.96 (pseudo t, $^3J_{HH}$ ~ 7.5 Hz, 2H, Ar H_5).

^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, THF-d_8): δ (ppm) = 159.2 (C_q, Ar C_2–O), 156.2 (C_q), 146.7 (C_q), 141.2 (C_q), 133.9 (C_q), 132.4 (CH, Ar C_4), 132.1 (CH; PhBr), 131.8 (CH, PhBr), 129.5 (CH, Ar H_6), 122.9 (C_q), 120.6 (CH, Ar H_5), 117.8 (C_q, Ar C_1), 117.7 (CH, Ar C_3), 116.7 (CH, Pyrro).

III-5: Aza-TiDIPY



aza-DIPY ONNO

III-5
88% (127 mg)

Chemical Formula:
$C_{32}H_{18}Br_2ClN_3O_2Ti$

Molecular Weight:
719.64 g.mol^{-1}

Description:
dark red solid

Procedure:

Aza-DIPY ONNO (1 eq., 200 µmol, 128 mg) and NaH (5 eq., 95 % purity, 1.00 mmol, 25.3 mg) were covered from light and suspended in THF (10 mL). The mixture was stirred 2 h at rt. The resulting white solid was settled and the dark green supernatant cannulated with a borosilicate filter. In a glovebox, the dark green solution was slowly added to a Schlenk flask containing titanium chloride THF complex (1.2 eq., 240 µmol, 80.1 mg) and covered from the light. The mixture was stirred 16 h at rt. The red supernatant was filtered on a sintered funnel, and the filtrate was concentrated. The resulting dark red solid was taken back with DCM and pentane (1:4, 5 mL), and the

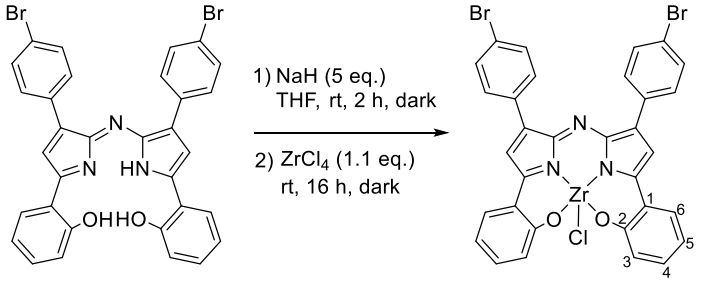
suspension was filtered on a sintered funnel to give **III-5** as a dark red solid (127 mg, 88 %).

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{33}H_{21}Br_2N_3O_3TiNa]^+$ [M - Cl + OMe + Na]$^+$: 735.93214. Found: 735.93392 (-2.4 ppm).

^{1}H NMR (500 MHz, THF-d_8): δ (ppm) = 7.95 – 7.85 (m, 4H + 2H, PhBr + Ar H_6), 7.59 – 7.52 (m, 4H, PhBr), 7.44 (s, 2H, pyrro), 7.31 – 7.27 (m, 2H, Ar H_4), 7.00 – 6.93 (m, 2H, Ar H_5), 6.69 (dd, $^3J_{HH}$ = 7.9 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.0 Hz, 2H, Ar H_3).

^{13}C{^{1}H} NMR (126 MHz, THF-d_8): δ (ppm) = 163.0 (C_q Ar C_2–O), 157.1 (C_q), 148.7 (C_q), 143.1 (C_q), 133.2 (C_q), 132.9 (CH, Ar C_4), 132.2 (CH, PhBr), 132.1 (CH, PhBr), 129.7 (CH, Ar C_6), 125.0 (C_q, Ar C_1), 123.6 (C_q), 123.3 (CH, Ar C_5), 117.6 (CH, Pyrro), 116.6 (CH, Ar C_3).

III-6: Aza-ZrDIPY



aza-DIPY ONNO

III-6
84 % (128 mg)

Chemical Formula:
$C_{32}H_{18}Br_2ClN_3O_2Zr$

Molecular Weight:
763.00 g.mol^{-1}

Description:
dark green solid

Procedure:

Aza-DIPY ONNO (1 eq., 200 µmol, 128 mg) and NaH (5 eq., 95 % purity, 1.00 mmol, 25.3 mg) were covered from light and suspended in THF (10 mL). The mixture was stirred 2 h at rt. The resulting white solid was settled and the dark green supernatant cannulated with a borosilicate filter. In a glovebox, the dark green solution was slowly added to a Schlenk flask containing zirconium tetrachloride (1.1 eq., 220 µmol, 51.3 mg) and covered from the light. The mixture was stirred 16 h at rt. The dark green supernatant was filtered on a sintered funnel, and the filtrate was concentrated. The resulting dark green solid was taken back with DCM and pentane (1:4, 5 mL), and filtered on a sintered funnel to give the **III-6** as a dark green solid (128 mg, 76 %).

HR-MS (ESI-pos): calcd for $[C_{32}H_{22}Br_2N_3O_3Zr]^+$ [M - Cl + OMe + H]$^+$: 755.90695. Found: 757.90789 (1.2 ppm).

^{1}H NMR (500 MHz, THF-d_8): δ (ppm) = 7.96 – 7.91 (m, 4H + 2H, PhBr + Ar H_6), 7.55 – 7.50 (m, 4H + 2H, PhBr + pyrro), 7,30 – 7,26 (m, 2H, Ar H_4), 6.92 – 6.88 (m, 2H, Ar H_5), 6.82 (dd, $^3J_{HH}$ = 8.2 Hz, $^4J_{HH}$ = 1.2 Hz, 2H, Ar H_3).

$^{13}C\{^{1}H\}$ NMR (126 MHz, THF-d_8): δ (ppm) = 160.0 (C_q Ar C_2–O), 157.1 (C_q), 147.6 (C_q), 144.4 (C_q), 134.3 (C_q), 132.42 (CH, Ar C_4), 132.36 (CH, PhBr), 131.9 (CH, PhBr), 129.7 (CH, Ar C_6), 123.6 (C_q, Ar C_1), 122.8 (C_q), 120.6 (CH, Ar C_5), 118.8 (CH, Ar C_3), 117.0 (CH, pyrro).

III.E.3 Biological experiments

Determination of antiproliferative activity in cancer cell line:

CT26, 4T1, LLC1 and HEK293T cells were purchased from American Type Culture Collection (ATCC, Manassas, VA). These cells were cultured in DMEM with 4.5 $g.L^{-1}$ glucose and 10% of foetal bovine serum and grown at 37°C in a humidified atmosphere containing 5% CO_2. Cells were seeded in 96-well flat-bottomed microplates (100 µL) and incubated for 24 h to allow cell to grow. The medium was then removed and replaced with fresh medium containing the compounds to be tested at increasing concentrations (from 0.78 to 100 µM) at 37°C for 48 h. Each treatment was performed in triplicate. The antiproliferative activity of compounds and drug references were determined using the MTS assay (Promega). This assay is based on the conversion of a tetrazolium compound [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-5-(3-carboxymethoxyphenyl)-2-(4-sulfophenyl)-2H-tetrazolium, inner salt] in the presence of an electron coupling reagent (phenazine ethosulfate; PES) to formazan product by metabolically active cells. The amount of formazan produced was detected by measurement of the absorbance at 490 nm on a microplate reader ClarioStar. IC_{50} values were calculated using GraphPad7.0 Prism software

Uptake of ruthenium in CT26 and HEK 293 T cell lines:

CT26 and HEK 293T cells ($1x10^5$ cells per well) were incubated at 37 °C for 1 hour with 5 µM of the compounds. Then, cells were rinsed two times with phosphate buffer saline (PBS) and lysed in water. All samples were digested in ICP-MS grade concentrated hydrochloric acid (OPTIMA Grade, Fisher Chemical) for 3 h at room temperature and filled to a total volume of 10 mL with ultrapure water. Indium was added as an internal standard at a concentration of 1 ppb. Determinations of total metal contents were achieved using a Thermo Element 2 ICP-MS. The instrument was tuned daily using a solution provided by the manufacturer containing 1 ppb each of Ba, B, Co, Fe, Ga, In, K, Li, Lu, Na, Rh, Sc, Tl, U, Y (Tune-Up Solution ELEMENT, Thermo Fisher Scientific, Bremen, Germany). The external standard was prepared gravimetrically in an identical matrix to the samples (with regard to the internal standard and hydrochloric acid) with a gold solution single element standard at 1000 ppm (ASSURANCE, SPEX CertiPrep).

Conclusion Générale

Ces travaux de thèse avaient pour objectif la conception de différents types de ligand, l'étude de leur chimie de coordination et leur influence sur les propriétés des complexes métalliques correspondants.

Le premier chapitre concernait l'élaboration de ligands « phosphine-diène », de leurs analogues saturés et des complexes arène-ruthénium correspondants. Dans cette optique, huit complexes ont été synthétisés (Figure 1).

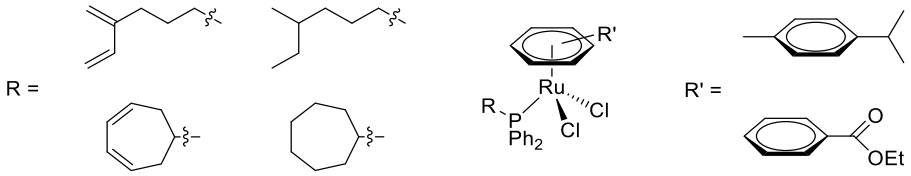


Figure 1 : Complexes phosphine arène-ruthénium synthétisés

L'étude de la décoordination de l'arène a donné des résultats différents en fonction de la nature du ligand phosphine. Pour la phosphine portant le diène *via* un bras propylène, on observe uniquement de la décomposition du complexe. Pour la phosphine avec le diène cyclique de type cycloheptadiène, la décoordination de l'arène est accompagnée par la formation d'un produit bien-défini, un complexe de ruthénium bimétallique (Figure 2). Le ligand est dans ce cas chélate κ-P/diène-η^4, ce qui démontre sa capacité à stabiliser le ruthénium après départ d'arène.

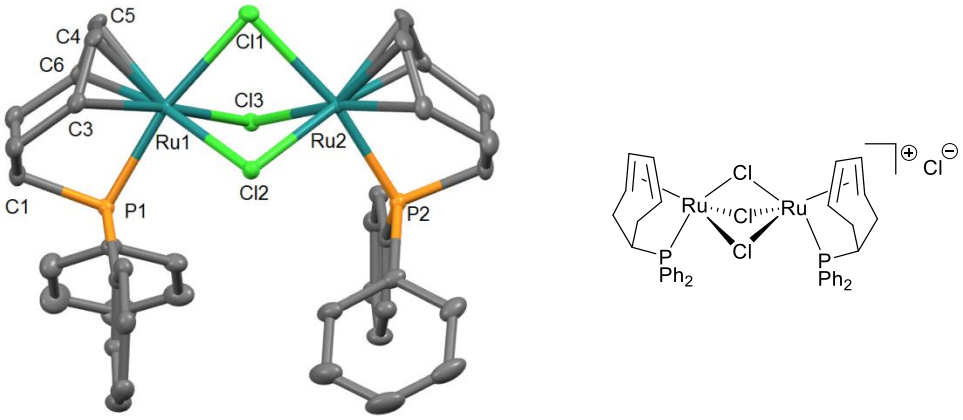


Figure 2 : Complexe [Ru_2(μ Cl)$_3$((η^4-3,5-cycloheptadiényl)diphénylphosphine-κP)$_2$][Cl]

Les différents complexes ont été testés en catalyse. Une première série de tests a été effectuée avec le complexe *p*-cymène-ruthénium portant la « phosphine-diène » *via* un bras propylène et son analogue saturé. Dans ce cas, l'influence du diène est plutôt néfaste à l'exception de quelques exemples dont l'addition radicalaire par transfert d'atome (ATRA) de CCl_4 au styrène. La seconde série de tests, avec les complexes portant la « phosphine-cycloheptadiène », leurs analogues saturés et le

composé bimétallique, a été effectuée sur cette même réaction d'ATRA de CCl_4 au styrène. Dans les conditions standards, par chauffage ou irradiation, les complexes « dienes » sont inactifs tandis que le complexe « benzoate d'éthyle » avec la phosphine saturée possède une activité remarquable. L'utilisation de conditions plus dures (chauffage important) permet cependant de « réveiller » les complexes « dienes » qui présentent alors une activité supérieure au dérivé saturé. De plus, dans ces conditions, les complexes « diène » semblent être recyclables.

Le 2ème chapitre traitait du développement de nouveaux analogues de bases de Schiff, les salicylamidines. Plusieurs voies de synthèse de ces nouveaux ligands ont été utilisées et elles ont permis d'accéder à trois générations de ligands (Figure 3).

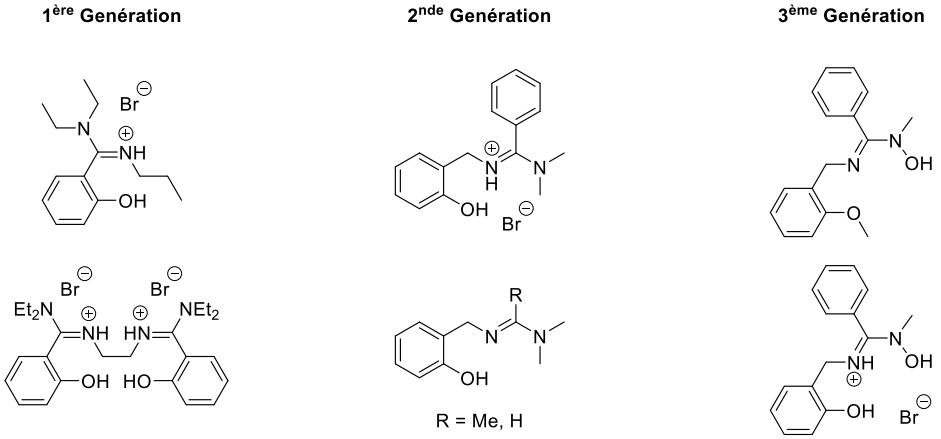


Figure 3 : Trois générations de salicylamidines synthétisées

La 1ère génération possède un groupement phénoxy relié directement au carbone de l'amidine. Ces salicylamidines sont synthétisées *via* la réaction d'une amine avec un intermédiaire de type chlorure de chloroiminium, lui-même obtenu à partir d'un amide *N*,*N*-disubstitué.

La 2nde génération possède un groupement phénoxy relié au groupement imino de l'amidine. Deux méthodes ont été utilisées pour ces salicylamidines. La benzamidine est obtenue par la même méthode que la synthèse de la 1ère génération de ligands. L'acétamidine et la formamidine sont obtenues directement par réaction de l'*o*-hydroxybenzylamine avec un acétal d'amide.

La 3ème génération reprend le squelette de la 2nde génération avec le groupement phénoxy relié au groupement imino. Cependant, le groupement amino est remplacé par une hydroxylamine, il s'agit de dérivés iminohydroxamiques, acide ou ester. Ces composés sont synthétisés *via* la réaction d'une amine avec un intermédiaire de type chlorure d'imidoyle, lui-même obtenu à partir d'un amide *N*-monosubstitué.

L'étude de la chimie de coordination des deux premières générations de salicylamidines a permis de synthétiser plusieurs complexes de zinc et d'aluminium comme les exemples ci-dessous (Figure 4).

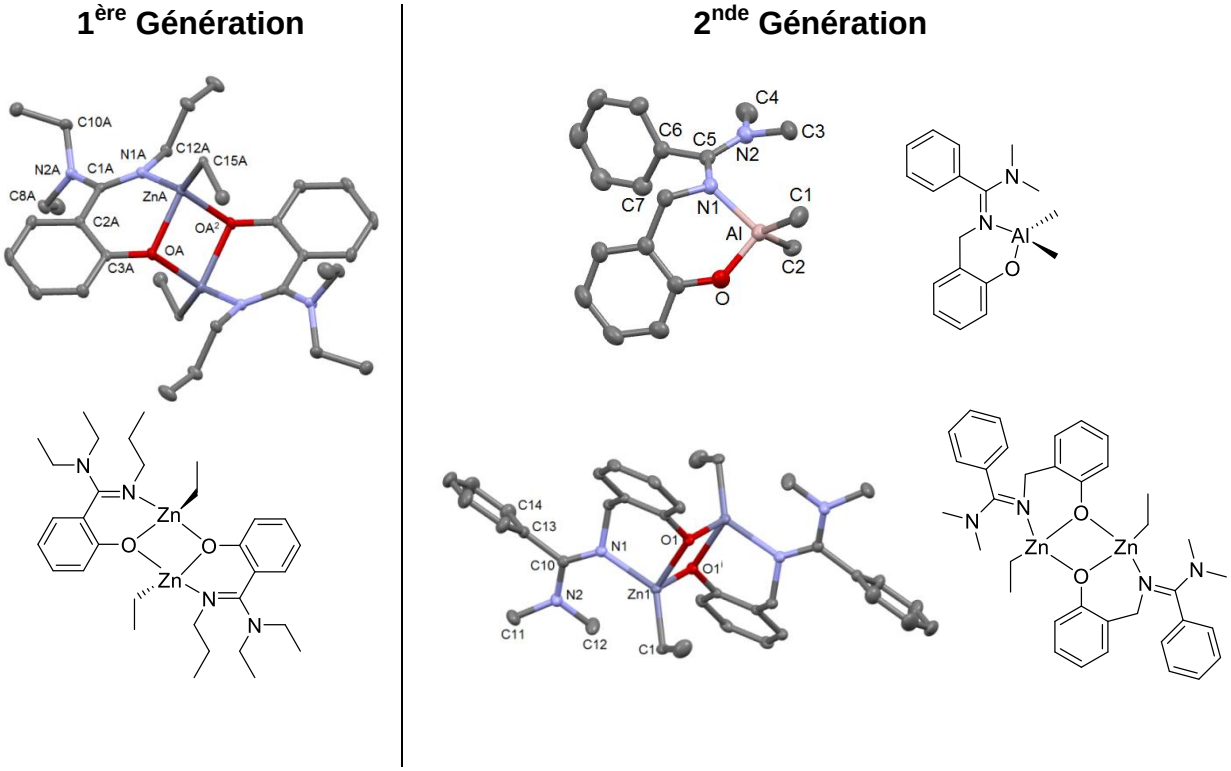


Figure 4 : Complexes métal(salicylamidino)

L'utilisation du ligand bidentate de 1ère génération a permis d'obtenir un dimère de zinc et de valider par la même occasion, la possibilité pour les salicylamidines de complexer un métal. Cependant, la coordination semble entraîner d'importantes contraintes stériques et la structure du ligand ne semble pas idéalement adaptée.

Six complexes, d'aluminium et de zinc, ont été synthétisés à partir de la seconde génération de salicylamidines. Les ligands semblent, dans ce cas, particulièrement adaptés à la formation d'espèces tétraédriques.

La troisième génération, pouvant potentiellement jouer le rôle de ligand tridentate, est toujours en développement. Les premiers tests de coordination n'ont pas permis de former l'espèce chélate tridentate attendue.

Les complexes de 2nde génération ont été testés en polymérisation par ouverture de cycle (ROP) de *rac*-lactide. À la fois les dérivés de zinc et ceux d'aluminium ont démontrés une bonne activité dans les conditions standards, respectivement. De plus les complexes de zinc réalisent la polymérisation de manière contrôlée, ils ne présentent cependant pas de stéréosélectivité. Les complexes d'aluminium polymérisent également la réaction de manière relativement contrôlée, des réactions de transestérifications empêchent cependant l'obtention de polymères avec une masse molaire importante.

Le dernier chapitre était consacré aux propriétés anticancéreuses de complexes métalliques. Dans cette optique, deux types de composés ont été testés. La première

partie concernait l'évaluation de complexes phosphine-or et phosphine-ruthénium (Figure 5).

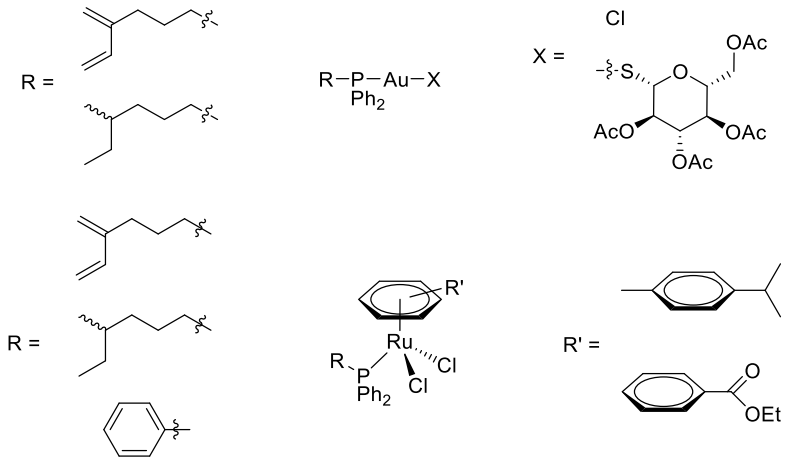


Figure 5 : Complexes phosphine-or et -ruthénium testé comme agent anticancéreux

Trois complexes phosphine-or ont été synthétisés à partir de la « phosphine-diène » et de l'analogue saturé développés dans le 1er chapitre. Ces complexes ont démontré une cytotoxicité remarquable sur plusieurs lignées cellulaires cancéreuses (meilleure que le cisplatine).

Six complexes phosphine-ruthénium, synthétisés pour les travaux du 1er chapitre, ont également été évalués comme agents anticancéreux. On observe pour ces complexes une forte influence de la nature de l'arène sur la cytotoxicité. Ainsi, les dérivés « benzoate d'éthyle » sont remarquablement actifs (plus que le cisplatine) sur différentes lignées cellulaires cancéreuses. Les analogues « *p*-cymène » sont moins, voire beaucoup moins, actifs. La nature de la phosphine ne semble pas avoir d'influence visible pour les complexes « benzoate d'éthyle ». Cependant, son impact est important pour les complexes « *p*-cymène ». Ainsi, le dérivé PPh_3 est peu actif, le dérivé « diène » est relativement actif et le dérivé saturé présente des résultats de l'ordre de grandeur du cisplatine. Une étude par dosage ICP-MS de la quantité de ruthénium accumulée dans les cellules a permis de mettre en évidence l'impact des modifications structurales sur l'activité. Les complexes avec l'arène benzoate d'éthyle sont nettement mieux incorporés dans la cellule que les analogues *p*-cymène, ce qui pourrait expliquer en partie la cytotoxicité accrue observée pour les dérivés « benzoate d'éthyle ».

La deuxième partie concernait l'élaboration de complexes avec des ligands de types aza-dipyrrométhène (aza-DIPY) qui ne sont pas sans rappeler les analogues de bases de Schiff décrits dans le 2ème chapitre. Deux complexes ont été synthétisés, un avec le titane et un autre avec le zirconium (Figure 6).

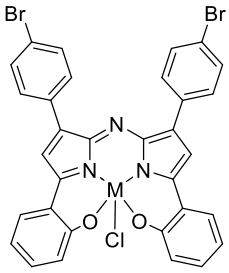


Figure 6 : Complexes aza-TiDIPY et aza-ZrDIPY synthétisés et évalués pour leur activité anticancéreuse

L'étude préliminaire des propriétés photophysiques a démontré que les complexes sont fluorescents. L'évaluation de l'activité anticancéreuse a cependant indiqué que ces complexes étaient faiblement actifs.

Si l'on résume les différentes portes ouvertes par ces travaux et donc les perspectives envisagées, on peut lister ces quatre axes de recherche future :

- Compléter l'étude catalytique des complexes de ruthénium « phosphine-cycloheptadiène » (baisse de la charge catalytique, recyclabilité du catalyseur, recherche de réactions nécessitant des conditions dures…)
- Tester l'application des différents complexes de ruthénium en thérapie photodynamique (décoordination de l'arène par irradiation en milieu biologique)
- Réaliser l'étude catalytique des complexes « aza-DIPY »
- L'axe majeur est sans nul doute le développement et l'étude approfondie de cette nouvelle classe de ligand que sont les « salicylamidines ».

Pour conclure, même si le temps a manqué pour tester l'ensemble des complexes à la fois en catalyse et comme agents anticancéreux, il a pu être mis en évidence que ces deux thématiques souvent dissociées sont en fait beaucoup plus proches que l'on pense. Le développement d'un nouveau ligand ou d'un concept pour l'une des thématiques peut être avantageusement transféré à l'autre.

Communications scientifiques

Publications

Publiées :

- Gold(I)-BODIPY-imidazole bimetallic complexes as new potential anti-inflammatory and anticancer trackable agents, Trommenschlager, A.; Chotard, F.; Bertrand, B.; Amor, S.; Dondaine, L.; Picquet, M.; Richard, P.; Bettaïeb, A.; Le Gendre, P.; Paul, C.; Goze, C.; Bodio, E. *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 8051–8056. (couverture interne du journal)
- Assessment of Catalysis by Arene-Ruthenium Complexes Containing Phosphane or NHC Groups bearing Pendant Conjugated Diene Systems, Baraut, J.; Massard, A.; Chotard, F.; Bodio, E.; Picquet, M.; Richard, P.; Borguet, Y.; Nicks, F.; Demonceau, A.; Le Gendre, P. *European Journal of Inorganic Chemistry* **2015**, 2671–2682.
- Anticancer Agents: Does a Phosphonium Behave Like a Gold(I) Phosphine Complex? Let a "Smart" Probe Answer!, Ali, M.; Dondaine, L.; Adolle, A.; Sampaio, C.; Chotard, F.; Richard, P.; Denat, F.; Bettaieb, A.; Le Gendre, P.; Laurens, V.; Goze, C.; Paul, C.; Bodio, E. *Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, *58*, 4521–4528.

En préparation :

- Photoactivable arene-ruthenium-phosphine diene based robust catalysts (soumission prévue à *Organometallics* fin Août 2017).
- Caffeine derivatives as potential anti-inflammatory and anticancer agents (soumission prévue à *New J. Chem.* sur invitation – date limite Nov. 2017).
- New Au(I) and Ru(II)-phosphine based complexes: non innocent role of the ligands (soumission prévue à *J. Inorg. Biochem.* fin Octobre 2017).

Communications

Orales :

- **Juillet 2016 – 42nd International Conference on Coordination Chemistry, Brest, France** – Phosphine-Diene (Arene)ruthenium Complexes : Synthesis & Catalysis.

Posters :

- **Mai 2015 –** Journées des Écoles Doctorales, Dijon, France.
- **Mars 2015** – France Life Imaging, Dijon, France.

Résumé

Les travaux de thèse retranscrits dans ce mémoire ont pour sujet l'élaboration de nouveaux ligands pour la coordination de métaux et l'application des complexes correspondants pour la catalyse et la thérapie.

La première partie du manuscrit traite de l'élaboration de ligands phosphine-diène, de leurs analogues saturés et des complexes arène-ruthénium correspondants. Le départ d'arène permet au ligand phosphine-cycloheptadiène de former avec le ruthénium un complexe bimétallique cationique où le ligand est chélate κ-P/diène-η^4. Ces complexes ont été appliqués en catalyse pour l'addition radicalaire par transfert d'atome (ATRA) de CCl_4 au styrène. Lors de l'utilisation de conditions dures, la supériorité des complexes « diène » a pu être mise en évidence par rapport aux analogues saturés.

La seconde partie rapporte le développement de nouveaux analogues de base de Schiff : les « salicylamidines ». L'utilisation de différentes voies de synthèse a permis d'obtenir plusieurs générations de ligands. Ils ont été utilisés pour la coordination de métaux et sont particulièrement adaptés à la formation de complexes avec le zinc et l'aluminium. Certains de ces composés ont été utilisés pour la polymérisation par ouverture de cycle (ROP) de lactides et ont démontré une bonne activité.

La dernière partie concerne la synthèse et l'évaluation de complexes métalliques comme agents anticancéreux. Des complexes phosphine-or et phosphine-ruthénium ont été synthétisés et évalués pour leur activité antiprolifératives. Les complexes phosphine-or présentent une activité remarquable, meilleure que le cisplatine. La nature de l'arène des complexes phosphine-ruthénium influe fortement sur leur activité, les dérivés « benzoate d'éthyle » donnent des cytotoxicités significativement meilleures que les analogues « *p*-cymène ». Des complexes de titane et de zirconium avec un ligand de type aza-dipyrrométhène ont été synthétisés. Une étude préliminaire de leurs propriétés photophysiques a été réalisée et a indiqué que les composés étaient fluorescents. L'étude de leur propriété anticancéreuse a démontré une faible cytotoxicité.

Mots clés : chimie de coordination, catalyse, thérapie, arène-ruthénium, phosphine, diène, base de Schiff, amidine, aza-dipyrrométhène, ATRA, ROP, PLA.

Abstract

The subject of this thesis concerns the development of new ligands, their coordination chemistry, and the synthesis of the corresponding metal complexes for catalysis and therapy.

The first part of this work relates to the synthesis of diene-phosphine ligands, their saturated analogs, and the corresponding arene-ruthenium complexes. Arene decoordination allows the formation of a cationic bimetallic complex where the ligand is diène-η^4/κ-P coordinated to the ruthenium. These complexes have been applied to atom transfer radical addition (ATRA) of CCl_4 to styrene. When harsh reaction conditions are used, the superiority of the “diene” complexes is highlighted comparing to saturated analogs.

The second part concerns the development of new Schiff base analogs: the “salicylamidines”. Several ligand generations have been obtained following different synthetic paths. They have been used for metal coordination, and are especially well-suited for the formation of zinc and aluminium complexes. Some of the compounds have been applied to ring opening polymerization (ROP) of lactides, and demonstrated good activity.

The last part reports on the synthesis and assessment of metal-based anticancer agents. Some phosphine-gold and phosphine-ruthenium complexes have been synthesized and tested for their antiproliferative activity on several cancer cell lines. The phosphine-gold complexes showed impressive activities, better than cisplatine. Activity of phosphine-ruthenium is strongly influenced by the nature of the arene, ethyl benzoate derivatives are significantly more cytotoxic than *p*-cymene ones. Titanium and zirconium complexes with aza-dipyrromethene ligand were synthesized. Preliminary photophysical study was performed and indicated fluorescence. Their anticancer properties were assessed, and they are only poorly cytotoxic.

Keywords: coordination chemistry, catalysis, therapy, arene-ruthenium, phosphine, diene, Schiff base, amidine, aza-dipyrromethene, ATRA, ROP, PLA.