

N° d'ordre : 3953

# THÈSE

PRÉSENTÉE A

**L'UNIVERSITÉ BORDEAUX 1**

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

Par **Daniel AMORIN ROSARIO**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR**

SPÉCIALITÉ : CHIMIE ORGANIQUE

\*\*\*\*\*

## **Synthèse et Recyclage de Catalyseurs Métallodendritiques par leur Greffage sur des Nanoparticules Magnétiques**

Directeur de recherche : HEUZÉ, Karine et NLATE, Sylvain

Soutenue le 14 décembre 2009

Devant la commission d'examen formée de :

M. BENNETAU, Bernard	Directeur de Recherche au CNRS (Bordeaux 1)	
Mme. BOUBEKEUR-LECAQUE, Leïla	Chargée de Recherche au CNRS (Paris 6)	
M. BUJOLI, Bruno	Directeur de Recherche au CNRS (Nantes)	Rapporteur
M. DARCEL, Christophe	Professeur (Université de Rennes 1)	Rapporteur
M. DUGUET, Etienne	Professeur (Université de Bordeaux 1)	Président
M. GABOYARD, Manuel	Directeur R&D, (Ademtech, S.A)	
Mme. HEUZÉ, Karine	Chargée de Recherche au CNRS (Bordeaux 1)	
M. NLATE, Sylvain	Maître de Conférences (Université de Bordeaux 1)	

*Université Bordeaux 1*

*Les Sciences et les Technologies au service de l'Homme et de l'environnement*



## Remerciements

*Ce travail a été effectué à l'Institut des Sciences Moléculaires à l'Université de Bordeaux I sous la direction Madame Karine Heuzé et Monsieur Sylvain Nlate. Karine et Sylvain, je tiens à vous témoigner toute ma gratitude pour avoir accompli votre rôle d'encadrant avec autant de sérieux. D'un point de vue professionnel, j'ai particulièrement apprécié vos conseils et connaissances scientifiques que vous m'avez transmis et qui m'ont servi pour la réalisation de ce projet. Au delà de l'aspect scientifique, je tiens à vous remercier pour votre soutien tout au long de ces quatre années passées ensemble.*

*Je remercie Monsieur Bruno Bujoli, Directeur de recherche au CNRS à Nantes, et Monsieur Christophe Darcel, Professeur à l'Université de Rennes 1 de m'avoir fait l'honneur de juger ce travail en qualité de rapporteurs. Mes Remerciements vont également à Monsieur Bernard Bennetau, Directeur de recherche au CNRS (Bordeaux 1), Madame Leïla Boubekour-Lecaque, Chargée de recherche au CNRS (Paris 6), Monsieur Etienne Duguet, Professeur à l'Université de Bordeaux I, d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse.*

*Je voudrais remercier la société Ademtech dont la collaboration a été essentielle pour ce projet. En particulier, je remercie le directeur R&D, Monsieur Manuel Gaboyard, pour l'intérêt qu'il a porté à ce travail, et pour son aide précieuse pour la fonctionnalisation des nanoparticules magnétiques.*

*J'adresse mes remerciements à Monsieur Rodolphe Clérac, Chargé de recherche CNRS au Centre de Recherche Paul Pascal pour son implication dans le projet et la réalisation de mesures magnétiques ainsi qu'à Madame Isabelle Ly pour m'avoir initié à la microscopie électronique.*

*Je remercie Monsieur Anthony Bouter, Maître de conférences à l'Institut Européen de Chimie et de Biologie pour sa participation à ce travail par la caractérisation des nanoparticules par microscopie confocale et par des mesures de fluorescences.*

*Mes remerciements s'adressent également aux différentes personnes du laboratoire qui ont contribué à ce travail par la réalisation d'analyses. Un grand merci à Jean-Claude.*

*Lartigues que j'ai beaucoup sollicité pour la RMN, au Dames de la Masse (C. Absalon, C. Vitry et C. Mouche), Odile Babot (ATG) et Marie-Hélène Lescure (GC-MS).*

*Je voudrais aussi remercier le Professeur Thierry Toupance et tous les permanents du groupe « Matériaux » pour m'avoir accueillie en cours de thèse et permis de poursuivre mes travaux dans des très bonnes conditions.*

*Pour clore ces remerciements, j'ai une pensée particulière pour tous ceux (les étudiants notamment) que j'ai côtoyés pendant la thèse. Tout d'abord Julietta, tu as été plus qu'une voisine de paillasse. Je te remercie profondément pour tout ce que tu as fait pour moi. Pour tous les bons moments passés ensemble un grand merci à Carlos, Catia, Claire F., Damien, Dorra, Fouzia, Julie, Laetitia, Lauriane, Lili, Mickaël, Milcard, Poupou, Rédouane, Rodrigue, Sana, Xin, sans oublier les membres du Materials Lotofoot Championships (Etienne, Hakim, Laurent, Marc, Martin, Nicolas, Pascal et PBB) mais aussi les gens du 8 200 200 (Abdou, Audrey, les Aurélie, Claire, Elodie, Emilie, Jeremy, Julien, Pauline et Thomas).*

# SOMMAIRE



## SOMMAIRE

---

<b>Introduction Générale .....</b>	<b>1</b>
------------------------------------	----------

<b>Chapitre I. Aperçu Bibliographique sur le Recyclage des Catalyseurs Homogènes .....</b>	<b>9</b>
--	----------

1. Introduction .....	11
2. Méthodes de recyclage des catalyseurs en série homogène .....	12
2.1. Systèmes biphasiques liquide-liquide .....	12
2.1.1. <i>Catalyse biphasique dans des systèmes aqueux/organique</i> .....	13
2.1.2. <i>Catalyse biphasique dans des systèmes organique-organique</i> .....	15
2.2. Recyclage par des systèmes membranaires .....	16
2.3. Catalyseurs dendritiques .....	18
2.3.1. <i>Généralités sur les dendrimères</i> .....	18
2.3.2. <i>Apports des dendrimères en catalyse</i> .....	19
2.3.3. <i>Des dendrimères comme supports solubles recyclables</i> .....	21
3. Catalyse supportée .....	25
3.1. Catalyse supportée sur des matériaux inorganiques .....	26
3.1.1. <i>Immobilisation des catalyseurs par greffage covalent</i> .....	26
a. <i>Greffage de catalyseurs monomériques</i> .....	27
b. <i>Greffage de catalyseurs dendritiques</i> .....	28
3.1.2. <i>Immobilisation non-covalente des catalyseurs sur les supports</i> .....	29
3.2. Catalyse supportée sur des polymères insolubles .....	32
3.2.1. <i>Immobilisation par ancrage covalent</i> .....	32
3.2.2. <i>Immobilisation par liaisons ioniques</i> .....	34
3.3. Catalyse supportée sur des nanoparticules magnétiques .....	35
3.3.1. <i>Propriétés des MNPs</i> .....	35
3.3.2. <i>Application en catalyse</i> .....	36
4. Conclusion .....	40
Bibliographie du chapitre I .....	41

<b>Chapitre II : Synthèse et Caractérisation des Systèmes Dendritiques .....</b>	<b>49</b>
--	-----------

1. Introduction .....	51
2. Présentation des systèmes dendritiques .....	51
2.1. Choix des ligands .....	51
2.2. Choix de la structure dendritique et présentation des dendrons .....	55
3. Synthèse des dendrons .....	58
3.1. Synthèse des dendrons $G_1AB_3-1$ et $G_1AB_3-2$ .....	59

## SOMMAIRE

---

3.1.1. Voie de synthèse 1 .....	59
a. Synthèse du dendron 7.....	60
b. Synthèse de l'espaceur 9 .....	62
c. Couplage entre le dendron 7 et l'espaceur 9 .....	63
d. Synthèse des ligands diphosphine .....	64
e. Déprotection de l'espaceur .....	65
3.1.2. Voie de synthèse 2 .....	67
a. Choix du groupe protecteur d'amine .....	67
b. Synthèse de l'espaceur et couplage sur le dendron .....	68
3.1.3. Voie de synthèse 3 .....	69
3.2. Synthèse du dendron $G_2AB_3$ .....	71
3.2.1. Synthèse du dendron 20.....	71
3.2.2. Synthèse du dendron $G_2AB_3$ .....	72
3.3. Synthèse des dendrons $G_1AB_3-3$ et $G_1AB_3-4$ .....	74
3.3.1. Synthèse du dendron $G_1-AB_3-3$ .....	74
a. Synthèse à partir de la tyramine .....	74
b. Synthèse à partir du tyrosol .....	76
3.3.2. Synthèse du dendron $G_1-AB_3-4$ .....	78
3.4. Synthèse du dendron fluorescent $G_1AB_3-5$ .....	80
4. Caractérisation des dendrons.....	81
4.1. Caractérisation des phosphines et des complexes de palladium .....	81
4.1.1. Caractérisation par RMN.....	81
4.1.2. Caractérisation par spectrométrie de masse .....	85
4.2. Caractérisation du dendron fluorescent .....	89
5. Conclusion.....	90
Bibliographie du chapitre II .....	92

## **Chapitre III : Fonctionnalisation de Nanoparticules Magnétiques par des Structures Dendritiques ..... 97**

1. Introduction .....	99
2. Fonctionnalisation des nanoparticules magnétiques .....	100
2.1. Aperçu bibliographique des méthodes de fonctionnalisation .....	100
2.1.1. Modification de surface par des molécules organiques.....	101
2.1.2. Modification de surface par enrobage .....	102
a. Enrobage par un matériau inorganique.....	102
b. Enrobage par un polymère.....	103
2.2. Présentation des MNPs utilisées dans nos travaux de thèse.....	104
3. Greffage de molécules fluorescentes.....	105
3.1. Méthode générale de greffage .....	106
3.2. Etat colloïdal .....	108

## SOMMAIRE

---

3.3. Caractérisation et efficacité du greffage.....	111
3.3.1. <i>Visualisation du greffage</i> .....	111
3.3.2. <i>Analyse en cytométrie en flux</i> .....	112
3.3.3. <i>Efficacité du greffage</i> .....	115
3.4. Propriétés magnétiques .....	116
3.5. Conclusion.....	118
4. Optimisation du greffage des métallo-dendrons sur les MNPs .....	118
4.1. Choix du milieu de greffage.....	119
4.1.1. <i>Préparation des catalyseurs supportés</i> .....	119
a. <i>Greffage en milieu organique</i> .....	119
b. <i>Greffage en milieu organique/aqueux</i> .....	121
4.1.2. <i>Effet du solvant sur les performances de greffage</i> .....	122
4.1.3. <i>Effet de la dilution</i> .....	124
4.2. Agents de couplage .....	124
4.3. Optimisation de la quantité de dendron.....	126
4.3.1. <i>Cas des dendrons de génération 1</i> .....	126
4.3.2. <i>Cas du dendron de génération 2</i> .....	128
4.4. Taille des particules.....	129
4.4.1. <i>Caractéristiques des MNPs</i> .....	129
4.4.2. <i>Influence de la taille des MNPs sur les performances catalytiques</i> .....	130
5. Conclusion.....	131
Bibliographie du chapitre III .....	133

## **Chapitre IV : Etude de la Réactivité et du Recyclage des Catalyseurs ..... 139**

1. Introduction .....	141
2. Etude de la réaction couplage C-C de Suzuki .....	142
2.1. Présentation de la réaction de Suzuki.....	142
2.1.1. <i>Généralités</i> .....	142
2.1.2. <i>Mécanisme de la réaction de Suzuki</i> .....	143
2.2. Etude des catalyseurs dendritiques en série homogène.....	146
2.2.1. <i>Conditions expérimentales</i> .....	146
2.2.2. <i>Réactivité sur la réaction de Suzuki</i> .....	146
2.3. Réactivité des catalyseurs supportés .....	149
2.3.1. <i>Conditions expérimentales</i> .....	149
2.3.2. <i>Réactivité du dendron G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1</i> .....	150
2.3.3. <i>Influence de la modification du ligand phosphine et de la structure dendritique sur les performances du catalyseur</i> .....	153
a. <i>Influence du ligand diphosphine sur la réactivité des catalyseurs supportés</i> ....	153
b. <i>Effet de la modification de la structure dendritique</i> .....	154

## SOMMAIRE

---

2.4. Etude du recyclage des catalyseurs supportés.....	156
2.4.1. <i>Influence du solvant de réaction sur le recyclage</i> .....	156
2.4.2. <i>Etudes du recyclage des différents catalyseurs supportés</i> .....	159
3. Etude de la réaction de Sonogashira .....	162
3.1. Présentation de la réaction.....	162
3.1.1. <i>Généralités</i> .....	162
3.1.2. <i>Mécanisme de la réaction de Sonogashira</i> .....	163
3.2. Réactivité des catalyseurs dendritiques en série homogène.....	164
3.2.1. <i>Optimisation des conditions de réaction</i> .....	165
3.2.2. <i>Réactivité en fonction de la nature du ligand diphosphine</i> .....	167
3.3. Réactivité et recyclage des catalyseurs supportés .....	168
3.3.1. <i>Etude de la réactivité dans le MeOH</i> .....	168
3.3.2. <i>Etude en milieu aqueux</i> .....	170
3.3.3. <i>Recyclage du dendron G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2 supporté dans la réaction de Sonogashira</i> .....	173
4. Conclusion.....	175
Bibliographie du chapitre IV.....	177
<b>Conclusion Générale.....</b>	<b>183</b>
<b>Partie Expérimentale.....</b>	<b>189</b>

# Introduction Générale



La catalyse représente une thématique incontournable de la chimie moderne. Elle occupe une place stratégique dans la recherche de procédés de synthèse plus écologiques, plus économiques en atomes et en énergie. Elle justifie donc largement sa place dans les 12 principes de la chimie verte.<sup>[1]</sup> La catalyse homogène, utilisant généralement des complexes organométalliques, offre de nombreux avantages par rapport à la catalyse hétérogène. En effet, ces catalyseurs présentent généralement une activité catalytique supérieure en terme de réactivité et de sélectivité à celle des catalyseurs métalliques hétérogènes. Ils sont efficaces avec de faibles quantités en métal et des conditions de réaction (température, pression) plus douces. Ainsi, de nombreux catalyseurs homogènes ont été développés ces dernières décennies permettant d'améliorer les performances d'une grande variété de réactions organiques. Toutefois, si l'utilisation des catalyseurs homogènes s'est démocratisée dans nos laboratoires de recherche, leur emploi dans les procédés industriels à grande échelle reste limité par rapport aux catalyseurs hétérogènes.<sup>[2]</sup> Ceci peut s'expliquer par la séparation difficile du catalyseur des produits de réaction, ne permettant pas une élimination ou un recyclage efficace de celui-ci. Les catalyseurs homogènes sont alors moins attractifs d'un point de vue économique puisqu'ils ne peuvent être récupérés et réutilisés à l'inverse des catalyseurs hétérogènes. De plus, leur utilisation dans des procédés industriels nécessite des traitements de purification supplémentaires pour pallier à la contamination des produits de réaction. Ceci est encore plus contraignant quand ces derniers sont destinés à des applications pharmaceutiques, cosmétiques ou agronomiques car les catalyseurs utilisés sont principalement constitués de métaux lourds et de ligands toxiques. Tous les traitements, nécessaires pour se conformer aux normes environnementales en vigueur, s'ajoutent au coût de production. Dans ce contexte, la catalyse supportée se présente comme une alternative intéressante pour le recyclage des catalyseurs.<sup>[3]</sup> Celle-ci consiste à immobiliser les espèces catalytiques sur des supports solides tels que la silice, les zéolithes, ou les polymères par exemple, ce qui permet de les récupérer facilement par filtration. Toutefois, cette méthode conduit souvent à une perte de réactivité due à la réduction de l'accessibilité des sites catalytiques présents dans la matrice support, à des problèmes de diffusion des réactifs dans le matériau ou encore à une incompatibilité avec certains solvants de réaction. Une réduction de la taille des supports est une des solutions pour limiter l'effet de l'hétérogénéisation du

catalyseur sur l'activité catalytique mais celle-ci rend le recyclage plus délicat. Le recyclage des catalyseurs supportés nécessite alors l'utilisation de techniques plus complexes comme la nanofiltration, ou des techniques de centrifugation. Récemment, Yoon et *al.*<sup>[4]</sup> ont proposé une nouvelle stratégie, consistant à supporter les catalyseurs sur des nanoparticules magnétiques (MNPs). Cette méthode est une alternative intéressante permettant, en effet, d'accéder aux systèmes catalytiques nanoscopiques recherchés et pouvant être facilement récupérés en fin de réaction par aimantation, à l'aide d'un simple aimant.

Au cours de cette thèse nous nous sommes intéressés à cette nouvelle voie de recyclage. Les objectifs de ces travaux de thèse ont été d'élaborer des catalyseurs métallodendritiques supportés sur des MNPs, d'étudier leur réactivité en catalyse et leur recyclage par décantation magnétique. Les systèmes catalytiques que nous avons développés sont basés sur des MNPs fonctionnalisées par des catalyseurs dendritiques (ou métallodendrons). Les métallodendrons sont des molécules arborescentes présentant des branches identiques et fonctionnalisées par des métaux. Ces structures peuvent d'une manière générale avoir une influence sur l'activité des sites catalytiques. Leur utilisation dans des systèmes supportés peut avoir des effets positifs en terme de stabilisation, de solvation, et de fonctionnalisation des supports. Cependant, cette thématique de recherche est très récente, et peu d'études de fonctionnalisation des MNPs par des structures dendritiques ont été reportées jusqu'à présent.<sup>[5]</sup> Deux voies de synthèse peuvent être utilisées pour la préparation de systèmes dendritiques supportés : la voie divergente qui consiste à construire le dendrimère à la surface des MNPs (synthèse sur phase solide) et la méthode convergente consistant en la synthèse préalable des dendrons et à leur greffage sur les MNPs. Dans notre cas nous avons choisi cette deuxième stratégie. En effet, elle permet de limiter les défauts de synthèse puisque des purifications sont possibles en phase homogène. Egalement, elle nous permet de caractériser les métallodendrons par des techniques de caractérisation comme la RMN en solution ou la spectrométrie de masse. Elle est aussi moins agressive pour les MNPs puisque seule une étape de greffage est nécessaire. L'immobilisation des métallodendrons a par la suite été effectuée par un greffage covalent sur les MNPs. Pour ces travaux, nous avons utilisé

des MNPs de type cœur-écorce fournies par la société Ademtech<sup>[6]</sup> dans le cadre d'une collaboration.<sup>[7]</sup>

Dans le chapitre I, nous présenterons un aperçu bibliographique des méthodes de recyclage des catalyseurs. Nous aborderons aussi bien les stratégies utilisées pour le recyclage des catalyseurs en série homogène, que celle utilisées pour des systèmes supportés. Nous présenterons à la fin de ce chapitre, les différents exemples de catalyseurs supportés sur des MNPs présents dans la littérature.

Le chapitre II est consacré à la synthèse des dendrons. Dans ces travaux nous nous sommes intéressés à la synthèse de métallodendrons de type  $AB_3$ , c'est-à-dire un système à trois branches, fonctionnalisés par des ligands de type diphosphinopalladium. Nous avons ainsi proposé la synthèse de deux dendrons de génération 1 ( $G_1AB_3$ ) fonctionnalisés par deux ligands diphosphine déjà étudiés au laboratoire. Dans le but d'étudier les effets dendritiques sur la fonctionnalisation et la réactivité en catalyse, nous avons proposé la synthèse d'un dendron analogue de génération 2 à neuf branches ( $G_2AB_3$ ). Dans le même but, nous avons envisagé la synthèse de deux dendrons analogues de génération 1 présentant des branches plus longues. Nous avons également proposé la synthèse d'un dendron organique de génération 1 fonctionnalisé par des groupements fluorescéine afin d'étudier l'étape de greffage. Dans ce chapitre nous présenterons les stratégies de synthèses qui ont été utilisées pour la préparation de ces différents dendrons et la caractérisation de ces molécules.

Le chapitre III a été consacré à l'étude du greffage des dendrons sur les MNPs. Cette étape est en effet un point clé pour l'élaboration de nos catalyseurs supportés. Dans la première partie nous présenterons l'étude du greffage d'un monomère et de deux dendrons fluorescents. Cette étude a eu pour but, d'étudier différentes conditions de greffage afin d'évaluer leur impact sur l'efficacité de la fonctionnalisation et sur l'intégrité des MNPs. Elle a également eu pour objectif d'étudier les éventuels effets dendritiques sur la fonctionnalisation des MNPs greffées. Dans la deuxième partie, nous présenterons les

différentes optimisations des conditions de greffage pour l'immobilisation des métallodendrons à la surface des MNPs.

Le chapitre IV, est consacré à l'étude de la réactivité de ces systèmes supportés en catalyse et de leur recyclage. Nous nous sommes intéressés à deux réactions de couplage carbone-carbone importantes : la réaction de Suzuki et la réaction de Sonogashira. Ces deux études seront présentées successivement dans les deux parties de ce chapitre. Dans chacun des cas, nous avons préalablement étudié les catalyseurs en série homogène c'est-à-dire avant leur greffage sur les MNPs, dans le but d'évaluer leur réactivité et de mettre au point certaines conditions de réaction. Nous présenterons ensuite les études de la réactivité des catalyseurs supportés. Nous comparerons les différents systèmes afin de mettre en évidence les éventuels effets des ligands et de la structure dendritique (génération, longueur des branches) sur les performances des catalyseurs. Nous présenterons enfin, les études de recyclage des catalyseurs par décantation magnétique, pour ces deux réactions. Enfin, nous étudierons les performances de recyclages en fonction des conditions réactionnelles pour les différents systèmes.

## **Bibliographie de l'introduction générale**

[1] (a) P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, **1998**, Oxford University Press: New York. (b) P. Anastas, I. P. Horvath. *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 2169. (c) R. A. Sheldon, *Chem. Commun.*, **2008**, 3352.

[2] J. Hagen, *Industrial Catalysis : A Practical Approach*, 1999, Viley-VCH.

[3] (a) N. E. Leadbreter, M. Marco, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3217. (b) C. E. Song, S-G. Lee, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3495. (c) N. End, K-U. Schöning, *Top. Curr. Chem.*, **2004**, 242, 241. (d) A. Corma, H. Garcia, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 1391. (e) P. Barbaro, F. Liguori, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 515.

[4] (a) T-J. Yoon, J-I. Kim, J-K. Lee, *Inorg. Chim. Acta*, **2003**, 345, 228. (b) T-J. Yoon, W. Lee, J. K. Lee. *New. J. Chem.*, **2003**, 27, 227.

[5] (a) B. F. Pan, F.Gao, L. M. Ao, *J. Magn. Magn. Mater.*, **2005**, 293, 252. (b) F. Gao, B. F. Pan, W. M. Zheng, L. M. Ao, H. C. Gu, *J. Magn. Magn. Mater.*, **2005**, 293, 48. (c) M. Kim, Y. Chen, Y. Liu, X. Peng, *Adv. Mater.*, **2005**, 17, 1429. (d) R. Abu-Reziq, H. Alper, D. Wang, M. L. Post, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 5279.

[6] [www.ademtech.com](http://www.ademtech.com) (01/12/09).

[7] Projet MAGNECAT, ANR-JCJC 2005-0245.



## CHAPITRE I :

# Aperçu Bibliographique sur le Recyclage des Catalyseurs Homogènes



## 1. Introduction

La récupération et le recyclage des catalyseurs homogènes représentent un enjeu important d'un point de vue économique, environnemental et sanitaire. Plusieurs stratégies ont été proposées dans cette perspective.<sup>[1]</sup> Ces différentes méthodes, qui sont résumées dans la figure I.1 incluent les techniques classiques comme la distillation, la chromatographie ou l'utilisation de systèmes biphasiques liquide-liquide. Une autre stratégie consiste à greffer les catalyseurs sur des supports solubles comme des polymères ou des dendrimères. Les catalyseurs macromoléculaires ainsi formés peuvent être recyclés par ces précédentes méthodes ainsi que par des techniques utilisées pour la récupération des catalyseurs biologiques ou enzymatiques comme la précipitation ou la filtration par membrane. Une autre approche très développée qui consiste à immobiliser les catalyseurs sur des supports solides, permet une séparation par filtration ou l'utilisation en flux continu dans des réacteurs à lit catalytique. Cette stratégie a connu récemment un regain d'intérêt par l'émergence des nanoparticules magnétiques (MNPs) pouvant simplement être recyclées par décantation magnétique.

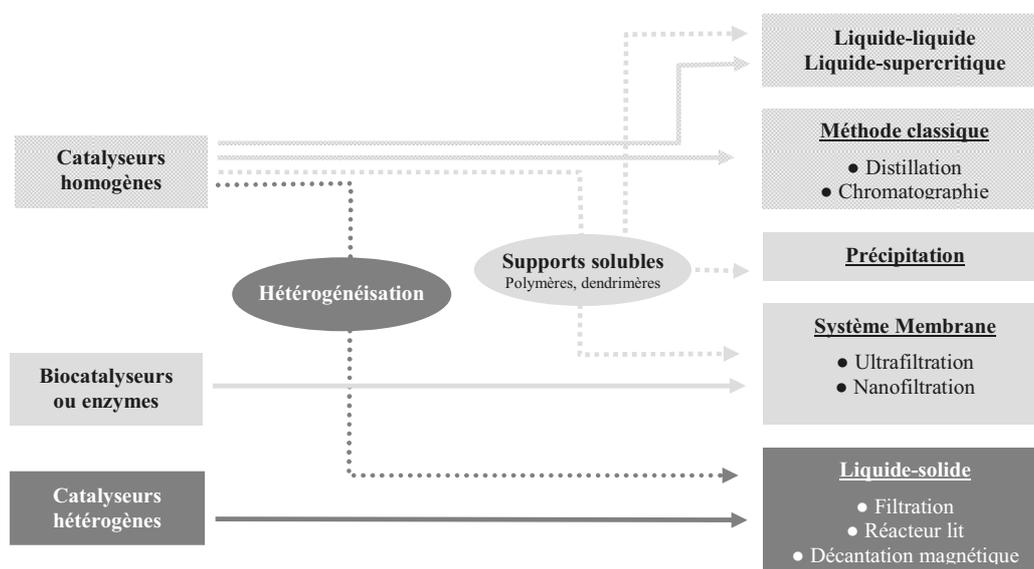


Figure I.1. Méthodes de recyclage des catalyseurs.

Dans ce chapitre bibliographique nous présenterons différentes techniques développées pour le recyclage des catalyseurs.

Dans la première partie nous détaillerons les méthodes employées pour le recyclage de catalyseurs homogènes. Les systèmes biphasiques et techniques de filtration par membranes seront abordés à travers des exemples utilisant indifféremment des catalyseurs nus ou supportés sur des polymères solubles. Bien que ces techniques soient les mêmes, le cas des catalyseurs dendritiques sera traité séparément. En effet, les catalyseurs que nous avons développés au cours de ces travaux de thèse sont basés sur des structures dendritiques (métallob dendrons) et il nous paraît important de faire le point sur les particularités de ces structures. Dans la deuxième partie de ce chapitre nous présenterons les différents types de systèmes catalytiques immobilisés sur des supports insolubles. Nous nous focaliserons sur les systèmes catalytiques supportés sur la silice et sur des polymères de type polystyrène (PS), qui représentent les supports les plus utilisés à l'heure actuelle. Nous aborderons ensuite le cas des catalyseurs supportés sur des MNPs, le système que nous avons étudié au cours de ces travaux. Nous présenterons brièvement les MNPs notamment leurs propriétés magnétiques qui sont à la base de la stratégie de recyclage et nous donnerons différents exemples d'applications de ces MNPs en catalyse, ainsi que les résultats de recyclage.

## **2. Méthodes de recyclage des catalyseurs en série homogène**

Les catalyseurs peuvent être isolés des produits de réactions par des méthodes classiques de séparation comme la distillation ou la chromatographie (figure I.1). Ces techniques, communes aux méthodes de purification utilisées en synthèse organique, ne sont pas très développées pour le recyclage des catalyseurs. Ainsi, nous nous focaliserons sur les systèmes biphasiques ou les séparations sur membranes.

### **2.1. Systèmes biphasiques liquide-liquide**

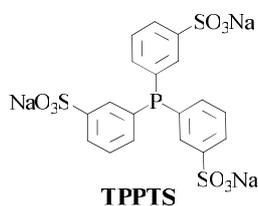
L'utilisation de mélanges biphasiques<sup>[2]</sup> pour séparer le catalyseur des produits de réaction est une approche qui est largement répandue et qui fait l'objet de plusieurs

applications industrielles comme dans le procédé SHOP<sup>[3]</sup> (Shell Higher Olefins Process) qui permet la préparation d'oléfines primaires à longues chaînes, et le procédé Ruhrchemie/Rhône-Poulenc oxo (RCH/RP) utilisé pour la production à large échelle du *n*butyraldéhyde par hydroformylation du propène.<sup>[4]</sup> Le principe de recyclage de ces systèmes repose sur l'utilisation d'un mélange de solvants liquides non-miscibles de densité différente, permettant de séparer les catalyseurs des produits de réaction. Si le principe de séparation final est le même quelle que soit la nature du milieu biphasique mis en jeu, différentes approches sont utilisées pour conduire la réaction.

### **2.1.1. Catalyse biphasique dans des systèmes aqueux/organique**

L'utilisation de l'eau comme solvant ou co-solvant dans les procédés chimiques est d'un grand intérêt d'un point de vue économique et environnemental. L'eau est en effet un solvant abondant, peu coûteux, ininflammable et non toxique. C'est un candidat idéal pour les systèmes biphasiques, en effet, l'eau permet une excellente séparation du fait de son haut coefficient de partage avec une grande majorité des solvants organiques.<sup>[2,5]</sup> L'idée générale est de rendre le catalyseur soluble dans l'eau en modifiant sa structure, notamment les ligands, par des groupements polaires comme des sulfonates, des ammoniums, des phosphonates, des carboxylates et autres.

Cette stratégie est par exemple utilisée dans le procédé industriel RCH/RP qui utilise un catalyseur hydrosoluble formé *in situ* entre un sel de rhodium et le ligand triphénylphosphine-trisulfonate (TPPTS), illustré dans la figure I.2.<sup>[4]</sup>

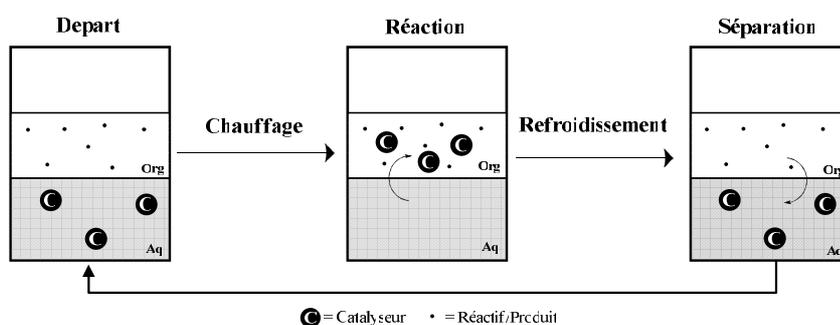


**Figure I.2.** Ligand triphénylphosphine-trisulfonate TPPTS

Avec cette méthode, le système reste biphasique durant toute la durée de la synthèse. Une agitation vigoureuse est donc nécessaire pour former une émulsion et ainsi augmenter la surface de contact entre les réactifs, afin de favoriser la réaction. En fin de réaction la

décantation des phases permet de séparer les produits et réactifs (phase organique) du catalyseur qui est récupéré dans la phase aqueuse.

Cette méthode présente cependant des limitations notamment lorsque des réactifs très apolaires sont utilisés. Des études ont montré que l'application du procédé RCH/RP pour l'hydroformylation d' $\alpha$ -oléfines de plus grande taille (plus hydrophobes) est peu efficace en raison des faibles échanges avec la phase aqueuse.<sup>[6,7]</sup> Une autre stratégie a été proposée par Jin et *al.*<sup>[8]</sup> pour augmenter la réactivité dans ces cas. Elle consiste à modifier les ligands par des polymères à base d'oxydes de polyalkyles comme le polyéthylène glycol (PEG).<sup>[8]</sup> La particularité de ces systèmes catalytiques est leur capacité à changer de phase en fonction de la température. Ces catalyseurs, désignés sous le sigle TRPTC (thermoregulated phase-transfer catalysts), sont solubles dans la phase aqueuse à température ambiante grâce notamment aux liaisons hydrogène entre le PEG et l'eau. L'augmentation de la température clive ces liaisons faibles et la solubilité du catalyseur dans la phase organique augmente puis devient totale au-delà d'une température critique (cloud critical temperature point). La réaction effectuée au dessus de ce point permet de solubiliser le catalyseur dans la phase organique contenant les réactifs, puis son retour dans la phase aqueuse est obtenu par un refroidissement du milieu (figure I.3).



**Figure I.3.** Principe de recyclage d'un système thermorégulé.

Jin et *al.*<sup>[8c]</sup> ont étudié des TRPTC à base de rhodium sur des réactions d'hydroformylation d'oléfines à longue chaîne, qui sont peu réactives dans le procédé RCH/RP (figure I.4). Ils reportent une activité catalytique comparable à celle d'un système homogène monophasique classique. Leur système est recyclable au moins 8 fois sans perte significative de réactivité.

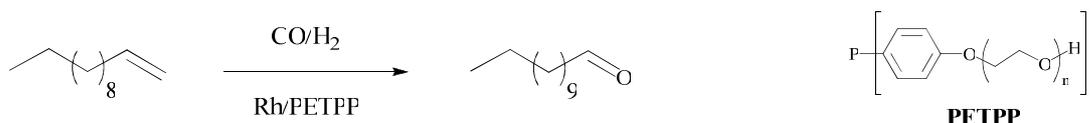


Figure I.4. Hydroformylation du 1-dodécène utilisant un TRPTC.<sup>[8c]</sup>

### 2.1.2. Catalyse biphasique dans des systèmes organique-organique

Plusieurs mélanges binaires de solvants organiques non-miscibles peuvent être utilisés pour des applications en catalyse biphasique. Le principe consiste à utiliser une paire de solvants de polarités très différentes en utilisant par exemple un catalyseur qui est soluble dans la phase la plus polaire tandis que les réactifs sont solubles dans l'autre phase. Le système heptane-DMSO a été utilisé par Plenio et *al.*<sup>[9]</sup> pour des réactions de couplage de type Suzuki ou Sonogashira en utilisant des catalyseurs à base de palladium, solubles dans le DMSO. Tout comme le système organique/aqueux, le milieu reste biphasique durant tout le long de l'expérience. Il est donc soumis aux mêmes limitations que ce dernier. Une alternative consiste à utiliser un mélange de solvants monophasique pendant la réaction et biphasique en fin de réaction. Cette condition peut être obtenue soit par l'utilisation de mélanges thermomorphiques,<sup>[10]</sup> soit par des systèmes biphasiques latents.<sup>[11]</sup> Les systèmes thermomorphiques, qui ont notamment été étudiés par le groupe de Bergbreiter,<sup>[10]</sup> sont des mélanges de solvants dont la miscibilité dépend de la température. Un mélange DMF/heptane par exemple est biphasique à température ambiante (25°C) mais devient miscible à 70°C. Les systèmes bisphasiques latents sont des mélanges qui sont monophasiques à température ambiante mais dont les solvants qui les constituent sont à la limite de la miscibilité. L'ajout d'une petite quantité d'un autre solvant, d'un sel, la consommation d'un réactif ou la formation d'un produit dans le milieu peut considérablement perturber le système et entraîner la démixion des phases. L'utilisation de systèmes biphasiques thermomorphiques ou latents permet ainsi de contourner les problèmes de transfert de masse des réactifs vers la phase qui contient le catalyseur, puisque la séparation des phases n'est effectuée qu'une fois la réaction accomplie (figure I.5).

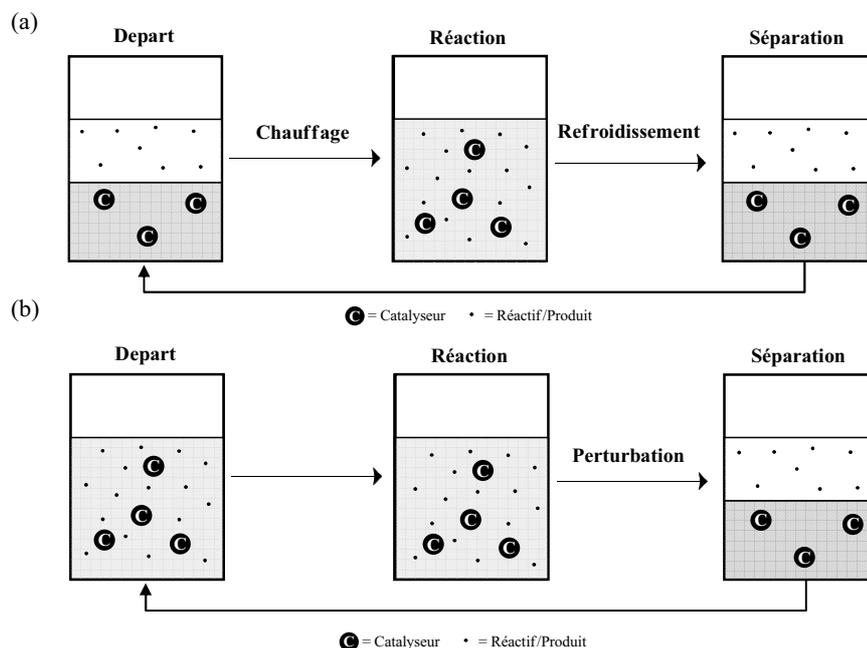


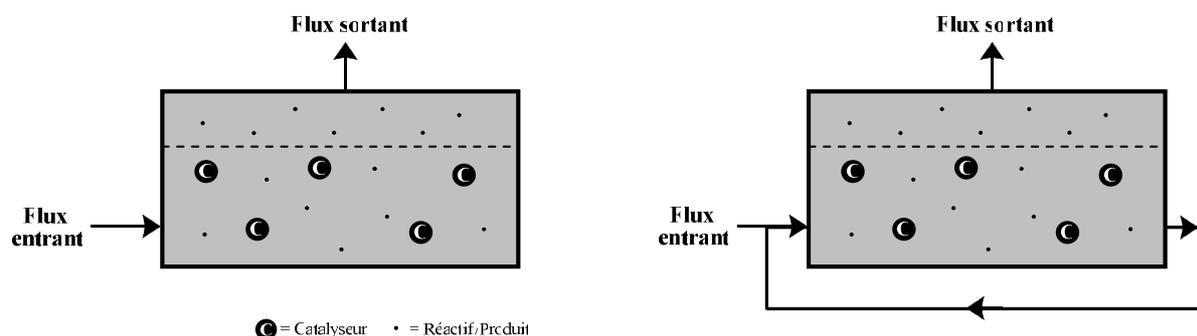
Figure I.5. Principe de recyclage d'un système biphasique thermomorphique (a) et latent (b).

D'autres types de systèmes biphasiques ont fait l'objet d'un intérêt croissant en catalyse. On peut par exemple citer les systèmes fluorés. Tout comme l'eau, les solvants fluorés présentent un grand coefficient de partage avec la plupart des solvants et composés organiques. Ils sont également très stables, inertes et présentent souvent un comportement thermomorphique avec de nombreux solvants à des températures peu élevées. La stratégie consiste donc à modifier les ligands des catalyseurs par des chaînes perfluorées afin de les rendre fluorosolubles.<sup>[12]</sup> Les liquides ioniques se présentent également comme de bons candidats pour les systèmes biphasiques. Ce sont des sels organiques généralement à base de 1,3-dialkylimidazolium qui sont sous forme liquide à température proche de l'ambiante. Ils sont eux aussi non-miscibles avec une majorité de solvants organiques et peuvent solubiliser ou complexer divers catalyseurs ou pré-catalyseurs.<sup>[13]</sup>

## 2.2. Recyclage par des systèmes membranaires

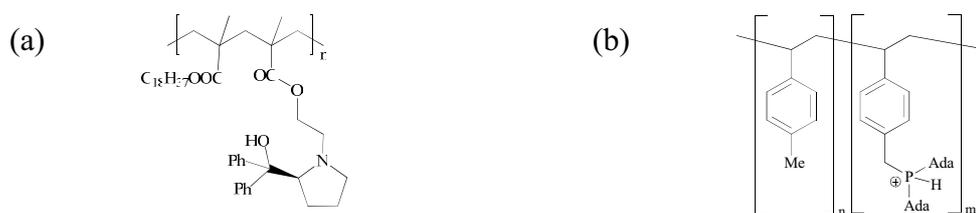
Une autre stratégie utilisée pour recycler les catalyseurs dans un système homogène se base sur la taille des catalyseurs. La fixation du catalyseur sur un support soluble comme un polymère permet de générer un système macromoléculaire de taille suffisante pour être séparé

par des techniques de nanofiltration (0.5-8 nm) ou d'ultrafiltration (8-800 nm). Dans ce cas, on utilise généralement des membranes de type polymère, dans des réacteurs en flux continu (CFMR).<sup>[14]</sup> Les deux réacteurs principalement utilisés sont de type « dead-end-filtration » et « loop reactor » (figure I.6).<sup>[14-15]</sup> Dans le premier cas, le principe consiste à faire circuler le flux contenant les réactifs, les produits et les catalyseurs perpendiculairement à la membrane. Les catalyseurs volumineux sont retenus dans le réacteur par nanofiltration tandis que les produits de réaction et les réactifs passent à travers la membrane. Cette technique souffre cependant de plusieurs limitations dues à l'accumulation du catalyseur sur la membrane, limitant ainsi la perméabilité en bouchant les pores de celle-ci. Ceci réduit l'activité catalytique puisque la réaction ne se fait plus qu'à proximité de la membrane. Elle favorise également le relargage des métaux. Une amélioration peut être apportée avec les réacteurs de type « loop reactor » qui utilisent un flux parallèle à la membrane pour limiter son encrassement.



**Figure I.6.** Principe de filtration dans des réacteurs à membrane en flux continu en mode dead-end (a) et loop reactor (b).

L'utilisation des membranes a fait l'objet de nombreuses investigations concernant la séparation de biocatalyseurs enzymatiques mais aussi plus récemment, la séparation de catalyseurs homogènes immobilisés sur des polymères encombrés. Les pionniers dans ce domaine sont Kragl et Wandrey<sup>[16]</sup> qui modifient un copolymère soluble par des synthons diphenyl-L-prolinol actifs pour l'addition énantiosélective du diéthylbenzaldéhyde (figure I.7a).



**Figure I.7.** Exemples de polymères développés par Kragl et al. (a) Plenio et al. (b).

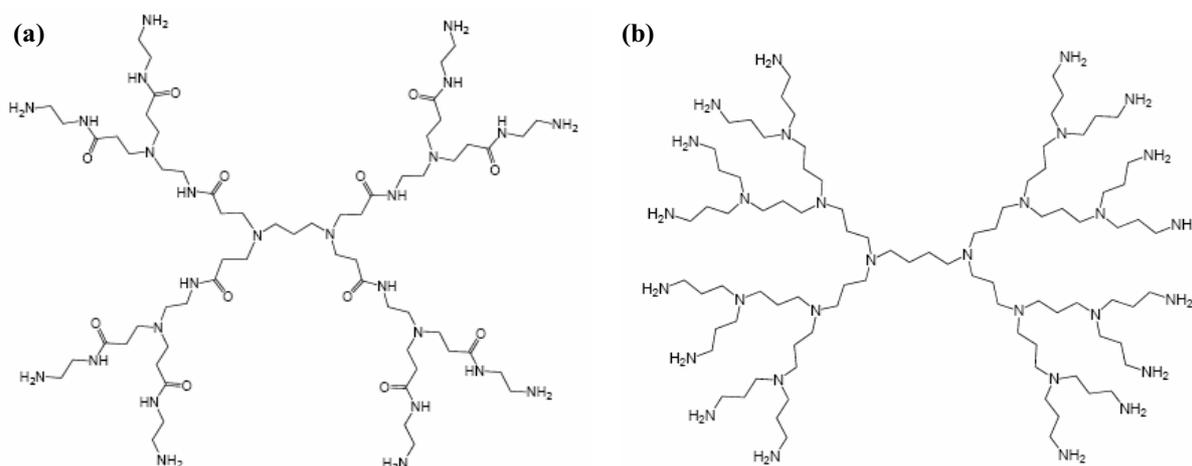
En catalyse organométallique, nous pouvons citer les travaux de Plenio et *al.*<sup>[17]</sup> qui modifient un poly(*p*-méthylstyrène) par des ligands diadamantyl phosphonium utilisés pour des réactions de couplage au palladium de type Suzuki ou Heck (figure I.7b). Ils ont étudié le recyclage par nanofiltration avec une bonne recyclabilité (8 cycles), et un relargage relativement modeste du catalyseur dans les produits de réaction (<0.05%). L'utilisation de membranes reste néanmoins difficile d'accès car beaucoup de paramètres entrent en jeu pour le bon fonctionnement du système : le type de membrane, et leur stabilité selon le milieu considéré, la pression de fonctionnement, ou encore le type de support (taille, forme, stabilité, etc.). L'utilisation de polymères encombrés et ramifiés est par exemple préférable à un polymère peu ramifié ou linéaire car ils sont mieux retenus par les membranes.

## **2.3. Catalyseurs dendritiques**

### **2.3.1. Généralités sur les dendrimères**

Les dendrimères sont des macromolécules arborescentes hyperbranchées de structures tridimensionnelles bien définies. A la différence des polymères ramifiés classiques, la structure est contrôlée grâce à un mode de synthèse itératif permettant la croissance du dendrimère génération après génération. Vögtle et *al.*<sup>[18]</sup> ont été les précurseurs dans ce domaine en proposant dès 1978, une méthode de synthèse itérative conduisant à un système branché.<sup>[18]</sup> Ce n'est qu'à partir du milieu des années 80, que la première famille de dendrimère voit réellement le jour avec la mise au point des poly(amidoamine) (PAMAM) par les groupes de Newkome<sup>[19]</sup> et Tomalia<sup>[20]</sup> (figure I.8a). Depuis la publication de ces travaux, l'intérêt pour les dendrimères n'a cessé de croître notamment avec l'apparition

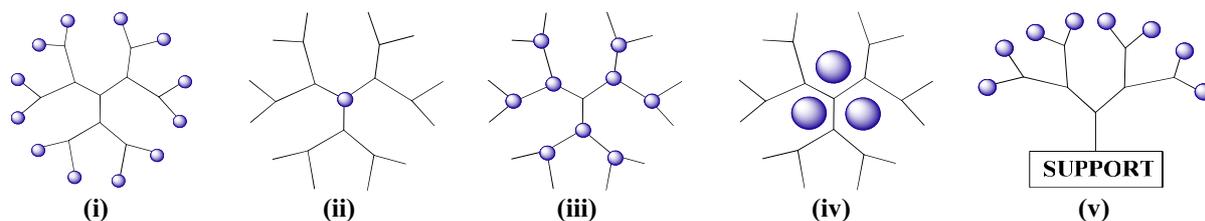
d'autres types de dendrimères notamment les dendrimères à cœur diaminobutane (DAB) (figure I.8b) développés par Meijer<sup>[21]</sup> et Mülhaupt.<sup>[22]</sup>



**Figure I.8.** Dendrimère PAMAM de génération 2 (a) ; Dendrimère DAB de génération 3 (b).

### **2.3.2. Apports des dendrimères en catalyse**

Depuis leur mise au point, les dendrimères ont suscité un intérêt pour des applications en catalyse, en particulier avec l'apparition des métallodendrimères.<sup>[23]</sup> Outre leur potentiel pour le recyclage, le succès des dendrimères peut aussi s'expliquer par leur structure qui confère aux sites catalytiques des propriétés uniques, permettant dans certains cas un gain en réactivité, en sélectivité, en stabilité par rapport à leurs analogues monomériques. Ces effets sur l'activité du catalyseur ont pour origine des effets de congestion stérique, de concentration locale élevée en sites catalytiques ou la formation d'un microenvironnement créé par la structure. Ils vont dépendre de la nature du dendrimère, de la localisation des sites catalytiques et de la taille du dendrimère. Les sites catalytiques peuvent être localisés : (i) à la périphérie, (ii) au cœur, (iii) à l'intersection des branches, (iv) dans les cavités du dendrimère et (v) sur des fragments dendritiques (dendrons) immobilisés sur un support (figure I.9).



**Figure I.9.** Localisation des sites catalytiques. (i) en périphérie, (ii) au cœur (iii) à l'intersection des branches, (iv) dans les cavités du dendrimère, (v) sur des fragments dendritiques supportés.

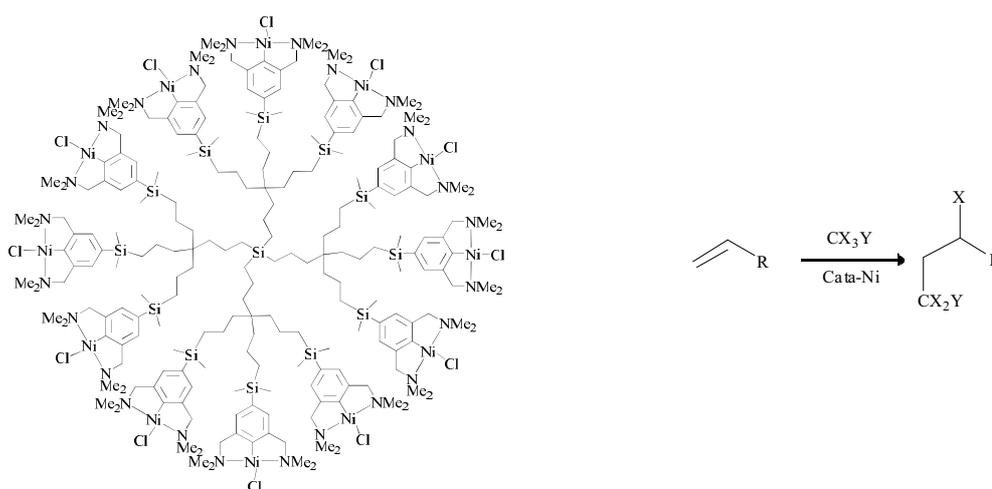
La configuration (i) qui consiste à greffer les sites catalytiques à la périphérie du dendrimère est celle qui est la plus répandue. Dans ces systèmes, les sites catalytiques sont relativement accessibles du fait de leur position à la périphérie, conduisant ainsi à une bonne réactivité. L'augmentation de la concentration locale en catalyseur peut dans certains cas avoir un effet bénéfique sur l'activité catalytique. Jacobsen et *al.*<sup>[24]</sup> ont par exemple mis en évidence un effet dendritique positif sur la réactivité dans des réactions d'ouverture d'époxydes, utilisant un catalyseur dendritique porteur de complexes de type Co(salen) en périphérie. La réaction impliquant un mécanisme coopératif bimétallique, est favorisée par la proximité des sites métalliques et conduit ainsi à de meilleures conversions par rapport à un analogue monomérique. Cependant, l'augmentation de la génération du dendrimère induit souvent une diminution de l'activité catalytique en raison d'une augmentation de la congestion stérique. Les métallodendrimères de configuration (ii) qui sont généralement constitués d'un site catalytique unique décoré par des ligands dendritiques sont également très utilisés. La localisation du catalyseur au cœur du dendrimère permet une stabilisation de celui-ci grâce à la protection assurée par la structure dendritique. Le fort encombrement autour du site métallique conduit souvent à une baisse de l'activité catalytique par rapport à un analogue monomérique, mais permet une très bonne sélectivité en raison du microenvironnement généré par la structure.<sup>[25]</sup> La configuration (iii) présentant les sites de fonctionnalisation aux intersections des branches conduit à des comportements intermédiaires entre les dendrimères fonctionnalisés au cœur et à la périphérie et ont fait l'objet de peu d'études en catalyse.<sup>[26]</sup> La configuration (iv) a quant à elle surtout fait l'objet d'études en catalyse hétérogène avec des nanoparticules métalliques synthétisées *in situ* dans les cavités du dendrimère.<sup>[27]</sup> En série homogène on pourra citer les travaux de Nlate et *al.*<sup>[28]</sup> qui ont récemment reporté l'encapsulation de polyoxotungsténates par complexation avec des

ammoniums de la structure interne d'un dendrimère. La configuration (v) consistant à immobiliser des métallodendrons sur des supports insolubles est la configuration que nous avons choisie dans le cadre de nos travaux de thèse et concerne la catalyse supportée ; elle sera discutée ultérieurement dans ce chapitre (§ 3.1.1b et 3.3.2).

### **2.3.3. Des dendrimères comme supports solubles recyclables**

Les dendrimères sont des supports particulièrement intéressants dans la perspective du recyclage des catalyseurs homogènes. Ils permettent d'accéder à des structures macromoléculaires encombrées pseudosphériques tout à fait adaptées pour la séparation par des nanomembranes. D'autre part, la solubilité des catalyseurs dendritiques peut aisément être contrôlée par le design de la structure du dendrimère, notamment par la modification des groupes fonctionnels de la périphérie. La solubilité est accentuée par rapport aux catalyseurs monomériques grâce au grand nombre de branches, faisant des dendrimères des supports de choix pour le recyclage par des techniques de précipitation ou les systèmes biphasiques.

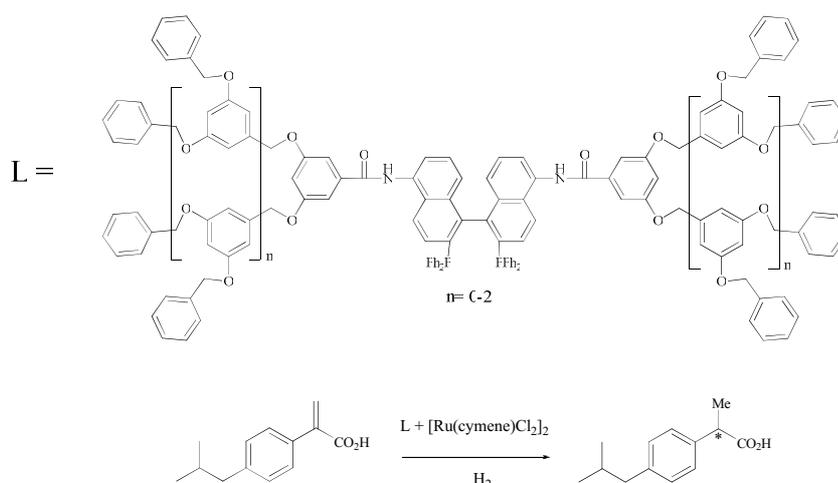
Pionnier dans le domaine de la catalyse métallodendritique, le groupe de van Koten<sup>[29]</sup> a étudié le potentiel des dendrimères dans des réacteurs à membrane à flux continu (CFMR). Les auteurs reportent la synthèse de dendrimères carbosilane fonctionnalisés en périphérie par des ligands de type pince NCN-Ni et leur application en catalyse sur la réaction d'addition de Kharasch sur des oléfines (figure I.10).



**Figure I.10.** Catalyseur dendritique carbosilane NCN-Ni utilisé dans la réaction de Kharasch. <sup>[29b]</sup>

Dans cette étude, les auteurs montrent une excellente rétention du dendrimère par la membrane (99.7%), mais notent néanmoins une rapide chute de réactivité qu'ils associent à une désactivation du catalyseur par des mécanismes bimétalliques.<sup>[29b]</sup> Dans d'autres études van Koten et *al.*<sup>[30]</sup> établissent une corrélation entre la rétention et la structure des dendrimères. Ils montrent en effet que les dendrimères de structures rigides sont plus stables dans ces systèmes par rapport à des dendrimères flexibles. Les différentes investigations dans ce domaine montrent une très bonne rétention du support dendrimère par les membranes mais révèle généralement une chute de réactivité dans le temps. Cette altération de la réactivité découle de la décomposition des complexes organométalliques qui est accentuée dans ces dispositifs et de la perte du métal actif à travers la membrane.<sup>[31]</sup>

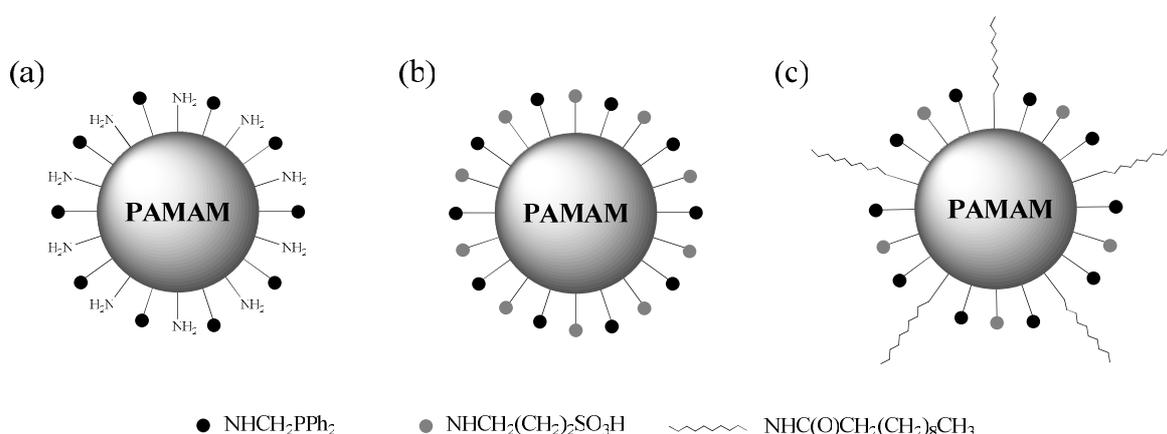
La solubilité des dendrimères peut être modulée par la modification des groupements fonctionnels de la périphérie. En 1997, Reetz et *al.*<sup>[32]</sup> ont pour la première fois utilisé ce principe pour recycler des catalyseurs dendritiques de type DAB par simple précipitation à l'éther éthylique. Ces travaux qui seront présentés ultérieurement dans le chapitre II, ont ouvert la voie à de nombreuses investigations sur le recyclage des dendrimères.<sup>[33-37]</sup> Fan et *al.*<sup>[33]</sup> ont par exemple développé des ligands dendritiques de type Fréchet (polyaryl éther) de génération 1 à 3 contenant un complexe (*S*)-BINAP-Ru(II) au point focal. Ils ont étudié ces catalyseurs dans la réaction d'hydrogénation asymétrique de l'acide 2-*p*-(2-méthylpropyl) phényl] acrylique (figure I.11).



**Figure I.11.** Ligand dendritique BINAP utilisé pour l'hydrogénation énantiosélective d'un acide acrylique

Le catalyseur de génération 3 peut être séparé du milieu réactionnel par précipitation au MeOH. Le catalyseur a été recyclé 3 fois sans perte de réactivité. Les auteurs notent néanmoins dans une autre étude avec le même type de ligands qu'il y a une chute de la réactivité pour un nombre de cycles supérieur à 3.<sup>[34]</sup>

Différents travaux ont également été effectués sur le design des dendrimères pour des applications en catalyse dans des milieux biphasiques. Xi et *al.*<sup>[38]</sup> ont étudié la réaction d'hydroformylation du styrène et du 1-octène dans un mélange toluène/eau avec des métallodendrimères au rhodium hydrosolubles. Dans cette étude, les auteurs reportent une fonctionnalisation incomplète d'un dendrimère PAMAM de génération 3 par des ligands monophosphine. L'objectif de cette stratégie est de solubiliser le catalyseur dendritique dans la phase aqueuse grâce aux fonctions amine périphériques laissées vacantes (figure I.12.a). Pour augmenter le nombre de ligands à la périphérie en conservant une bonne solubilité dans l'eau, ils ont également synthétisé un dendrimère PAMAM alternant en périphérie les ligands monophosphine et des groupements sulfonate (figure I.12.b). Comme nous l'avons vu précédemment, l'hydroformylation dans un milieu biphasique organique/aqueux est limitée par les faibles échanges entre les oléfines et la phase aqueuse. Pour contourner ce problème, les auteurs ont modifié la périphérie du PAMAM en alternant par des ligands, des groupements hydrophiles (des sulfonates ou des amines) et des longues chaînes alkyle pour favoriser la solubilisation des oléfines dans la phase aqueuse (figure I.12.c).



**Figure I.12.** Dendrimères hydrosolubles de type PAMAM modifiés par des ligands monophosphine (a), par des ligands monophosphine et des sulfonates (b), par des ligands monophosphine, des sulfonates et des chaînes alkyle (c).

Ces systèmes permettent ainsi de bonnes performances catalytiques et la séparation du catalyseur des produits de réaction.

D'autres auteurs ont étudié la modification de la périphérie des dendrimères par des chaînes perfluorées, pour les utiliser dans des systèmes biphasiques organique/fluoré. Cette approche a été utilisée en série hétérogène pour le recyclage de nanoparticules métalliques encapsulées dans les dendrimères par Crooks et *al.*<sup>[39]</sup> Le grand nombre de groupements fluorés sur le dendrimère donne une excellente solubilité dans la phase fluorée et permet de reproduire la réaction un grand nombre de fois sans perte de réactivité. Kaneda et *al.*<sup>[40]</sup> ont quant à eux étudié le recyclage de catalyseurs dendritiques en utilisant des systèmes thermomorphiques DMF/heptane. Ils ont utilisé des dendrimères de type DAB fonctionnalisés en périphérie par des catalyseurs diphosphinopalladium actifs pour des réactions d'amination allylique. En fin de réaction, le milieu réactionnel est refroidi à température ambiante. Le catalyseur totalement insoluble dans les solvants apolaires est isolé des produits de réaction dans la phase DMF et réutilisé 3 fois sans perte significative de réactivité. Fan et Chan ont utilisé le principe des systèmes biphasiques latents avec une paire de solvants miscibles hexane/éthanol (1/1) à température ambiante.<sup>[41]</sup> Dans leurs travaux, ils ont modifié le ligand dendritique BINAP (figure I.11) par des chaînes alkyle pour le rendre soluble dans l'hexane. Le ligand de génération 2 complexé au ruthénium a été étudié dans ce milieu, lors de la réaction d'hydrogénation asymétrique d'un dérivé de l'acide acrylique. En fin de réaction, l'ajout d'une petite quantité d'eau entraîne la démixion des phases. Le catalyseur dendritique, isolé dans l'hexane, a pu être réutilisé pour trois cycles de réaction en conservant une performance quasi équivalente.

Dans la première partie de ce chapitre, nous avons vu différentes stratégies permettant de séparer les catalyseurs homogènes des produits de réaction et de les recycler, ceci pour des catalyseurs moléculaires ou des catalyseurs macromoléculaires. Ces méthodes demeurent néanmoins plus complexes que le recyclage des catalyseurs hétérogènes pouvant facilement être séparés du milieu réactionnel par filtration. Le recyclage des catalyseurs homogènes est souvent moins performant et souffre de certaines limitations dues au relargage des métaux ou à leur séparation incomplète. Il est donc difficile de les réutiliser un grand nombre de fois

contrairement aux catalyseurs hétérogènes qui ont une durée de vie plus longue. De plus ces méthodes sont dans de nombreux cas peu adaptées pour des applications industrielles, nécessitant par exemple des solvants fluorés ou des liquides ioniques coûteux, ainsi que des technologies plus complexes comme les nanomembranes ou une modification importante des catalyseurs qui nécessite de nombreuses étapes de synthèse.

### **3. Catalyse supportée**

Pour faciliter la séparation et le recyclage, de nombreuses techniques ont été développées, consistant à supporter les catalyseurs homogènes en les immobilisant sur des supports solides.<sup>[42]</sup> Les matériaux actifs résultants, que l'on désigne sous le terme de catalyseurs supportés, sont généralement de taille micro- ou macroscopique et peuvent ainsi être facilement séparés par des méthodes comme la centrifugation ou la filtration. Ils peuvent également être facilement adaptés dans des procédés à flux continu très recherchés en industrie. Une grande variété de supports a été étudiée incluant des matériaux inorganiques,<sup>[43]</sup> comme les silices, les argiles, les zéolithes ou des supports organiques polymères à base de polystyrène (PS).<sup>[44]</sup> Outre leur intérêt pour le recyclage, l'immobilisation du catalyseur sur ces supports peut dans certains cas avoir un effet positif sur la sélectivité ou sur la stabilité des catalyseurs grâce au microenvironnement et aux contraintes stériques induites par la matrice. L'immobilisation des catalyseurs sur les supports conduit néanmoins souvent à une chute de réactivité par rapport aux analogues homogènes, pour des raisons stériques ou de diffusion des réactifs dans le matériau. Une réduction de la taille du support permet de limiter cet effet, mais le recyclage devient alors plus difficile notamment pour des systèmes de taille submicronique. Une alternative pour contourner ce problème est l'utilisation de nanoparticules magnétiques (MNPs). Cette stratégie développée récemment, permet d'accéder facilement à des systèmes catalytiques nanoscopiques recyclables par simple aimantation. Dans la suite de ce paragraphe, nous présenterons un aperçu non exhaustif des types de systèmes et stratégies développés dans ce domaine. Cette partie sera divisée en trois paragraphes dans lesquels nous présenterons les catalyseurs supportés sur des matériaux

inorganiques de type silice, puis sur des matériaux polymères et enfin des catalyseurs supportés sur les MNPs.

### **3.1. Catalyse supportée sur des matériaux inorganiques**

L'utilisation des solides inorganiques pour l'immobilisation de catalyseurs homogènes présente plusieurs intérêts. Ces matériaux sont généralement inertes, stables chimiquement vis-à-vis des conditions de réaction et présentent une très bonne stabilité thermique. Leur structure rigide par rapport aux matériaux polymères permet de conserver un environnement constant autour des sites catalytiques durant la réaction et prévient des agrégations intermoléculaires. Les performances et la recyclabilité de ces catalyseurs supportés vont dépendre de la nature du support mais aussi de la méthode de fonctionnalisation de ces matériaux. Les matériaux inorganiques les plus communément employés sont les silices, notamment de structures mésoporeuses comme la MCM-41.\* Elles présentent en effet de grandes surfaces spécifiques, permettant l'immobilisation d'une grande quantité de catalyseurs, ainsi que des pores de taille et de structure adaptées, permettant dans certains cas un gain de sélectivité en conservant une bonne réactivité. Différentes stratégies peuvent être envisagées pour l'immobilisation des espèces catalytiques sur les solides. Les catalyseurs peuvent être fixés au support par un greffage covalent, par adsorption, par liaisons ioniques, par coordination ou par des méthodes de piégeage et d'encapsulation dans le matériau.

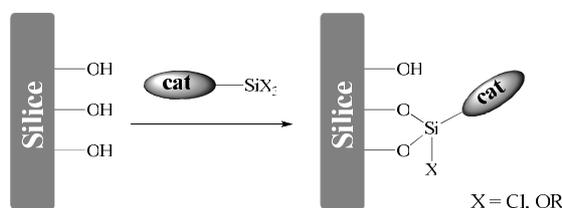
#### **3.1.1. Immobilisation des catalyseurs par greffage covalent**

L'immobilisation des catalyseurs homogènes par un ancrage covalent sur le support est l'option généralement choisie dans le but d'obtenir un système catalytique durable et recyclable. Bien que cette stratégie ne permette pas de s'affranchir de tous les phénomènes de désactivation des espèces catalytiques comme la dégradation des ligands ou le relargage des métaux actifs, elle permet de pallier aux phénomènes de désorption du catalyseur par rapport aux méthodes d'immobilisation non-covalente. La fonctionnalisation de la silice est basée sur la condensation (silanisation) entre les fonctions silanol présentes en surface du matériau et

---

\* Silice mésoporeuse Mobil© Composition Matter N°41

des groupements fonctionnels silane tels que des trichlorosilanes ou trialkoxysilanes (figure I.13).



**Figure I.13.** Greffage covalent par condensation sur la silice.

Différentes voies peuvent être utilisées pour la préparation de systèmes supportés. La première consiste à modifier les espèces catalytiques par des groupements silane puis à les greffer sur le support silice (figure I.13). Dans le cas où la fonctionnalisation des catalyseurs par des silanes est délicate ou lorsque les conditions de greffage sont inadaptées, une modification préalable de la silice par des molécules organiques porteuses de fonctions thiol, amine, halogénure et autre peut être effectuée en utilisant des agents silylés comme le 3-aminopropyltriéthoxysilane (ATPS).

#### a. Greffage de catalyseurs monomériques

Ces stratégies ont été utilisées pour le greffage d'une grande variété de catalyseurs qui ont fait l'objet d'études de recyclabilité et dans des systèmes à flux continu.<sup>[43,45-46]</sup> Le groupe de van Leuven<sup>[45]</sup> a par exemple reporté la synthèse d'un ligand dérivé de la noréphédrine supporté sur gel de silice (figure I.14a). Le catalyseur au ruthénium formé *in situ* a été utilisé pour la réaction d'hydrogénation de l'acétophénone. Cette étude révèle une réactivité 2 à 3 fois inférieure à celle de son analogue monomérique, en raison de l'hétérogénéisation du milieu réactionnel.



**Figure I.14.** Exemples de ligands greffés sur silice : ligand benzyl-(1R,2S)-noréphédrine supporté sur gel de silice (a), azabis(oxazoline) supportée sur silice mésoporeuse MCF(b).

Le catalyseur peut cependant être recyclé par filtration et a été réutilisé deux fois avec une faible diminution de la réactivité entre chaque cycle. Cette chute de réactivité a été attribuée à la décomposition du complexe. Les auteurs ont également étudié les performances du catalyseur dans un réacteur à flux continu en utilisant une simple colonne de verre munie d'un verre fritté pour maintenir le lit catalytique. L'étude a montré une excellente stabilité du système catalytique qui ne révèle aucune chute de réactivité après 11 heures de réaction en flux continu. Ying et *al.*<sup>[46]</sup> reportent des complexes Cu-Azabis(oxazoline) supportés sur de la silice mésoporeuse type MCF<sup>†</sup> et l'évaluation de leurs propriétés catalytiques sur des réactions de cyclopropanation (figure I.14b). Les auteurs montrent que l'utilisation de ce type de silice présentant des pores extralarges permet de minimiser le problème de diffusion des réactifs dans la matrice et des effets négatifs sur la sélectivité de ces complexes par rapport à d'autres systèmes supportés. Les catalyseurs ont été recyclés par filtration et centrifugation, puis réutilisés dans 8 cycles de réaction consécutifs avec une perte modérée de l'activité catalytique. Le système a également été appliqué avec succès comme lit catalytique dans un réacteur à circulation de flux.

#### ***b. Greffage de catalyseurs dendritiques***

Les supports de type silice ont fait l'objet de plusieurs investigations pour l'immobilisation de catalyseurs métallodendritiques.<sup>[47]</sup> Cette approche se présente comme une alternative permettant de combiner les avantages de la catalyse dendritique et ceux de la catalyse supportée. En effet, le recyclage des catalyseurs dendritiques homogènes est facilité par l'utilisation de dendrimères de grandes tailles. Cependant, ces derniers présentent plusieurs inconvénients incluant le grand nombre d'étapes de synthèse nécessaire à leur préparation et la perte de réactivité des catalyseurs, en raison du fort encombrement à la périphérie. L'immobilisation de dendrons sur un support permet de limiter le nombre d'étapes de synthèse et de réduire la congestion stérique puisque l'emploi de structures dendritiques de grande taille n'est pas nécessaire pour le recyclage. L'immobilisation de dendrons permet également d'augmenter le nombre de sites catalytiques, d'améliorer la solvataion et la dispersion du support inorganique dans les milieux organiques par rapport à un système

---

<sup>†</sup> Silice méroporeuse Mesoporous Cellular Foam

supporté utilisant des catalyseurs monomériques. Les premiers travaux ont été effectués par le groupe de Alper<sup>[48]</sup> qui reporte la synthèse sur un gel de silice aminopropylé, de dendrons de type PAMAM (de génération 0 à 4), fonctionnalisés en périphérie par des complexes de rhodium (figure I.15). Étudiés dans des réactions d'hydroformylation, les catalyseurs de génération 0 à 2 montrent une réactivité et une sélectivité comparables, tandis qu'une chute importante de réactivité est observée pour les métallodendrons de génération 3 et 4. Les auteurs attribuent cette baisse de réactivité à une fonctionnalisation incomplète de la périphérie des ces dendrons en raison de l'encombrement stérique. Ils ont néanmoins montré que l'encombrement peut être réduit et les performances catalytiques améliorées par l'utilisation de structures plus flexibles présentant des branches plus longues.<sup>[48b]</sup> Le catalyseur de génération 4 présente alors une bonne réactivité et une meilleure recyclabilité que le dendron de génération 3. Les catalyseurs ont été utilisés dans 4 cycles réactionnels consécutifs sans aucune chute de réactivité. Alper et *al.*<sup>[49]</sup> ont reporté dans différents travaux des catalyseurs dendritiques supportés actifs pour des hydrogénations, des hydroestérifications, des carbonylations et des couplages carbone-carbone. Ils ont également montré que ces systèmes sont intéressants pour obtenir des catalyseurs supportés efficaces et recyclables.

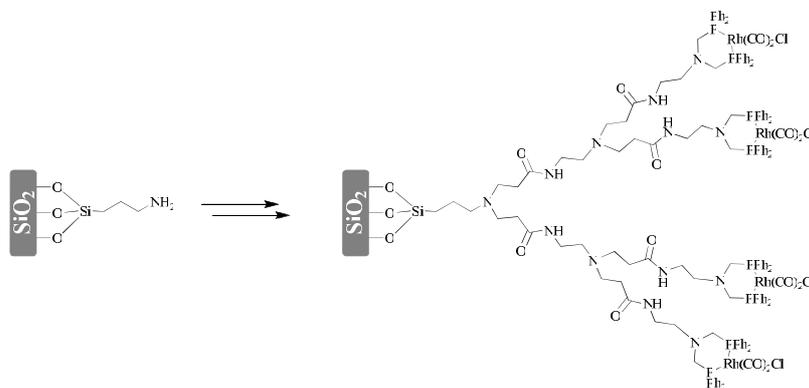
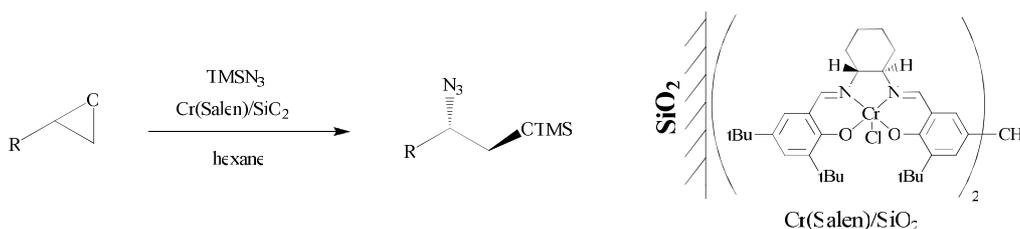


Figure I.15. Construction d'un métallodendron (génération 2) de type PAMAM sur gel de silice aminopropylé

### **3.1.2. Immobilisation non-covalente des catalyseurs sur les supports**

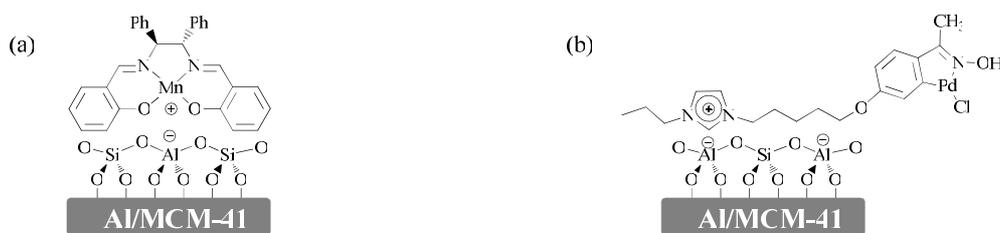
Une alternative pour la préparation de catalyseurs supportés consiste à les immobiliser par des interactions non covalentes par physisorption, liaisons ioniques, liaisons hydrogène entre autres.<sup>[50-56]</sup> Ces méthodes sont relativement pratiques puisqu'elles ne nécessitent pas ou

peu de modification du catalyseur. En revanche, la fixation du catalyseur sur la matrice est assurée par des interactions faibles et la stabilité de ces systèmes va dépendre des conditions expérimentales. En effet, ces systèmes peuvent être affectés par la désorption et le transfert des espèces catalytiques vers la phase liquide selon le milieu utilisé. Jacobs et *al.*<sup>[50]</sup> ont étudié l'immobilisation de complexes de type Cr(salen) par simple imprégnation de la silice et leur étude en catalyse sur la réaction d'ouverture d'époxydes (figure I.16).



**Figure I.16.** Réaction d'ouverture d'époxyde catalysée par un complexe Cr(salen) imprégné sur gel de silice

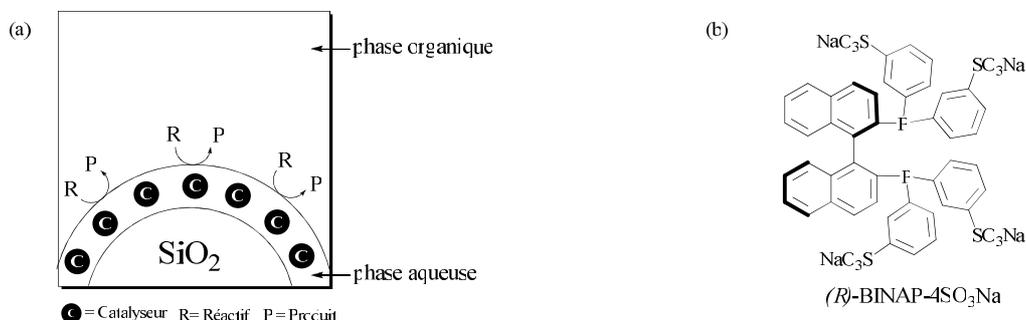
Les auteurs ont montré un relargage important du catalyseur pour des réactions effectuées dans l'éther mais une bonne stabilité du système catalytique dans des solvants comme l'octane ou l'hexane. Les catalyseurs ont été recyclés 12 fois sans modification significative d'activité et présentent également une très bonne stabilité en fonctionnement en continu. Kim et *al.*<sup>[51]</sup> ont quant à eux utilisé une silice mésoporeuse (Al/MCM-41) présentant une surface chargée négativement grâce à la substitution d'atomes de silicium par des atomes d'aluminium. Celle-ci permet l'immobilisation de complexes de Mn(salen) par des liaisons ioniques (figure I.16a). Les complexes supportés sont stables pendant la réaction et ne sont pas relargués dans le milieu. Les catalyseurs actifs sur des réactions d'époxydation énantiosélectives ont été utilisés 3 fois sans perte de la réactivité. Cette même stratégie a également été utilisée par Corba et *al.*<sup>[52]</sup> qui supportent des catalyseurs de type palladacycle préalablement modifiés par des groupements imidazolium (figure I.16b).



**Figure I.16.** Exemples de catalyseurs immobilisés sur la silice par liaisons ioniques : Mn(salen) (a) ; Palladacycle (b)

L'immobilisation par des interactions ioniques peut aussi être obtenue par l'utilisation d'autres types de supports comme les zéolithes ou par la modification de la silice par des groupements organiques porteurs de sulfonates.<sup>[53]</sup> Les sulfonates ont aussi été utilisés par le groupe de Bianchini pour supporter des catalyseurs par des liaisons hydrogène.<sup>[54]</sup> Leurs travaux reportent la synthèse de ligands phosphine modifiés par des groupements sulfonate et leur immobilisation sur la silice *via* les fonctions hydroxyle de surface. Les auteurs montrent un transfert total du catalyseur vers la phase liquide en utilisant des solvants comme le MeOH ou l'EtOH, mais une bonne stabilité du système vis-à-vis des phénomènes de relargage dans le dichlorométhane.

Davis et *al.*<sup>[57]</sup> ont développé une approche originale pour l'immobilisation des catalyseurs dans laquelle une fine pellicule d'eau contenant un catalyseur hydrosoluble est supportée sur un solide hydrophile de grande surface spécifique comme la silice. Ces systèmes désignés sous le terme de catalyseurs supportés en phase aqueuse (SAPC) peuvent fonctionner dans un solvant non miscible selon le principe de la catalyse biphasique liquide-liquide et être recyclés par filtration (figure I.17a).



**Figure I.17.** Principe de catalyse avec les SAPC (a) et ligand de type BINAP hydrosoluble utilisé dans les SAPC (b).

La grande surface spécifique de la silice permet une amélioration de la surface d'échange liquide-liquide par rapport à celle obtenue par émulsion dans les systèmes biphasiques traditionnels, favorisant ainsi la réaction. Le groupe de Davis a étudié un catalyseur de ruthénium hydrosoluble supporté dans les systèmes SAPC, dans la réaction d'hydroformylation. Ils ont montré que les cinétiques étaient 50 fois supérieures à celles obtenues pour le même catalyseur dans un système biphasique classique (figure I.17b).

D'autres solvants comme l'éthylène glycol<sup>[58]</sup> ou les liquides ioniques<sup>[59]</sup> peuvent également être utilisés comme films liquides pour la préparation de catalyseurs supportés.

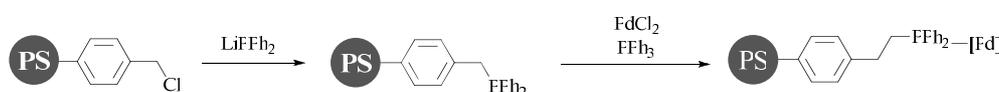
### **3.2. Catalyse supportée sur des polymères insolubles**

L'utilisation de résines polymères est une voie courante pour la préparation de catalyseurs supportés. Les polymères de type polystyrène (PS) sont les matériaux les plus utilisés.<sup>[44]</sup> Leur synthèse est, en effet, bien maîtrisée, peu coûteuse et un grand nombre de résines polymère sont disponibles commercialement. Les résines de polystyrène sont également relativement inertes, stables chimiquement et peuvent être facilement fonctionnalisées. L'activité catalytique et la recyclabilité des systèmes supportés dépendent de différents facteurs notamment de la structure de la matrice (porosité, rigidité) et du mode d'immobilisation des catalyseurs. La rigidité et la porosité peuvent être contrôlées par la réticulation du PS, par copolymérisation du PS avec des agents réticulants comme le divinylbenzène (DVB).<sup>[60]</sup> D'une manière générale, une forte réticulation (10-20%) conduit à des structures rigides et macroporeuses tandis qu'une faible réticulation (~2%) donne des structures microporeuses relativement flexibles. Les résines macroporeuses permettent une bonne accessibilité des sites catalytiques de la matrice grâce aux larges pores, mais présentent de faibles surfaces spécifiques, et sont souvent fragiles. L'utilisation de résines microporeuses est ainsi souvent privilégiée. Les performances des catalyseurs sur ces résines vont fortement dépendre des conditions réactionnelles. En effet, un gonflement du polymère par les solvants est nécessaire pour favoriser la diffusion des réactifs dans le matériau.<sup>[61]</sup> Les catalyseurs sont le plus souvent supportés sur le polymère par des liaisons covalentes ou des interactions ioniques dans le cas des résines échangeuses d'ions.

#### **3.2.1. Immobilisation par ancrage covalent**

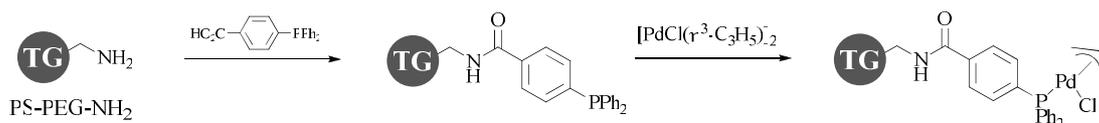
L'immobilisation covalente est la méthode la plus couramment employée pour fixer les catalyseurs sur les supports. Une des stratégies utilisées consiste à synthétiser directement les espèces catalytiques sur le support (synthèse sur phase solide) ou à les greffer sur celui-ci. L'immobilisation nécessite souvent l'utilisation de résines PS modifiées par des fonctions de

type halogène, alcool, amine, etc. Des résines présentant de telles fonctionnalités sont disponibles dans le commerce ou peuvent être aisément préparées par copolymérisation du styrène (et DVB) avec des monomères tels que le bromostyrène ou le chlorométhylstyrène. Les résines commerciales de bromopolystyrène et chlorométhylpolystyrène (résine de Merrifield) sont très utilisées pour la synthèse directe de ligands monophosphine.<sup>[62-64]</sup> Jang et *al.*<sup>[62]</sup> ont par exemple reporté la synthèse de ligands diphenylphosphine et leur complexation au palladium à partir de la résine (microporeuse) de Merrifield (figure I.18).



**Figure I.18.** Catalyseur à base de monophosphine préparé à partir de la résine de Merrifield.

Les catalyseurs, étudiés dans des réactions de couplage C-C de Suzuki entre divers organoboranes et des halogénures d'aryles ou de vinyles, présentent des réactivités comparables à celles obtenues avec le sel de palladium en présence de triphénylphosphine. Ils ont été réutilisés plus de 10 fois sans perte significative de la réactivité. Uozumi et *al.*<sup>[65]</sup> reportent quant à eux le greffage par amidation d'un ligand monophosphine sur une résine amphiphile PS-PEG-NH<sub>2</sub> commerciale (Tantagel) et sa complexation au palladium (figure I.19).



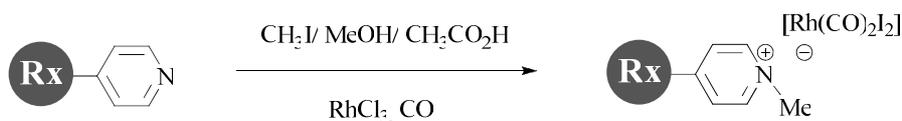
**Figure I.19.** Greffage d'un ligand monophosphine par amidation sur la résine Tantagel (TG) et formation d'un complexe de palladium.

Le catalyseur utilisé pour des réactions d'hydroxycarbonylation d'iodures d'aryles en milieu aqueux présente de meilleures performances en terme de réactivité et de recyclage comparativement à d'autres catalyseurs basés sur les ligands hydrosolubles triphénylphosphine trisulfonate (TPPTS) utilisés dans les systèmes biphasiques. Le catalyseur recyclé par filtration, peut être utilisé 30 fois sans perte significative de réactivité.<sup>[65b]</sup> La préparation de catalyseurs supportés par ancrage covalent peut également être obtenue par des méthodes *in situ* de copolymérisation de l'espèce catalytique. Cette stratégie a été utilisée

par le groupe de Salvadori qui reporte l'immobilisation d'un complexe de type Mn(Salen) contenant deux groupements vinyl et leur copolymérisation avec le styrène et le DVB.<sup>[66]</sup> Ces catalyseurs étudiés dans la réaction d'époxydation énantiosélective du styrène et *cis*-méthylstyrène sont récupérés par filtration et réutilisés 4 fois en conservant les mêmes rendements et excès énantiomériques.

### 3.2.2. Immobilisation par liaisons ioniques

L'utilisation de résines polymères échangeuses d'ions a fait l'objet de nombreuses études pour supporter et recycler les catalyseurs homogènes par filtration ou dans des systèmes à flux continu.<sup>[44d]</sup> Les résines utilisées sont généralement constituées de copolymères de type PS-DVB modifiés par des groupements anioniques ou cationiques tels que des sulfonates, des carboxylates ou des ammoniums, permettant ainsi l'immobilisation de complexes métalliques ou de ligands ioniques. Le procédé industriel ACETICA<sup>®</sup>, développé par Chiyoda/UOP pour la production d'acide acétique par carbonylation du méthanol, est basé sur des catalyseurs de rhodium supportés sur des résines échangeuses d'ions.<sup>[67]</sup> Dans ce procédé, la résine macroporeuse commerciale Reilex constituée d'un copolymère de PS, DVB, et de poly(vinylpyridine) est traitée par un sel de rhodium en présence d'iodométhane, de MeOH, d'acide acétique et de monoxyde de carbone. Ce traitement conduit à la formation de complexes anioniques  $[\text{Rh}(\text{I})_2(\text{CO})_2]^-$  et à leur immobilisation par des interactions ioniques sur les fonctions N-méthylpyridinium formées *in situ* (figure I.20).



**Figure I.20.** Préparation et immobilisation d'un catalyseur de rhodium *in situ* à partir de la résine Reilex (Rx)

Le procédé ACETICA<sup>®</sup> qui représente à l'heure actuelle le seul exemple de production industrielle utilisant des catalyseurs supportés, présente plusieurs avantages par rapport aux autres procédés de synthèse de l'acide acétique en phase liquide, antérieurement développés. Le procédé Monsanto, utilisant le même catalyseur de rhodium, souffre de limitations dues à la solubilité du catalyseur (précipitation de rhodium durant la réaction), à la formation de sous produits et aux problèmes de séparation et de recyclage. Avec cette nouvelle méthode, la

production d'acide acétique est obtenue avec de très bons rendements, une très bonne pureté et une faible pollution par les métaux. Le procédé utilisé en flux continu est opérationnel plus de 7000 heures sans désactivation du catalyseur.<sup>[68]</sup>

### **3.3. Catalyse supportée sur des nanoparticules magnétiques**

Les nanoparticules magnétiques (MNPs), qui sont généralement constituées d'oxydes de fer comme la magnétite ( $\text{Fe}_3\text{O}_4$ ), la maghémite ( $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) et autres ferrites, se présentent comme une alternative prometteuse pour la préparation de catalyseurs supportés efficaces et recyclables. L'intérêt récent suscité par les MNPs pour des applications en catalyse peut s'expliquer par leurs tailles nanoscopiques et par leurs propriétés magnétiques permettant un recyclage par aimantation. En effet, l'utilisation de MNPs comme support permet de limiter la chute de réactivité généralement rencontrée dans les systèmes supportés traditionnels grâce à leur faible taille et au mode de fonctionnalisation en surface. Ces catalyseurs supportés peuvent ainsi présenter des réactivités proches de celles des catalyseurs homogènes. Leur grande surface spécifique permet également d'immobiliser un grand nombre de sites catalytiques par rapport à d'autres supports comme la silice ou les polymères. L'autre grand intérêt des MNPs porte sur le recyclage des catalyseurs par aimantation. En effet, cette méthode de recyclage ne nécessitant qu'un simple aimant externe, est beaucoup plus douce et simple par rapport aux autres techniques utilisées pour séparer les catalyseurs de taille nanoscopiques, telles que la nanofiltration ou l'ultracentrifugation.

#### **3.3.1. Propriétés des MNPs**

Le recyclage des MNPs est basé sur leur comportement superparamagnétique. Ce phénomène est rencontré dans les matériaux présentant un ordre magnétique ferromagnétique ou ferrimagnétique (comme dans le cas des ferrites), lorsque la taille est réduite à l'échelle nanoscopique. A cette échelle, le matériau se caractérise par un monodomaine magnétique dans lequel tous les spins électroniques des atomes de la structure et moments magnétiques sont ordonnés de manière antiparallèle et sans compensation de spins dans le cas des

ferrimagnétiques. Les particules présentent alors une aimantation spontanée. Du fait de la faible taille des particules, l'énergie nécessaire pour renverser l'aimantation est faible et peut être assurée par l'agitation thermique à température ambiante. En l'absence de champ magnétique, l'aimantation bascule continuellement et rapidement d'une direction de facile aimantation à l'autre et l'aimantation globalement ressentie est nulle. Ainsi cet ensemble de spins magnétiquement couplés (macrospin) se comporte comme le spin d'un atome paramagnétique. Le comportement superparamagnétique se traduit par de fortes valeurs de susceptibilités magnétiques ( $\chi$ ), permettant l'aimantation des nanoparticules avec un champ magnétique de faible intensité. Les valeurs relativement importantes de l'aimantation à saturation ( $M_s$ ) permettent une forte attraction avec l'aimant et une séparation efficace. L'absence d'aimantation à champ magnétique nul permet un retour à un état dispersé des MNPs.

### **3.3.2 Application en catalyse**

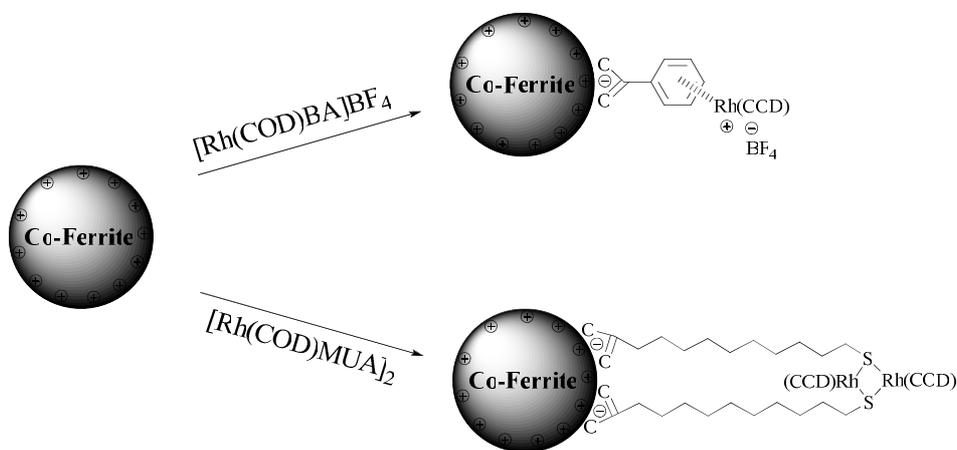
Les MNPs sont utilisées depuis longtemps pour des applications de séparation dans le domaine biomédical.<sup>[69]</sup> Leur utilisation pour la séparation et le recyclage de catalyseurs date de 2003.<sup>[70]</sup> Elles ont fait l'objet d'études dans différents types de catalyse, notamment en catalyse hétérogène qui utilise des nanoparticules métalliques immobilisées sur les MNPs.<sup>[71]</sup> Des MNPs constituées de métaux magnétisables et actifs en catalyse comme le nickel,<sup>[72]</sup> ou des MNPs enrobées par un métal natif comme le platine<sup>[73]</sup> ont aussi été étudiées. Les MNPs ont également été utilisées en biocatalyse,<sup>[74]</sup> en organocatalyse<sup>[75]</sup> et ont fait l'objet de quelques études avec des catalyseurs organométalliques.<sup>[70,76-82]</sup> Les premiers exemples ont été reportés par Lee et *al.*<sup>[70]</sup> qui montrent l'influence de la taille et de la dispersion des particules en solution sur les performances catalytiques. Les auteurs ont étudié deux catalyseurs de rhodium  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{MUA})]_2^\ddagger$  et  $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{BA})]^{+\S}$  et leur immobilisation sur des MNPs de Co-ferrite (10-25 nm) et sur des particules micrométriques (50-80 $\mu\text{m}$ ) d'un copolymère de poly(iodométhylstyrène)/DVB. Les catalyseurs sont supportés

---

<sup>‡</sup> COD = cyclooctadiène ; MUA = acide mercaptoundécanoïque

<sup>§</sup> BA = acide benzoïque

via des interactions ioniques entre les carboxylates des ligands et la surface de l'oxyde dans le cas des MNPs de ferrite (figure I.21), et par couplage covalent dans le cas du polymère.

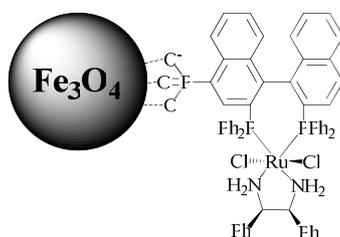


**Figure I.21.** Fonctionnalisation de MNPs de Co-ferrite par les complexes  $[Rh(COD)BA]^+$  et  $[Rh(COD)MUA]_2$ .

L'immobilisation du catalyseur  $[Rh(COD)(MUA)]_2$  sur les MNPs entraîne une forte agrégation et précipitation des MNPs, en raison de la coordination inter-particules du catalyseur présentant 2 fonctions carboxylate. Étudié en catalyse sur la réaction d'hydroformylation du styrène, le catalyseur supporté sur ferrite présente une réactivité semblable à celle obtenue avec son analogue supporté sur le polymère, et une réactivité nettement inférieure à celle du catalyseur utilisé en série homogène. En revanche dans le cas du catalyseur  $[Rh(COD)(BA)]^+$ , l'immobilisation sur les MNPs permet de conserver une bonne dispersion des particules grâce notamment aux répulsions électrostatiques induites par les complexes chargés. En catalyse, les auteurs notent une cinétique inférieure à celle obtenue en série homogène mais qui est considérablement plus élevée par rapport au système catalytique micrométrique utilisant le polymère comme support. Dans une seconde étude, les auteurs ont étudié le recyclage de ce catalyseur supporté sur les MNPs pour la réaction d'hydroformylation du *p*-vinylanisole. En fin de réaction, le catalyseur est séparé par aimantation et est réutilisé 4 fois sans aucune perte d'activité.<sup>[76]</sup>

Lin et *al.*<sup>[77]</sup> ont reporté la synthèse de MNPs de magnétite par des méthodes de coprécipitation et de décomposition thermique. L'immobilisation de catalyseurs de type Ru-BINAP via une coordination par des phosphonates (figure I.22) n'induit pas d'impact

significatif sur les tailles, la dispersion et les propriétés magnétiques des MNPs qui conservent leur comportement superparamagnétique.



**Figure I.22.** MNPs de magnétite fonctionnalisées par un complexe de type Ru-BINAP

Sur des réactions d'hydrogénation énantiosélectives de cétones aromatiques, les catalyseurs supportés présentent des réactivités comparables à celles obtenues en série homogène. Les systèmes utilisant des MNPs préparées par co-précipitation sont plus stables dans le temps comparativement à ceux obtenus avec des MNPs préparées par décomposition thermique et peuvent être recyclés un plus grand nombre de fois (14 contre 5 fois) sans perte de réactivité.

Gao *et al.*<sup>[78]</sup> ont étudié des catalyseurs de type Pd-carbène supportés sur MNPs de maghémite et sur des résines de Merrifield (figure I.23).

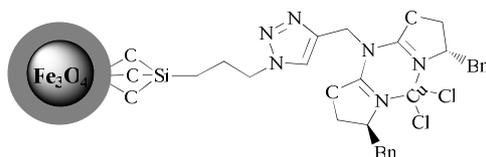


**Figure I.23.** Complexe Pd-Carbène supporté sur MNPs et sur résine de Merrifield.

Ils montrent un greffage 5 fois supérieur dans le cas des MNPs du fait de leurs grande surface spécifique. Le catalyseur supporté sur les MNPs a été étudié sur des réactions de couplage C-C de Heck, Suzuki et Sonogashira. Le catalyseur présente une activité catalytique nettement supérieure par rapport au catalyseur supporté sur la résine. Dans la réaction de Suzuki, la conversion de la 4-iodoacétophénone est de 35% en 1 heure, alors qu'aucun produit de réaction n'est détecté dans le cas où le catalyseur est supporté sur la résine. Le catalyseur a

été recyclé et réutilisé 4 fois sans perte significative d'activité quel que soit le type de couplage étudié.<sup>[78]</sup>

Plusieurs groupes ont étudié le greffage covalent de catalyseurs sur des MNPs de type cœur-écorce avec des coquilles de polymère ou de silice. Gao et *al.*<sup>[79]</sup> ont par exemple reporté la synthèse de MNPs de maghémite et leur enrobage par copolymérisation du styrène, du DVB et du chlorométhylstyrène. La fine couche de polymère formée à la surface est utilisée pour le greffage d'un ligand imidazolium et la formation d'un complexe Pd-carbène. Reiser et *al.*<sup>[80]</sup> ont quant à eux reporté la synthèse d'un complexe de type Cu-Azabis(oxazoline) supporté sur des MNPs de magnétite enrobées par de la silice et leur étude en catalyse pour la résolution cinétique de 1,2-Diols (figure I.24).



**Figure I.24.** MNPs cœur-écorce  $Fe_2O_3$ - $SiO_2$  fonctionnalisées par des complexes Cu-Azabis(oxazoline).

L'hétérogénéisation de ce type de complexe conduit souvent à une perte de la sélectivité (énantiosélectivité). L'étude montre que dans ce cas, celle-ci n'est pas affectée du fait de la faible taille du support. Les auteurs montrent par ailleurs des réactivités proches de celles obtenues en catalyse homogène et supérieures à celles d'analogues supportés sur des polymères solubles de type PEG, et insolubles comme les résines de Merrifield. Le catalyseur recyclé par aimantation, conserve une activité catalytique similaire après 5 cycles réactionnels.

L'immobilisation de structures dendritiques sur les MNPs est une voie judicieuse pour augmenter la solvataion et la dispersion de ces supports en solution, pour la protection de la surface de l'oxyde et pour accroître la fonctionnalisation des MNPs.<sup>[81]</sup> La première étude appliquée à la catalyse a été effectuée par Alper et *al.*<sup>[82]</sup> qui décrivent la construction de métallodendrons de type Rh-PAMAM de génération 0 à 3, sur des MNPs de magnétite enrobées par de la silice. Ces métallodendrons sont analogues à ceux précédemment décrits par les mêmes auteurs sur la silice microporeuse (*cf* § 3.1.1 ; figure I.18). La dispersion des MNPs est d'autant plus favorisée que la génération du dendrimère augmente. Les catalyseurs

supportés ont été étudiés sur des réactions d'hydroformylation, et montrent des réactivités et de sélectivités (régiosélectivité) plus importantes par rapport aux catalyseurs supportés sur de la silice ou sur du PS.<sup>[48]</sup> Les auteurs montrent également un meilleur recyclage entre le système supporté avec le métallodendron de génération 1 par rapport au précurseur monomérique conformément aux précédentes études. Le catalyseur supporté (génération 1) a été utilisé dans 5 cycles catalytiques consécutifs sans perte de réactivité.

#### **4. Conclusion**

Dans ce chapitre, nous avons présenté différentes approches pour la récupération et le recyclage des catalyseurs. Dans la première partie, nous avons montré que plusieurs méthodes permettent de séparer les catalyseurs en conservant le caractère homogène de ces derniers. Ces méthodes, incluant l'utilisation de systèmes biphasiques, des techniques de précipitation ou de nanofiltration, sont basées sur la solubilité ou la taille des catalyseurs, et nécessitent souvent une modification de la structure des ligands.

D'une manière générale le recyclage des catalyseurs homogènes reste plus complexe que celui des catalyseurs hétérogènes. Nous avons vu dans la deuxième partie de ce chapitre que l'immobilisation des catalyseurs sur des solides comme la silice ou les polymères est une méthode pratique pour séparer facilement le catalyseur par filtration. Elle permet également de les utiliser efficacement dans des systèmes à flux continu. Cependant ces méthodes conduisent souvent à une perte de réactivité due à une diminution de l'accessibilité des catalyseurs immobilisés dans la matrice. Nous avons montré que l'utilisation de nanoparticules magnétiques comme support catalytique est une méthode très attrayante pour limiter les inconvénients de l'hétérogénéisation sur l'activité catalytique, et pour recycler efficacement et simplement les catalyseurs par aimantation.

## **Bibliographie du chapitre I**

- [1] Revue sur le recyclage des catalyseurs: (a) U. Kragl, T. Dwars, *TRENDS Biotech.*, **2001**, 19, 442. (b) J. A. Gladysz, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3215. (c) Q-H. Fan, Y. M. Li, A. S. C. Chan, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3385. (d) J. I. Yoshida, K. Itami, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3693. (e) J. J. M de Pater, B-J. Deelman, C. J. Elsevier, G. van Koten, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 1447. (f) A. Corma, H. Garcia, *Top. Catal.*, **2008**, 48, 8. (g) A. F. Trindade, P. M. P. Gois, C. A. M. Afonso, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 418.
- [2] (a) D. E. Bergbreiter, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3345. (b) D. E. Bergbreiter, S. D. Sung, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 1352. (c) A. Behr, G. Henze, R. Schomäcker, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 1485.
- [3] (a) W. A. Herrmann, C. W. Kohlpaintner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, 32, 1524. (b) J.C. Mol, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2004**, 213, 39.
- [4] (a) C. W. Kohlpaintner, R. W. Fischer, B. Cornils, *Appl. Catal. A.*, **2001**, 221, 219. (b) H.W. Bohnen, B. Cornils, *Adv. Catal.*, **2002**, 47, 1.
- [5] (a) B. Cornils, W. A. Herrmann, *Aqueous-Phase Organometallic Catalysis: Concepts and Applications*, Wiley-VCH, Weinheim, 1998. (b) N. Pinault, D. W. Bruce, *Coord. Chem. Rev.*, **2003**, 241, 1. (c) Kevin H. Shaughnessy, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1827.
- [6] B. Cornils, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1995**, 34, 1575.
- [7] O. Wachsen, K. Himmler, B. Cornils, *Catal. Today*, **1998**, 42, 373.
- [8] (a) Z. Jin, X. Zheng, B. Fell, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **1997**, 116, 55. (b) R. Chen, J. Jiang, Y. Wang, Z. Jin, *J. Molecular Catal. A: Chem.*, **1999**, 149, 113. (c) Y. Wang, J. Jiang, R. Zhang, X. Liu, Z. Jin, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2000**, 157, 111. (d) J. Jiang, Y. Wang, C. Liu, Q. Xiao, Z. Jin, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2001**, 171, 85.

- [9] (a) A. Kollhofer, H. Plenio, *Chem. Eur. J.*, **2003**, 9, 1416. (b) M. an der Heiden, H. Plenio, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 10, 1789.
- [10] (a) D. E. Bergbreiter, P. L. Osburn, A. Wilson, E. M. Sink, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 9058. (b) D. E. Bergbreiter, P. L. Osburn, J. D. Frels, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 11105. (c) D. E. Bergbreiter, R. Hughes, J. Besinaiz, C. Li, P. L. Osburn, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 8244. (d) D. E. Bergbreiter, J. Li, *Chem. Commun.*, **2004**, 42.
- [11] (a) G.-J. Deng, Q.-H. Fan, X.-M. Chen, D.-S. Liu, A. S. C. Chan, *Chem. Commun.*, **2002**, 1570. (b) D. E. Bergbreiter, P. L. Osburn, T. Smith, C. Li, J. D. Frels, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 6254.
- [12] (a) I. T. Horváth, J. Rábai, *Science*, **1994**, 266, 72. (b) I. T. Horváth, *Acc. Chem. Res.*, **1998**, 31, 641. (c) M. Cavazzini, F. Montanari, G. Pozzi, S. Quici, *J. Fluor. Chem.*, **1999**, 94, 183.
- [13] (a) R. Sheldon, *Chem. Commun.*, **2001**, 2399. (b) T. Welton, *Coord. Chem. Rev.*, **2004**, 248, 21.
- [14] (a) H. P. Dijkstra, G. P. M. Van Klink, G. van Koten, *Acc. Chem. Res.*, **2002**, 35, 798. (b) C. Müller, M. G. Nikamp, D. Vogt, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2005**, 4011.
- [15] (a) N. J. Hovestad, E. B. Eggeling, H. J. Heidbüchel, J. T. B. H. Jastrzebski, U. Kragl, W. Keim, D. Vogt, G. van Koten, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1999**, 38, 1655. (b) E. B. Eggeling, N. J. Hovestad, J. T. B. H. Jastrzebski, D. Vogt, G. van Koten, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 8857. (c) [www.catalysis.nl/homogeneous\\_catalysis](http://www.catalysis.nl/homogeneous_catalysis).
- [16] (a) U. Kragl, C. Dreisbach, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1996**, 35, 642. (b) J. Wöltinger, A. S. Bommarius, K. Drauz, C. Wandrey, *Org. Proc. Res. Dev.*, **2001**, 5, 241.
- [17] A. Datta, K. Ebert, H. Plenio, *Organometallics*, **2003**, 22, 4685.
- [18] E. W. Buhleier, W. Wehner, F. Vögtle, *Synthesis*, **1978**, 155.

- [19] G. R. Newkome, Z. Q. Yao, G. R. Baker, K. Gupta, *J. Org. Chem.*, **1985**, 50, 2003.
- [20] (a) D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Roeck, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J.*, **1985**, 17, 117. (b) D. A. Tomalia, E. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Raeck, J. Ryder, P. Smith, *Macromolecules*, **1986**, 19, 2466.
- [21] E. M. M. Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, 32, 1308.
- [22] C. Wörner, R. Mülhaupt, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, 32, 1306.
- [23] Revue sur la catalyse métallodendritique (a) G. R. Newkome, E. He, C. N. Moorefield, *Chem. Rev.*, **1999**, 99, 1689. (b) D. Astruc, F. Chardac, *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 2991. (c) G. E. Oosterom, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 40, 1828. (d) R. van Heerbeek, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, J. N. H. Reek, *Chem. Rev.*, **2002**, 101, 3717 (e) D. Méry, D. Astruc, *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, 250, 1965. (f) E. de Jesús, J. C. Flores, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2008**, 47, 7968.
- [24] R. Breinbauer, E. N. Jacobsen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 3604.
- [25] P. Bhyrappa, J. K. Young, J. S. Moore, *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 5708.
- [26] M. Dasgupta, M. B. Peori, A. K. Kakkar, *Coord. Chem. Rev.*, **2002**, 233.
- [27] R. W. J. Scott, O. M. Wilson, R. M. Crooks, *J. Phys. Chem. B.*, **2005**, 109, 692.
- [28] C. Jahier, L. Plault, S. Nlate, *Isr. J. Chem.*, **2009**, 49, 109.
- [29] (a) J. C. de Wilde, P. W. N. M. van Leeuwen, P. Wijkens, D. M. Grove. G. van Koten, *Nature*, **1994**, 372, 659. (b) A. W. Kleij, R. A. Gossage, R. J. M. Klein Gebbink, N. Brinkmann, E. J. Reijerse, U. Kragl, M. Lutz, A. L. Spek, G. van Koten, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 12112.
- [30] H. P. Dijkstra, N. J. Ronde, G. P. M. van Klink, D. Vogt, G. van Koten, *Adv. Synth. Catal.*, **2003**, 345, 364. (b) H. P. Dijkstra, C. A. Kruithof, N. Ronde, R. van de Coevering, D. J. Ramon, D. Vogt, G. P. M. van Klink, G. van Koten, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 675.

- [31] (a) N. Brinkmann, D. Giebel, G. Lohmer, M. T. Reetz, U. Kragl, *J. Catal.*, **1999**, 183, 163. (b) D. de Groot, E. B. Eggeling, J. C. de Wilde, H. Kooijman, R. J. van Haaren, A. W. van der Made, A. L. Spek, D. Vogt, J. N. H. Reek, P. C. J. Kramer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Commun.*, **1999**, 1623.
- [32] M. T. Reetz.; G. Lohmer, R. Schwickardi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1997**, 36, 1526.
- [33] Q-H. Fan, Y-M. Chen, X-M. Chen, D-Z. Jiang, F. Xi, A. S. C. Chan, *Chem. Commun.*, **2000**, 789.
- [34] Z-J. Wang, G-J. Deng, Y. Li, Y-M. He, W-J. Tang, Q-H. Fan, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1243.
- [35] R. Laurent, A-M. Caminade, J. P. Majoral, *Tetrahedron lett.*, **2005**, 46, 6503.
- [36] (a) J. Lemo, K. Heuzé, D. Astruc, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2253. (b) Thèse Julietta LEMO, **2008**, Université de Rennes 1. n° d'ordre : 3564.
- [37] (a) K. Heuzé, D. Méry, D. Gauss, D. Astruc, *Chem. Commun.*, **2003**, 2274. (b) K. Heuzé, D. Méry, D. Gauss, J. C. Blais, D. Astruc, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 3936. (c) Thèse Denise MERY, **2005**, Université de Bordeaux 1. n° d'ordre : 3086.
- [38] A. Gong, Q. Fan, Y. Chen, H. Liu, C. Chen, F. Xi, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2000**, 159, 225.
- [39] V. Chechik, R. M. Crooks, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 1243.
- [40] (a) T. Mizugaki, M. Murata, M. Ooe, K. Ebitani, K. Kaneda, *Chem. Commun.*, **2002**, 52. (b) M.Ooe, M. Murata, T.Mizugaki, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 1604.
- [41] G-J. Deng, Q-H. Fan, X-M. Chen, D-S. Liu, A. S. C. Chan, *Chem. Commun.*, **2002**, 1570.
- [42] N. End, K-U. Schöning, *Top. Curr. Chem.*, **2004**, 242, 241.

- [43] (a) C. E. Song, S-G. Lee, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3495. (b) A. P. Wight, M. E. Davis, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3514. (c) D. E. De Vos, M. Dams, B. F. Sels, P. A. Jacobs, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3615. (d) A. Corma, H. Garcia, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 1391.
- [44] (a) N. E. Leadbreter, M. Marco, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3217. (b) C. A. McNamara, M. J. Dixon, M. Bradley, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 3275. (c) M. Benaglia, A. Puglisi, M. Cozzi, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 3401. (d) P. Barbaro, F. Liguori, *Chem. Rev.*, **2009**, 109, 515.
- [45] A. J. Sandee, D. G. I. Petra, J. N. H. Reek, P. C. J. Kamer, P.W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Eur. J.*, **2001**, 7, 1202
- [46] J. Lim, S. Nurhanna Riduan, S. Seong Lee, J. Y. Ying, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 1295.
- [47] A. Dahan, M. Portnoy, *J. Polym. Sci. Part. A: Polym. Chem.*, **2005**, 43, 235.
- [48] (a) S. C. Bourque, F. Maltais, W-J. Xiao, O. Tardif, H. Alper, P. Arya, L. E. Manzer. *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 3035. (b) S. C. Bourque, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 956.
- [49] (a) J. P. K. Reynhards, H. Alper, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 8353. (b) P. P. Zweni, H. Alper, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 849. (c) P. P. Zweni, H. Alper, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 725.
- [50] Bart M.L. Diosa, Pierre A. Jacobs, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2005**, 282, 181.
- [51] (a) G-J. Kim, S-H. Kim, *Catal. Lett.*, **1999**, 57, 139. (b) G-J. Kim, *Catal. Lett.*, **1999**, 67, 295.
- [52] A. Corma, H. Garcia, A. Leyva, *Tetrahedron*, **2004**, 60, 8553.
- [53] R. Selke, M. Capka, *J. Mol. Catal.*, **1990**, 63, 319. (b) M.J. Saber, A. Corma, A. Domenech, V. Fornes, H. Garcia, , *Chem. Commun.*, **1997**, 1285.

- [54] (a) C. Bianchini, D. G. Burnaby, J. Evans, P. Frediani, A. Meli, W. Oberhauser, P. Psaro, L. Sordelli, F. Vizza, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 5961. (b) C. Bianchini, P. Barbaroso, V. Dal Santo, R. Gobetto, A. Meli, W. Oberhauser, P. Psaro, F. Vizza, *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, 343, 41.
- [55] L. Zhang, T. Sun, J. Y. Ying, *Chem. Commun.*, **1999**, 1103.
- [56] X-G. Zhou, X-Q. Yu, J-S. Huang, C. M. Che, S-G. Li, L-S. Li, *Chem. Commun.*, **1999**, 1789.
- [57] T. K. Wan, M. E. Davis, *Nature*, **1994**, 370, 449. (b) T. K. Wan, M. E. Davis, *J. Catal.*, **1995**, 152, 25.
- [58] S. Fujita, T. Yoshida, B.M. Bhanache, M. Arai, *J. Mol. Catal. A : Chem.*, **2002**, 180, 277. (b) B.M. Bhanache, S. Fujita, M. Arai, *J. Organomet. Chem.*, **2003**, 211.
- [59] A. Riisager, R. Fehrmann, M. Haumann, P. Wasserscheid, *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2006**, 695.
- [60] M. Ahmed, M. A. Malik, S. Pervez, M. Raffiq, *Eur. Polym. J.*, **2004**, 40, 1609.
- [61] P. Hodge, *Chem. Soc. Rev.*, **1997**, 26, 417.
- [62] S-B. Jang, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 1793.
- [63] N. E. Leadbeater, K. A. Scott, L. J. Scott, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 3231.
- [64] C-Ho Jun, H-S. Hong, C-W. Huh, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 8897.
- [65] (a) Y. Uozumi, H. Danjo, T. Hayashi, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 3384. (b) Y. Uozumi, T. Watanabe, *J. Org. Chem.*, **1999**, 64, 6921.
- [66] F. Minutolot, D. Pinit, P. Salvadorit, *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37, 3375.

- [67] (a) N. Yoneda, S. Kusano, M. Yasui, P. Pujado, S. Wilcher, *Appl. Catal. A: Gen.*, **2001**, 221, 253. (b) Handbook of Petrochemicals Production Processes; R. A. Meyers, McGraw-Hill Ed, 2004.
- [68] N. Yoneda, T. Minami, J. Weiszmann, B. Spehlmann, *Stud. Surf. Sci. Catal.*, **1999**, 121, 93.
- [69] (a) S. Mornet, S. Vasseur, F. Grasset, E. Duguet, *J. Mater. Chem.*, **2004**, 14, 2161. (b) K. Gupta, M. Gupta, *Biomaterials*, **2005**, 26, 3995. (c) S. Mornet, S. Vasseur, F. Grasset, P. Veverka, G. Goglio, A. Demourgues, J. Portier, E. Pollert, E. Duguet, *Prog. Sol. Stat. Chem.*, **2006**, 34, 237. (d) S. Laurent, D. Forge, A. Roch, C. Robic, L. Vander Elst, R. N. Muller, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 2064.
- [70] T-J. Yoon, J-I. Kim, J-K. Lee, *Inorg. Chim. Acta*, **2003**, 345, 228.
- [71] (a) D. K. Yi, S. S. Lee, J. Y. Ying, *Chem. Mater.*, **2006**, 18, 2459. (b) Y. Wang, J-K. Lee, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, 263, 163. (c) D. Guin, B. Baruwati, S. V. Manorama, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1419. (d) R. Abu-Reziq, D. Wang, M. Post, H. Alper, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 2145. (e) M. Shokouhimehr, Y. Piao, J. Kim, Y. Jang, T. Hyeon, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 7039. (f) K. S. Shin, J-Y. Choi, C. S. Park, H. J. Jang, K. Kim, *Catal. Lett.*, **2009**, DOI 10.1007/s10562-009-0124-7.
- [72] (a) J. Park, E. Kang, S. U. Son, H. M. Park, M. K. Lee, J. Kim, K. W. Kim, H-J. Noh, J-H. Park, C. J. Bae, J-G. Park, T. Hyeon, *Adv. Mater.*, **2005**, 17, 429. (b) R. Xu, T. Xie, Y. Zhao, Y. Li, *Nanotechnology*, **2007**, 18, 1.
- [73] (a) C-H. Jun, Y. J. Park, Y-R. Yeon, J-R. Choy, W-R. Lee, S-J. Ko, J. Cheon. *Chem. Commun.*, **2006**, 1619. (b) Y-W. Jun, J-S. Choi, J. Cheon, *Chem. Commun.*, **2007**, 1203.
- [74] (a) S. Bai, Z. Guo, W. Liu, Y. Sun, *Food Chem.*, **2006**, 96, 1. (b) Y. Zhang, C. Duanmu, Y. Gao, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3215. (c) W. Wang, Y. Xu, D. I. C. Wang, Z. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131, 12892.

[75] (a) N. T. S. Phan, C. W. Jones, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, 123. (b) C. Ó. Dálaigh, S. A. Corr, Y. Gun'ko, S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 4329. (c) S. Luo, X. Zheng, H. Xu, X. Mi, L. Zhang, J-P. Cheng, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 2431. (d) G. Chouhan, D. Wang, H. Alper., *Chem. Commun.*, **2007**, 4809. (e) A. Schätz, R. N. Grass, W. J. Stark, O. Reiser, *Chem. Eur. J.*, **2008**, 14, 8262.

[76] T-J. Yoon, W. Lee, J. K. Lee, *New. J. Chem.*, **2003**, 27, 227.

[77] A. Hu, G. T. Yee, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 12486.

[78] P. D. Stevens, J. Fan, H. M. R. Gardimalla, M. Yen, Y. Gao, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2085.

[79] P. D. Stevens, G. Li, J. Fan, Yen, M. Y. Gao, *Chem. Commun.*, **2005**, 4435

[80] A. Schätz, M. Hager, O. Reiser, *Adv. Func. Mater.*, **2009**, 19, 2109.

[81] (a) B. F. Pan, F. Gao, L. M. Ao, *J. Magn. Magn. Mater.*, **2005**, 293, 252. (b) F. Gao, B. F. Pan, W. M. Zheng, L. M. Ao, H. C. Gu, *J. Magn. Magn. Mater.*, **2005**, 293, 48. (c) M. Kim, Y. Chen, Y. Liu, X. Peng, *Adv. Mater.*, **2005**, 17, 1429-1432. (d) C. Duanmu, I. Saha, Y. Zheng, B. M. Goodson, Y. Gao, *Chem. Mater.*, **2006**, 18, 5973.

[82] R. Abu-Reziq, H. Alper, D. Wang, M. L. Post, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 5279.

## CHAPITRE II:

# Synthèse et Caractérisation des Systèmes Dendritiques



## **1. Introduction**

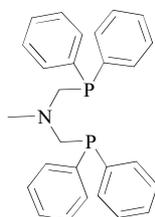
Dans la recherche de systèmes catalytiques performants et recyclables basés sur des métallodendrons supportés, le choix des systèmes dendritiques est un point crucial. La nature des ligands et des sites métalliques associés prédéfinit le type de réactivité. La structure dendritique peut également avoir une influence sur l'activité catalytique et sur la fonctionnalisation des supports. Ce chapitre est consacré à la synthèse des catalyseurs dendritiques étudiés dans ces travaux de thèse. Après une présentation des ligands et des structures dendritiques ciblés, nous détaillerons la synthèse et la caractérisation de ces différents dendrons.

## **2. Présentation des systèmes dendritiques**

### **2.1. Choix des ligands**

L'association d'un métal avec un ou plusieurs ligands représente tout l'intérêt des catalyseurs homogènes. En effet, la nature du ligand régit l'environnement électronique et stérique du site métallique associé et va de ce fait moduler les performances catalytiques des complexes en termes de réactivité, de sélectivité et de stabilité. Ainsi une grande quantité de ligands et de catalyseurs ont été développés ces dernières décennies permettant une variété de réactions sélectives inégalées par rapport aux catalyseurs hétérogènes métalliques. Idéalement, le complexe métal-ligand doit être stable pour que le catalyseur demeure efficace dans le temps, surtout dans la perspective du recyclage de ces derniers. Les ligands bidentes et notamment les ligands diphosphine sont particulièrement développés et répandus. Leur stabilité induite par la chélation des deux atomes de phosphore en configuration pince confère une forte coordination et une certaine rigidité au complexe métallique.<sup>[1]</sup> Parmi la grande variété de ligands bidentes développés au cours de ces dernières décennies, les ligands

aminométhylphosphine comme le ligand bis(diphénylphosphinométhyl)amine (figure II.1) sont répandus notamment dans la chimie des dendrimères.

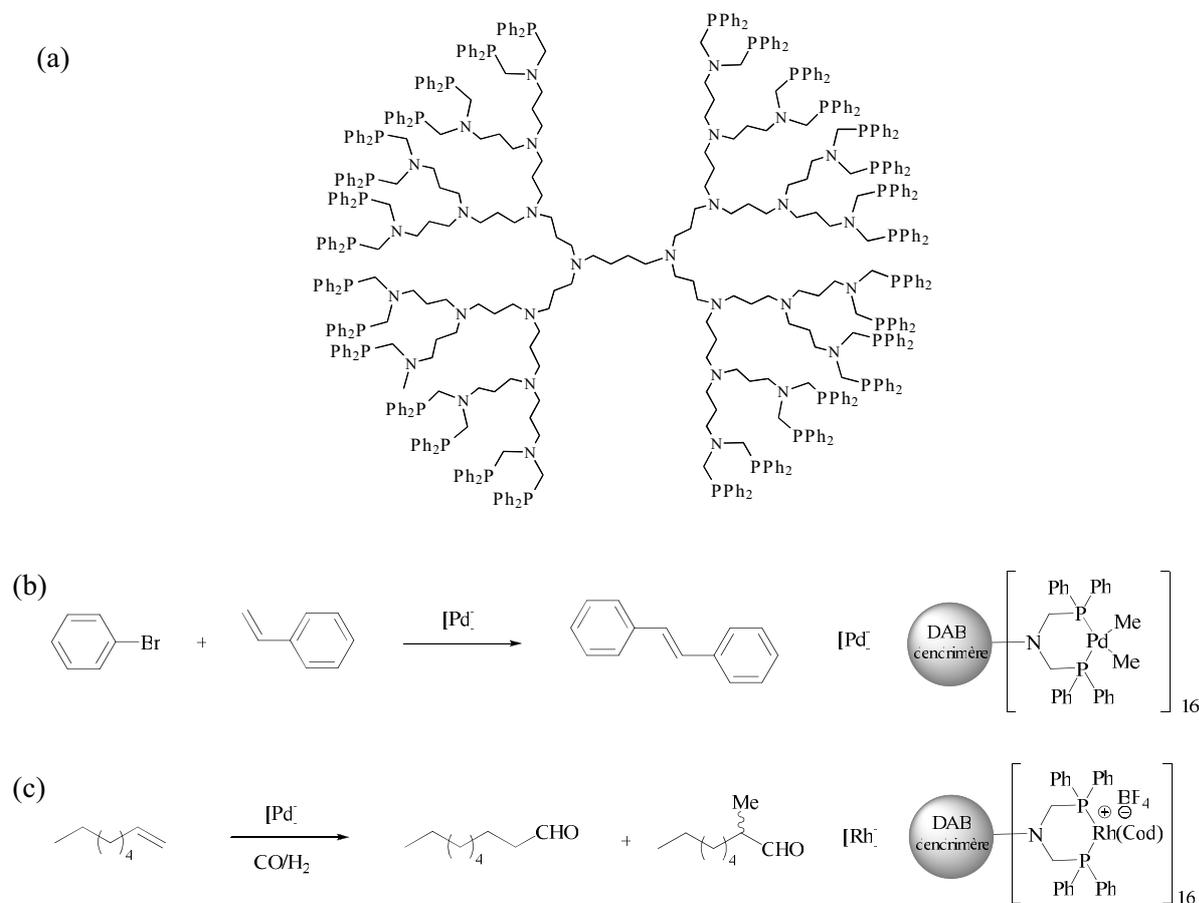


**Figure II.1.** Ligand bis(diphénylphosphinométhyl)amine

Cette famille de ligands développée par Coates et Hoye<sup>[2]</sup> est en effet connue pour former des complexes stables à six centres avec de nombreux métaux. Ces ligands sont très attractifs du fait de leur synthèse relativement simple, par double phosphinométhylation des amines primaires. Dans le domaine de la catalyse métallodendritique cet engouement peut facilement s'expliquer par le fait que les dendrimères DAB\* et PAMAM† fonctionnalisés par des amines primaires sont disponibles commercialement, permettant alors un accès rapide à des catalyseurs dendritiques. Différents groupes dont le notre se sont ainsi intéressés à la fonctionnalisation des dendrimères par ces ligands diphosphines, et ont étudié leurs performances en terme de réactivité, de sélectivité et de recyclabilité.<sup>[3-8]</sup> Les premiers travaux ont été effectués par Reetz et *al.*<sup>[3]</sup> qui reportent la fonctionnalisation de dendrimères de type DAB par des ligands bis(diphénylphosphinométhyl)amine et les complexes (au palladium, au rhodium ou au nickel) correspondants. La complexation de ces ligands par du palladium (II) conduit à un catalyseur performant pour la réaction de couplage carbone-carbone de Heck, entre le styrène et le bromobenzène. Ces mêmes métallodendrimères à base de rhodium ont également été étudiés dans la réaction d'hydroformylation du 1-octène (figure II.2). Ces travaux ont permis de mettre en évidence une réactivité légèrement supérieure à celle des analogues monomériques. Selon les auteurs, cette différence est attribuée à un gain de stabilité des métallodendrimères par rapport à leurs homologues non dendritiques.

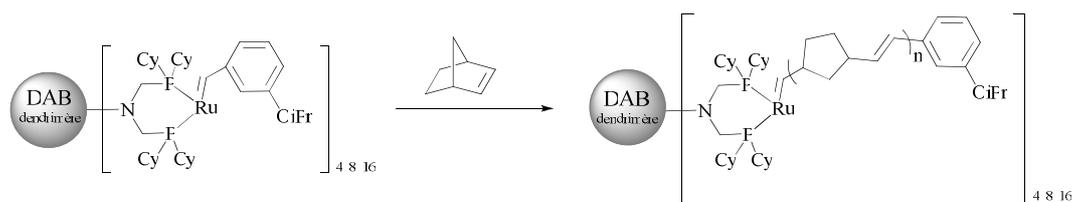
\* Dendrimère à cœur 1,4-diaminobutane

† Dendrimère poly(amidoamine)



**Figure II.2.** Dendrimère de type DAB-PPH<sub>2</sub> développé par Reetz (a). Réaction de Heck entre le bromobenzène et le styrène (b). Réaction d'hydroformylation du 1-octène (c).

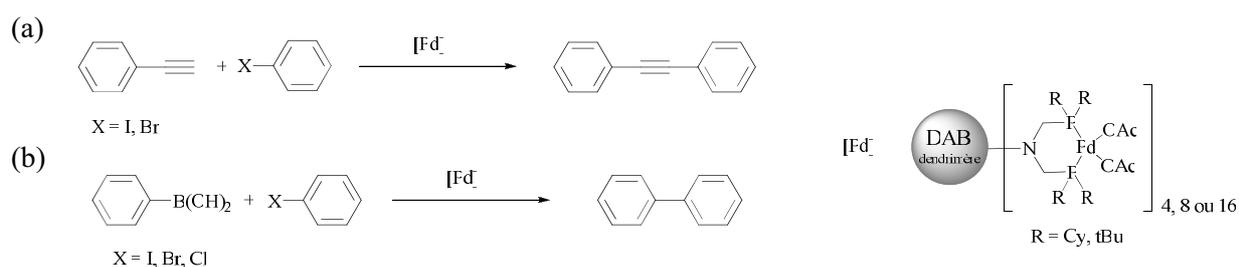
Notre laboratoire s'intéresse également depuis plusieurs années à la préparation de ce type de ligands dendritiques. Cette thématique a débuté lors des travaux de thèse de S. Gatard<sup>[6]</sup> qui a fonctionnalisé des dendrimères DAB par le complexe de ruthénium-carbène d'Hoveyda et a utilisé ces amorçeurs dendritiques pour la polymérisation par métathèse (ROMP) du norbornène (figure II.3).



**Figure II.3.** Polymérisation ROMP du norbornène avec des catalyseurs dendritiques au ruthénium.

L'originalité de ces travaux porte d'une part sur l'application des ligands dendritiques de type Reetz à la chimie du ruthénium et d'autre part sur l'utilisation de substituants cyclohexyle (Cy) sur les atomes de phosphore au lieu des substituants phényle plus généralement employés. En effet si la synthèse de ces ligands a antérieurement été reportée notamment par Reetz et *al.* en série dendritique DAB, la réactivité en catalyse de ces phosphines particulièrement riches en électrons n'avait pas encore été étudiée. Les auteurs ont montré qu'il y avait un effet dendritique positif sur la réactivité par rapport à l'analogue monomérique, et ont expliqué ce résultat par les collisions intramoléculaires entre les branches (effet isotropique) rendant les liaisons métal-ligand plus labiles, et favorisant ainsi la formation d'un intermédiaire plus réactif pendant le cycle catalytique.

Ce type de métallodendrimères coordonnés au palladium a par la suite été étudié sous l'impulsion de Heuzé et *al.*<sup>[7,8]</sup>, ainsi qu'au cours des thèses de D. Méry et de J. Lemo qui ont développé des dendrimères DAB fonctionnalisés par des diphosphines substituées par des Cy et des groupements *tertio*-butyle (*t*Bu), et les ont utilisé pour des réactions de couplage carbone-carbone de Sonogashira et de Suzuki (figure II.4). Ces catalyseurs sont actifs pour la réaction de Sonogashira sans co-catalyseur de Cu(I),<sup>[7]</sup> et affichent également une très bonne réactivité vis-à-vis de la réaction de Suzuki, notamment ceux porteurs de substituants Cy, entre des arylboroniques et des halogénoarènes, y compris avec les dérivés chlorés qui sont généralement inactifs dans ce couplage C-C.<sup>[8]</sup>

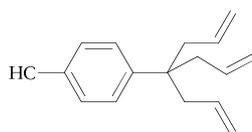


**Figure II.4.** Réaction de couplage de Sonogashira (a) et de Suzuki (b) avec des catalyseurs dendriques de palladium.

Lors de ces travaux de thèse, nous nous sommes focalisés sur l'étude de ces deux types de réactions de couplage (Suzuki et Sonogashira) et nous avons ciblé les deux ligands diphosphine porteurs respectivement de substituants Cy et *t*Bu.

## **2.2. Choix de la structure dendritique et présentation des dendrons**

La nature et la structure dendritique peuvent avoir une influence sur la réactivité, la sélectivité et la stabilité des catalyseurs. La taille et la solubilité de ces structures peuvent également avoir un impact pour le greffage sur des supports hétérogènes. La fonctionnalisation par des ligands à la périphérie de la structure dendritique a été privilégiée pour cette étude. En effet, une localisation en périphérie rend les sites catalytiques plus accessibles aux substrats et permet ainsi de bonnes performances en termes de réactivité. Pour ces travaux nous nous sommes exclusivement focalisés sur la synthèse de dendrons de petite taille (génération 1 et 2). Dans le cas de la synthèse de systèmes supportés par la voie convergente, le greffage de structures dendritiques de grande taille est en effet particulièrement délicat du fait de la diminution rapide de l'accessibilité des points d'ancrage à la surface du support. D'autre part, des effets dendritiques négatifs sur la réactivité sont généralement observés pour des structures dendritiques de grande taille du fait de la congestion stérique à la périphérie. Pour l'élaboration des dendrons présentés dans ce travail, nous avons opté pour une structure dendritique basée sur un squelette phénoltriallyle présenté ci dessous.<sup>[9-10]</sup>



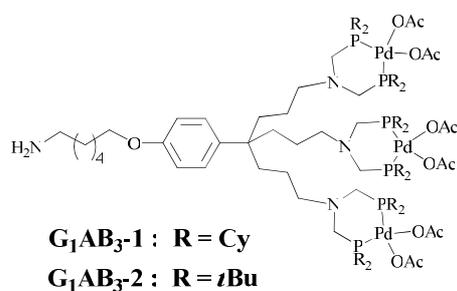
**Figure II.5.** Dendron phénol triallyle.

Ce dendron de type  $AB_3$ , qui a été développé au laboratoire il y a plusieurs années, est utilisé comme brique élémentaire dans la synthèse de systèmes dendritiques. Les groupes allyle peuvent être modifiés par diverses fonctions ou être modifiés pour la préparation de dendrons de génération supérieure.<sup>[11]</sup> La fonction phénol peut être également employée pour la construction d'autres types de dendrimères, comme par exemple pour la synthèse de métallodendrimères fonctionnalisés au cœur<sup>[12]</sup> ou pour la préparation de polymères dendronisés, en y introduisant des fonctions polymerisantes.<sup>[13]</sup> Elle peut également être

utilisée comme point d'ancrage pour l'immobilisation sur des supports à travers un espaceur adéquat.<sup>[14-15]</sup>

La première étape de ce travail a donc été la synthèse de différents dendrons basés sur la structure du dendron triallyle et leur fonctionnalisation par des complexes diphosphinopalladium en périphérie d'une part, et par un espaceur pour le greffage sur les nanoparticules magnétiques (MNPs) d'autre part. Cet espaceur commun à tous les dendrons ciblés consiste en une chaîne alkyle terminée par une fonction amine primaire. Celle-ci a pour vocation de permettre un greffage covalent par acylation avec des fonctions acide carboxylique présentes à la surface des MNPs, tandis que la chaîne alkyle a pour rôle de réduire la congestion stérique à la surface afin d'augmenter le taux de greffage et de limiter l'impact de cette congestion stérique sur les performances des catalyseurs.

Notre première approche a été la fonctionnalisation des oléfines par les sites catalytiques. Deux dendrons de génération 1 **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1** et **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2**; porteurs de ligands diphosphine substitués respectivement par des Cy et *t*Bu, ont été envisagés en vue d'étudier leur réactivité dans différents types de réaction de couplage C-C (Figure II.6).

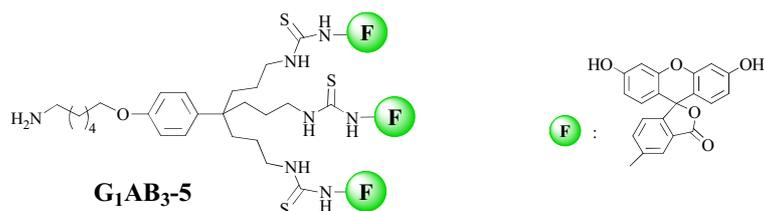


**Figure II.6.** Dendrons de génération 1 *G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1* et *G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2*.

Sur la base du dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1**, nous avons préparé un dendron de seconde génération **G<sub>2</sub>AB<sub>3</sub>** porteur de neuf ligands diphosphine (substitués par des Cy) pour étudier les effets dendritiques sur la fonctionnalisation des nanoparticules et sur les performances catalytiques (figure II.7).



périphérie de sondes fluorescentes (fluorescéine), dans le but de réaliser une étude de caractérisation préliminaire du greffage sur les nanoparticules magnétiques (figure II.9). Cette étude est présentée dans le chapitre III, elle porte notamment sur une comparaison entre le greffage des dendrons et celui des monomères, en vue de montrer un effet dendritique sur la fonctionnalisation des MNPs.



**Figure II.9.** Dendron fluorescent G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-5

### 3. Synthèse des dendrons

Avant d'aborder la synthèse des différents dendrons ciblés, nous présentons ici la voie de synthèse pour la préparation du dendron phénol triallyle **3** (figure II.10).

Une méthode de synthèse du dendron phénol triallyle par une voie organométallique a été reportée il y a plusieurs années par Astruc et *al.*<sup>[9]</sup> Cependant cette voie de synthèse est relativement complexe et ne permet pas un rendement de plus de 25%. Plus récemment, Nlate et *al.*<sup>[10]</sup> ont développé une nouvelle stratégie permettant la synthèse du dendron **3** à grande échelle, avec un très bon rendement et des temps de réaction faibles. Dans ces travaux, les auteurs reportent une méthode générale permettant la synthèse d'une variété de dendrons triallylés et de dendrimères à partir de dérivés aromatiques porteurs de fonctions ester en positions benzyliques. La synthèse du dendron **3**, consiste dans un premier temps en une addition de bromure d'allylmagnésien sur l'ester *p*-méthoxybenzoate de méthyle, pour donner un intermédiaire diallyle **1** avec un rendement de 95% (figure II.10). La troisième branche est introduite par allylation avec l'allyltriméthylsilane en présence de trifluoroborane pour former le dendron **2** avec un rendement de 95%. Le dendron **3** peut par la suite être généré par le clivage de la liaison éther en présence de trichloroborane avec un rendement de 96%. Dans notre cas, cette dernière étape n'a pas été effectuée, nous avons utilisé le composé **2** pour la synthèse de nos dendrons.

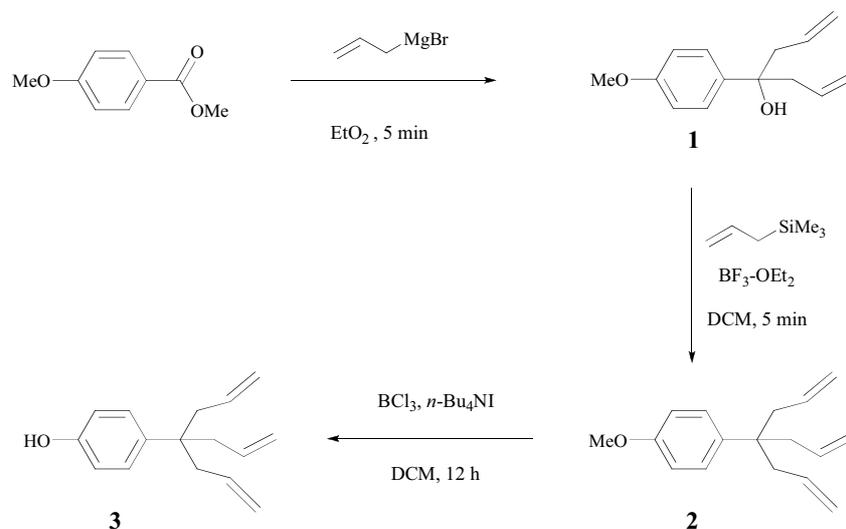


Figure II.10. Schéma de synthèse du dendron phénol triallyle 3.

### 3.1. Synthèse des dendrons $G_1AB_3-1$ et $G_1AB_3-2$

La construction des dendrons  $G_1AB_3-1$  et  $G_1AB_3-2$  consiste d'une part en la fonctionnalisation de la périphérie du dendron triallyle **2** par les ligands diphosphine et l'introduction de l'espaceur d'autre part. Compte tenu de la sensibilité des ligands diphosphine notamment à l'oxydation (nécessitant une manipulation sous atmosphère inerte), nous avons choisi de les synthétiser après la fixation de l'espaceur. Dans ce paragraphe, nous présentons les différentes voies de synthèse qui ont été envisagées pour la préparation de ces dendrons. Les différentes stratégies de synthèse ont été testées pour le dendron  $G_1AB_3-1$ , et la voie que nous avons retenue a été appliquée par la suite pour la synthèse de  $G_1AB_3-2$ .

#### 3.1.1. Voie de synthèse 1

La première voie de synthèse que nous avons étudiée consiste à préparer le dendron **7** fonctionnalisé à la périphérie par des amines primaires, et l'espaceur **9**. Le couplage des deux va générer le dendron **10** (figure II.11). La fonction amine de l'espaceur doit être protégée pour qu'elle ne réagisse pas lors de la synthèse des ligands diphosphine. Une protection de

cette amine par le carbamate *tert*-butoxycarbamate<sup>[16]</sup> (Boc) qui est un des groupes protecteurs d'amines les plus usuels, a été utilisée pour la synthèse du dendron.

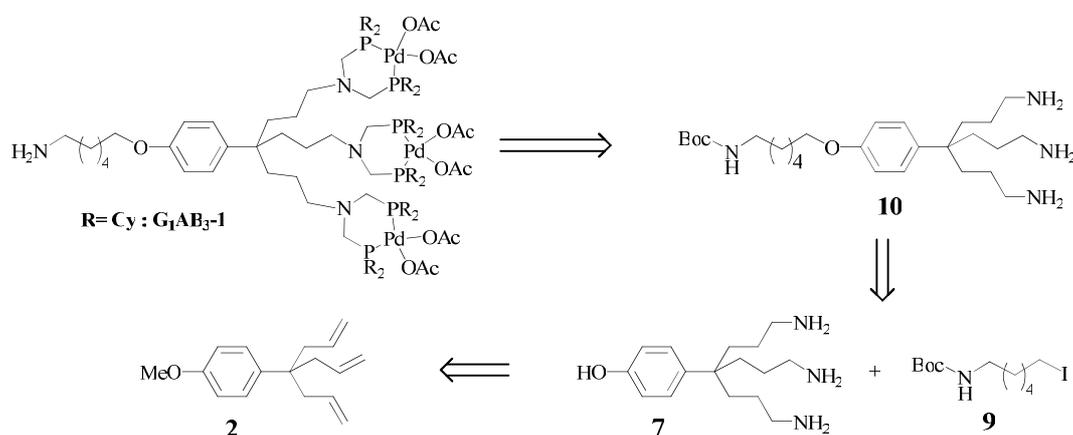


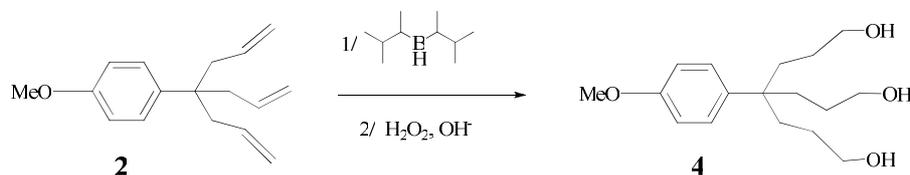
Figure II.11. Schéma rétrosynthétique du métallo-dendron  $G_1AB_3-1$ .

### a. Synthèse du dendron 7

L'objectif de cette synthèse est de générer les amines primaires nécessaires à la formation ultérieure des ligands diphosphine. D'un point de vue synthétique, il n'existe dans la littérature aucune méthode directe d'addition d'amine sur des oléfines. L'introduction de celles-ci nécessite le passage par des fonctions interconvertibles en amine. De plus, cette fonctionnalisation doit se faire régiospécifiquement sur les positions terminales des branches, c'est à dire impliquant une addition de type anti-Markovnikov sur les oléfines. La méthode généralement employée est l'hydroboration des oléfines qui permet une excellente régiosélectivité, voir une régiospécificité en utilisant des dialkylboranes très encombrés comme le disoemylborane ou le 9-borabicyclo-[3,3,1]nonane (9-BBN). L'introduction directe de groupes amino à partir d'organoborane est possible par réaction avec la chloramine ou l'acide hydroxylamine-O-sulfonique.<sup>[17]</sup> Ces méthodes décrites dans la littérature conduisent généralement à des rendements relativement modestes, qui peuvent être améliorés par l'utilisation d'autres hydroxylamines de sulfone plus élaborées mais aussi beaucoup plus coûteuses comme l'hydroxylamine-O-mésitylsulfonate.

La méthode la plus généralement utilisée consiste en l'oxydation de ces organoboranes conduisant à la formation d'alcools primaires qui peuvent aisément être remplacés par d'autres groupes fonctionnels tels que des azotures, des halogénures, des sulfones, des amines, etc. Cette stratégie qui est généralement employée au laboratoire pour la fonctionnalisation de la périphérie de dendrons et dendrimères porteurs d'oléfines terminales a logiquement été choisie pour la synthèse du dendron triamine **7**.

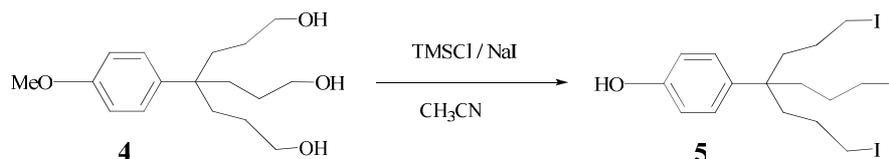
La première étape est la préparation du dendron **4** dont la synthèse a été développée au laboratoire.<sup>[9]</sup> L'hydroboration des oléfines du dendron **2** est effectuée par le disioemylborane préparé *in situ* par hydroboration du 2-méthyl-but-2-ène avec le borane. Les fonctions trialkylboranes générées à la périphérie sont ensuite oxydées par le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en milieu basique (NaOH) pour former les fonctions alcool primaire (figure II.12). Cette étape d'oxydation ne conduit à aucune réaction radicalaire parasite avec H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> grâce à la protection de la position phénolique assurée par le groupe méthoxyle. Cette méthode permet d'isoler le dendron **4** avec un rendement de 97%.



**Figure II.12.** Schéma de synthèse du dendron trialcool **4**

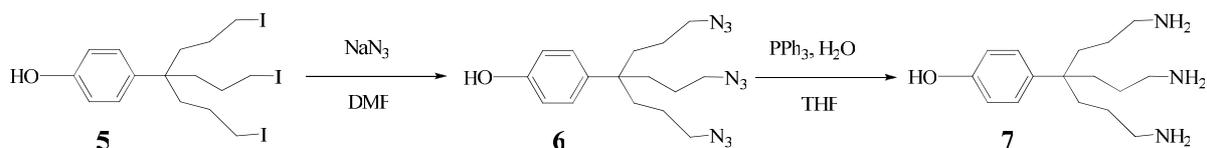
Classiquement, la conversion des alcools en amines peut être réalisée par la réaction de Mitsunobu faisant intervenir un intermédiaire phtalimide précurseur d'amine par hydrazonolyse ou un intermédiaire azoture précurseur d'amine par réduction.<sup>[18]</sup> Une voie également employée est le passage par un intermédiaire halogéné.<sup>[19-20]</sup> La conversion d'alcool en halogénure présente plusieurs avantages dans notre cas. Elle est relativement aisée à mettre en œuvre et peut, par l'utilisation d'un agent halogénant comme l'iodure de trimethylsilyle (TMSI) permettre le clivage des liaisons éther qui conduit à la déprotection de la fonction phénol. Elle permet d'autre part, d'accéder à une fonctionnalité adéquate (iodure) pour la construction ultérieure du dendron de génération supérieure. Le dendron **5** est formé

par une réaction de substitution nucléophile activée par la formation d'un éther silyloxane entre les alcools et le TMSI généré *in situ* (figure II.13). Celui-ci conduit également à la rupture sélective de l'éther de méthyle pour régénérer après hydrolyse la fonction phénol recherchée (Rdt = 96%).



**Figure II.13.** Schéma de synthèse du dendron triiodé 5

La conversion des halogénures en amines peut se faire par la réaction de Gabriel en passant par un intermédiaire phthalimide suivie d'une hydrazonolyse, ou après substitution de l'halogénure par une fonction azoture suivie d'une réduction.<sup>[19-20]</sup> Une substitution des iodures périphériques par des azotures a permis la synthèse du dendron 6, avec un rendement de 92% (figure II.14). Les fonctions amine primaire sont par la suite obtenues par la réaction de Staudinger,<sup>[19]</sup> consistant en la réduction des azotures par la triphénylphosphine en présence d'eau. Le dendron 7 formé, particulièrement hydrosoluble est isolé par extraction dans l'eau avec un rendement de 95%.



**Figure II.14.** Schéma de synthèse du dendron triamine 7

### **b. Synthèse de l'espaceur 9**

L'espaceur 9 est préparé à partir du 6-aminohéxan-1-ol par une voie synthèse décrite dans la littérature.<sup>[21]</sup> La première étape est la protection de l'amine terminale par formation du carbamate (Boc) grâce à une réaction de condensation entre l'amine et le di-*tert*-

butylcarbonate, pour former le composé **8** avec un rendement quantitatif (figure II.15). La réaction du chlorure de méthane sulfoxyde avec l'alcool **8** conduit à la formation d'un intermédiaire sulfonate (mésylate) utilisé pour créer un bon groupe partant lors de la réaction de substitution nucléophile. Ce dernier en présence de NaI conduit au composé **9** avec un rendement de 88%.

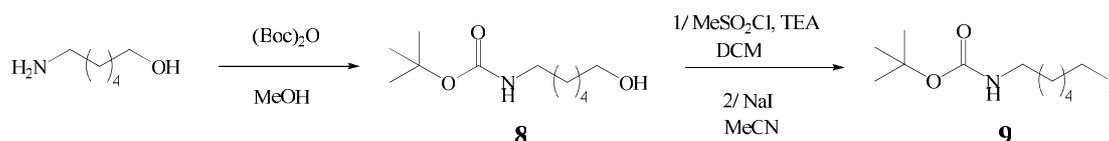


Figure II.15. Schéma de synthèse du composé **9**

### c. Couplage entre le dendron **7** et l'espaceur **9**

Le couplage de l'espaceur **9** avec le dendron **7** est obtenu par une réaction d'éthérisation sur le phénol. La réaction est effectuée en présence d'une base dans un solvant polaire aprotique pour favoriser la formation du phénolate.

Les premiers essais de couplage ont été effectués dans le DMF ou le DMSO en utilisant le carbonate de potassium comme base. Dans ces conditions de réaction, la formation de la liaison éther n'est pas observée. On observe en revanche la formation de produits de couplage tels que **10'** (figure II.16) résultant d'une N-alkylation entre l'espaceur **9** et les amines terminales du dendron **7**. Pour favoriser la réaction d'éthérisation, nous avons réalisé la synthèse en utilisant une base forte. La réaction effectuée avec l'hydroxyde de potassium dans le DMF à température ambiante, permet en effet de conduire majoritairement à la formation de l'éther. Cependant, une part non négligeable de sous produits de couplage avec les amines est également obtenue. Pour contourner ce problème, l'éthérisation a par la suite été effectuée à basse température. La réaction suivie par RMN  $^1\text{H}$ , montre un taux de couplage avec le phénol maximum après 2 heures de réaction et le dendron **10** est isolé avec un rendement de 70%.

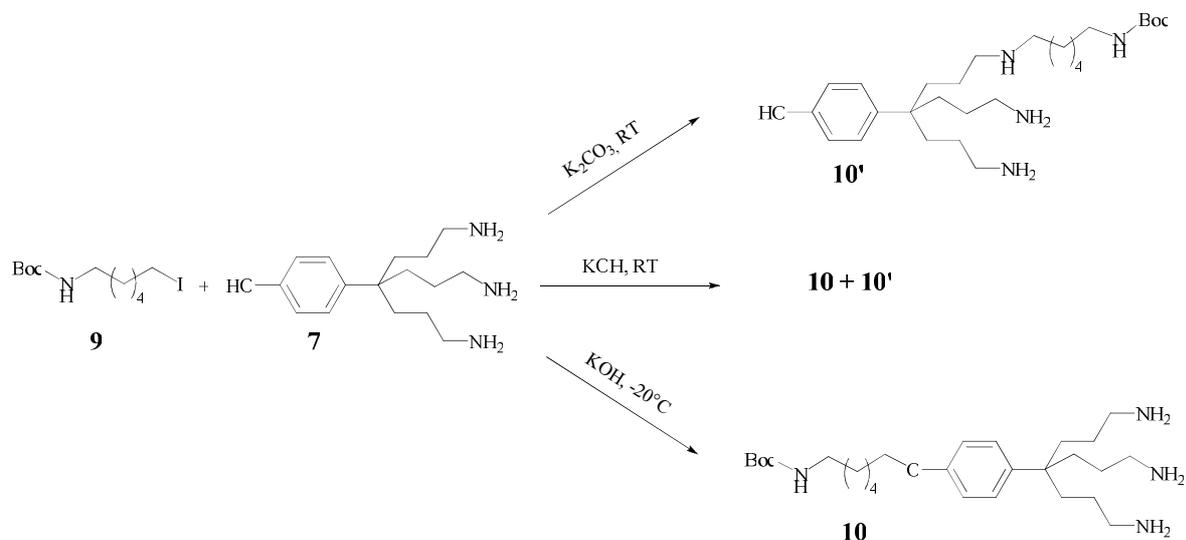


Figure II.16. Schéma de synthèse du dendron 10

#### d. Synthèse des ligands diphosphine

La synthèse des ligands diphosphines peut être envisagée par une double phosphinométhylation des amines. Deux méthodes de synthèse de ces ligands sont reportées dans la littérature. La première consiste en une préparation *in situ* d'un intermédiaire hydroxyméthylphosphine  $R_2PCH_2OH$  ( $R = \text{alkyl, aryl}$ ), par une réaction de type Mannich entre le formaldéhyde ou le paraformaldéhyde et une phosphine secondaire, réactif vis-à-vis des amines.<sup>[3,22]</sup> Kemmitt et *al.*<sup>[23]</sup> ont quant à eux décrit une méthode de synthèse utilisant des sels de phosphonium stables, comme agents de phosphinométhylation, qui sont préparés selon la procédure reportée par Grayson et *al.*<sup>[24]</sup> entre une phosphine secondaire et le formaldéhyde en milieu acide (figure II.17).

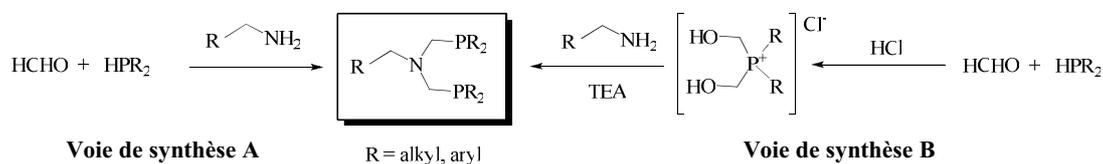
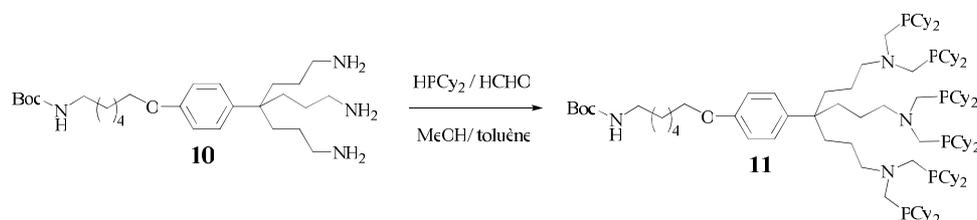


Figure II.17. Méthodes de synthèse des ligands aminométhylphosphine.

Dans notre cas nous avons utilisé la méthode *in situ* (voie de synthèse A) dans les conditions opératoires identiques à celles utilisées par le groupe de Reetz en série dendritique.<sup>[3]</sup> Cette méthode a dans un premier temps été appliquée à la synthèse du dendron

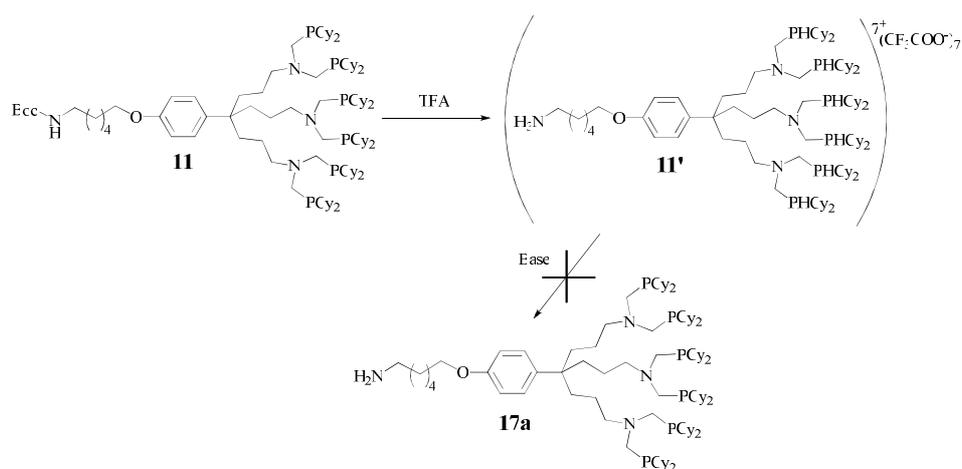
**11** (figure II.18) porteur de ligands dicyclohexyldiphosphine qui est isolé du milieu réactionnel par précipitation dans le MeOH avec un rendement de 52%.



**Figure II.18.** Schéma de synthèse du dendron 11

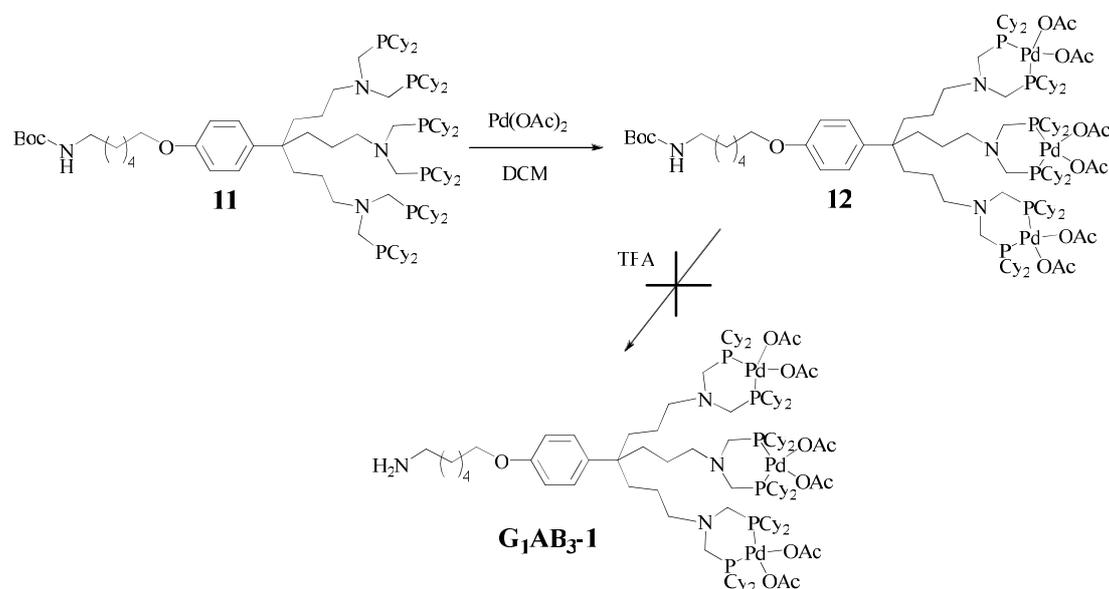
### *e. Déprotection de l'espaceur*

La déprotection du groupement Boc est classiquement réalisée par un acide tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide trifluoroacétique TFA.<sup>[25]</sup> La réaction entre le dendron **11** et le TFA conduit à la formation de l'intermédiaire **11'** présentant l'amine sous forme d'un ammonium et les phosphines sous forme de phosphoniums (figure II.19). Un traitement basique est nécessaire pour permettre la complexation ultérieure des phosphines. Les différents traitements réalisés en milieu aqueux en présence de bases faibles ou fortes n'ont malheureusement pas permis la régénération des phosphines. On obtient plusieurs produits phosphorés de dégradation qui ont été mis en évidence par RMN <sup>31</sup>P.



**Figure II.19.** Déprotection de l'amine à partir du dendron 11

Cette méthode ne nous donnant pas un résultat satisfaisant, nous avons envisagé de faire la déprotection de l'amine après la complexation des métaux. Une simple addition stœchiométrique de diacétate de palladium dans le DCM permet alors la complexation complète des métaux sur les phosphines avec la configuration pince souhaitée (figure II.20). La déprotection du groupement Boc à partir du dendron **12** est ensuite effectuée dans les mêmes conditions que précédemment avec le TFA. Ce traitement acide conduit à une faible décomplexation des phosphines qui sont instantanément converties en phosphoniums. De manière plus significative, ce traitement conduit à une décomposition des complexes (traduit en RMN  $^{31}\text{P}$  par un déblindage des signaux associés au complexe Pd-PCy<sub>2</sub>) qui pourrait être attribuée à une décooordination partielle des acétates du palladium.



**Figure II.20.** Déprotection de l'amine à partir du dendron 12

Pour contourner ce problème, une solution serait une protection préalable des phosphines par des méthodes généralement employées comme la sulfuration des phosphines ou la complexation par BH<sub>3</sub>.<sup>[26]</sup> Cette option impliquerait ainsi deux étapes supplémentaires dans le schéma réactionnel. Cependant, nous avons choisi une autre stratégie qui consiste à faire la synthèse en utilisant un autre groupe protecteur d'amine dont les conditions de déprotection sont plus compatibles avec la présence de phosphines. Cette stratégie est présentée dans le paragraphe suivant

### 3.1.2. Voie de synthèse 2

#### a. Choix du groupe protecteur d'amine

Un grand nombre de groupes protecteurs d'amines sont décrits dans la littérature. La grande majorité de ces protections est assurée par la formation de groupement N-Acyl, incluant les amides et les carbamates.<sup>[16]</sup> La plupart des carbamates sont instables en milieu acide et peuvent être clivés selon les mêmes méthodes que celles utilisées pour le Boc. Les amides sont quant à eux généralement clivés par hydrolyse en milieu acide ou en milieu basique à reflux ou par des réactions d'ammonolyse. Le tableau II.1 présente un aperçu non exhaustif des différentes protections couramment employées et leurs modes de clivage.

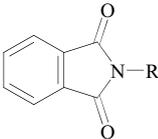
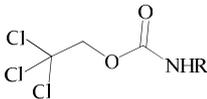
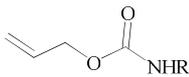
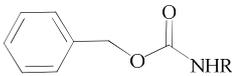
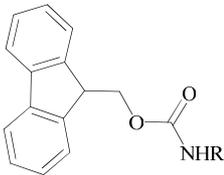
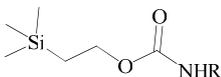
Protection	Formule	Agents de clivage
<b>Ac</b> Acétamide		HCl, reflux H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub> Ca, NH <sub>3</sub>
<b>Phth</b> Phtalimide		H <sub>2</sub> NNH <sub>2</sub> , H <sup>+</sup> PhNHNH <sub>2</sub> Na <sub>2</sub> S, H <sub>2</sub> O NaBH <sub>4</sub>
<b>Troc</b> 2,2,2-Trichloroéthyl carbamate		Zn/AcOH Cd-Pb, AcOH Zn-Pd
<b>Alloc</b> Allyloxy carbamate		Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> BH <sub>3</sub> ·NH <sub>3</sub> I <sub>2</sub>
<b>Cbz</b> Benzyloxy carbamate		H <sub>2</sub> , Pd/C NH <sub>3</sub> /Na HBr/AcOH
<b>Fmoc</b> 9-Fluorénylméthyl carbamate		NH <sub>3</sub> (alkyl) <sub>2</sub> NH : Morpholine, Pipéridine. TBAF
<b>Teoc</b> 2-Triméthylsilyléthyl carbamate		CsF, TBAF TFA

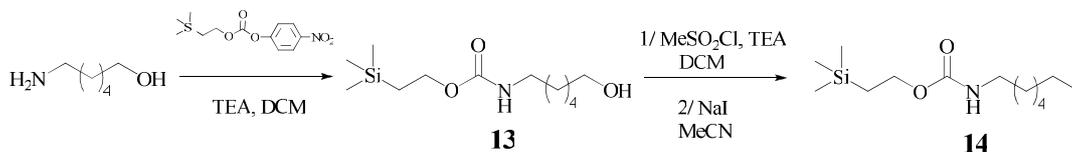
Tableau II.1.. Groupes protecteurs amides et carbamate et leurs agents de clivage<sup>[16]</sup>

Dans notre cas, le groupe protecteur doit être clivé dans des conditions relativement douces pour éviter une altération des phosphines du dendron. Pour les raisons vues précédemment, l'utilisation de conditions acides ou basiques ou d'agents susceptibles d'oxyder les phosphines est à éviter. L'emploi de métaux, comme c'est le cas par exemple pour le clivage des groupes Alloc ou Cbz est également à proscrire car ils seraient susceptibles de se complexer au phosphore. En outre, les traitements de purification doivent être relativement simples pour être effectués sous atmosphère inerte.

Au vu de ces contraintes, le groupe 2-triméthylsilyléthyl carbamate (Teoc) a été retenu pour la protection de notre espaceur aminoalcool. En effet, le clivage de ce carbamate peut se faire dans des conditions relativement douces, en présence d'ions fluorure et ne conduit qu'à la formation de produits secondaires gazeux ou très volatils. <sup>[16,27]</sup>

### **b. Synthèse de l'espaceur et couplage sur le dendron**

La première étape consistant en la synthèse de l'espaceur **13** protégé par un groupement Teoc est présentée figure II.21. La réaction entre le 6-aminohexanol et le Teoc-OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>NO<sub>2</sub> conduit à la formation du carbamate **13** et de *p*-nitrophénol, qui est éliminé sous forme de phénolate par un traitement basique. Le composé **14** est ensuite obtenu avec un rendement de 82% par une substitution de l'alcool par un iodure selon la même procédure décrite précédemment (*cf.* § 3.1.1.b).



**Figure II.21.** Schéma de synthèse du composé 14

L'espaceur **14** est ensuite couplé avec le dendron **7** pour générer le dendron **16** (figure II.22). La réaction d'éthérisation a été effectuée dans les mêmes conditions que pour la synthèse du dendron **10**. La réaction suivie par <sup>1</sup>H RMN montre cependant des taux de couplage plus faibles pour des temps de réaction identiques. Cependant, de meilleurs rendements de couplage peuvent être obtenus en rallongeant le temps de réaction.

Malheureusement, l'allongement des temps de réaction conduit à des réactions parasites de déshydrohalogénéation de l'espaceur **14** catalysée en milieu basique (KOH) et surtout à des réactions d'alkylation des amines, conduisant à des sous-produits tels que **16'** (figure II.22), mis en évidence par analyse en spectroscopie de masse.

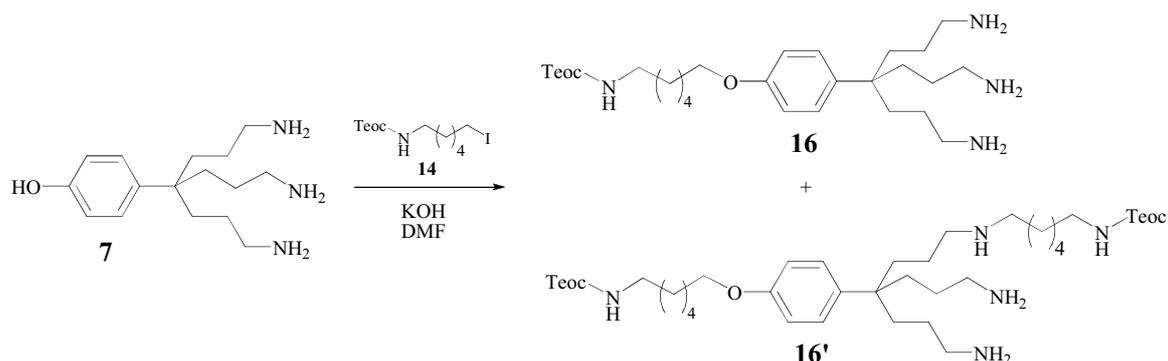


Figure II.22. Couplage entre le dendron **7** et l'espaceur **14**

Pour s'affranchir de la réaction de N-alkylation dont les produits ne peuvent pas être séparés du composé **16**, nous avons envisagé une troisième voie de synthèse, consistant à former les amines périphériques après le couplage de l'espaceur.

### 3.1.3. Voie de synthèse 3

Cette stratégie consiste en un couplage entre le dendron **6** fonctionnalisé par des azotures et l'espaceur **14** (figure II.23). La réaction d'éthérisation peut alors être effectuée directement à température ambiante et ne conduit à aucune altération de la périphérie du dendron. Une réduction des azotures du dendron **15** peut être réalisée pour former les amines primaires. Cette réaction a dans un premier temps été effectuée par la méthode de Staudinger, par réaction avec la triphénylphosphine. Cependant la purification du dendron **16** par précipitation est laborieuse à cause de sa solubilité identique à celle de la triphénylphosphine. Le dendron **16** a donc été préparé par une réaction d'hydrogénation catalytique (Pd/C), dont la purification se fait par simple filtration avec un rendement de 87%.

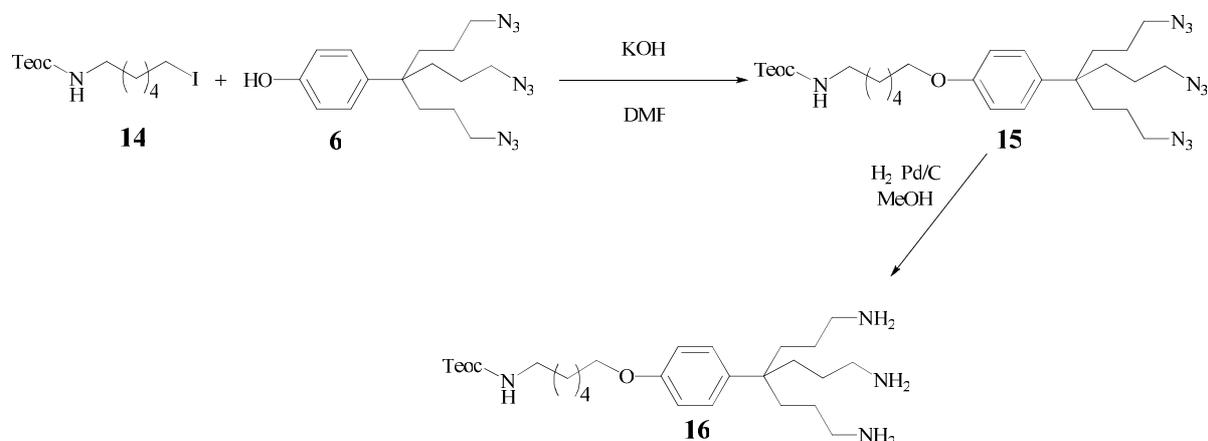


Figure II.23. Schéma de synthèse du dendron triamine 16

La synthèse du dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1** porteur des ligands diphosphine substitués par des Cy peut alors être envisagée en trois étapes : (i) la formation des ligands diphosphine, (ii) la déprotection de l'amine de l'espaceur et (iii) la complexation des phosphines par le diacétate de palladium (figure II.24). Le dendron **17a**, formé par phosphinométhylation du dendron **16** selon la méthode décrite par Reetz et *al.*, est obtenu avec un rendement de 78%. Le clivage du groupement Teoc est réalisé par un fluorure conduisant à l'élimination du fluorure de triméthylsilyle, d'éthylène et de CO<sub>2</sub>. Les sources de fluorures généralement utilisées pour cette déprotection sont des sels inorganiques tels que le fluorure de césium ou un sel organique tel que le fluorure de tétrabutylammonium (TBAF). La déprotection avec le CsF nécessite l'utilisation d'un solvant polaire aprotique (généralement DMF), afin de favoriser la dissociation du sel par solvation du contre-anion, tandis que la déprotection avec le TBAF peut se faire dans des solvants comme le THF. Le dendron **17a** ne possédant pas une solubilité suffisante dans le DMF, le TBAF a été choisi pour le clivage du Teoc. La réaction effectuée avec le TBAF dans le THF permet de régénérer totalement l'amine **18a** et n'a aucun impact sur l'intégrité des phosphines. Le dendron **18a** qui est isolé avec un rendement de 82% par précipitation dans le MeOH est ensuite complexé avec du diacétate de palladium pour obtenir le dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1**. Cette voie de synthèse a donc été la bonne et nous l'avons appliqué à la synthèse du dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2** fonctionnalisé par des ligands diphosphine

substitués par des *tert*-butyl. Ce dernier a été isolé avec un rendement global de 46% pour ces trois étapes (figure II.24).

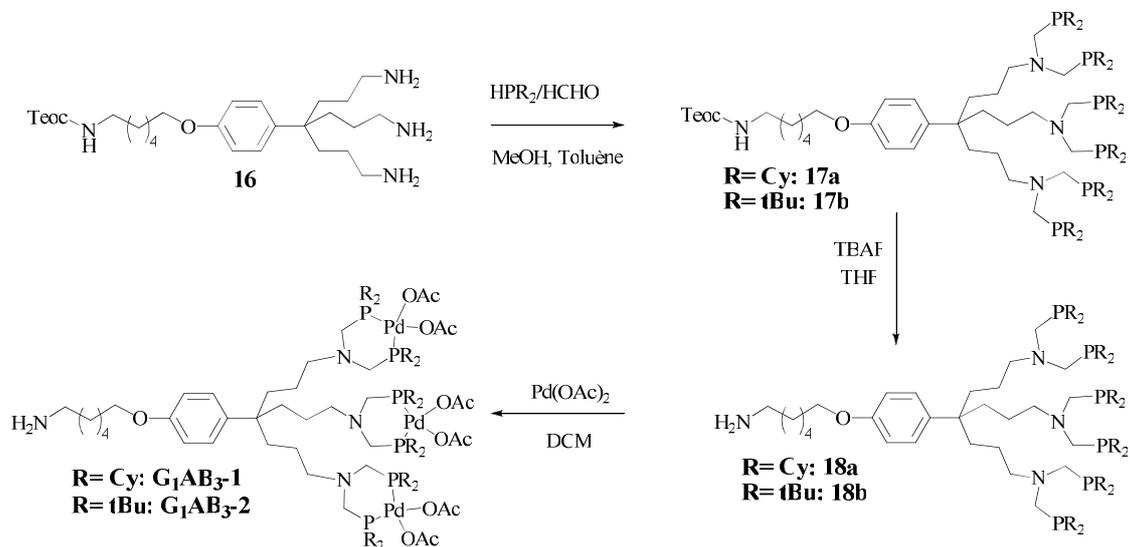


Figure II.24. Schéma de synthèse des dendrons  $G_1AB_3-1$  et  $G_1AB_3-2$

### 3.2. Synthèse du dendron $G_2AB_3$

Dans le but d'étudier d'éventuels effets dendritiques sur l'activité catalytique, nous avons synthétisé un dendron analogue de seconde génération  $G_2AB_3$ . La voie de synthèse utilisée relativement proche de celle employée pour la synthèse des dendrons  $G_1AB_3-1$  ou  $G_1AB_3-2$  consiste à préparer un dendron nonafonctionnalisé et à le coupler avec l'espaceur **14** avant la formation des ligands diphosphine. Nous nous sommes affranchis de la compétition entre la réaction d'éthérisation et de N-alkylation en optant pour un couplage avec le dendron nonaazoture **20** (figure II.25).

#### 3.2.1. Synthèse du dendron **20**

Pour la préparation du dendron nonaazoture **20** nous nous sommes appuyés sur la méthode de synthèse du dendron nonaallyle développé au laboratoire qui se base sur une éthérisation entre un dendron fonctionnalisé en périphérie par des iodures et trois dendrons

phénol triallyle **3**.<sup>[9]</sup> La synthèse du dendron **20** à partir d'un dendron nonaallyle est cependant inenvisageable par la procédure utilisée pour la synthèse de son analogue de première génération, car elle nécessiterait plusieurs étapes supplémentaires. La voie que nous avons privilégiée est de faire le couplage avec le dendron triazoture **6** au lieu du dendron phénol triallyle **3**.

Avant le couplage du triazoture **6** sur le triiodé **19**, la fonction phénol du dendron triiodé **5** doit être préalablement protégée. Cette protection est assurée par un propionate généré par une réaction d'estérification (figure II.25). Celle-ci est effectuée par une réaction avec l'iodure de propionyle en présence de N,N-diisopropyléthylamine (DIPEA) qui permet la formation du dendron **19**, isolé avec un rendement de 94%. Le couplage avec le dendron **6** est ensuite réalisé par étherification en milieu basique et anhydre. Une saponification *in situ* de l'ester permet de former le dendron **20** avec un rendement de 77%.

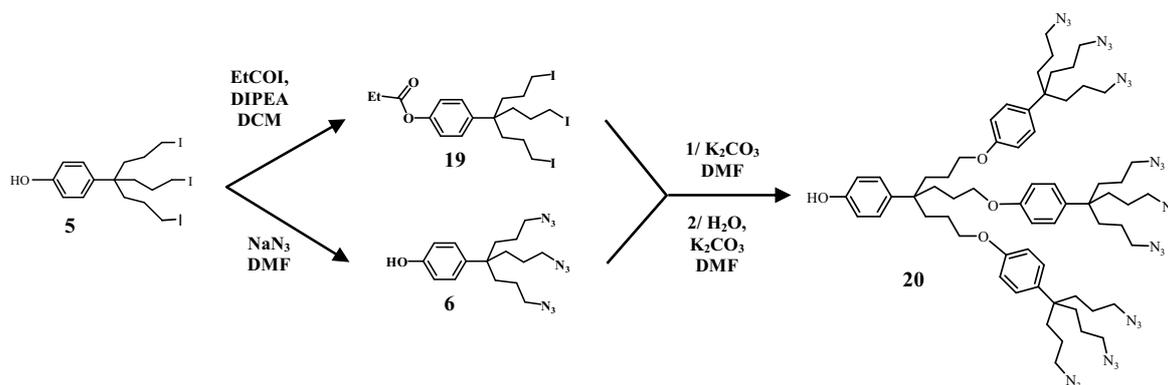


Figure II.25. Schéma de synthèse du dendron nonaazoture **20**

### 3.2.2. Synthèse du dendron $G_2AB_3$

La synthèse du dendron  $G_2AB_3$  est alors effectuée en 5 étapes, respectivement : (i) le couplage de l'espaceur **14** avec le composé **20** pour former le dendron **21**, (ii) la réduction des azotures pour générer le dendron **22**, (iii) la phosphinométhylation des amines pour donner le dendron **23**, (iv) le clivage du Teoc pour former le dendron **24** et (v) la complexation du diacétate de palladium pour former  $G_2AB_3$  (figure II.26).

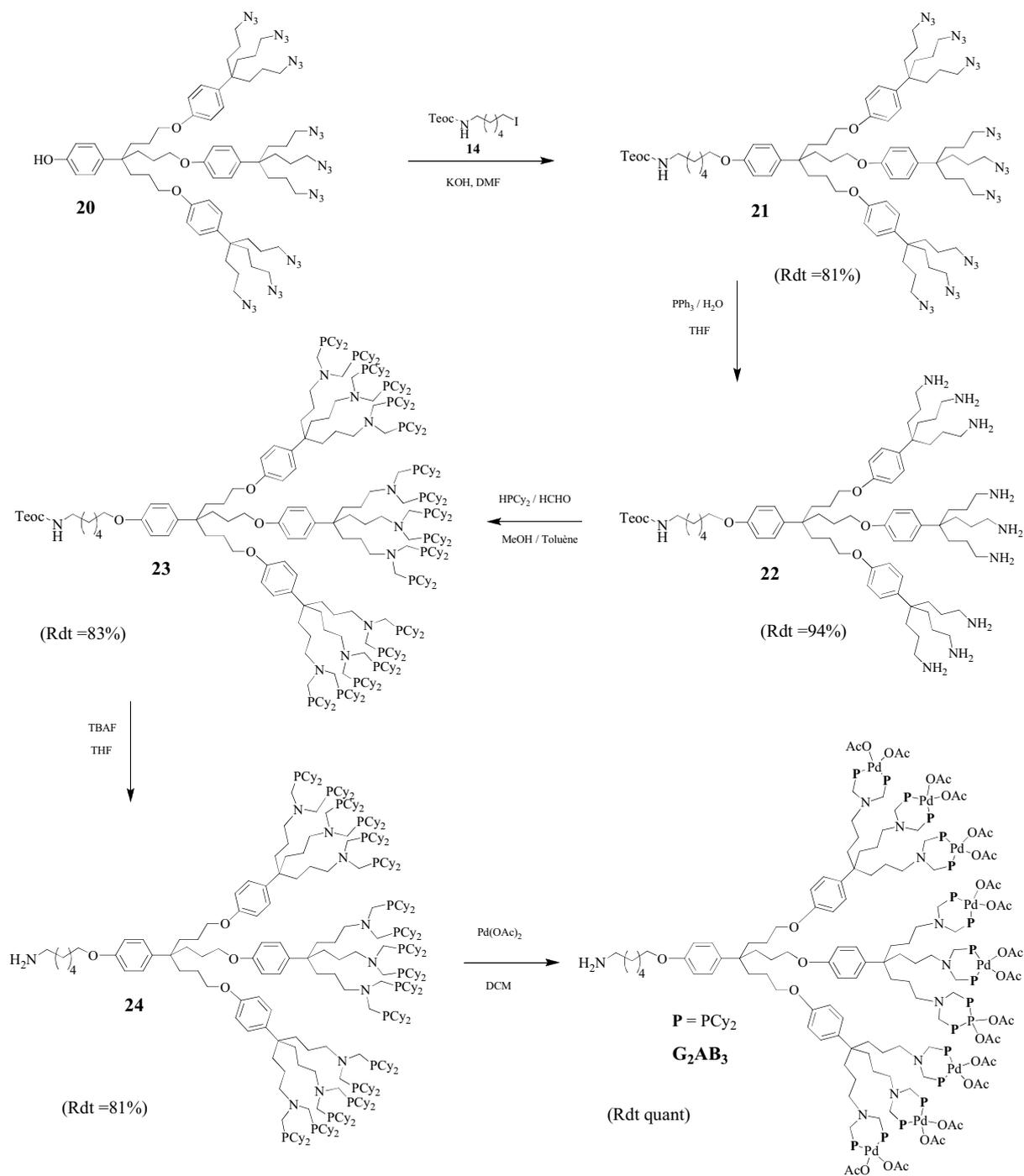


Figure II.26. Schéma de synthèse du dendron  $G_2AB_3$

Les synthèses de ces différents intermédiaires ont été effectuées dans les conditions opératoires déjà décrites lors de la synthèse du dendron de première génération **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1** (cf. §3.1), excepté l'étape de réduction des azotures qui est effectuée par hydrogénation catalytique dans le MeOH pour le dendron de génération 1. Dans le cas du dendron **21**, ce dernier est insoluble dans le MeOH. La réaction réalisée dans d'autres solvants organiques compatibles pour une hydrogénation comme le THF ou AcOEt n'ont conduit qu'à une faible conversion des azotures, même pour des temps de réaction longs. La réduction des azotures a été effectuée avec succès par la réaction de Staudinger. Le dendron **22** ainsi formé étant fortement hydrosoluble est alors isolé du milieu réactionnel par extraction à l'eau.

### **3.3. Synthèse des dendrons G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-3 et G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-4**

Deux stratégies permettant de rallonger les branches des dendrons de génération 1 **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1** ont été étudiées. La première consiste à coupler le dendron triodé **19** avec un espaceur porteur d'une fonction phénol. La deuxième est basée sur une acylation entre le dendron triamine **16** et un espaceur porteur d'une fonction acide carboxylique ou une fonction dérivée.

#### **3.3.1. Synthèse du dendron G<sub>1</sub>-AB<sub>3</sub>-3**

##### ***a. Synthèse à partir de la tyramine***

La première synthèse consiste à introduire par étherification l'espaceur tyramine présentant une fonction phénol et une fonction terminale amine (figure II.27). Pour éviter la compétition avec la réaction de N-alkylation lors du couplage, nous avons envisagé de protéger l'amine par un groupe orthogonal au Teoc. Le groupe protecteur benzyloxy carbamate (Cbz) a été choisi du fait de son mode de clivage par hydrogénation catalytique.<sup>[16]</sup> En effet, ces conditions qui ont été utilisées lors de la synthèse du dendron triamine **16** n'ont montré aucune altération sur le carbamate (Teoc). La réaction d'acylation entre le benzyloxychloroformate et l'amine de la tyramine permet de former l'espaceur **25** qui est

isolé avec un rendement de 78% (figure II.27). Les conditions de déprotection par hydrogénation ont par ailleurs été testées sur le composé **25** et conduisent à un clivage total du groupement Cbz dans des conditions de réaction relativement douces.

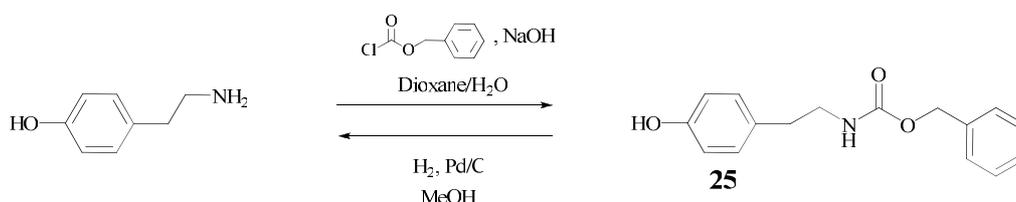


Figure II.27. Schéma de synthèse du composé **25**

Comme représenté dans la figure II.28, on réalise le couplage de l'espaceur **25** avec le dendron **19** par étherification en milieu basique suivie d'une saponification *in situ*, pour donner le composé **26** avec un rendement de 51%.

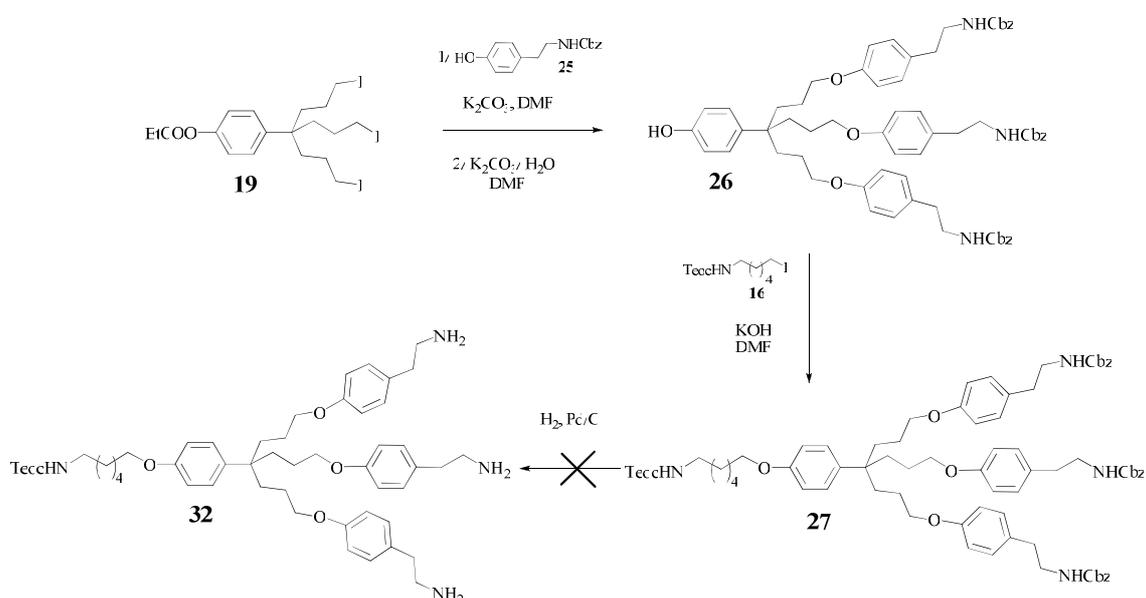


Figure II.28. Première voie de synthèse du composé **32**

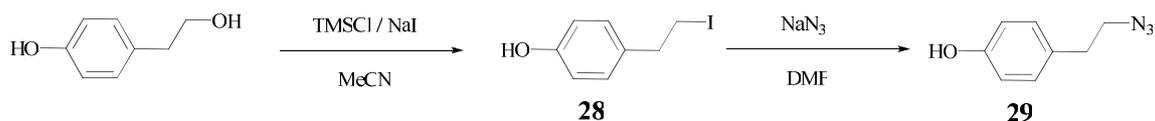
L'espaceur **16** est alors couplé avec le dendron **26**, pour donner le dendron **27** avec un rendement de 88%. L'étape suivante est la déprotection des amines périphériques par hydrogénation. Du fait de l'insolubilité du dendron **27** dans le méthanol la réaction

d'hydrogénation a été effectuée dans le THF, le DMF, ou le l'acétate d'éthyle. Cependant aucune de ces conditions n'a permis de régénérer les amines. Les autres voies de clivage de ce groupe protecteur faisant appel à des acides tels que HBr, ne peuvent être utilisés car elles conduiraient à une déprotection de toutes les fonctions carbamate présentes dans la molécule, y compris le Teoc.

D'autres groupes protecteurs peuvent être envisagés pour la protection de l'amine, néanmoins nous avons préféré modifier notre stratégie de synthèse en passant par un espaceur porteur d'une fonction azoture qui sera convertie en amine une fois greffée sur la structure dendritique comme décrit dans le paragraphe suivant.

### *b. Synthèse à partir du tyrosol*

La synthèse d'un espaceur porteur d'une fonction azoture **29**, est possible à partir du composé commercial tyrosol porteur d'une fonction alcool primaire (figure II.29). La synthèse consiste en la substitution de l'alcool par un iodure, par réaction avec NaI en présence de TMSCl pour former **28**. Puis une substitution de l'iodure par un azoture en présence de NaN<sub>3</sub> conduit au composé **29**.



**Figure II.29.** Schéma de synthèse du composé 29

La synthèse du dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-3** peut alors être réalisée suivant la procédure illustrée dans la figure II.30. L'espaceur **29** est d'abord couplé avec le dendron triodé **19** pour former le composé **30** qui est ensuite couplé avec l'espaceur **14** pour donner le dendron **31**. Les fonctions azoture de ce dendron sont réduites pour générer les fonctions amine du dendron **32**. Une double phosphinométylation de celles-ci permet la formation des ligands diphosphine du dendron **33**. La fonction Teoc de ce dernier est clivée pour donner le dendron **34**. Le dendron

**G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-3** est alors formé par complexation de l'acétate de palladium sur les ligands du dendron **34**.

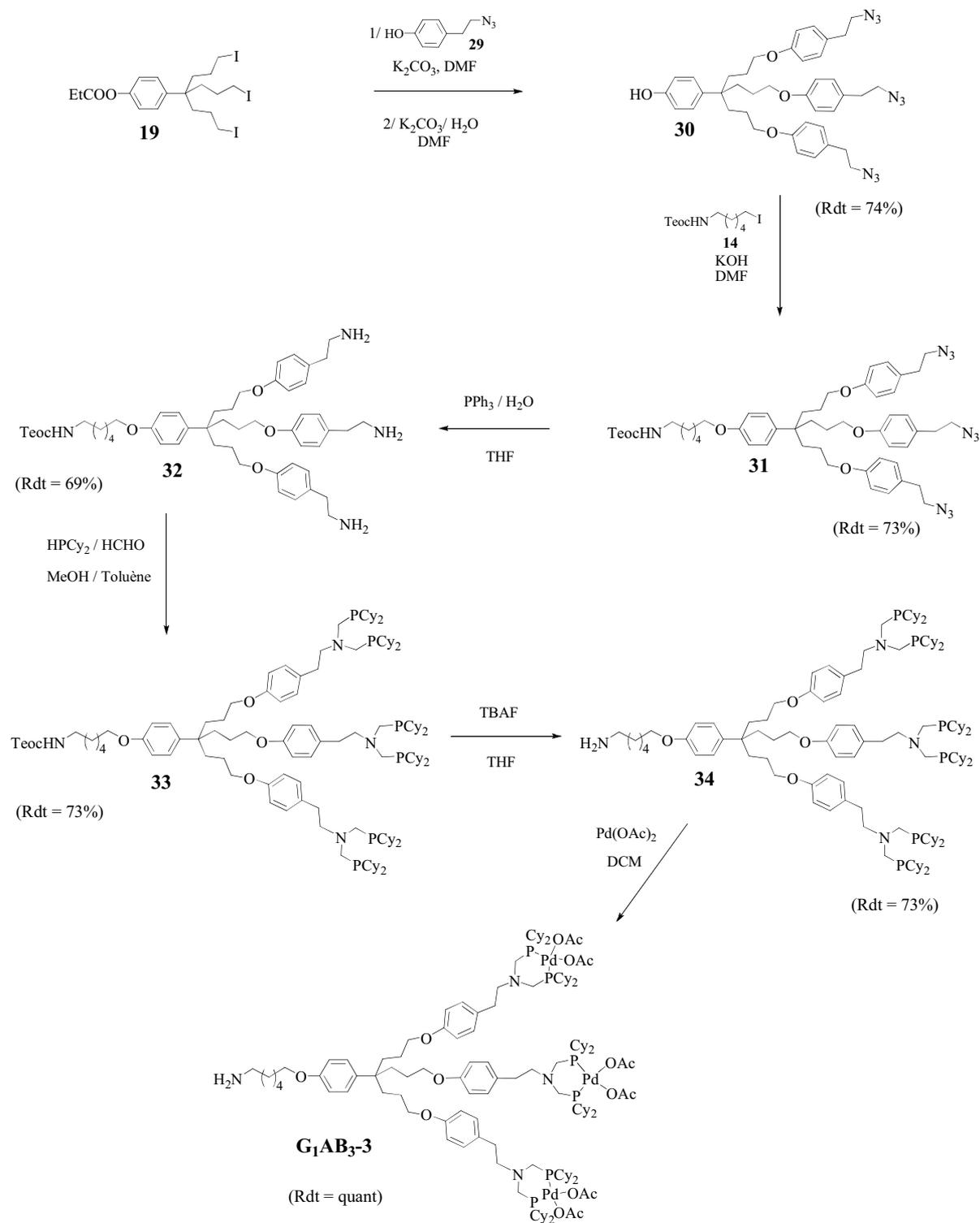
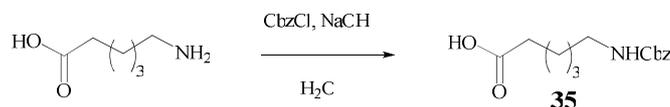


Figure II.30. Schéma de synthèse du dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-3**

### 3.3.2. synthèse du dendron G<sub>1</sub>-AB<sub>3</sub>-4

Parallèlement à la synthèse du dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-3**, la deuxième stratégie étudiée pour rallonger les branches du dendron de première génération (**G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1**) consiste à coupler un espaceur aminé sur le dendron **16** par acylation. Nous avons utilisé un espaceur commercial, l'acide caproïque, dont la structure est constituée d'une chaîne alkyle, une fonction acide carboxylique sur une extrémité et une amine primaire sur l'autre. Pour éviter la polymérisation de l'acide caproïque lors du couplage avec le dendron, une protection de la fonction amine par le carbamate Cbz est réalisée par réaction avec le benzyloxycarbonylchlorure, pour former le composé **35** avec un rendement de 89% (figure II.31).



**Figure II.31.** Schéma de synthèse du composé 35

Une liaison amide peut être obtenue par couplage entre une fonction acide carboxylique et une amine. Cependant, la conversion des acides carboxyliques en agents acylants plus réactifs est généralement recommandée.<sup>[28]</sup> Une méthode souvent employée pour activer les acides carboxyliques utilise des agents de couplage carbodiimides, qui permettent de générer des entités *iso*-urées acyliques réactives vis-à-vis des amines.<sup>[28,29]</sup> La réaction d'amidation entre le dendron **16** et l'espaceur **35** a été testée en présence du dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (figure II.32). Cependant, le couplage de l'espaceur n'a pas été obtenu sur l'ensemble des branches, même pour des temps de réaction importants et un large excès d'agent de couplage. Nous avons également essayé une activation par le biais d'un intermédiaire N-acylé imidazolide, connu pour être réactif avec les amines.<sup>[28,30]</sup> L'intermédiaire imidazolide **35'** est formé *in situ* par réaction entre l'acide caproïque et le carbodiimidazole (figure II.32). Comme dans le cas précédent, la réaction avec le dendron **16** conduit à un couplage incomplet de l'espaceur sur les fonctions amines de la molécule. Pour accroître la réactivité, nous avons ensuite choisi de passer par un intermédiaire chlorure d'acide, par réaction entre l'acide caproïque et le chlorure d'oxalyle. Cette réaction permet de

former quantitativement l'intermédiaire **35''** qui réagit ensuite avec le dendron **16** en présence de  $\text{NEt}_3$  pour donner le composé **36**, avec un rendement de 95%.

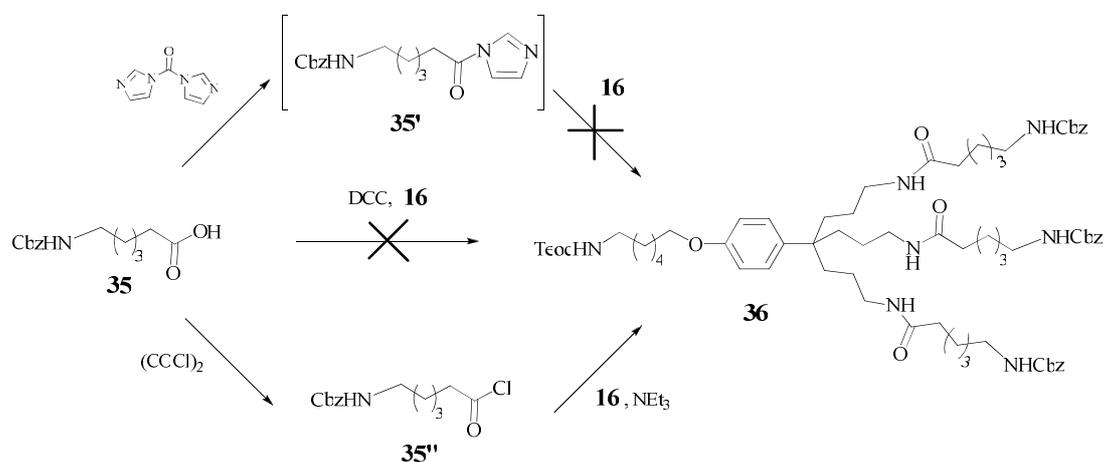


Figure II.32. Schéma de synthèse du dendron **36**

Le clivage du carbamate Cbz est ensuite effectué par hydrogénation catalytique. La réaction réalisée dans du MeOH permet la déprotection des amines pour former le dendron **37** avec un rendement de 96% (figure II.33).

La formation des ligands diphosphine a d'abord été envisagée selon la méthode reportée par Reetz et *al.*<sup>[3]</sup> Cependant, on obtient une fonctionnalisation incomplète de la périphérie du dendron **37** (figure II.33). Une activation thermique et/ou un rallongement du temps de réaction n'ont apporté aucune amélioration sur la fonctionnalisation. La synthèse a par la suite été effectuée suivant la méthode de Fawcett et *al.*<sup>[23]</sup> en passant par le sel de phosphonium, mais là encore, cela n'a pas permis de donner un résultat satisfaisant. Faute d'une méthode adéquate pour la formation du dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-4**, nous n'avons pas poursuivi nos recherches dans cette direction.

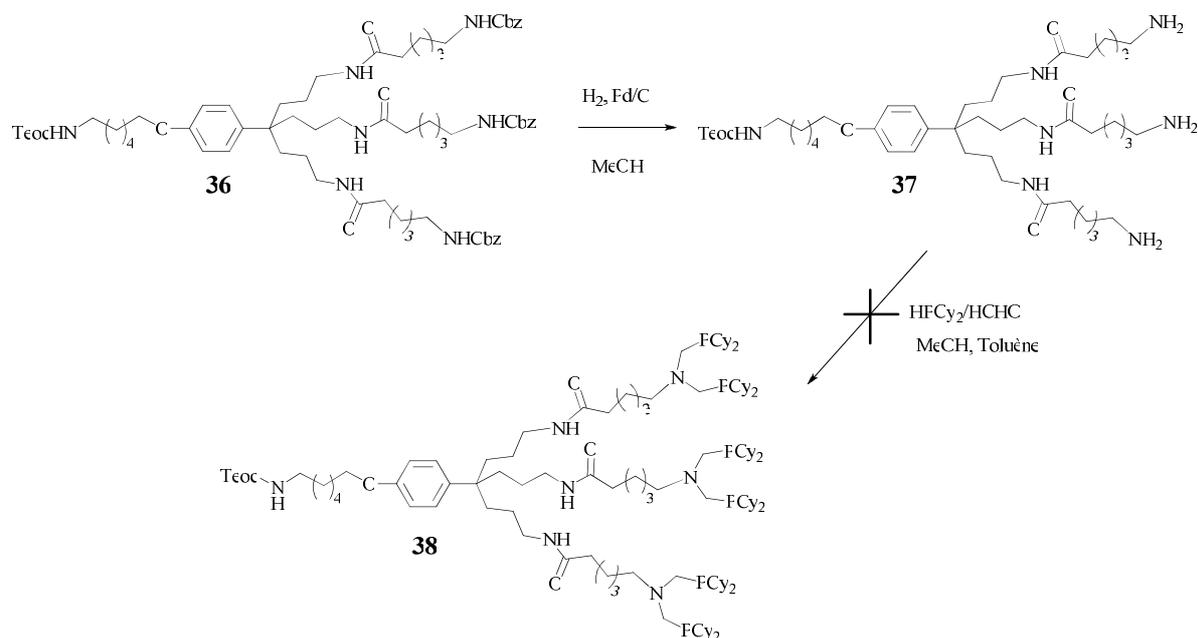


Figure II.33. Schéma de synthèse du dendron 38

### 3.4. Synthèse du dendron fluorescent G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-5

Dans le but d'étudier le greffage des dendrons sur les nanoparticules magnétiques et de le caractériser par des analyses de fluorescence, nous avons envisagé de synthétiser un dendron de première génération fonctionnalisé en périphérie par des groupements fluorescéine. La méthode souvent utilisée pour l'immobilisation de la fluorescéine sur des substrats ou autres supports, consiste à coupler la fluorescéine isothiocyanate (FITC) avec une amine primaire, pour former une thiourée. La réaction entre le dendron triamine **10** et la FITC en présence de NEt<sub>3</sub> comme catalyseur permet de former le dendron **39** qui est isolé avec un rendement de 59% (figure II.34). Le clivage du groupement Boc par le TFA dans du MeOH ou du DMSO permet de régénérer la fonction amine (sous forme de sel d'ammonium) de l'espaceur. Le composé **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-5**, n'a cependant pas été isolé car la déprotection a été effectuée *in situ* lors de l'étape de greffage du dendron sur les nanoparticules magnétiques (voir chapitre III).

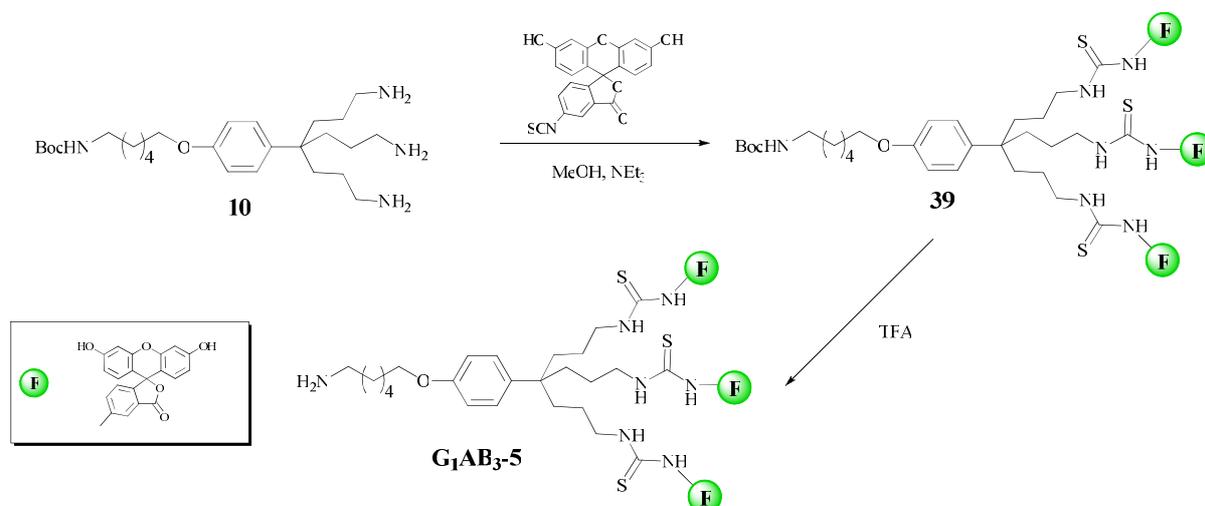


Figure II.34. Schéma de synthèse du dendron  $G_1AB_3-5$

## 4. Caractérisation des dendrons

### 4.1. Caractérisation des phosphines et des complexes de palladium

La détermination structurale par des techniques de caractérisation usuelles comme la RMN en solution, la spectrométrie de masse ou encore l'analyse élémentaire a été effectuée pour l'ensemble des composés étudiés. Cependant nous ne présenterons dans cette partie que des caractérisations de dendrons porteurs des ligands diphosphine et des complexes de palladium(II).

#### 4.1.1. Caractérisation par RMN

Les ligands diphosphine substitués par des groupements Cy sont caractérisés en RMN  $^1H$  par la présence de signaux entre 1,7 et 1,1 ppm attribués aux protons des Cy, ainsi que par ceux des  $CH_2$  liés au phosphore et à l'azote du ligand qui résonnent respectivement à 2,7 et 2,6 ppm (figure II.35). Les spectres de tous les dendrons porteurs de ligands diphosphine (libres) substitués par des Cy (**17a**, **18a**, **23**, **24**, **33**, **34**) présentent les mêmes signaux caractéristiques sans modification significative des déplacements chimiques. Dans chaque cas, l'analyse des

rappports d'intégration entre les signaux caractéristiques du squelette dendritique et ceux du massif entre 2,7 et 2,5 ppm concorde avec une fonctionnalisation totale du dendron par les ligands phosphine.

La complexation des ligands par le diacétate de palladium se caractérise par la présence d'un singulet à 1,9 ppm correspondant aux groupements méthyle des acétates. On peut également noter un déblindage des protons CH des Cy à 2,3 ppm, consécutif à une modification de l'environnement électronique du phosphore par le sel de palladium (figure II.35).

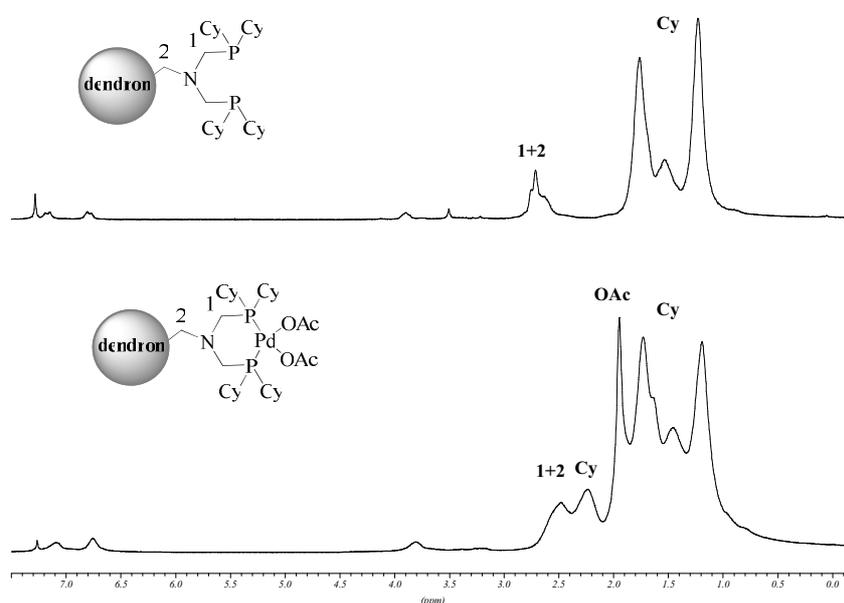


Figure II.35. Spectres RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) des dendrons : (en haut) **18a**, (en bas) **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1**.

Dans le cas des ligands diphosphine substitués par des groupes *t*Bu (**17b**, **18b**), Les protons des *t*Bu résonnent sous la forme d'un triplet à 1,1 ppm. Les signaux à 2,6 et 2,7 ppm, sont respectivement attribués aux CH<sub>2</sub> liés au phosphore et à l'azote du ligand et les intégrations des signaux correspondent aux valeurs attendues pour une fonctionnalisation totale de la périphérie des dendrons (figure II.36).

La complexation par du diacétate de palladium pour générer le dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2** est mise en évidence par l'apparition du singulet à 1.9 ppm attribué aux groupes méthyle des acétates. On peut également noter un léger déblindage des signaux des *t*Bu à 1,4 ppm, induit par la complexation au palladium (figure II.36).

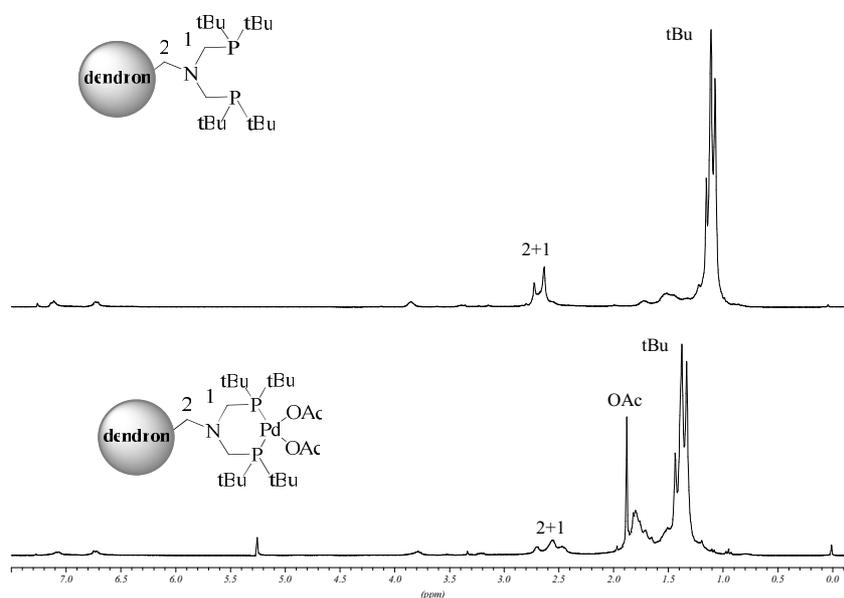


Figure II.36. Spectres RMN  $^1\text{H}$  des dendrons : (en haut) **18b** dans  $\text{CDCl}_3$ , (en bas) **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2** dans  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ .

En RMN  $^{13}\text{C}$ , l'apparition des signaux caractéristiques des ligands diphosphine sont en accord avec les structures attendues (figure II.37).

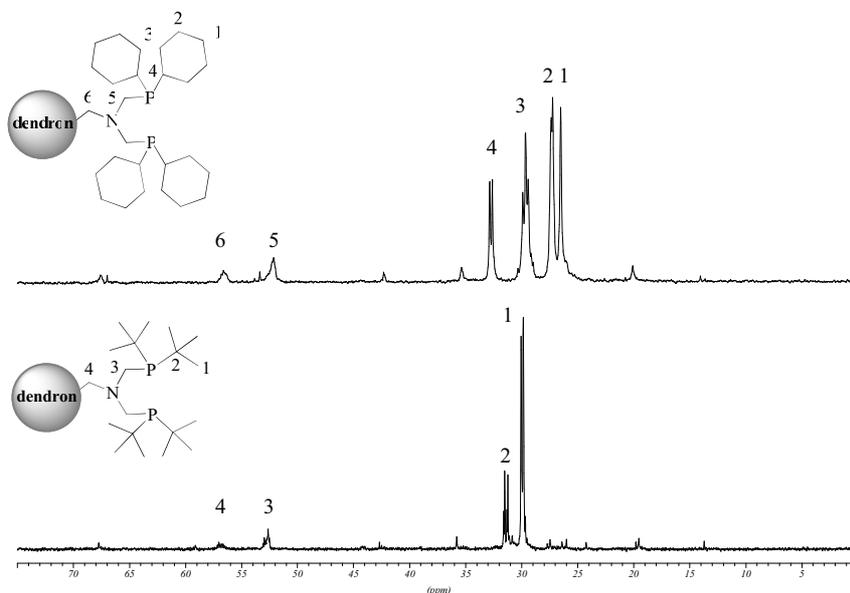
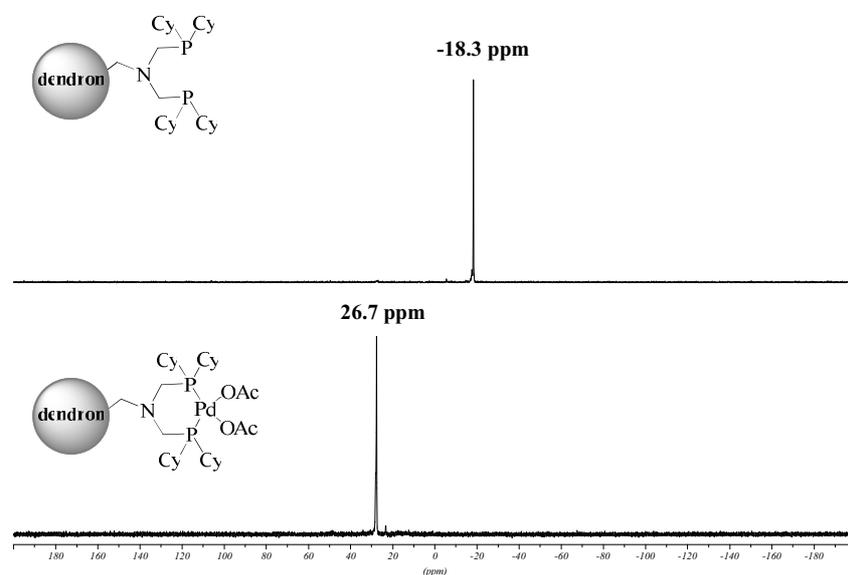


Figure II.37. Spectres RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) des dendrons : (en haut) **18a**, (en bas) **18b**.

La complexation de l'acétate de palladium se traduit par une faible modification des déplacements chimiques des signaux des ligands libres mais aussi par l'apparition des pics à 178 et à 36 ppm attribués respectivement aux carbones quaternaires et aux méthyles des acétates.

La formation des ligands diphosphine et des complexes de palladium correspondants, a été suivie en RMN  $^{31}\text{P}$ . Les spectres de RMN  $^{31}\text{P}$  obtenus présentent tous un singulet unique indiquant que toutes les phosphines d'une même molécule sont équivalentes et qu'il n'y a pas d'impuretés phosphorées dans ces échantillons. Concernant les ligands phosphine substitués par des Cy, on observe un pic à -18,3 ppm, qui ne varie pas significativement en fonction de la nature de la structure dendritique. Cette valeur est comparable à celles décrites dans la littérature pour ce type de ligand (figure II.38).<sup>[6-8,24]</sup> La complexation au palladium se traduit en RMN  $^{31}\text{P}$  par un déblindage du signal à 26,7 ppm. Dans ce cas aussi, nous n'observons pas de variation du déplacement chimique en fonction de la structure des dendrons, et les valeurs sont comparables à celles décrites précédemment au laboratoire pour des complexes analogues (figure II.38).<sup>[7-8]</sup>



**Figure II.38.** Spectres RMN  $^{31}\text{P}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) des dendrons : (en haut) **18a**, (en bas) **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-I**.

Concernant le dendron porteur de ligands diphosphine substitués par des *t*Bu, la fonctionnalisation est suivie en RMN  $^{31}\text{P}$  par l'apparition d'un singulet unique à 12,8 ppm sur le spectre du dendron **18b**. La complexation des phosphines est quant à elle caractérisée par le déplacement de ce signal à 36 ppm, valeur comparable à celles décrites dans les travaux du laboratoire.<sup>[7]</sup>

La RMN  $^{31}\text{P}$  est également une méthode simple et rapide nous permettant de juger de la stabilité des phosphines. Ainsi, l'oxydation à l'air des dendrons porteurs de ligands phosphine (libres) a été mise en évidence par l'apparition de signaux caractéristiques autour de 50 ppm. En revanche, les dendrons porteurs des ligands phosphine complexés au palladium montrent une bonne stabilité vis-à-vis de ces phénomènes d'oxydation, même après plusieurs heures en solution à l'air.

#### **4.1.2. Caractérisation par spectrométrie de masse**

La spectrométrie de masse notamment la technique MALDI-TOF est un outil de choix pour l'étude des structures dendritiques. Cette méthode a été utilisée pour caractériser les dendrons fonctionnalisés par les ligands diphosphine et les complexes correspondants.

L'analyse et la préparation des échantillons étant effectuées sous air, la présence de phosphines sous forme oxydée peut être observée. Ainsi, le spectre de masse du dendron de génération 1, **17a** se caractérise par la présence du pic moléculaire  $[\text{M}+\text{Na}]$  et des pics des différentes formes oxydées (1 à 6 fois) (figure II.39).

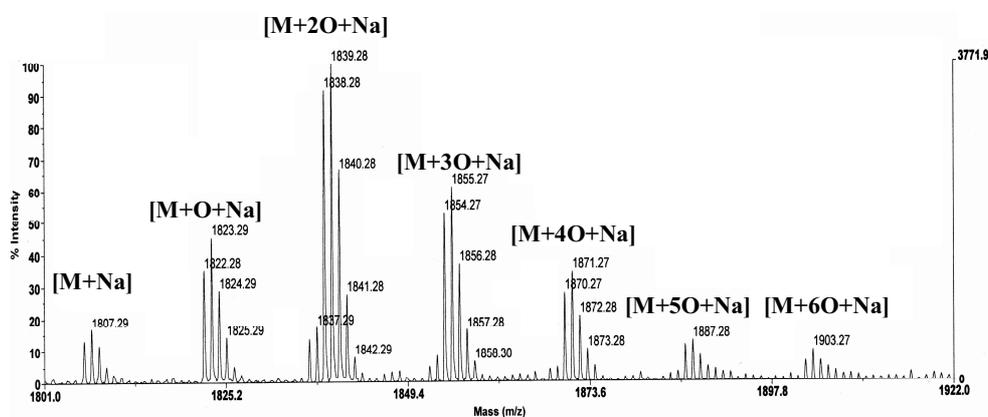


Figure II.39. Spectres de masse MALDI-TOF du dendron **17a**.

L'analyse de ces composés par spectrométrie de masse est délicate car les résultats sont dépendants des conditions opératoires (préparation des échantillons, type de matrice et conditions d'ionisation). Si l'ensemble des dendrons porteurs de phosphines libres ou complexées ont été étudiés en MALDI, seuls cinq dendrons ont pu être analysés correctement et ce malgré un grand nombre de conditions opératoires testées (tableau II.2).

Dendron	Nature du pic moléculaire	Masse théorique (uma)	Masse observée (uma)
<b>17a</b>	[M+2O+Na]	1839.30	1839.28
<b>18a</b>	[M+6O+Na]	1758.22	1758.15
<b>G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1</b>	[M+5O+H]	2392.03	2392.97
<b>18b</b>	[M+Na]	1350.06	1349.45
<b>33</b>	[M+H]	2144.50	2143.86

**Tableau II.2.** *Masses calculées et mesurées en MALDI pour les dendrons fonctionnalisés par des phosphines.*

Pour le dendron **18a** obtenu après clivage du Teoc à partir du dendron **17a**, seule la forme complètement oxydée [M+6O+Na] a été observée. Après la complexation du palladium, nous avons montré que le composé **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1** est stable à l'air. Cependant, le spectre de masse présente deux pics correspondant aux espèces avec 4 et 5 atomes de phosphore oxydés qui sont probablement dues aux conditions opératoires. On peut noter que l'obtention de spectre masse de ces complexes est particulièrement difficile du fait de la fragmentation relativement importante lors de l'analyse.

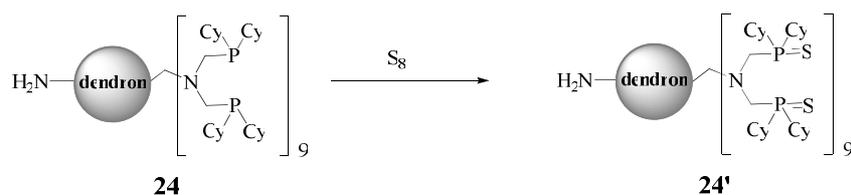
Dans le cas du dendron porteur de phosphines substituées par des *t*Bu **18b**, le spectre de masse ne montre que l'espèce moléculaire non-oxydée [M+Na].

Le dendron **33** modifié en périphérie par des espaces, présente sur son spectre de masse plusieurs pics distincts correspondant aux différentes espèces oxydées. L'analyse de son analogue **34** n'a donné aucun résultat positif malgré la forte similitude entre les deux dendrons et des conditions d'analyse identiques montrant qu'une légère modification (déprotection de l'amine) de la structure peut complètement modifier son aptitude à s'ioniser.

Contrairement à ce qu'on aurait pu attendre, la molécule **34** porteuse d'une amine primaire s'ionise moins bien que la molécule **33** porteuse de l'amine protégée.

Les dendrons de génération 2 notamment avec les phosphines libres (**23** et **24**) ont été testés en utilisant une grande variété de matrices, et en formant des adduits d'Ag, de Cu, de Ni ou encore de Pd. Cependant aucun de ces essais n'a donné de résultats concluants. En effet, malgré un balayage assez large (entre 1000 et 7000 uma) en spectrométrie de masse aucun signal n'a été observé, mettant en évidence un problème d'ionisation et de désorption de ces dérivés phosphine.

Pour caractériser le dendron de génération 2 par spectrométrie de masse, nous avons envisagé des modifications de la structure du dendron **24** pour favoriser son ionisation. Expérimentalement, l'étude réalisée au laboratoire sur d'autres dendrons porteurs de ligands similaires, a montré qu'une sulfuration des phosphines permet dans certains cas d'obtenir les pics moléculaires, alors que les équivalents comportant des phosphines libres ou oxydées à l'air ne donnent aucuns résultats. Ainsi, la réaction des phosphines du dendron **24** avec le soufre élémentaire conduit au dendron **24'** (figure II.40) qui est isolé avec un rendement de 80%, et dont le spectre RMN  $^{31}\text{P}$  ne montre qu'un seul singulet à 53 ppm.



**Figure II.40.** Sulfuration du dendron **24**

Le dendron **24'** a été étudié en spectrométrie de masse MALDI dans différentes matrices mais comme dans le cas précédent aucun signal n'a été détecté quelle que soit la zone de balayage.

La seconde stratégie que nous avons étudiée consiste à coupler au dendron une molécule qui s'ionise facilement et facile à caractériser en masse. Pour cette étude nous nous sommes axés sur le peptide bradykinine qui consiste en une séquence de neuf acides aminés. Ce choix a été motivé par le fait que ce peptide est parfaitement analysé en spectrométrie de masse,

notamment grâce à ses deux groupements arginine et que ses fragments sont parfaitement caractérisés. La bradykinine est d'ailleurs souvent utilisée pour la calibration des appareillages de masse. Pour pallier les problèmes de dispersion statistique des différentes espèces oxydées (0 à 18 O) lors de la préparation de l'échantillon et de l'analyse, le couplage avec la bradykinine a été effectué à l'air pour oxyder l'ensemble des phosphines. Pour cette étude deux couplages ont été effectués (figure II.40). Premièrement un couplage direct entre l'amine du dendron et la fonction acide carboxylique de l'arginine terminale en présence de carbodiimide (DCC) et de N-hydroxysuccinimide (NHS). Cette méthode conduit ainsi à la formation du produit de couplage **NP** entre le dendron oxydé **N** et le peptide **P**, mais aussi aux produits de polymérisation du peptide (**P**)<sub>n</sub> en raison de la présence de l'amine primaire libre sur l'autre arginine de la bradykinine. La deuxième voie consiste à un couplage entre le dendron et la bradykinine par l'intermédiaire d'un espaceur diacide activé par des esters succinimiques **L**. La réaction réalisée dans les conditions stœchiométriques conduit, là aussi, à un mélange correspondant au produit d'hétérocouplage **NLP**, aux produits d'homocouplage **NLN** et **PLP** mais aussi aux produits de monocouplage **NL** et **PL** qui ne sont pas séparés.

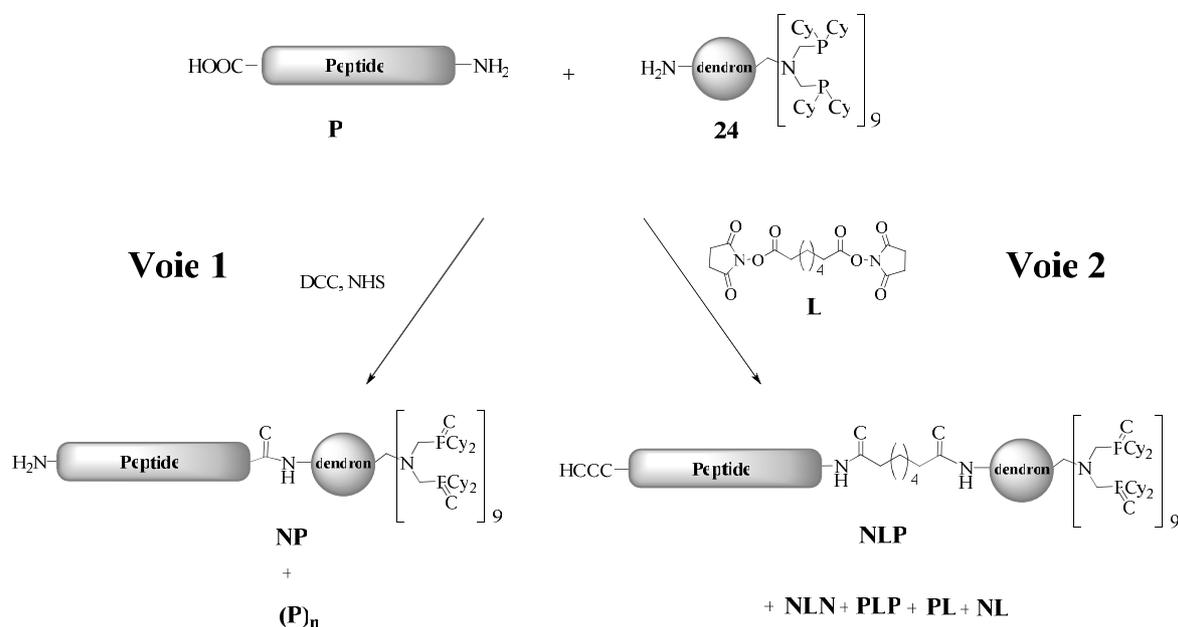


Figure II.41. Voie de couplage du dendron avec la bradykinine.

L'analyse en spectrométrie de masse du composé brut obtenu par la voie 1 n'a pas permis de montrer la formation du produit de couplage **NP** entre la bradykinine et le dendron. Elle n'a cependant pas montré la présence de la bradykinine seule, ce qui laisse penser à une réaction entre les deux réactifs ou à une polymérisation de ce dernier. L'analyse du composé préparé par la deuxième voie ne montre pas non plus la présence du produit de couplage **NLP**, mais uniquement les produits **PL** et **PLP**, ce qui nous conforte dans l'idée qu'il y a bien un couplage avec le dendron mais que l'activation souhaitée par le couplage avec la bradykinine ne suffit pas à le caractériser par cette technique d'analyse.

#### **4.2. Caractérisation du dendron fluorescent**

La fonctionnalisation du dendron **10** par des sondes fluorescentes FITC à la périphérie peut facilement être contrôlée par RMN notamment par la disparition en RMN  $^1\text{H}$  du triplet des  $\text{CH}_2$  porteurs des amines primaires et l'apparition du triplet à 3,6 ppm correspondant à la formation de la liaison thiourée du dendron **39**.

Le dendron **39** a été étudié en spectrométrie de masse MALDI (figure II.42). Le spectre de masse présente un amas isotopique majoritaire entre 1591.87 et 1595.86 uma avec le pic moléculaire à 1592.86 uma alors que la masse attendue  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  est de 1670.50 uma. Cette différence peut s'expliquer d'une part, par l'utilisation de TFA lors de la préparation de l'échantillon, qui entraînerait le clivage du Boc. D'autre part, des réarrangements faisant intervenir des échanges entre un ion  $\text{Na}^+$  de la matrice et des protons des fonctions phénol. Si l'on considère l'entité monochargée  $[\text{M}' + \text{Na}]^+$  où  $\text{M}'$  est le dendron après perte du groupe Boc et l'échange d'un proton avec un sodium, on trouve une masse de 1592,43 uma, qui correspondrait à la masse trouvée. D'autres réarrangements sont également envisageables, comme l'entité  $[\text{M}'' + \text{H}]^+$ , où  $\text{M}''$  correspondrait au dendron après clivage du Boc et échange de 2 protons par des sodium, sur la même FITC ou sur deux FITC de la molécule.

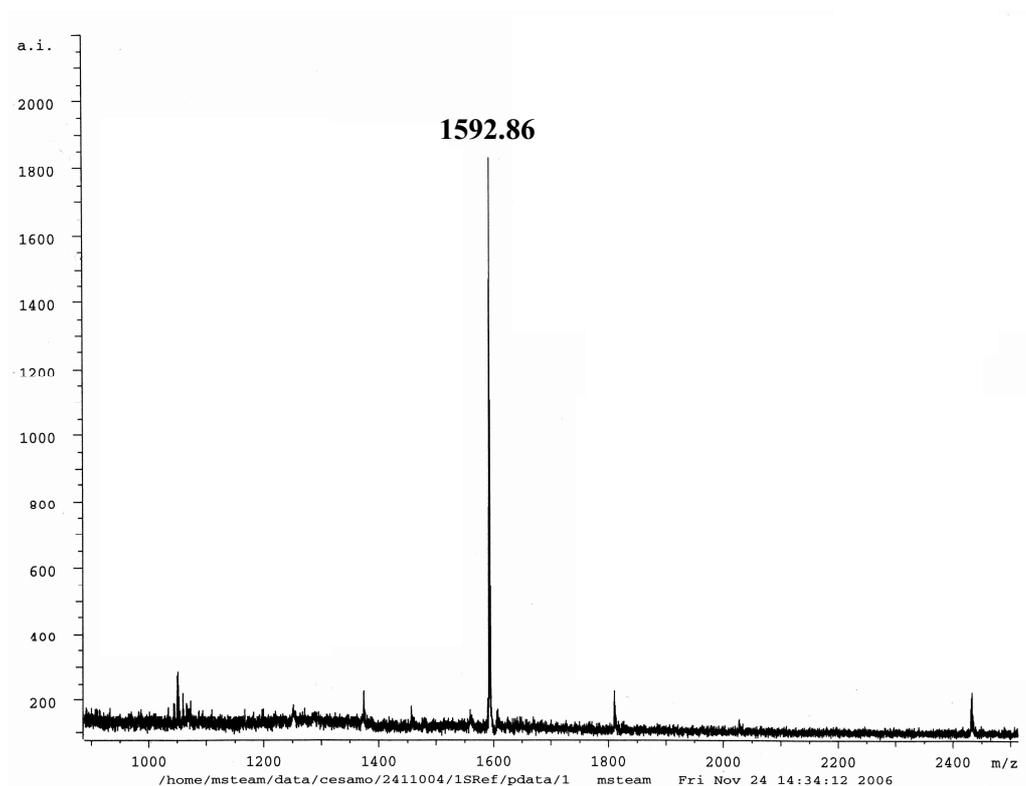


Figure I.42 : Spectres de masse MALDI-TOF du dendron 40.

## 5. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons présenté la synthèse de métallodendrons de génération 1 et 2 fonctionnalisés par des ligands diphosphinopalladium ainsi qu'un dendron porteur de sondes fluorescentes (fluoresceine).

Nous avons mis au point une voie de synthèse qui consiste à modifier le dendron triallyle **2** développé au laboratoire, à la périphérie par des ligands diphosphine et au point focal par un espaceur. Deux dendrons **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1** et **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2** porteurs respectivement de ligands diphosphine substitués par des Cy et *t*Bu ont pu être préparés, isolés, et caractérisés. Dans le but d'étudier les effets dendritiques sur la fonctionnalisation des MNPs et sur l'activité catalytique, nous avons préparé l'analogue de **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1**, de génération 2 **G<sub>2</sub>AB<sub>3</sub>** avec un bon rendement. Nous avons également modifié la structure du dendron de génération 1 **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1** en allongeant les branches par des espaceurs, afin d'étudier l'influence de cette modification

sur les performances catalytiques. C'est ainsi qu'un métallodendron modifié par un espaceur le tyrosol (**G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-3**) a été préparé avec succès.

Nous avons également préparé un dendron de génération 1 de squelette analogue au dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1** ou **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2** présentant des fluorescéines en périphérie (**G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-5**) pour étudier et caractériser le greffage sur les nanoparticules.

## **Bibliographie du chapitre II**

- [1] Revues sur les ligands bidentes : (a) C. A. Bessel, P. Aggarwal, *Chem. Rev.*, **2001**, 101, 1031. (b) L-C. Liang, *Coord. Chem. Rev.*, **2006**, 250, 1152. (c) H-U. Blazer, B. Pugin, F. Spindler, M. Thommen, *Acc. Chem. Res.*, **2007**, 40, 1240.
- [2] H. Coates, P. A. T. Hoye, *Br. Pat.*, 842 593, **1960**.
- [3] M. T. Reetz, G. Lohmer, R. Schwickardi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1997**, 36, 1526.
- [4] (a) T. Mizugaki, M. Ooe, K. Ebitani, K. Kaneda, *J. Mol. Catal. A.*, **1999**, 145, 329. (b) T. Terasawa, K. Kaneda, T. Imanaka, S. Teranishi, *J. Catal.*, **1978**, 51, 40.
- [5] (a) H. Alper, P. Arya, S. C. Bourque, G. R. Jefferson, L. E. Manzer, *Can. J. Chem.*, **2000**, 78, 920-924. (b) P. P. Zweni, H. Alper, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 725-731. (c) S. C. Bourque, F. Maltais, W-J Xiao, O. Tardif, H. Alper, P. Arya, L. E. Manzer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 3035. (d) S. C. Bourque, H. Alper, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, 122, 956. (e) J. P. K. Reynhard, H. Alper, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 8353.
- [6] (a) Thèse de Sylvain GATARD, **2002**, Université de Bordeaux 1. n° d'ordre : 2575. (b) S. Gatard, S. Nlate, E. Cloutet, G. Bravic, J. C. Blais, D. Astruc, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 452. (c) S. Gatard, S. Kahlal, D. Méry, S. Nlate, E. Cloutet, J. Y. Saillard, D. Astruc. *Organometallics*, **2004**, 23, 1313.
- [7] (a) D. Méry, K. Heuzé, D. Astruc, *Chem. Commun.*, **2003**, 1934. (b) K. Heuzé, D. Méry, D. Gauss, D. Struc, *Chem. Commun.*, **2003**, 2274. (c) K. Heuzé, D. Méry, D. Gauss, J. C. Blais, D. Astruc, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 3936. (d) Thèse Denise MERY, **2005**, Université de Bordeaux 1. n° d'ordre : 3086.
- [8] (a) J. Lemo, K. Heuzé, D. Astruc, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2253. (b) Thèse Julietta LEMO, **2008**, Université de Rennes 1. n° d'ordre : 3564.
- [9] V. Sartor, L. Djakovitch, J. L. Fillaut, F. Moulines, F. Neveu, V. Marvaud, J. Guittard, J. C. Blais, D. Astruc, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 2929.

- [10] S. Nlate, L. Plault, F-X Felpin, D. Astruc, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, 350, 1419.
- [11] (a) S. Nlate, J. Ruiz, J-C. Blais, D. Astruc, *Chem. Commun.*, **2000**, 417. (b) V. Sartor, S. Nlate, J. L. Fillaut, L. Djakovitch, F. Moulines, V. Marvaud, F. Neveu, J. C. Blais, J-F. Létard, D. Astruc, *New. J. Chem.*, **2000**, 24, 351. (c) S. Nlate, Y. Nieto, J-C. Blais, J. Ruiz, D. Astruc, *Chem. Eur. J.*, **2002**, 8, 171.
- [12] (a) D. Méry, L. Plault, S. Nlate, D. Astruc, K. Kirakci, C. Perrin, *Z. Anorg. Allg. Chem.*, **2005**, 631, 2746. (a) S. Nlate, L. Plault, D. Astruc, *Chem. Eur. J.*, **2006**, 12, 903. (c) D. Méry, L. Plault, C. Ornelas, J. Ruiz, S. Nlate, D. Astruc, J-C. Blais, J. Rodrigues, S. Cordier, K. Kirakci, C. Perrin, *Inorg. Chem.*, **2006**, 45, 1156.
- [13] E. Boisselier, A. C. K. Shun, J. Ruiz, E. Cloutet, C. Belin, D. Astruc, *New. J. Chem.*, **2009**, 33, 246.
- [14] (a) M-C. Daniel, J. Ruiz, S. Nlate, J. Palumbo, J-C. Blais, D. Astruc, *Chem Commun.*, **2001**, 2000. (b) M-C. Daniel, J. Ruiz, S. Nlate, J-C. Blais, D. Astruc, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 2617.
- [15] (c) K. Heuzé, D. Rosario-Amorin, S. Nlate, M. Gaboyard, A. Bouter, R. Clérac, *New. J. Chem.*, **2008**, 32, 383.
- [16] (a) T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective groups in organic synthesis*. John Wiley and Sons: New York, 1999. (b) A. Isidro-Llobet, M. Alvarez, F. Albericio, *Chem. Rev.*, **2009**, 109,2455.
- [17] (a) M. W. Rathke, N. Inoue. K. R. Varma, H. C. Brown, *J. Am. Chem. Soc.*, **1966**, 88, 2870. (b) G. W. Kabalka, K. A. R. Sartry, G. W. McCollum, H. Yoshioka, *J. Org. Chem.*, **1981**, 46, 4296.
- [18] (a) O. W. M. Mitsunobu, T. Sano, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 679. (b) S. E. Sen, S. L. Roach, *Synthesis*, **1995**, 756 (c) V. H. Z. E. Loibner, *Helv. Chim. Acta.*, **1976**, 59, 2100.

- [19] (a) H. Staudinger, J. Meyer, *Hel. Chim. Acta.*, **1919**, 2, 635. (b) Y. G. Gololobov, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 1353.
- [20] E. F. V. Scriven, K. Turnbull, *Chem. Rev.*, **1988**, 88, 297.
- [21] S. Isomura, P. Wirsching, K. D. Janda, *J. Org. Chem.*, **2001**, 66, 4115.
- [22] (a) S. O. Grim, L. J. Matienzo, *Tetrahedron. Lett.*, **1973**, 14, 2951. (b) L. J. Matienzo, S. O. Grim, *Inorg. Synth.*, **1976**, 16, 198.
- [23] J. Fawcett, P. A. T. Hoye, R. D. W. Kemmitt, D. J. Law, D. R. Russell, *J. Chem. Soc. Dalton. Trans.*, **1993**, 2563.
- [24] M. Grayson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 83, 79.
- [25] (a) L. A. Carpino, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 4427. (b) G. W. Anderson, N. F. Alberston, *J. Am. Chem. Soc.*, **1957**, 79, 6180. (c) R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2149. (d) R. B. Merrifield, *Adv. Enzymol.*, **1969**, 32, 221.
- [26] T. Imamoto, T. Hikosaka, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 6753. (b) M. Ohff, M. QuirmBach, A. Börner, *Synthesis*, **1998**, 1391. (c) B. Carboni, L. Monnier, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 55, 1197.
- [27] (a) J. W. Lampe, R. G. Hanna, T. A. Piscitelli, Y. L. Chou, P. W. Erhardt, W. C. Lumma Jr, S. S. Greenberg, W. R. Ingebretsen, D. C. Marshall, J. Wiggins, *J. Med. Chem.*, **1990**, 33, 1688. (b) D. L. Boger, J. K. Lee, *J. Org. Chem.*, **2000**, 65, 5996. (c) T.F. Andersen, S. B. Vogensen, L. S. Jensen. ; K. M. Knapp, K. Strømgaard, *Bioorg. Med. Chem.*, **2005**, 13, 5104. (d) L.A. carpino, J-H. Tsao, H. Ringsdorf, E. Fell, G. Hettrich, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 358.
- [28] C. A. G. N. Montalbetti, V. Falque, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 10827.
- [29] (a) F. Kurzer, K. Douraghi-Zadeh, *Chem. Rev.*, **1967**, 67, 107. (b) M. Mikolajczyk, P. Kielbasinski, *Tetrahedron*, **1981**, 37, 233.

[30] (a) R. Paul, W. Anderson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82, 4596. (b) H. A. Staab, W. Rohr, *Newer. Methods Prep. Org. Chem.* **1968**, 5, 61.



## CHAPITRE III:

# Fonctionnalisation de Nanoparticules Magnétiques par des Structures Dendritiques



## **1. Introduction**

Les progrès réalisés ces dernières années dans le développement des nanoparticules magnétiques (MNPs) ont ouvert la porte à de nombreuses investigations et applications dans les domaines des biotechnologies, des nanomatériaux ou plus récemment de la catalyse. L'amélioration des stratégies de synthèse des MNPs ainsi que le développement de nouvelles méthodes ont permis un meilleur contrôle de leur taille et de leurs propriétés magnétiques. Le succès des MNPs et leur intérêt croissant peut également s'expliquer par les progrès effectués dans la mise au point de surfaces chimiques adaptées, permettant la protection de ces matériaux, la stabilisation de leur dispersion dans des milieux aqueux ou organiques, et offrant une surface stable pour la fonctionnalisation.<sup>[1]</sup>

Ce chapitre est consacré à la fonctionnalisation de MNPs cœur-écorce par des structures dendritiques. La mise au point des conditions de greffage est très importante pour accéder à des systèmes catalytiques supportés performants et recyclables. Notre approche a été d'optimiser le nombre de sites catalytiques à la surface des MNPs, afin d'augmenter la réactivité en limitant la quantité de particules dans le milieu réactionnel. En effet, une concentration trop importante de particules en suspension peut altérer les performances catalytiques, par l'augmentation de l'hétérogénéité du système et par l'amplification des phénomènes d'agrégation. Pour mettre en place la méthodologie de greffage, nous devons également tenir compte des propriétés des MNPs, notamment leur état de surface, leur stabilité colloïdale et leurs propriétés magnétiques. Ainsi, les meilleures conditions opératoires devront permettre un greffage efficace en terme de fonctionnalisation, tout en conservant les propriétés du support magnétique.

Dans la première partie de ce chapitre, nous allons présenter les différentes stratégies pour la modification de surface des MNPs reportées dans la littérature et détaillerons le système que nous avons utilisé dans ces travaux de thèse. La seconde partie sera consacrée au greffage de dendrons et monomères fluorescents sur les MNPs. Cette étude préliminaire a pour objectif d'évaluer l'impact des conditions expérimentales de greffage sur les propriétés des MNPs et d'étudier les différences entre les MNPs fonctionnalisées par des molécules monomériques et celles fonctionnalisées par des molécules dendritiques.

La troisième partie sera consacrée au greffage des métallodendrons sur les MNPs. Dans cette partie nous présenterons les différentes approches étudiées pour optimiser les conditions de greffage, permettant les meilleures performances catalytiques.

## **2. Fonctionnalisation des nanoparticules magnétiques**

### **2.1. Aperçu bibliographique des méthodes de fonctionnalisation**

Les MNPs sont rarement utilisées nues en solution. En effet, comme toute espèce colloïdale de petite taille, elles sont instables thermodynamiquement et soumises aux forces d'attraction de Van der Waals et d'interactions hydrophobes, de sorte qu'elles s'agglomèrent afin de réduire le rapport surface/volume et de limiter la surface d'interphase avec la solution. Dans le cas des nanoparticules superparamagnétiques d'oxyde de fer, une forte agrégation peut induire des interactions magnétiques dipole-dipole (coopératives) et conduire à la perte du comportement superparamagnétique, au profit d'un comportement ferrimagnétique.<sup>[2]</sup> La présence de ces agrégats, pouvant potentiellement présenter une aimantation rémanente, favorise d'autant plus l'agrégation par des forces d'attraction magnétiques entre les agrégats et les nanoparticules isolées. De plus, les propriétés magnétiques sont très sensibles aux altérations chimiques de la surface, puisque le matériau qui la constitue représente une partie importante de la masse de la particule. D'une manière générale l'aimantation à saturation ( $M_s$ ) des MNPs est inférieure à celle du matériau massif. Ceci peut s'expliquer par les désordres structuraux dans la couche superficielle qui induisent des zones magnétiquement désordonnées ou mortes.<sup>[3]</sup> Ces altérations de structure et des propriétés magnétiques peuvent être accentuées en solution par des phénomènes d'oxydation, comme dans le cas de la magnétite qui peut s'oxyder en maghémite, ou également par des phénomènes de corrosion. Ainsi, une modification de la surface est souvent requise pour stabiliser la dispersion, éviter l'agglomération des MNPs et pour les protéger vis-à-vis des agressions extérieures. Outre ces aspects de stabilisation et de protection, la modification de surface a souvent pour but d'apporter une fonctionnalité aux MNPs en vue des applications notamment biomédicales, mais aussi en catalyse.

D'une manière générale, une stabilisation de la dispersion est obtenue en compensant les forces d'attraction par des forces de répulsion électrostatiques ou stériques.<sup>[4]</sup> Deux stratégies sont utilisées pour la stabilisation et la fonctionnalisation des MNPs : l'immobilisation de molécules organiques pour générer une monocouche dense à la surface et l'enrobage des MNPs par un matériau organique ou inorganique.

### **2.1.1. Modification de surface par des molécules organiques**

La modification de la surface des MNPs ferrites comme la magnétite ou la maghémite (respectivement  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  et  $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$ ) par des molécules organiques est généralement assurée par des groupements fonctionnels tels que les carboxylates, les phosphonates ou les silanes.<sup>[1]</sup> Dans le cas des carboxylates, l'immobilisation est obtenue par coordination bidente des deux atomes d'oxygène du carboxylate sur un site fer (chélatant) ou deux sites fer adjacents (pontant) de la surface de l'oxyde magnétique. Selon la nature du groupement stabilisant organique, la dispersion des nanoparticules sera stable dans des milieux aqueux ou organiques. Ainsi, l'adsorption d'acide citrique à la surface des MNPs permet de stabiliser la dispersion colloïdale dans des milieux aqueux grâce à la présence d'une ou deux fonctions carboxylate libres sur la molécule.<sup>[5]</sup> Un résultat similaire peut être obtenu avec d'autres molécules comme l'acide gluconique présentant des fonctions hydroxyle.<sup>[6]</sup> A l'inverse, des dispersions stables dans les milieux organiques seront plutôt favorisées par l'utilisation d'acides gras tel que l'acide oléique.<sup>[7]</sup> Les carboxylates sont souvent utilisés pendant ou après la synthèse des particules pour stabiliser la dispersion, en revanche ils sont peu utilisés pour apporter une fonctionnalité. On peut néanmoins citer les travaux de Lee et *al.*<sup>[8]</sup> que nous avons présenté au chapitre I (§ 3.3.2) qui utilisent cette stratégie pour immobiliser des catalyseurs de rhodium sur des MNPs Co-ferrite et qui représente la toute première application des MNPs en catalyse. Les phosphonates sont également utilisés pour la modification des MNPs. La complexation de deux des trois atomes d'oxygène du phosphonate avec les sites fer permet une forte cohésion de la molécule à la surface.<sup>[9]</sup> La modification par des molécules à base de phosphonate peut être utilisée pour la stabilisation des particules en solution et pour la protection des oxydes par l'utilisation de l'acide dodécylphosphonique par exemple.<sup>[7c]</sup> La bonne cohésion et biocompatibilité des

phosphonates en font également de bons candidats en tant qu'agent de greffage, pour introduire une fonctionnalité sur les MNPs. Ces systèmes ont amplement été étudiés pour des applications biomédicales ou en catalyse.<sup>[10-11]</sup>

Les silanes sont également souvent utilisés comme agent de greffage sur les oxydes de fer, pour l'immobilisation de biomolécules ou de catalyseurs.<sup>[12-13]</sup> En effet, tout comme la silice, la surface de ces oxydes présente des fonctions hydroxyle qui permettent la formation de liaisons covalentes par condensation avec des silanes tel que le 3-aminopropyl-triméthoxysilane (APTS). Cette méthode de fonctionnalisation étant basée sur le même principe que dans le cas de la silice vu au chapitre I (§ 3.1.1), elle ne sera pas discutée dans ce chapitre. D'autres types de greffage ont également été étudiés comme la condensation entre les fonctions hydroxyle de surface et les alcoolates, les phénolates en utilisant notamment, des dérivés de la dopamine.<sup>[14]</sup>

## **2.1.2 Modification de surface par enrobage**

### ***a. Enrobage par un matériau inorganique***

L'enrobage par des matériaux inorganiques pour former des MNPs de type cœur-écorce est une stratégie couramment utilisée. Le matériau le plus commun est la silice<sup>[15]</sup> mais d'autres matériaux comme l'or,<sup>[16]</sup> le platine,<sup>[17]</sup> le gadolinium<sup>[18]</sup> ou des oxydes d'yttrium<sup>[19]</sup> sont également étudiés.

L'enrobage des MNPs par de la silice est généralement réalisé *in situ* par des procédés sol-gel, par hydrolyse de précurseurs comme le tétraéthylorthosilicate (TEOS), par des méthodes de microémulsion (w/o) ou encore par dépôt de silice avec des solutions d'acide silicique.<sup>[20,21,22]</sup> Cet enrobage permet d'assurer la protection des oxydes de fer vis-à-vis du milieu environnant et offre une surface idéale pour le greffage de molécules par condensation entre des silanes ou alcoolates et les fonctions silanol de surface (*cf.* chap.I, §3.1.1).<sup>[15]</sup> La surface de ces particules cœur-écorce est hydrophile, mais des dispersions stables dans des milieux organiques peuvent être obtenues grâce au greffage de substrats lipophiles. Cette méthode est en revanche plus délicate pour l'enrobage de MNPs très sensibles à l'oxydation comme les MNPs de métaux purs de fer ou de cobalt. Dans ce cas, une protection par une coquille d'or

ou de platine est généralement privilégiée. Ce type de MNPs peut être obtenu par des méthodes de microémulsion ou par transmétallation rédox. Ces enrobages permettent une excellente passivation du cœur magnétique vis-à-vis de l'oxydation et offrent une surface chimique modifiable par les thiolates par exemple.<sup>[16-17]</sup> Ces enrobages permettent également la formation de surfaces actives pour la catalyse hétérogène, qui ont notamment été étudiées par Cheon et *al.*<sup>[17d,e]</sup> pour la réduction d'oléfines catalysée par des MNPs de cobalt enrobées de platine.

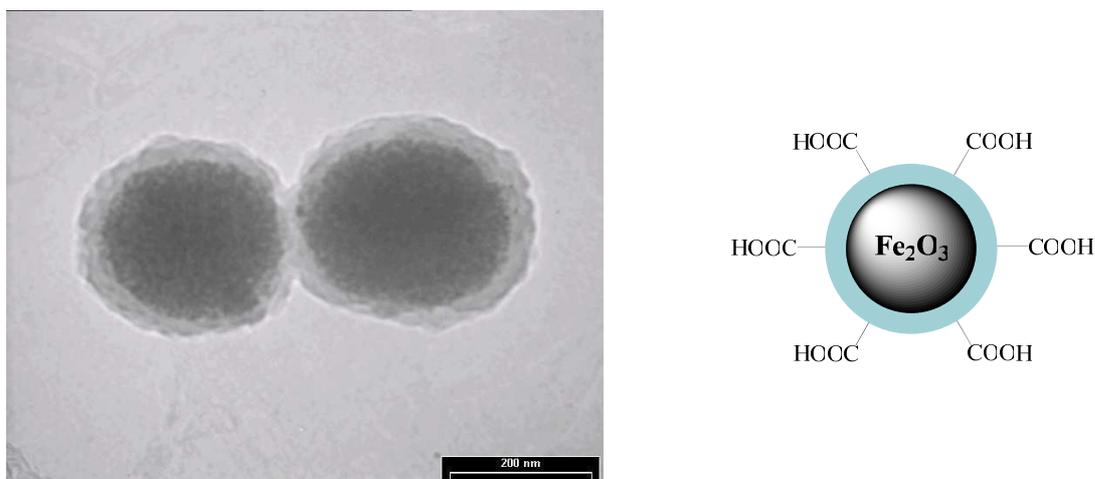
### ***b. Enrobage par un polymère***

De nombreuses approches utilisant un enrobage polymère ont été développées pour la préparation de MNPs cœur-écorce. L'enrobage peut être généré *in situ* ou post synthèse par des techniques de co-précipitation ou de microémulsion inverse (w/o).<sup>[23]</sup> La grande diversité de polymères et de techniques de polymérisation offre une grande liberté de synthèse pour moduler les propriétés des surfaces selon l'application envisagée. Une fonctionnalisation de ces surfaces par des molécules peut être aisément effectuée par copolymérisation ou plus généralement par greffage sur les fonctions terminales du polymère. Les MNPs étant en grande majorité destinées pour des applications en biotechnologies et biomédicales, la plupart des polymères reportés dans la littérature présentent une biocompatibilité et généralement une dispersion colloïdale stable dans les milieux aqueux ou physiologiques. Ainsi, des polymères et co-polymères à base de polyéthylène glycol (PEG),<sup>[24]</sup> d'alcool de polyvinyle (PVA),<sup>[25]</sup> de dextran et autres polysaccharides,<sup>[26]</sup> d'acide polyacrylique (PAA)<sup>[27]</sup> et plusieurs autres ont été étudiés. Des dispersions stables dans des milieux organiques peuvent quant à elles être obtenues par des polymères comme le polystyrène (PS)<sup>[28]</sup> qui a par exemple été employé par Gao et *al.*<sup>[29]</sup> pour l'immobilisation de catalyseurs de palladium.

D'autres stratégies ont fait l'objet d'investigations. Le développement de nouvelles voies de synthèse et de modification de surface permettent la préparation de MNPs fonctionnalisables, stables, de tailles et propriétés magnétiques contrôlées. Cet axe de recherche permet des applications potentielles en biotechnologies, en nanosciences, mais aussi en synthèse pour le recyclage des catalyseurs.

## **2.2. Présentation des MNPs utilisées dans nos travaux de thèse**

Pour ces travaux de thèse, nous avons utilisé des nanoparticules superparamagnétiques CarboxylAdembead®, commercialisées par la société Ademtech,<sup>[30]</sup> dans le cadre d'une collaboration.<sup>[31]</sup> Dans la gamme des MNPs que la société développe, nous avons principalement utilisé des MNPs de type cœur-écorce d'un calibre de 300 nm, constituées d'un cœur magnétique de maghémite enrobé d'une couche de polymère (figure III.1). Quelques essais de fonctionnalisation sur des MNPs d'un calibre de 200 et 500 nm ont également été effectués. Les caractéristiques et résultats obtenus avec ces particules sont discutés au paragraphe 4.4 de ce chapitre. Ces particules étant protégées par plusieurs brevets, il ne nous est pas permis de divulguer leur composition dans ce manuscrit, mais quelques unes de leurs caractéristiques sont décrites dans ce paragraphe.



**Figure III.1.** Image TEM des MNPs CarboxylAdembeads de 300 nm et leur représentation schématique

Dans la plupart des études effectuées en catalyse, les supports magnétiques sont constitués d'un cœur à une particule. Dans notre cas le cœur magnétique est un ferrofluide c'est-à-dire un ensemble de nanoparticules de tailles inférieures à 10 nm stabilisées dans un fluide. Celles-ci sont magnétiquement indépendantes de sorte que chacune d'elles conserve un caractère superparamagnétique et que l'ensemble présente ce comportement magnétique.

Cette configuration permet d'avoir un rapport massique important entre le matériau superparamagnétique et le matériau polymère (diamagnétique), induisant ainsi une réponse importante et rapide à un champ magnétique. Ces MNPs présentent une aimantation à saturation ( $M_s$ ) de  $40 \text{ cm}^3/\text{g}$ , ce qui permet une décantation magnétique supérieure à 99% en une minute, à l'aide d'un simple aimant. Cette efficacité de séparation est un point essentiel pour notre objectif de recyclage des MNPs. La vitesse de séparation est également un paramètre important dans la mesure où un grand nombre d'étapes d'aimantation/dispersion est nécessaire et qu'un temps de séparation long comme dans le cas de certaines particules magnétiques, n'est pas envisageable dans notre situation.

L'écorce polymère joue le rôle de : (i) couche protectrice du cœur magnétique, (ii) stabilisant de la dispersion colloïdale en solution, (iii) support de greffage pour la fonctionnalisation de la surface par des molécules. La protection du cœur magnétique est assurée par une couche dense de polymère réticulé, qui retient le ferrofluide au centre des particules. Le greffage de molécules se fait par un couplage covalent par amidation entre les fonctions acide carboxylique du polymère et les fonctions amine primaire des molécules. Le caractère non-poreux du polymère permet une fonctionnalisation en surface.

Ces MNPs ont été développées et sont utilisées pour des applications en biotechnologies.<sup>[32]</sup> La nature du polymère et la présence des nombreuses fonctions acide à la surface ( $300 \mu\text{mol}$  de  $\text{COOH}/\text{g}$  de MNPs) donne à l'ensemble de la nanoparticule un caractère hydrophile. Cette caractéristique, qui représente un facteur limitant à l'utilisation de ce type de support pour des applications en catalyse, est un point dont nous avons dû tenir compte pour la mise au point des conditions de greffage. Les résultats décrits dans ce chapitre montrent que les MNPs peuvent néanmoins tolérer certains solvants organiques miscibles ou partiellement miscibles avec l'eau comme le MeOH ou le THF.

### **3. Greffage de molécules fluorescentes**

Avant d'aborder le greffage des métallo-dendrons, nous nous sommes dans un premier temps intéressés à la fonctionnalisation de MNPs CarboxylAdemead<sup>®</sup> 300nm, par différentes molécules fluorescentes. Ce travail préliminaire a eu pour objectif d'étudier

l'influence des conditions de greffage et la nature des substrats sur l'état colloïdal, sur les propriétés magnétiques et sur l'efficacité du greffage.

Pour cette étude nous nous sommes intéressés au greffage sur les MNPs d'un monomère et de deux types de structures dendritiques sur les MNPs (figure III.2):

- Le monomère **M** dont la synthèse a été réalisée au laboratoire et qui consiste en une chaîne éthylène glycol terminée par une FITC et une fonction amine.
- Le dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-5** porteur de trois FITC dont la synthèse a été présentée au chapitre II
- Le dendron **G<sub>2</sub>AB<sub>2</sub>** de type PAMAM (génération 2) avec quatre FITC qui a été synthétisé au laboratoire selon la procédure décrite par Tomalia et *al.*<sup>[33]</sup> pour la préparation des dendrimères PAMAM.<sup>[34]</sup>

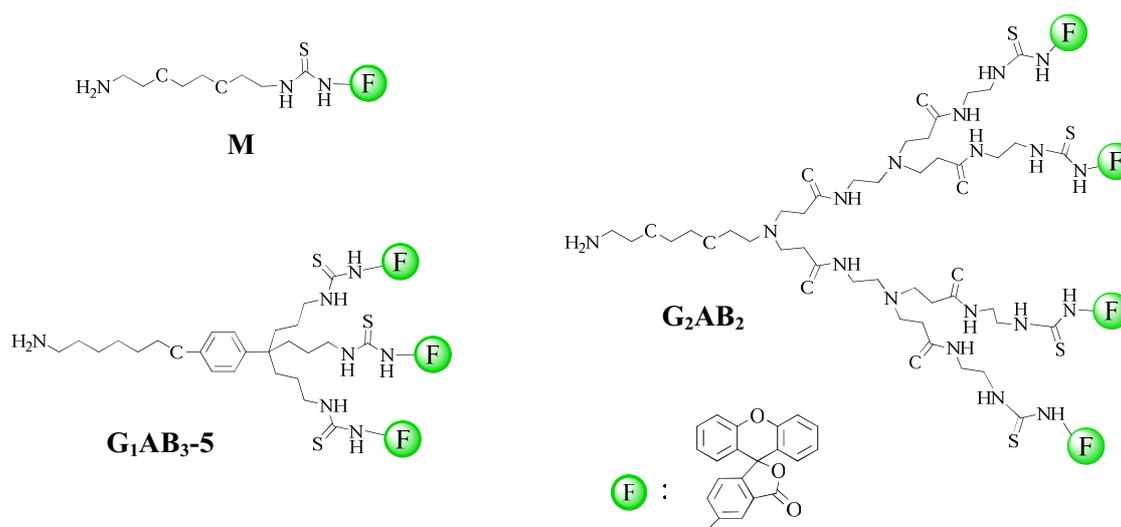
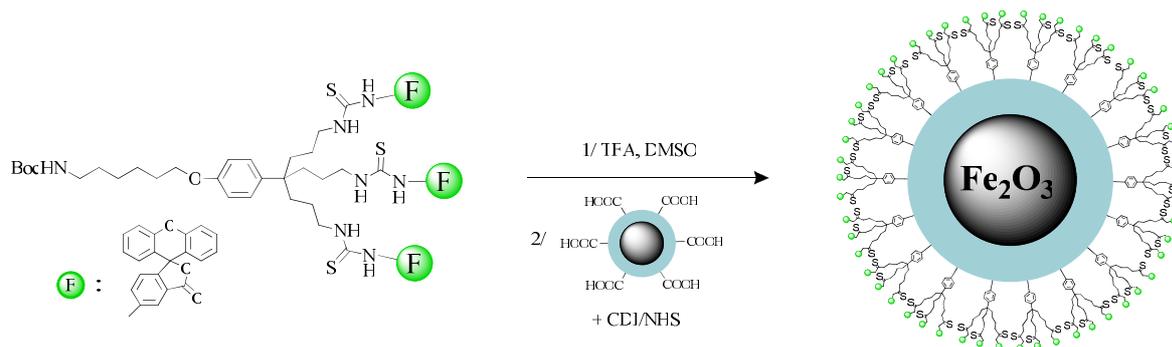


Figure III.2. Monomère et dendrons modifiés par des FITC.

### 3.1 Méthode générale de greffage

L'étude de greffage des dendrons et du monomère a été effectuée à partir de leur analogue porteur d'une fonction amine terminale protégée par un groupement Boc. La première étape a donc été de déprotéger l'amine par réaction avec l'acide trifluoroacétique

(TFA) dans le DMSO. Les solutions sont ensuite utilisées sans traitement particulier pour le greffage sur les MNPs (figure III.3). On peut estimer que la présence de l'acide TFA aura peu d'impact sur le bon déroulement du greffage compte tenu des conditions de dilution, ou du milieu tamponné mis en œuvre lors cette l'étape.



**Figure III.3.** Greffage sur les MNPs (dendron  $G_1AB_3-5$ ).

Le greffage des différents substrats par couplage entre la fonction amine du monomère ou des dendrons et les fonctions acide carboxylique de la surface du polymère a été étudié en milieu aqueux et en milieu organique. Les MNPs souvent destinées à des applications biomédicales sont plutôt adaptées à un travail en milieu aqueux où elles présentent une stabilité optimale de leur suspension colloïdale. En revanche, les différents substrats organiques présentent une solubilité limitée dans l'eau notamment le dendron  $G_1AB_3-5$ , dont le squelette dendritique est essentiellement constitué de parties hydrophobes (chaines alkyle et noyau aromatique). Pour le greffage en milieu aqueux, nous avons choisi d'utiliser une solution tampon d'acide morpholinoéthane sulfonique (MES/NaOH, pH = 6), qui est propice à une bonne dispersion des particules. Dans le cas du greffage en milieu organique, nous avons opté pour le DMF car les différents substrats y sont bien solubles et les MNPs s'y dispersent relativement bien.

La réaction de couplage a été réalisée à température ambiante sous agitation mécanique pendant 16 heures, en présence d'un agent de couplage pour activer les fonctions acide de la coquille polymère. Cette réaction est effectuée *in situ*, par une méthode classique employée pour le couplage peptidique en milieu aqueux en présence d'un carbodiimide d'un co-agent de

couplage N-Hydroxysuccinimide (NHS).<sup>[35]</sup> L'intermédiaire *iso*-urée acylique formé entre le carbodiimide et une fonction acide est particulièrement réactif vis-à-vis des amines, cependant il est susceptible de s'hydrolyser pour donner le sous produit urée, avec une régénération de la fonction acide. Pour pallier ce problème de décomposition, le couplage est généralement effectué avec un excès de carbodiimide en présence de NHS. Celui-ci peut réagir avec l'intermédiaire *iso*-urée acylique, en formant un intermédiaire ester succinimique actif pour le couplage peptidique et stable vis-à-vis de l'hydrolyse. Dans le cas du greffage dans la solution MES, nous avons choisi le carbodiimide EDC\* qui est communément utilisé dans les milieux aqueux.<sup>[35]</sup> Pour le greffage dans le DMF, ce dernier a été remplacé par le carbodiimide CHCM† qui est employé de manière générale en milieu aqueux ou dans des solvants organiques. Un excès de substrat fluorescent par rapport aux fonctions acide disponibles sur les MNPs est utilisé pour favoriser le greffage. Ainsi, pour optimiser le taux de greffage, nous avons varié le rapport molaire substrat/COOH.

Au cours de l'étape de greffage, on peut observer la formation d'agrégats macroscopiques. Dans le cas des greffages en milieu aqueux, ce phénomène peut être attribué à la mauvaise solubilité des substrats dans ce milieu, favorisant ainsi l'agrégation des MNPs. Plus la charge en substrat sera importante et plus ce problème d'agrégation va augmenter. Dans le cas du greffage dans le DMF, l'agrégation peut être associée à une stabilité moindre de la suspension colloïdale des MNPs dans les milieux organiques. Cependant, ces différentes conditions étudiées ne conduisent pas à une agrégation irréversible des MNPs, qui peuvent être redispersées aisément par un traitement aux ultrasons. Les nanoparticules fonctionnalisées sont par la suite isolées du milieu par simple décantation magnétique avec un aimant externe et lavées plusieurs fois pour éliminer les substrats adsorbés en surface.

### **3.2. Etat colloïdal**

Après l'étape de greffage, les MNPs fonctionnalisées sont redispersées aux ultrasons dans un milieu de stockage aqueux. Les suspensions colloïdales sont relativement stables. On

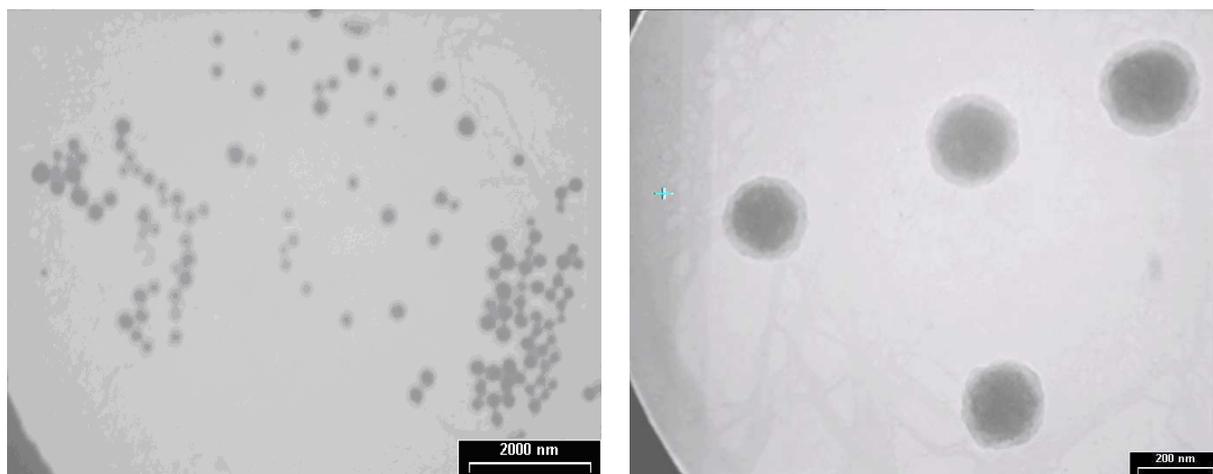
---

\* 1-éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl) carbodiimide

† 1-cyclohexyl-3-(2-morpholinoéthyl) métho-*p*-toluènesulfonate

peut néanmoins noter une sédimentation plus rapide au repos par rapport aux MNPs de départ notamment en ce qui concerne les nanoparticules greffées dans le DMF. Ceci pourrait s'expliquer en grande partie par la modification de la polarité induite par les substrats à la surface des MNPs qui réduit le caractère hydrophile de l'ensemble. La présence des substrats à la surface des nanoparticules peut être caractérisée par des analyses de fluorescence et sera discutée dans le paragraphe 3.3 de ce chapitre. D'une manière générale le phénomène de sédimentation peut également être dû aux agrégations microscopiques induites par une altération de la surface des particules et conduit à la formation d'amas trop lourds pour rester en suspension. Pour étudier l'état des particules préparées dans les différentes conditions de greffage, celles-ci ont été analysées en microscopie électronique TEM.

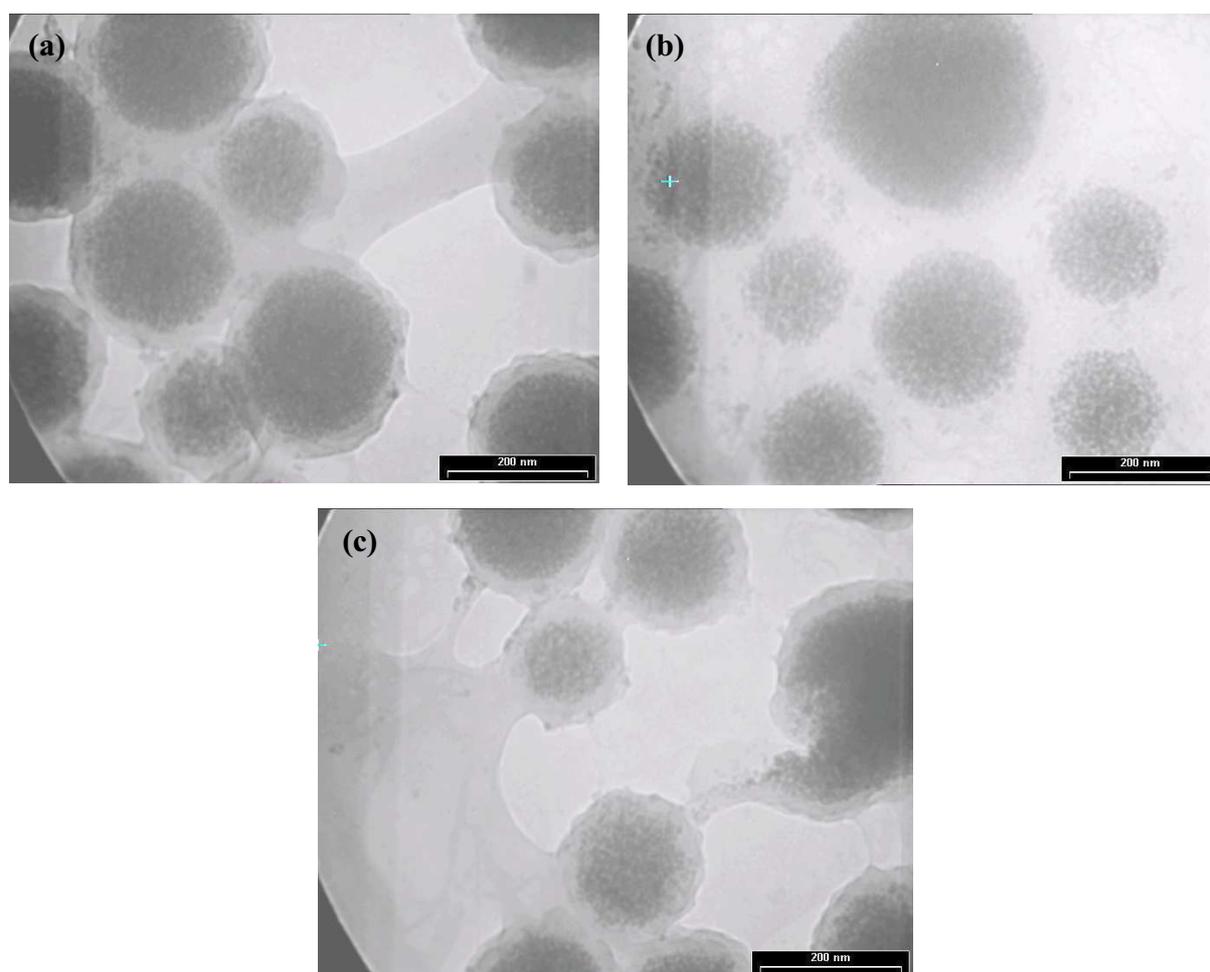
Un aperçu représentatif des images TEM des MNPs greffées en milieu aqueux est donné dans la figure III.4.



**Figure III.4.** Images TEM de MNPs fonctionnalisées en milieu aqueux.

L'analyse montre que l'aspect général des MNPs fonctionnalisées en milieu aqueux ne présente pas de différence significative par rapport aux MNPs de départ, ce qui laisse penser que les conditions de greffage n'ont pas d'impact sur la morphologie et l'état colloïdal des particules. On observe des MNPs isolées ou sous forme d'amas de particules faiblement agrégées, présentant une forme sphérique et une coquille polymère bien régulière.

Dans le cas des greffages dans le DMF, peu de nanoparticules isolées sont présentes dans les échantillons contrairement au cas précédent. En effet, on observe une agrégation beaucoup plus importante impliquant généralement un grand nombre de particules. Cette agrégation est liée à une dégradation de la couche polymère des MNPs (figure III.5). Les images montrent en effet une diffusion importante de polymère entre les MNPs et dans certains cas une agrégation totale de celles-ci qui se trouvent alors noyées dans une matrice de polymère (figure III.5.b). L'analyse montre également une altération des cœurs magnétiques comme sur l'image III.5.c, où on voit une particule partiellement déchirée, ainsi que la présence de coquille polymère dépourvue de noyau magnétique. Ces résultats montrent que le DMF n'est pas un bon solvant pour la fonctionnalisation des MNPs.



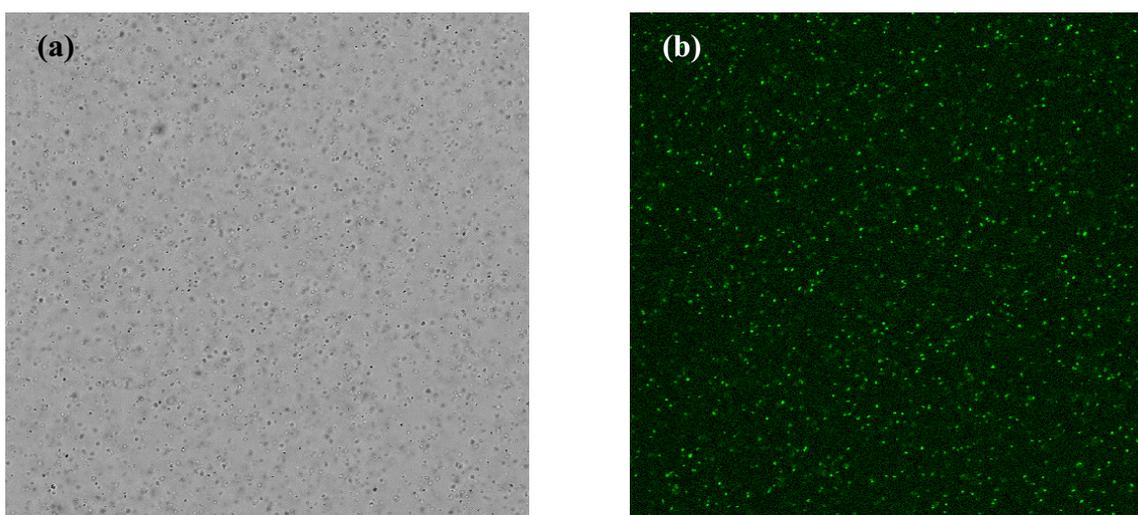
**Figure III.5.** Images TEM de MNPs fonctionnalisées dans le DMF. (a) diffusion de polymère entre les MNPs ; (b) MNPs noyées dans le polymère ; (c) écorce polymère déchirée.

### **3.3. Caractérisation et efficacité du greffage**

La fonctionnalisation des MNPs par les substrats et l'efficacité du greffage ont été évalués par des analyses de fluorescence.

#### **3.3.1. Visualisation du greffage**

La présence des molécules fluorescentes sur les MNPs a été mise en évidence par analyse en microscopie confocale en mode fluorescence. La figure III.6. donne un aperçu représentatif des images obtenues en microscopie confocale en mode optique et fluorescence pour des échantillons préparés en milieu aqueux.



**Figure III.6.** Images en microscopie confocale des MNPs fonctionnalisées par  $G_2AB_2$ . En mode optique (a), en mode fluorescence (b). (Taille de la fenêtre d'acquisition :  $46\mu\text{m} \times 46\mu\text{m}$ )

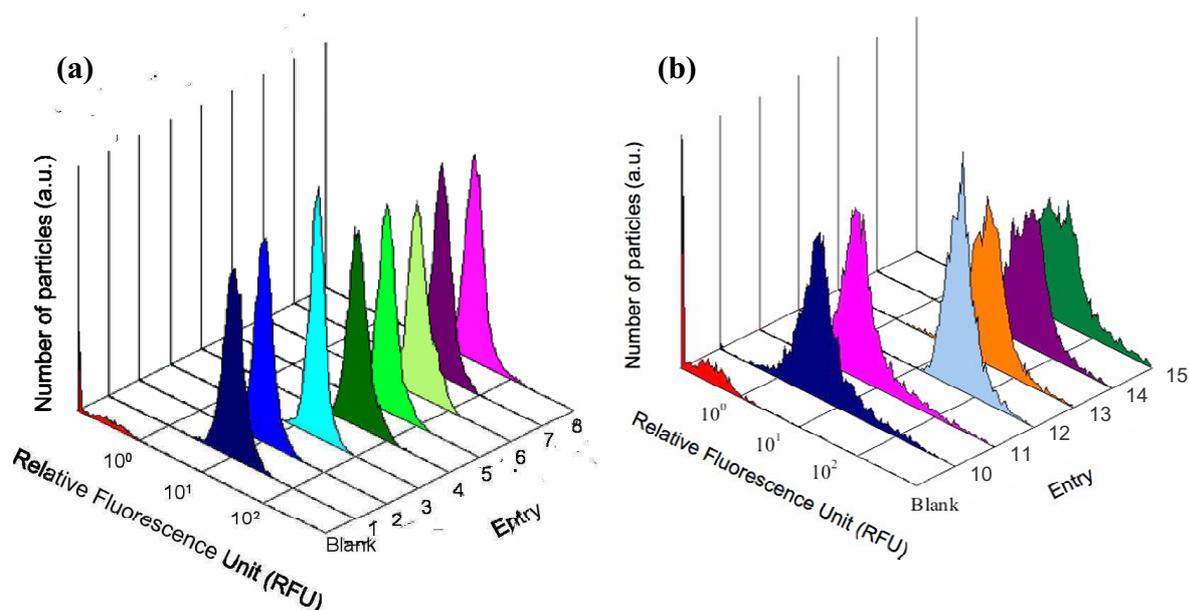
On note que les MNPs en solution sont bien dispersées dans le milieu, confirmant les observations faites par l'analyse TEM. L'image III.6.b. montre une fluorescence localisée sur les particules relativement uniformes, présumant d'une fonctionnalisation homogène des MNPs.

### **3.3.2. Analyse en cytométrie en flux**

Des mesures en cytométrie en flux ont été effectuées afin d'évaluer qualitativement l'homogénéité et l'efficacité des greffages. Cette technique, basée sur la technologie des granulomètres qui permettent l'étude de la distribution des tailles d'une population de particules, donne dans notre cas, la répartition d'une population de particules en fonction de leur intensité d'émission de fluorescence. Ces analyses ont permis d'établir le profil de fluorescence des différents échantillons de MNPs greffés en milieu aqueux et dans le DMF. Les cytogrammes des MNPs fonctionnalisées par les différents substrats sont donnés dans la figure III.7. Les conditions de greffage associées aux différents échantillons sont décrites dans le tableau III.1

<b>Entrée</b>	<b>Solvant de greffage</b>	<b>Substrat</b>	<b>Rapport molaire substrat/COOH</b>
1	MES <sup>a</sup>	<b>M</b>	5/3
2	MES <sup>a</sup>	<b>M</b>	10/3
3	MES <sup>a</sup>	<b>M</b>	20/3
4	MES <sup>a</sup>	<b>G<sub>1</sub>AB<sub>3-5</sub></b>	5/3
5	MES <sup>a</sup>	<b>G<sub>1</sub>AB<sub>3-5</sub></b>	10/3
6	MES <sup>a</sup>	<b>G<sub>1</sub>AB<sub>3-5</sub></b>	20/3
7	MES <sup>a</sup>	<b>G<sub>2</sub>AB<sub>2</sub></b>	5/3
8	MES <sup>a</sup>	<b>G<sub>2</sub>AB<sub>2</sub></b>	10/3
9	MES <sup>a</sup>	<b>G<sub>2</sub>AB<sub>2</sub></b>	20/3
10	DMF	<b>G<sub>1</sub>AB<sub>3-5</sub></b>	5/4
11	DMF	<b>G<sub>1</sub>AB<sub>3-5</sub></b>	25/4
12	DMF	<b>G<sub>2</sub>AB<sub>2</sub></b>	2/1
13	DMF	<b>G<sub>2</sub>AB<sub>2</sub></b>	10/1
14	DMF	<b>G<sub>2</sub>AB<sub>2</sub></b>	20/1
15	DMF	<b>G<sub>2</sub>AB<sub>2</sub></b>	50/1

**Tableau III.1.** Récapitulatif des conditions de greffage de **M**, **G<sub>1</sub>AB<sub>3-5</sub>** et **G<sub>2</sub>AB<sub>2</sub>** sur les MNPs. <sup>a</sup> solution tampon d'acide morpholinoéthane sulfonique à pH 6

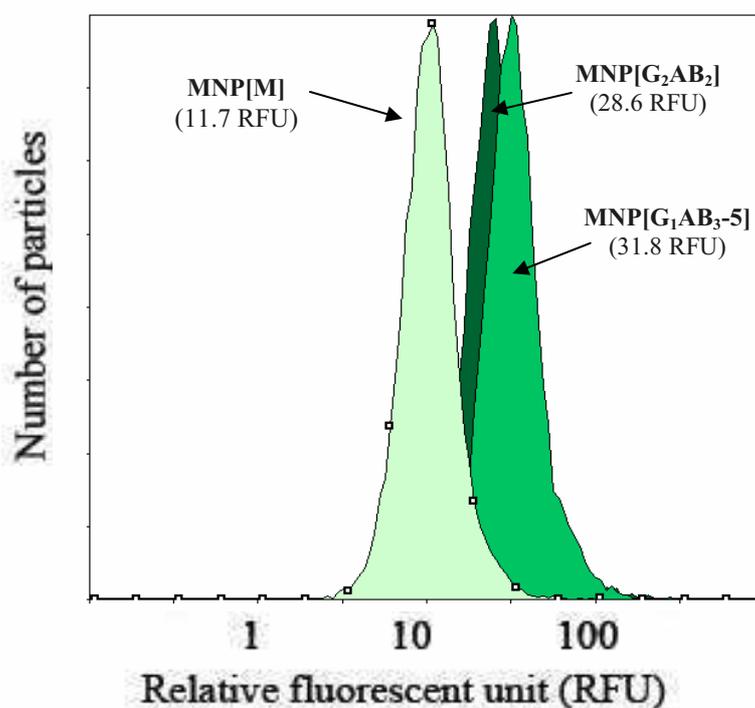


**Figure III.7.** Cytogrammes des MNPs fonctionnalisées par M,  $G_1AB_3-5$  et  $G_2AB_2$ , préparées en milieu aqueux (a), dans le DMF (b).

Pour chaque cytogramme, la répartition de la population des MNPs est normalisée par rapport à l'intégration de la population totale, et l'intensité de fluorescence relative est calibrée par rapport à la fluorescence résiduelle des MNPs de départ. Dans le cas des MNPs greffées en milieu aqueux, les cytogrammes se présentent sous la forme de pics intenses relativement effilés, traduisant une faible dispersion de la fluorescence, et donc un caractère homogène du greffage. Dans ce cas, la dispersion de la fluorescence peut être associée à celle des tailles des particules (coefficient de variation  $< 20\%$ ). D'une manière générale on observe pour la série en milieu aqueux une faible augmentation de l'intensité relative de fluorescence avec l'augmentation de la charge en substrat mis en jeu lors de la réaction de couplage. Ceci nous laisse penser que la charge en substrat n'induit qu'une légère amélioration du pourcentage de molécules greffées. Dans le cas des greffages dans le DMF, cette tendance n'est pas observée. En effet, on observe des pics larges et une diminution de la fluorescence avec l'augmentation des rapports molaires substrat/COOH. Dans ce cas, la forte dispersion de la fluorescence ne peut pas s'expliquer seulement par la dispersion des tailles, mais aussi par une fonctionnalisation plus hétérogène des MNPs, probablement due à la faible stabilité des suspensions colloïdales pendant le greffage. On peut également noter un élargissement des

cytogrammes pour des rapports molaires substrat/COOH importants indiquant un caractère hétérogène de plus en plus marqué du greffage.

En milieu aqueux la comparaison des cytogrammes des MNPs fonctionnalisées par les différents types de substrats dans les mêmes conditions montre une fluorescence plus élevée dans le cas des greffages avec des structures dendritiques par rapport au greffage avec le monomère **M**, présumant un effet dendritique positif sur la fonctionnalisation (figure III.8).



**Figure III.8.** Comparaison des cytogrammes des MNPs fonctionnalisées par *M*, *G<sub>1</sub>AB<sub>3-5</sub>* et *G<sub>2</sub>AB<sub>2</sub>* (greffage respectivement selon tableau III. I ; entrée 2, 5, 8)

Ces analyses doivent néanmoins être prises avec précaution car elles ne prennent pas en compte d'éventuels effets d'extinction de luminescence (quenching) propres à chaque type de greffage. En effet, plusieurs phénomènes peuvent conduire à une baisse de fluorescence :

- Le quenching intramoléculaire propre à chaque type de substrat pouvant intervenir notamment dans le cas des dendrons en raison de la proximité des fluorophores.

- Le quenching intraparticulaire lié notamment à la concentration locale en fluorophores.
- Le quenching interparticulaire lié à la concentration en particules dans le milieu et à la stabilité de la dispersion colloïdale.

Pour confirmer l'effet dendritique positif sur la fonctionnalisation et quantifier le greffage, ces analyses ont été complétées par un dosage spectrofluorimétrique qui est présenté dans le paragraphe suivant.

### **3.3.3. Efficacité du greffage**

L'utilisation des courbes d'étalonnage réalisées à partir de solutions de chaque type de substrat, permet de s'affranchir du quenching intramoléculaire sans tenir compte des effets dus aux greffages tels que la concentration locale élevée à la surface des particules. La quantification de substrats et des FITC greffés sur les MNPs n'est donc pas envisageable par mesure de la fluorescence sur MNPs. Les concentrations de substrats et de FITC greffés sur les MNPs ont été déterminées par dosage des substrats restant dans les solutions surnageantes et eaux de lavages récupérées après greffage. Les taux de greffage sont alors calculés en faisant le rapport de la concentration de substrats greffés sur les MNPs sur la concentration de fonctions acide sur les MNPs de départ (300  $\mu\text{mol}$  de COOH/g de MNPs).

Les résultats obtenus pour les greffages du dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-5** en milieu aqueux sont présentés dans le tableau III.2.

Entrée	Rapport molaire G <sub>1</sub> AB <sub>3</sub> -5/COOH	Concentration de <b>G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-5</b> greffés ( $\mu\text{mol/g}$ de MNPs)	Concentration de FITC greffées ( $\mu\text{mol/g}$ de MNPs)	Taux de greffage (%)
1	5/3	30.2	90.6	10.1
2	10/3	34.2	102.6	11.4
3	20/3	35.3	105.9	11.8

**Tableau III.2.** Concentration de G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-5 greffés et de FITC greffées, taux de greffage.

On peut noter une légère augmentation de la quantité de substrat greffé sur les MNPs avec le rapport molaire dendron/COOH, confirmant la tendance observée pour l'analyse en

cytométrie en flux qui indique que la charge en substrat n'influe que très peu sur le greffage. De plus, la quantité de substrat greffé reste relativement modeste. Le calcul des taux de greffage montre en effet qu'à peine plus de 10% des fonctions acide disponibles à la surface des MNPs ont réagi et ce malgré un excès en substrat relativement conséquent (ratio 20/3). Ce taux de greffage n'a pu être amélioré par l'utilisation d'un excès plus important en substrat. En effet, des essais effectués dans le cas du dendron **G<sub>2</sub>AB<sub>2</sub>** avec des quantités supérieures (ratio jusqu'à 50/1) ont montré une baisse de fluorescence, qui pourrait s'expliquer par le caractère hétérogène du milieu dû à la faible solubilité des substrats, favorisant ainsi l'agrégation.

La comparaison des résultats obtenus pour les MNPs fonctionnalisées par les différents types de substrats utilisés dans les mêmes conditions expérimentales (rapport molaire substrat/COOH = 10/5) montre un greffage légèrement meilleur pour les dendrons par rapport au monomère (tableau III.3). Ce résultat est contraire à la tendance généralement reportée dans la littérature, où les structures dendritiques sont moins greffées en raison de la congestion stérique.<sup>[36]</sup> Les taux de greffage légèrement supérieurs et surtout le caractère polybranché des dendrons permettent ainsi de greffer une quantité de fluorophores (FITC) plus de 4 fois supérieure à celle obtenue avec le monomère, confirmant un effet dendritique sur la fonctionnalisation.

Entrée	Substrats	Concentration de substrats greffés (μmol/g de MNPs)	Concentration de FITC greffées (μmol/g de MNPs)	Taux de greffage (%)
1	<b>M</b>	25.3	25.3	8.4
2	<b>G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-5</b>	34.2	102.6	11.4
3	<b>G<sub>2</sub>AB<sub>2</sub></b>	27.3	109.2	9.1

**Tableau III.3.** Comparaison des concentrations de substrats greffés et de FITC greffées, taux de greffage.

### **3.4. Propriétés magnétiques**

Le comportement magnétique des nanoparticules est un paramètre important puisque c'est sur lui que repose la stratégie de recyclage. Des mesures d'aimantation ont été effectuées sur les MNPs entre 1.8 et 300 K, afin d'évaluer l'effet du greffage sur les propriétés

magnétiques. Les courbes d'aimantation pour des MNPs fonctionnalisées en milieu aqueux par les deux types de dendrons sont présentées à la figure III.9.

En dessous de 150 K, les mesures révèlent un effet d'hystérèse. La variation du champ coercitif ( $H_c$ ) avec la température jusqu'à 150 Oe (à 1.8 K) est strictement identique entre les MNPs fonctionnalisées et les MNPs de départ. Au dessus de 150 K, les MNPs montrent le comportement superparamagnétique recherché dans le cadre d'une application de recyclage de catalyseurs supportés. En effet, l'absence d'aimantation rémanente dans les conditions de travail (température ambiante et au dessus) est un paramètre requis pour éviter les phénomènes d'agrégation, dus aux forces d'attraction magnétique, qui seraient néfastes pour la réactivité des catalyseurs. On peut noter une légère diminution des valeurs d'aimantation à saturation ( $M_s$ ) ( $35 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  à 300K pour les  $\text{MNP}[\text{G}_1\text{AB}_3\text{-5}]$ ) par rapport aux particules de départ ( $40 \text{ cm}^3 \cdot \text{g}^{-1}$  à 300K). Cette diminution est attribuée à l'augmentation du rapport massique de la contribution organique (des substrats) par rapport à la masse de maghémite, autrement dit à l'augmentation de la contribution diamagnétique. Les MNPs fonctionnalisées conservent néanmoins de fortes valeurs de  $M_s$ , permettant une décantation magnétique quantitative et rapide (environ 1 minute), avec des champs magnétiques relativement faibles. Cette étude montre ainsi que les conditions de greffage en milieu aqueux permettent la préparation de systèmes supportés sur les MNPs aux propriétés magnétiques adaptées pour le recyclage par aimantation.

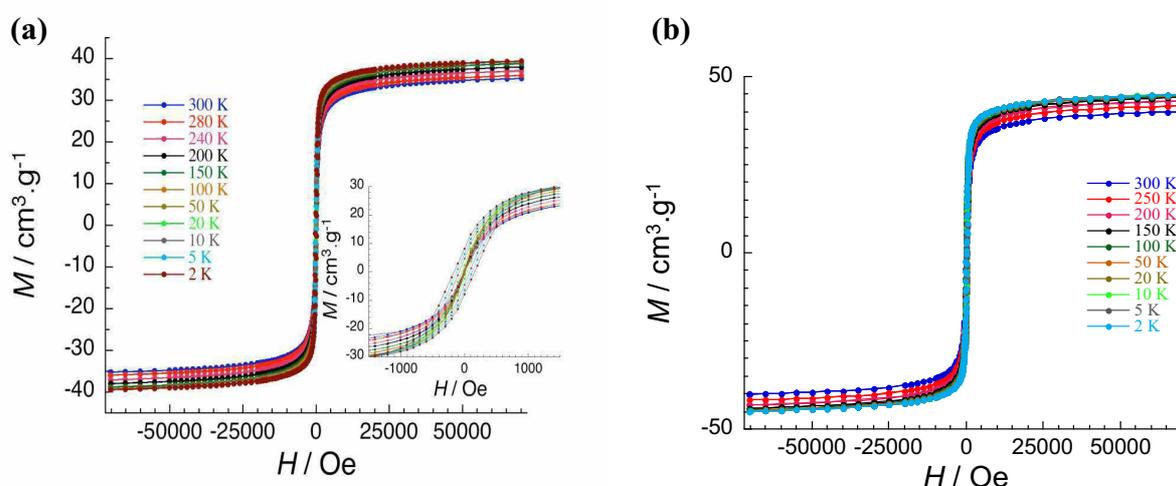


Figure III.9. Courbes d'aimantation des  $\text{MNP}[\text{G}_1\text{AB}_3\text{-5}]$  (a) et  $\text{MNP}[\text{G}_2\text{AB}_2]$  (b).

### **3.5. Conclusion**

La fonctionnalisation des MNPs par les différents substrats dans le DMF montre une altération des particules et de la stabilité des suspensions colloïdales. Ces conditions conduisent également à un greffage relativement faible et hétérogène.

Dans le cas des greffages en milieu aqueux, les conditions utilisées n'affectent pas de manière significative les propriétés des MNPs. En effet, les MNPs fonctionnalisées présentent des morphologies similaires et une bonne stabilité de la dispersion colloïdale, bien que celle-ci soit légèrement inférieure à celle des MNPs de départ. Les propriétés magnétiques notamment le comportement superparamagnétique sont également conservées après la fonctionnalisation. Ces conditions permettent un greffage relativement homogène qui croît modérément avec le rapport molaire substrat/acide mis en jeu, mais surtout avec le nombre de sites FITC présent sur la molécule (effet dendritique positif). Le greffage sur les MNPs reste néanmoins difficile du fait de la faible solubilité des substrats dans le milieu et se traduit par un taux de greffage relativement faible.

## **4. Optimisation du greffage des métallodendrons sur les MNPs**

Pour la préparation des catalyseurs supportés, plusieurs modifications des conditions de greffage ont été apportées en raison des différences de solubilité entre les fluorophores et les catalyseurs dendritiques. Les différents paramètres qui ont été optimisés pour la préparation des catalyseurs supportés sont :

- le solvant de greffage
- la méthode d'activation des fonctions COOH
- les rapports molaires dendron/COOH
- la taille des particules

Les conditions de greffage peuvent avoir des effets sur l'efficacité du greffage, la stabilité de la dispersion colloïdale, l'intégrité de la surface polymère ou des sites

catalytiques, et vont déterminer *in fine* la performance des systèmes catalytiques. Il est cependant difficile de considérer ces différents paramètres indépendamment pour juger de la qualité des conditions expérimentales, puisque ceux-ci peuvent avoir des effets antagonistes entre eux. Une bonne homogénéité du milieu réactionnel pendant le greffage, par exemple, ne conduit pas forcément à un couplage efficace et à une bonne stabilité des particules. Le but étant de mettre au point des conditions permettant les meilleures performances catalytiques, il nous a donc paru plus judicieux de contrôler l'efficacité du greffage par une réaction catalytique test.

#### **4.1. Choix du milieu de greffage**

##### **4.1.1. Préparation des catalyseurs supportés**

Le solvant de greffage est un paramètre très important, il peut avoir une influence sur l'efficacité du couplage ainsi que sur l'état des particules. Pour valider le choix du solvant de réaction, nous avons étudié le greffage du dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1** sur les MNPs CarboxylAdembeads<sup>®</sup> de 300 nm. Les réactions de greffage ont été testées dans des solvants purement organiques ou dans des mélanges de solvants organiques/aqueux. La réaction est effectuée en présence de l'agent de couplage carbodiimide CHMC à température ambiante, sous atmosphère inerte pendant une nuit, et en utilisant un rapport molaire dendron/COOH de 4. Les essais de greffage ont également été effectués dans les mêmes conditions de dilution, en respectant un taux de solide (TS) en particules de 0.25%.

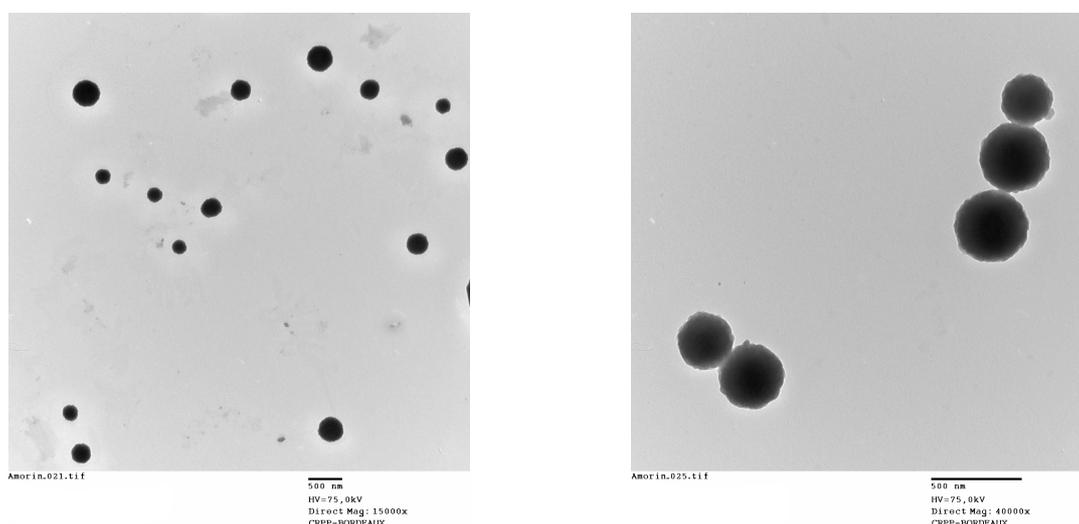
##### ***a. Greffage en milieu organique***

L'utilisation de solvants organiques pour le greffage a pour but d'assurer la solubilisation totale du dendron. La solubilité du dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1** dans différents solvants organiques usuels est donnée selon l'ordre suivant :



D'autre part le solvant doit assurer une dispersion convenable des MNPs. Pour cette étude nous avons sélectionné des solvants miscibles ou partiellement miscibles à l'eau comme le DMF utilisé pour le greffage des dendrons fluorescents, ainsi que le THF ou le MeOH. En effet, compte tenu du caractère plutôt hydrophile de la coquille polymère, l'utilisation d'un solvant tel que le DCM conduit à une agglomération totale des MNPs.

Les greffages dans le DMF, THF et MeOH sont réalisés dans des conditions de dilution suffisante pour permettre une solubilisation totale du dendron. Les MNPs y sont relativement bien dispersées, bien que la formation de quelques agrégats macroscopiques puisse être observée pendant la réaction. Après lavage et traitement aux ultrasons, les MNPs fonctionnalisées sont sujets à une sédimentation plus rapide au repos par rapport aux particules de départ, comme c'était le cas pour de dendrons fluorescents. Toutefois, les greffages effectués dans le THF ou méthanol n'induisent pas de dégradation ni d'agrégation microscopique des MNPs contrairement au cas du DMF précédemment vu. Les photos TEM des MNPs préparées dans le THF ou méthanol, montrent en effet une bonne dispersion et une bonne intégrité des MNPs (figure III.10).



**Figure III.10.** Images TEM de MNPs greffées dans : (a) THF ; (b) MeOH

### b. Greffage en milieu organique/aqueux

La solubilité du dendron dans l'eau est insuffisante pour envisager un greffage dans un milieu purement aqueux. Pour favoriser la solubilisation du dendron, l'ensemble des essais présentés dans cette partie ont été réalisés avec des milieux aqueux contenant 20% de DMF. D'autre part, pour améliorer la solubilisation du dendron et la dispersion des MNPs, les greffages ont été effectués en présence de tensioactifs. Les tensioactifs sont des composés amphiphiles, c'est-à-dire constitués d'une partie hydrophile et d'une partie hydrophobe, capables de modifier la tension superficielle d'une interphase liquide/gaz, liquide/liquide ou liquide/solide. Les tensioactifs sont définis par différents paramètres caractéristiques, notamment par la balance hydrophile-lipophile (HLB). Ce paramètre traduit les effets des contributions hydrophiles et lipophiles des différents constituants sur la polarité globale du tensioactif. La HLB est définie sur une échelle allant de 0 à 40. Une faible valeur de la HLB, généralement inférieure à 10, traduit un caractère plutôt hydrophobe du tensioactif qui est alors utilisé pour des applications en milieu organique. En milieu aqueux, ce sont les tensioactifs présentant des HLB entre 10 et 20 qui sont généralement utilisés. On peut noter que le tensioactif doit conserver une double affinité hydrophile-hydrophobe et un HLB trop important peut réduire son domaine d'application. Pour cette étude nous avons testé deux tensioactifs de type non-ionique le Triton<sup>®</sup> X-405 (TX) et le Pluronic<sup>®</sup> F-127 (PF) dont les formules sont présentées à la figure III.11.



**Figure III.11.** Formules des tensioactifs Triton X-405 et Pluronic F-127

Le Triton<sup>®</sup> X-405 est constitué d'une chaîne hydrophile de PEG et d'une tête hydrophobe isooctylphénol. Le nombre de motifs hydrophiles (oxyde d'éthylène) par rapport à la contribution hydrophobe conduit à un caractère fortement hydrophile de l'ensemble avec une valeur de HLB de 17. Le Pluronic<sup>®</sup> F-127 est quant à lui un co-polymère tri-blocs constitué d'un bloc central de polypropylène glycol (PPG) relié à chaque extrémité par une chaîne de PEG. La quantité de motifs oxyde d'éthylène est à peu près équivalente à celle du motif

oxyde de propylène. Cependant ce dernier n'induit qu'un faible caractère hydrophobe au bloc PPG. L'ensemble tensioactif est alors particulièrement hydrosoluble et présente un HLB de 18-23. En solution à 0.3 wt% de PF dans l'eau, le pH mesuré est de 3,8 alors que le pH de 6,1 de la solution de TX (0.21 wt%) est proche du point isoélectrique des MNPs. Pour s'affranchir d'un éventuel effet du pH sur le greffage, nous avons également effectué un essai avec le PF en présence de l'agent tampon MES pour ramener le pH à 6.

Malgré l'utilisation de DMF et de tensioactifs, la solubilité du dendron dans le milieu n'est pas totale de sorte que ces greffages sont effectués dans des conditions relativement hétérogènes. D'autre part l'utilisation d'une quantité de DMF plus importante peut conduire à une altération de la surface des particules. Pour améliorer la solubilisation du dendron, nous avons également effectué des essais en ajoutant en plus du DMF, des mélanges MeOH/TX (1/2) et THF/TX (1/2). Les greffages effectués dans ces conditions sont alors moins affectés par les effets d'agrégation. Après traitement, les échantillons décrits dans cette partie présentent tous une bonne stabilité colloïdale par rapport aux essais effectués en milieu purement organique, mais cette stabilité est inférieure à celle des MNPs de départ. Tout comme les greffages dans le MeOH et le THF, des analyses TEM ont mis en évidence une bonne dispersion des particules et n'ont révélé aucune dégradation de la couche polymère.

#### **4.1.2. Effet du solvant sur les performances de greffage**

Les MNPs fonctionnalisées dans les conditions précédemment décrites ont été testées sur la réaction de Suzuki entre l'iodobenzène et l'acide phénylboronique (figure III.12).



**Figure III.12.** Réaction de Suzuki entre l'iodobenzène et l'acide benzène boronique.

Le tableau III.4. donne la conversion de l'iodobenzène en produit de couplage biphenyle, utilisant les MNPs préparées dans les différents solvants de greffage que nous avons étudiés.

Entrée	Conditions de greffage : Solvant de réaction	Réaction de catalyse	
		Temps de réaction (h)	Conversion (%) <sup>a</sup>
1	DMF	2	16
2	THF	1	33
3	MeOH	1	84
4	TX	0.5	93
5	PF	1	72
6	PF/MES	2	59
7	THF/TX (1/2)	1	52
8	MeOH/TX (1/2)	0.5	94

**Tableau III.4.** Influence du solvant de greffage sur la réactivité du catalyseur dans la réaction de Suzuki entre l'iodobenzène et l'acide phénylboronique.<sup>a</sup>déterminée par CPG.

Cette étude montre une influence notable du solvant de greffage sur les performances des catalyseurs obtenus. La différence de réactivité peut être attribuée à plusieurs effets du solvant sur le taux de greffage, sur l'intégrité des ligands ou encore du support magnétique. En milieux purement organiques (entrée 1-3), il apparaît que le solvant qui donne le meilleur résultat est le MeOH. Ceci pourrait s'expliquer par une meilleure stabilité des MNPs dans ce milieu par rapport au THF et au DMF. L'étude a montré une différence significative de réactivité en fonction du milieu organique/aqueux utilisé. Le tensioactif TX présentant un HLB plus faible et un pH proche du point isoélectrique des MNPs, apparaît donc comme plus adapté pour le greffage que le tensioactif PF. On peut également noter que l'utilisation de l'agent tampon acide morpholinoéthane sulfonique (MES) n'est pas appropriée. En effet, l'analyse RMN <sup>31</sup>P du surnagent récupéré après greffage montre une dégradation des complexes de palladium, ce qui expliquerait la baisse de réactivité (entrée 6). Le produit de greffage obtenu dans le mélange MeOH/TX (entrée 8) présente une réactivité équivalente par rapport à celui effectué dans le TX (entrée 4). Le mélange MeOH/TX (1/2) a été retenu par la suite pour la préparation des catalyseurs supportés. Il permet, en effet, un greffage dans des conditions plus homogènes, surtout si la charge en dendron est plus importante (ratio dendron/COOH > 4), ou pour le greffage du dendron de génération supérieure (**G<sub>2</sub>AB<sub>3</sub>**) dont la solubilité est sensiblement plus faible que celle des dendrons tri fonctionnalisés. D'autre part, ce milieu MeOH/TX (1/2) n'affecte pas de manière significative la dispersion colloïdale

et l'intégrité des complexes a été montrée par analyse en RMN  $^{31}\text{P}$  des surnageants de réaction de greffage.

### **4.1.3. Effet de la dilution**

D'une manière générale, la dilution peut permettre une meilleure solubilisation des espèces chimiques si celles-ci ont des solubilités faibles dans le milieu considéré. Dans le cas d'une suspension de particules, la réduction de leur concentration a un effet bénéfique en limitant les effets d'agréation. En revanche, une dilution trop importante peut abaisser la cinétique d'une réaction. Le greffage, dans un milieu 10 fois plus dilué (taux de solide de 0.025%) dans le mélange de solvant MeOH/TX (1/2), a été effectué et les MNPs greffées testées en catalyse sur la même réaction de Suzuki. Le tableau III.5. donne les résultats obtenus en fonction de la dilution.

Condition de greffage : Taux de solide (%)	Réaction de catalyse	
	Temps de réaction (h)	Conversion (%)
0.25	1.5	100
0.025	2.5	80

**Tableau III.5.** *Effet des conditions de greffage sur la réactivité du catalyseur.*

L'analyse montre une chute de la réactivité avec la dilution. Une explication possible à ce résultat serait la compétition avec la réaction d'hydrolyse de l'espèce active qui devient plus importante avec la réduction de la cinétique de réaction de couplage.

### **4.2. Agents de couplage**

Une activation est nécessaire pour la réaction d'amidation entre le dendron et les fonctions acide de la surface des MNPs. Le greffage du dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1** a été étudié en modifiant la méthode d'activation. Comme pour le greffage des molécules fluorescentes, nous avons testé les deux agents de couplage carbodiimide EDC et CHMC. Dans chaque cas, la réaction a été effectuée en présence ou non du co-agent de couplage NHS. On obtient une dispersion colloïdale similaire dans tous les cas étudiés. En revanche, une différence notable

entre les échantillons utilisant le NHS et ceux réalisés sans NHS est observée au cours de l'aimantation. En effet, dans le cas des greffages effectués en présence de NHS, l'application d'un même aimant permanent ne permet pas une décantation magnétique aussi bonne que celle obtenue avec les MNPs préparées avec les carbodiimides uniquement. Ce phénomène peut s'expliquer par la formation de charges électrostatiques de répulsion entre les MNPs, qui compense en partie l'attraction magnétique de l'aimant. Le traitement de ces échantillons est alors plus délicat et des pertes de particules peuvent intervenir lors de la séparation par aimantation. Le tableau III.6. résume les résultats obtenus sur la réaction de Suzuki entre l'iodobenzène et l'acide phénylboronique en utilisant les différents agents de couplage.

Conditions de greffage : Agent de couplage	Réaction de catalyse	
	Temps de réaction (h)	Conversion (%)
CHMC	1.5	> 99.9
EDC	1.5	> 99.9
CHMC/NHS	2	96
EDC/NHS	2	> 99.9

**Tableau III.6.** Effet des agents de couplage sur la réactivité du catalyseur.

La nature du carbodiimide utilisé n'a pas d'effet sur la performance du catalyseur. De plus, la réactivité est légèrement plus faible dans le cas des catalyseurs préparés en présence de NHS et s'explique par la perte de MNPs pendant les lavages.

D'autres optimisations ont été envisagées pour le couplage sur les MNPs. La première a été une activation préalable des fonctions acide par conversion en chlorure d'acide. En raison de la faible stabilité de ces dernières dans l'eau, la réaction doit être effectuée en milieu purement organique. D'autre part, elle ne peut être effectuée dans le MeOH car les chlorures d'acides sont également réactifs vis-à-vis des alcools en formant des esters. La réaction dans le THF a été testée en présence de chlorure de thionyle ou de chlorure d'oxalyle comme agents de chloration. Ces deux réactifs entraînent une dégradation rapide des MNPs avec perte totale de leur capacité à s'aimanter après moins d'une heure de réaction.

L'activation par formation de l'espèce active N-acylée imidazolide a également été tentée. La réaction avec le carbodiimidazole a été menée *in situ* dans le milieu MeOH/TX (1/2) précédent. La réactivité du catalyseur préparé est faible et peut être associée à la faible stabilité de l'imidazolide dans l'eau (tableau III.7). L'efficacité du greffage peut être améliorée en effectuant la réaction dans le MeOH mais la performance du catalyseur reste modeste et l'activation par le carbodiimide CHMC a par la suite été choisie pour le greffage.

Conditions de greffage : Solvant de réaction	Réaction de catalyse	
	Temps de réaction (h)	Conversion (%)
MeOH/TX	1.5	13
MeOH	1.5	31

**Tableau III.7.** Réactivité des catalyseurs préparés en présence de carbodiimidazole.

### **4.3. Optimisation de la quantité de dendron**

Tout comme le solvant de réaction et la méthode d'activation, l'excès molaire en dendron par rapport aux fonctions acide du polymère enrobant la particule est un facteur influant sur les taux de greffage. L'objectif est d'optimiser le nombre de sites catalytiques immobilisés à la surface des MNPs. L'efficacité du greffage dépend de la nature du dendron notamment de sa taille et de sa solubilité. La solubilité des dendrons dans le milieu réactionnel MeOH/TX (1/2) est donnée suivant l'ordre :

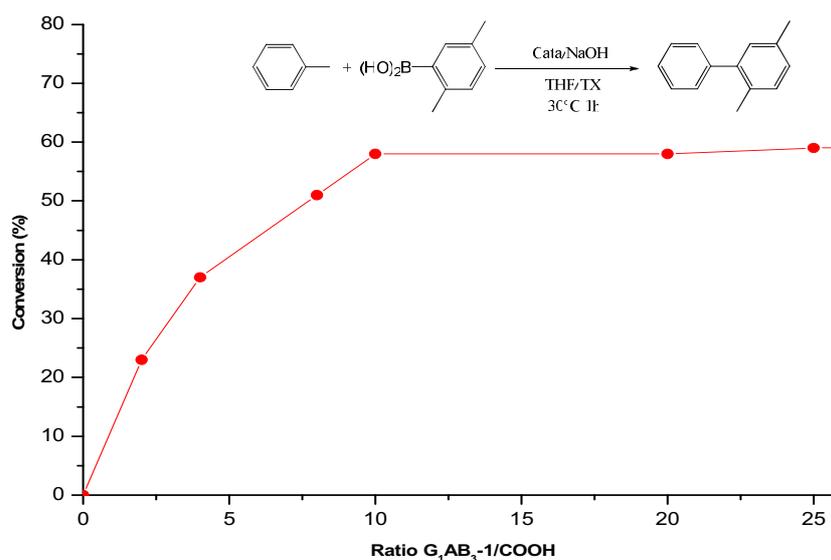


La taille et la solubilité étant très différentes entre les dendrons de génération 1 et le dendron de génération 2, l'optimisation des ratios molaires dendron/acide a été considérée séparément suivant les deux cas.

#### **4.3.1. Cas des dendrons de génération 1**

L'étude a été effectuée avec le dendron  $\mathbf{G_1AB_3-1}$  en faisant varier le rapport molaire dendron/COOH de 2 à 25 équivalents. Le greffage est réalisé dans des conditions relativement

homogènes lorsque la charge en dendron est inférieure à 8-10 équivalents. Pour des quantités supérieures, la solubilité du dendron n'est plus suffisante et un précipité peut être observé dans le milieu. L'évolution de la réactivité des catalyseurs préparés dans ces conditions, sur la réaction entre l'iodobenzène et l'acide 2,5-diméthylphénylboronique est donnée dans la figure III.13.



**Figure III.13.** Evolution de la réactivité avec le ratio  $G_1AB_3-1/COOH$  mis en jeu lors du greffage.

L'analyse réalisée pour des temps de réaction similaires et avec la même quantité de MNPs de départ, montre une amélioration de la performance du catalyseur avec l'augmentation de la quantité de dendron mis en jeu lors du greffage. Ce résultat indique une augmentation du nombre de sites catalytiques immobilisés sur le support. Le calcul des taux de greffage, basé sur le dosage du palladium par analyse ICP-MS sur les MNPs, révèle en effet une évolution de celui-ci de 24 à 60.5 %, respectivement pour des rapports molaires de 2 et 10. Pour des quantités supérieures à 10 équivalents, on n'observe plus d'amélioration de la réactivité, présumant qu'il n'y a plus d'évolution du taux de greffage. Ceci peut s'expliquer d'une part par la solubilité insuffisante lorsque la charge en dendron est trop importante dans le milieu et d'autre part par la congestion stérique à la surface des MNPs, qui empêche la fixation d'autres dendrons. Le taux de greffage optimal obtenu (60.5%) correspond à une

quantité de sites catalytiques greffés de 544  $\mu\text{mol/g}$  de particules, soit une valeur supérieure à la quantité de fonctions acide disponibles sur les MNPs de départ (300 $\mu\text{mol/g}$ ), grâce à la présence de la structure dendritique. Ce résultat montre l'intérêt d'utiliser des structures dendritiques pour augmenter le nombre de sites catalytiques à la surface des MNPs.

#### 4.3.2. Cas du dendron de génération 2

Le greffage du dendron  $G_2AB_3$  est délicat du fait de sa faible solubilité dans le milieu réactionnel. Celle-ci est en effet de moins de 3 mmol/L contre environ 7 mmol/L dans le cas des dendrons trifonctionnalisés. Une amélioration de la solubilité peut être obtenue en augmentant la quantité de DMF du mélange de solvants. Pour des ratios  $G_2AB_3/\text{acide}$  supérieurs à 8, les essais préliminaires préparés dans des mélanges contenant de 30 à 40 % de DMF dans le milieu de greffage se sont cependant avérés peu performants en catalyse. Une amélioration de la solubilité par chauffage a également été envisagée. Néanmoins une augmentation de la température de réaction à 45°C a également conduit à une faible réactivité des catalyseurs préparés. Le greffage donc a été effectué sans modification de la quantité de DMF et à température ambiante, en variant la quantité de dendron de 2 à 8 équivalents. L'évolution de la réactivité sur la réaction de Suzuki entre l'iodobenzène et l'acide phénylboronique est donnée dans la figure III.14.

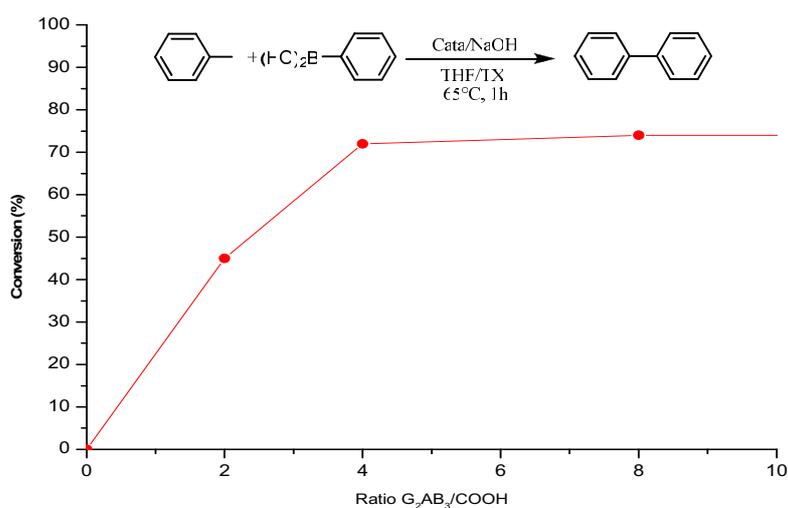


Figure III.14. Evolution de la réactivité avec le ratio  $G_2AB_3/\text{COOH}$  mis en jeu lors du greffage.

Un greffage optimal est obtenu rapidement pour un rapport molaire  $G_2AB_3/COOH$  de 4, en raison de l'hétérogénéité du milieu de greffage pour une quantité en dendron plus importante et une diminution rapide de l'accessibilité des fonctions acide de surface. Le dosage du palladium par analyse ICP-MS a permis de calculer un taux de greffage de 19.5% pour les conditions optimales (rapport molaire  $G_2AB_3/COOH$  de 4). Ce taux de greffage est logiquement plus faible que ceux obtenus avec les dendrons trifonctionnalisés, du fait de la structure plus volumineuse du dendron et de l'encombrement stérique occasionné à la surface de la nanoparticule. En revanche, le nombre trois fois plus important de branches sur ce dendron permet de compenser le faible taux de greffage. Ainsi une quantité de sites catalytiques de 526  $\mu\text{mol/g}$  est obtenue, ce qui est quasi équivalent aux résultats obtenus avec le dendron de génération 1  $G_1AB_3-1$ .

#### **4.4. Taille des particules**

Nous nous sommes aussi intéressés à l'étude des MNPs d'un calibre de 200 nm et de 500 nm pour étudier l'effet de la taille des particules sur le greffage et les performances catalytiques des matériaux greffés

##### **4.4.1. Caractéristiques des MNPs**

Les MNPs que nous avons choisi d'étudier possèdent toutes la structure cœur-écorce ( $\gamma\text{Fe}_2\text{O}_3/\text{polymère}$ ), cependant elles présentent certaines différences pouvant avoir une influence sur le greffage et sur les performances des catalyseurs formés. La stabilité de la dispersion colloïdale peut par exemple varier en fonction de la taille des particules. En effet, les MNPs de 500 nm sont plus lourdes et sédimentent plus rapidement. Cet effet est d'autant plus marqué quand elles sont utilisées dans un milieu qui n'est pas purement aqueux. Les MNPs présentent également des différences concernant leur concentration en fonctions acide, leur surface spécifique, et leur densité de fonctions acide à la surface. Les valeurs de ces différents paramètres sont résumées dans le tableau III.9.

Caractéristiques	MNPs 200nm	MNPs 300nm	MNPs 500nm
Concentration de COOH ( $\mu\text{mol/g}$ )	300	300	250
Surface spécifique ( $\text{m}^2/\text{g}$ )	15	10	5
Densité de COOH ( $\mu\text{mol}/\text{m}^2$ )	20	30	50

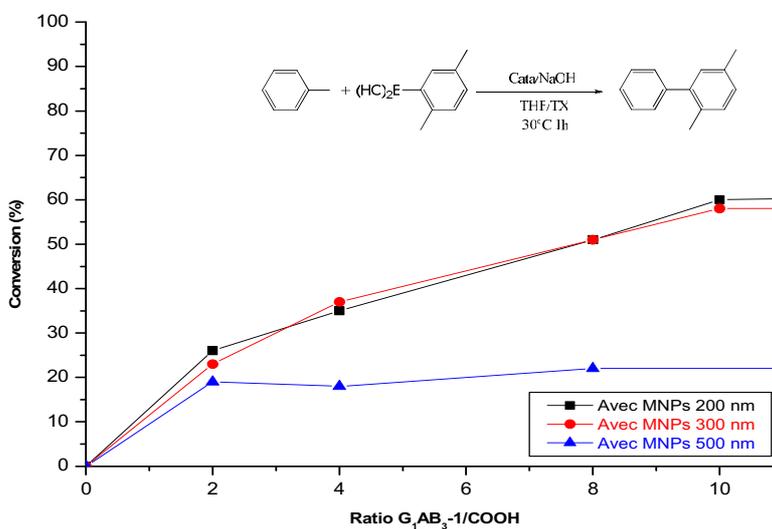
**Tableau III.9.** Concentrations en acide, surfaces spécifiques et densités de fonctions des MNPs.

Les MNPs présentent une fonctionnalité COOH importante bien que la concentration soit un peu plus faible dans le cas des MNPs de 500 nm du fait du plus fort rapport massique maghémite/polymère. La surface spécifique correspond à la superficie disponible par unité de masse. Plus le diamètre des MNPs est petit, plus la surface spécifique sera grande. Cette caractéristique est très importante en catalyse hétérogène puisqu'elle représente la surface active. Cependant dans la mesure où seules les fonctions acide sont actives, la densité de fonction est un paramètre plus approprié pour caractériser les MNPs. Celle-ci est définie par le rapport de la concentration en COOH sur la surface spécifique, et représente la quantité molaire de fonctions COOH par unité de surface. Celle-ci nous renseigne donc sur la proximité des fonctions. Avec une concentration en COOH à peu près équivalente, plus la taille des particules est grande plus la densité est grande et donc plus les fonctions seront proches.

#### **4.4.2. Influence de la taille des MNPs sur les performances catalytiques**

Les greffages ont été testés sur le dendron  $\text{G}_1\text{AB}_3\text{-1}$  en utilisant les mêmes charges en MNPs (TS 0.25%) et en fonction des rapports molaires dendron/COOH. L'évolution de la réactivité sur la réaction de Suzuki entre l'iodobenzène et l'acide 2,5-diméthylphényl-boronique est présentée dans la figure III.15. L'étude ne montre pas de différence significative entre le greffage sur des particules de 200 et 300 nm. Dans le cas des MNPs de 500 nm on n'observe pas d'évolution significative de la réactivité présumant d'une faible évolution du taux de greffage. Ceci peut s'expliquer en partie par une moins bonne stabilité de la dispersion des MNPs dans le milieu de greffage, ainsi que par la plus grande proximité des

fonctions acide ce qui est défavorable pour le couplage des dendrons pour des raisons stériques.



**Figure III.15.** Evolution de la réactivité en fonction des tailles des MNPs et des ratios  $G_1AB_3-1/COOH$  utilisés pour le greffage.

## 5. Conclusion

Dans ce chapitre, nous nous sommes intéressés à la fonctionnalisation de MNPs cœur-écorce par des structures dendritiques. Dans un premier temps, nous avons étudié et comparé le greffage de deux dendrons et d'un monomère. Nous avons montré l'effet dendritique positif sur la fonctionnalisation des MNPs. L'utilisation de dendrons a, en effet, permis de multiplier par 4 le nombre de sites actifs à la surface par rapport à une fonctionnalisation par un monomère. Cette étude préliminaire de greffage a été effectuée en milieu aqueux et milieu organique (DMF). Nous avons pu mettre en évidence les effets du solvant sur l'efficacité et l'intégrité des MNPs. Nous avons montré que les conditions de greffage en milieux aqueux sont bien adaptées pour le greffage. La fonctionnalisation effectuée dans ce milieu permet de conserver une bonne dispersion des particules et n'affecte pas les propriétés magnétiques du cœur magnétique. Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés au greffage de catalyseurs dendritiques. Différentes conditions ont été étudiées pour le greffage et les

performances des produits en catalyse ont été comparées. Nous avons vu que l'utilisation d'un mélange MeOH/TX est un bon compromis pour solubiliser les substrats organiques sans affecter de manière significative l'état des particules et leur dispersion colloïdale. Ce milieu permettant de meilleures performances catalytiques, a été choisi pour la préparation des catalyseurs supportés. La quantité de dendrons greffés en surface des MNPs a également été optimisée en variant les rapports molaires dendrons/acide. Les greffages optimaux atteints pour des rapports molaires dendrons/acide de 10 et 4 respectivement pour les dendrons de génération 1 et le dendron de génération 2 indiquent une fonctionnalisation des MNPs élevée. Ces études d'optimisation ont permis de mettre au point une méthode de greffage efficace pour la préparation des catalyseurs supportés.

### **Bibliographie du chapitre III**

- [1] Revue sur la synthèse, fonctionnalisation, et applications des MNPs : (a) C. C. Berry, A. S. G. Curtis, *J. Phys. D: Appl Phys.*, **2003**, 36, 198. (b) A. K. Gupta, M. Gupta, *Biomaterials*, **2005**, 26, 3995. (c) A.H. Lu, E. L. Salabas, F. Schüth Berry, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 1222. (d) V. Salgueiriño-Maceira, M. A. Correa-Duarte, *Adv. Mater.*, **2007**, 19, 4131. (e) Z. Ma, H. Liu, *China Part.*, **2007**, 5, 1. (f) S. Laurent, D. Forge, A. Roch, C. Robic, L. Vander Elst, R. N. Muller, *Chem. Rev.*, **2008**, 108, 2064. (g) A. H. Latham, M. E. Williams, *Acc. Chem. Res.*, **2008**, 41, 411.
- [2] I. W. Hamley, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, 42, 1692.
- [3] (a) S. J. Morup, *J. Magn. Magn. Mater.*, **1983**, 39, 45. (b) K. J. Davies, S. Well, S. W. Charles, *J. Magn. Magn. Mater.*, **1993**, 122, 24. (c) R. H. Kodama, A. E. Berkowitz, *Phys. Rev. B.*, **1999**, 59, 6321. (d) P. Tarjal, M. P. Morales, S. Veintemillas-Verdaguer, T. Gonzales-Carreno, C. J. Serna, *J. Phys. D: Appl Phys.*, **2003**, 26, R182.
- [4] R.M. Cornell, U. Schertmann, *Iron Oxydes in the Laboratory: Preparation and Characterization*; VCH Publishers: Weinheim, Germany, **1991**.
- [5] (a) A. Bee, R. Massart, S. Neuveu, *J. Magn. Magn. Mater.*, **1995**, 149, 6. (b) Y. Sahoo, A. Goodarzi, M.T. Swihart, T.Y. Ohulchansky, N. Kaur, E.P. Furlani, P.N. Prasad, *J. Phys. Chem. B.*, **2005**, 109, 3879.
- [6] N. Fauconnier, A. Bee, J. Roger, J. N. Pons, *Prog. Colloid. Polym. Sci.*, **1996**, 100, 212.
- [7] (a) L. Shen, A. Stachowiak, T. A. Hatton, P. E. Laibinis, *Langmuir*, **2000**, 16, 9907. (b) T. Hyeon, S. S. Lee, J. Park, Y. Chung, B. Na, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, 123, 12798. (c) Y. Sahoo, H. Pizem, T. Fried, D. Golodnitsky, L. Burstein, C. N. Sukenik, G. Markovich, *Langmuir*, **2001**, 17, 7907.
- [8] (a) T-J. Yoon, J. I. Kim, J. K. Lee, *Inorg. Chim. Act.*, **2003**, 345, 228. (b) T-J. Yoon, W. Lee, Y-S. Oh, J. K. Lee, *New. J. Chem.*, **2003**, 27, 229.

- [9] (a) C. Yee, G. Kataby, G. Ulman, T. Prozorov, H. White, A. King, M. Rafailovich, J. Sokolov, A. Gedenken, *Langmuir*, **1999**, 15, 7111. (b) P. H. Mutin, G. Guerrero, A. Vioux, *C. R. Chim.*, **2003**, 6, 1153.
- [10] (a) D. Roberts, W. L. Zhu, C. M. Fromenn, Z. Rosenzweig, *J. Appl. Phys.*, **2000**, 87, 6208. (b) S. Mohapatra, N. Pramanik, S. K. Ghosh, P. Pramanik, *J. Nanosci. Nanotechnol.*, **2006**, 6, 823.
- [11] (a) A. Hu, G. T. Yee, W. Lin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127, 12486. (b) G. Chouhan, D. Wang, H. Alper, *Chem. Commun.*, **2007**, 4809.
- [12] (a) S. Brandriss, S. Margel, *Langmuir*, **1993**, 9, 1232. (b) B. F. Pan, F. Gao, L. M. Ao, *J. Magn. Magn. Mater.*, **2005**, 293, 252. (c) F. Gao, B. F. Pan, W. M. Zheng, L. M. Ao, H. C. Gu, *J. Magn. Magn. Mater.*, **2005**, 293, 48.
- [13] (a) P. D. Stevens, G. Li, J. Fan, Yen, M. Y. Gao, *Chem. Commun.*, **2005**, 4435. (b) Y. Zheng, P. D. Stevens, Y. Gao, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 537. (c) N. T. S. Phan, C. W. Jones, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2006**, 253, 123. (d) S. Ding, Y. Xing, M. Radosz, Y. Shen, *Macromolecules*, **2006**, 39, 6399. (e) M. Kawamura, K. Sato, *Chem. Commun.*, **2006**, 4718. (f) S. Luo, X. Zheng, H. Xu, X. Mi, L. Zhang, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 2431.
- [14] (a) Y. Zheng, C. Duanmu, Y. Gao, *Org. Lett.*, **2006**, 8, 3215. (b) C. Duanmu, I. Saha, Y. Zheng, B. M. Goodson, Y. Gao, *Chem. Mater.*, **2006**, 18, 5973.
- [15] (a) P. Ashtari, X. He, K. Wang, P. Gong, *Talanta*, **2005**, 67, 548. (b) D. K. Yi, S. S. Lee, J. Y. Ying, *Chem. Mater.*, **2006**, 18, 2459. (c) R. Abu-Reziq, H. Alper, D. Wang, M. L. Post, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 5279. (d) C-W. Lu, Y. Hung, J-K. Hsiao, M. Yao, T-H. Chung, Y-S lin, S-H. Wu, S-C Hsu, H-M. Liu, C-Y. Mou, C-S Yang, D-M. Huang, Y-C. Chen, *Nano Lett.*, **2007**, 7, 149. (e) J. Qiu, H. Peng, R. Liang, *Electrochem. Commun.*, **2007**, 9, 2734. (f) C. O. Dalaigh, S. A. Corr, Y. Gun'ko, S. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 4329. (g) J. Ge, T. Huynt, Y. Hu, Y. Yin, *Nano Lett.*, **2008**, 8, 931. (h) L. Wang, X-X. Gan, *Bioprocess. Biosyst. Eng.*, **2009**, 32, 109.

- [16] (a) Q. Liu, Z. Xu, J. A. Finch, R. Egerton, *Chem. Mater.*, **1998**, 10, 3936. (b) J. Lin, W. Zhou, A. Kumbhar, J. Fang, E. E. Carpenter, C. J. O'Connor, *J. Solid. State. Chem.*, **2001**, 16, 289. (c) L. Wang, H-Y. Park, S. I-I. Lim, M. J. Schadt, D. Mott, J. Luo, X. Wang, C-J. Zhong, *Mater. Chem.*, **2008**, 18, 2629.
- [17] (a) X. Teng, D. Black, N. J. Watkins, Y. Gao, H. Yang, *Nano Lett.*, **2003**, 3, 261. (b) C. Xu, K. Xu, H. Gu, X. Zhong, Z. Guo, B. Xu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 126, 3392. (c) R. Hong, N. O. Fisher, T. Emrick, V. M. Rotello, *Chem. Mater.*, **2005**, 17, 4617 (d) C-H. Jun, Y. J. Park, Y-R. Yeon, J-R. Choy, W-R. Lee, S-J. Ko, J. Cheon. *Chem. Commun.*, **2006**, 1619. (e) Y-W. Jun, J-S. Choi, J. Cheon. *Chem. Commun.*, **2007**, 1203.
- [18] H. K. Xu, C. M. Sorensen, K. J. Klabunde, G. C. Hadjipanayis, *J. Mater. Res.*, **1992**, 7, 712.
- [19] N. O. Nunez, P. Tarjal, M. P. Morales, P. Bonville, C. J. Serna, *Chem. Mater.*, **2004**, 16, 3119.
- [20] : (a) T. Tago, T. Hattura, K. Miyajima, M. Kishida, S. Tashiro, K. Wakabayashi, *J. Am. Ceram. Soc.*, **2002**, 85, 2188. (b) Y. A. Barnakov, M. H. Yu, Z. Rosenzweig, *Langmuir*, **2005**, 21, 7524. (c) S. H. Im, T. Herricks, Y. T. Lee, Y. Xia, *Chem. Phys. Lett.*, **2005**, 40, 19.
- [21] (a) S. Santra, R. Tapeç, N. Theodoropoulou, J. Dobson, A. Hebrad, W. Tan, *Langmuir*, **2001**, 17, 2900. (b) P. Tartaj, C. J. Serna, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 15754.
- [22] X. Liu, J. Xing, Y. Guan, G. Shan, H. Liu, *Colloids surf.*, **2004**, 238, 127.
- [23] (a) U. Hafeli, W. Schütt, J. Teller, M. Zborowski, *Scientific and Clinical Application of Magnetic Carriers*, Plenum Press: New York, 1997. (b) P. A. Dresco, V. S. Zaitsev, R. J. Gambino, B. Chu, *Langmuir*, **1999**, 15, 1945. (c) I. Capek, *Adv. Colloid Interf. Sci.*, **2001**, 92, 195. (d) A. K. Gupta, S. Well, *IEEE Trans. Nanobiosci.*, **2004**, 3, 66.
- [24] (a) M. Suzuki, M. Shinkai, M. Kamihira, T. Kobayashi, *Biotechnol. Appl Biochem.*, **1995**, 21, 335. (b) Y. Zhang, N. Kohler, M. Zhang, *Biomaterials*, **2002**, 23, 1553 (c) M. D. Shultz,

S. Calvinb, P. P. Fatouros, S. A. Morrisona, E. E. Carpentera, *J. Magn. Magn. Mater.*, **2007**, 311, 464.

[25] (a) J. Lee, T. Isobe, M. Senna, *J. Coll. Interf. Sci.*, **1996**, 177, 490. (b) B. Xue, X. Tong, Y. Sun, *Sep. Sci. Technol.*, **2001**, 36, 2449. (c) M. Chastellain, A. Petri, H. Hofmann, *J. Coll. Interf. Sci.*, **2004**, 278, 353. (d) C. Xu, A. S. Teja, *J. Supercritical Fluids*, **2008**, 44, 85.

[26] (a) C. C. Berry, S. Wells, S. Charlesb, A. S. G. Curtis, *Biomaterials*, **2003**, 24, 4551. (b) S. Mornet, S. Vasseur, F. Grasset, E. Duguet, *J. Mater. Chem.*, **2004**, 14, 2161. (c) S. Mornet, J. Portier, E. Duguet, *J. Magn. Magn. Mater.*, **2005**, 293, 127.

[27] Y. Wang, J-K. Lee, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2007**, 263, 163.

[28] J. Ugelstad, P. Stenstad, L. Kilaas, W. S. Prestvik, R. Herge, A. Bererge, E. Hornes, *Blood Purif.*, **1993**, 11, 349. (b) X. Xu, G. Friedman, K. Humfeld, S. Majetich, S. Asher, *Adv. Mater.*, **2001**, 13, 1681. (c) C. R. Vestal, Z. J. Zang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124, 14312.

[29] P. D. Stevens, J. Fan, H. M. R. Gardimalla, M. Yen, Y. Gao, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2085.

[30] [www.ademtech.com](http://www.ademtech.com).

[31] Projet MAGNECAT, ANR-JCJC 2005-0245.

[32] (a) B. Le Drogoff, L. Clime, T. Veres, *Microfl. Nanofl.*, **2008**, 5, 373. (b) R. Maalouf, W. M. Hassen, C. Fournier-Wirth, J. Coste, N. Jaffrezic-Renault, *Microchim. Act.*, **2008**, 163, 157. (c) W. C. Dittmer, P. de Kievit, M. W. J. Prins, J. L. M. Vissers, M. E. C. Mersch, M. F. W. C. Martens, *J. Immunol. Meth.*, **2008**, 338, 40. (d) A. K. Johnson, A. M. Zawadzka, L. A. Deobald, R. L. Crawford, A. J. Paszczyński, *J. Nanopart. Res.* **2008**, 10, 1009. (e) A. Sakudo, K. Ikuta, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **2008**, 377, 85.

[33] (a) D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Ryder, P. Smith, *Polym. J.* **1985**, 17, 117. (b) D. A. Tomalia, H. Baker, J. Dewald, M. Hall, G. Kallos, S. Martin, J. Ryder, P. Smith, *Macromolecules*, **1986**, 19, 2466. (c) D. A. Tomalia, M. Hall, D. Hedstrand, *Macromolecules*, **1987**, 20, 1164.

[34] K. Heuzé, D. Rosario-Amorin, S. Nlate, M. Gaboyard, A. Bouter, R. Clérac, *New. J. Chem.*, **2008**, 32, 383.

[35] (a) L. H. H. Damink, P. J. Dijkstra, M. J. A. Luyn, P. B. van Wachem, P. Nieuwenhuis, J. Feijen, *Biomaterials*, **1996** , 17, 765. (b) D. W. Courtman, B. F. Errett, G. J. Wilson, *J. Biomed. Mater. Res.*, **2001**, 55, 576.

[36] A. Dahan, M. Portnoy, *J. Polym. Sci. Part. A. Polym. Chem.*, **2005**, 43, 235. (b) M. Kim, Y. Chen, Y. Liu, X. Peng, *Adv. Mater.*, **2005**, 17, 1429.



## CHAPITRE IV:

# Etude de la Réactivité et du Recyclage des Catalyseurs



## **1. Introduction**

Les réactions de couplages carbone-carbone sont devenues des outils incontournables en synthèse organique.<sup>[1]</sup> Le développement de nouvelles méthodes de couplage C-C a connu un réel essor depuis les années 70 avec l'émergence des procédés catalytiques au palladium en catalyse homogène. Les recherches effectuées ces dernières années, ont permis la conception de nouveaux catalyseurs d'une grande performance en terme de réactivité et de sélectivité, permettant des réactions de couplage avec de faibles quantités de catalyseur ou avec des réactifs inaccessibles jusque là. Cependant, limiter les contaminations des produits de réaction par les espèces métalliques reste un véritable challenge qui passe par le recyclage ou une élimination efficace des catalyseurs en fin de réaction.

Au cours de ces travaux de thèse nous avons focalisé nos recherches sur l'étude de catalyseurs dendritiques supportés sur des nanoparticules magnétiques (MNPs). L'objectif étant de recycler les catalyseurs par décantation magnétique. Cette méthode innovante est en effet très attrayante par rapport aux autres techniques utilisées pour récupérer les catalyseurs, puisqu'elle se fait très simplement, à l'aide d'un aimant externe.

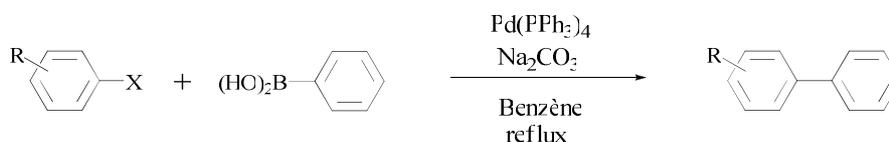
Dans ce chapitre, nous avons valorisé les catalyseurs supportés dans deux réactions de couplage C-C très importantes : la réaction de Suzuki et la réaction de Sonogashira. Ce chapitre est divisé en deux parties dans lesquelles nous détaillerons respectivement l'étude de la réaction de Suzuki puis celle de la réaction de Sonogashira. Dans chacune de ces parties, nous rappellerons le principe de ces réactions. Nous présenterons ensuite les études préliminaires effectuées sur les catalyseurs dendritiques en catalyse homogène, c'est-à-dire avant leur greffage sur les MNPs. Ces études préliminaires ont pour objectif la mise au point de certaines conditions expérimentales qui pourront par la suite être adaptées à l'étude des catalyseurs supportés. Ces études ont également pour objectif d'évaluer et de comparer la réactivité des différents métallodendrons. Nous aborderons ensuite la réactivité des différents catalyseurs supportés sur les MNPs. Nous comparerons là aussi les différents catalyseurs pour mettre en évidence les effets des ligands et de la structure dendritique sur les performances catalytiques de ces systèmes. Nous nous focaliserons enfin sur les études de recyclage par décantation magnétique.

## 2. Etude de la réaction couplage C-C de Suzuki

### 2.1. Présentation de la réaction de Suzuki

#### 2.1.1. Généralités

La synthèse de biaryles par réaction de couplage C-C des aryles, présente un grand intérêt tant au niveau du laboratoire qu'à l'échelle industrielle. En effet, ces motifs sont rencontrés dans de nombreux produits naturels et molécules bioactives intéressantes dans le domaine pharmaceutique et agrochimique.<sup>[2]</sup> Le couplage des aryles est également utilisé dans la synthèse de nombreux composés et matériaux dans des applications telles que la synthèse de ligands, d'oligomères et de polymères conducteurs ou semi-conducteurs.<sup>[3]</sup> De nombreuses méthodes permettant de coupler les aryles ont été développées depuis plus d'un siècle, la plupart faisant intervenir des métaux comme le nickel,<sup>[4]</sup> le cuivre,<sup>[5]</sup> ou le palladium.<sup>[6-11]</sup> Les couplages C-C catalysés par des complexes de palladium sont les plus répandus, car ils sont généralement plus efficaces que ceux effectués en présence de catalyseurs au nickel, mais offrent aussi la possibilité d'utiliser une plus large variété de précurseurs (souvent organométalliques), tels que les organomagnésiens,<sup>[6]</sup> les organozinciques,<sup>[7]</sup> les organosilanes,<sup>[8]</sup> les organostanniques,<sup>[9]</sup> ou les organoboranes.<sup>[10,11]</sup> En 1979, Suzuki et Miyaura reportent pour la première fois la synthèse de biaryles par couplage catalysé au palladium entre des acides ou esters boroniques et des halogénures ou triflates d'aryles (figure IV.1).<sup>[10]</sup>



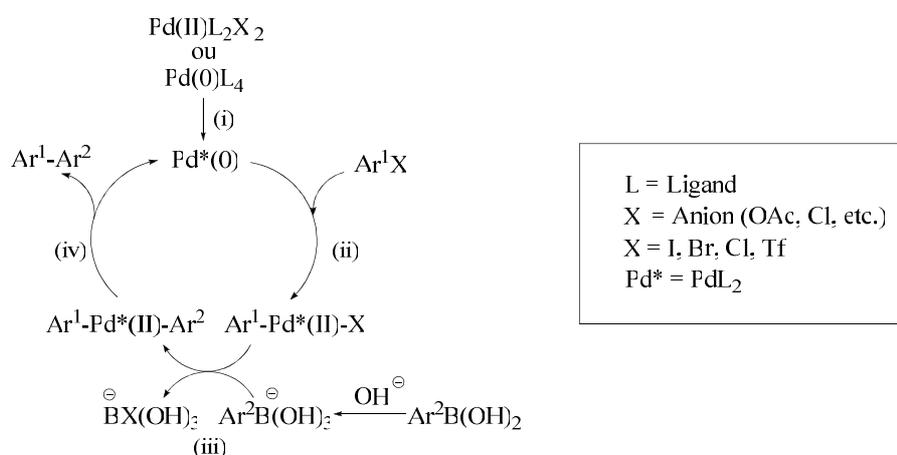
**Figure IV.1.** Couplage de Suzuki entre un halogénure d'aryle et l'acide phénylboronique.

Généralisée par la suite sous le nom de couplage de Suzuki, cette réaction permet la formation de liaison C-C entre des aryles, des vinyles, et même des alkyles. Cependant, la plus grande application demeure le couplage Ar-Ar. La réaction de Suzuki représente sans

doute avec le couplage de Stille,<sup>[9]</sup> la méthode la plus utilisée pour la synthèse de biaryles. Celle-ci présente en effet de nombreux avantages puisqu'elle tolère de nombreux groupements fonctionnels sur les halogénures d'aryles et les boranes, et permet d'accéder à une grande variété de biaryles. Aussi, les acides arylboroniques sont généralement disponibles commercialement, sont relativement stables et sont de faible toxicité par rapport à d'autres précurseurs organométalliques, notamment les organostanniques utilisés dans la réaction de Stille.

### 2.1.2. Mécanisme de la réaction de Suzuki

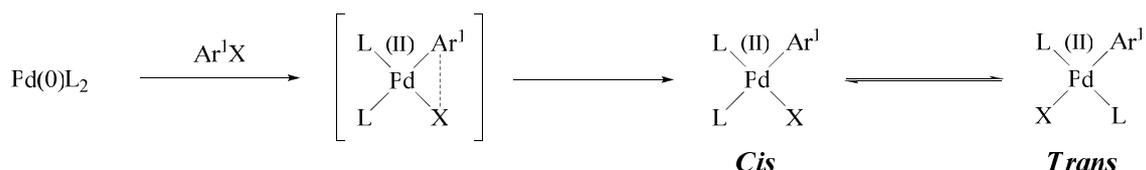
Le mécanisme proposé dans la littérature procède en quatre étapes principales : (i) l'étape d'initiation de l'espèce active, (ii) l'addition oxydante, (iii) la transmétallation ; (iv) l'élimination réductrice (figure IV.2).



**Figure IV.2.** Cycle catalytique de la réaction de Suzuki

Dans l'étape d'initiation, des complexes de palladium Pd(0)L<sub>4</sub> ou Pd(II)L<sub>2</sub>X'<sub>2</sub> sont souvent utilisés comme précurseurs catalytiques. Cette étape consiste en la formation de l'espèce catalytique active à 14 électrons Pd(0)L<sub>2</sub>. Celle-ci est effectuée *in situ* par une élimination successive de deux ligands L dans le cas des complexes Pd(0)L<sub>4</sub>, ou à une réduction du Pd(II) en Pd(0) dans le second cas.<sup>[12]</sup>

Ensuite intervient une étape d'addition oxydante. Le mécanisme proposé de cette addition se déroule en deux phases correspondant à l'insertion du palladium dans la liaison  $\text{Ar}^1\text{-X}$ , conduisant à la formation d'un complexe de palladium (II) à 16 électrons suivie d'une isomérisation cis/trans pour générer le complexe trans- $\sigma$ -palladium (II) (figure IV.3).<sup>[13]</sup>



**Figure IV.3.** Etape d'addition oxydante.

L'addition oxydante est souvent l'étape cinétiquement limitante du cycle catalytique. Outre la nature du catalyseur, plusieurs paramètres peuvent jouer sur la vitesse de cette addition oxydante, en particulier la nature de l'halogénure. Celle-ci va en effet dépendre de l'énergie nécessaire pour rompre la liaison  $\text{Ar-X}$  donnant ainsi une réactivité selon l'ordre:  $\text{Ar-I} > \text{Ar-Br} \sim \text{Ar-OTf} \gg \text{Ar-Cl}$ . De plus, la présence de substituants électroattracteurs sur le cycle aromatique va favoriser l'étape d'addition. A l'inverse la présence de substituants électrodonneurs va désactiver la réaction en renforçant l'énergie de la liaison  $\text{Ar-X}$ .

La transmétallation est quant à elle l'étape la moins établie du cycle catalytique car le mécanisme va dépendre à la fois de l'organoborane utilisé et des conditions réactionnelles mises en œuvre, notamment la nature de la base. La transmétallation peut être assimilée à une réaction de substitution nucléophile où le groupement aryle de l'acide boronique ( $\text{Ar}^2$ ), polarisé  $\delta^-$ , va être échangé avec l'anion halogénure du complexe. La réaction de Suzuki est dans la plupart des cas effectuée en présence d'une base pour favoriser cette étape de transmétallation. A ce jour deux mécanismes sont proposés pour expliquer le rôle de la base dans cette étape. Le premier proposé en 1994 par Smith et *al.*<sup>[14]</sup> rend compte d'une activation des acides boroniques par la base. En effet, l'électronégativité du bore et du carbone étant relativement proches, le caractère nucléophile du groupement  $\text{Ar}^2$  est faible. Considéré comme un acide de Lewis, la quaternarisation d'un acide boronique par une base anionique est possible pour former un borate ou « ate-complexe » plus réactif que l'équivalent neutre

(figure IV.4). Cet effet peut être attribué à une augmentation du caractère nucléophile de  $\text{Ar}^2$ . Les travaux de Smith et *al.*<sup>[14]</sup> et ceux de Novak et *al.*<sup>[15]</sup> effectués à la même époque montrent en effet un gain en réactivité lorsque le pH du milieu est supérieur au pKa de l'acide boronique (8.8 pour l'acide phénylboronique).

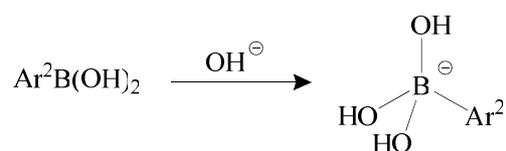


Figure IV.4. Formation de l'« ate-complexe ».

La base peut remplir un second rôle dans le mécanisme de transmétallation. Suzuki et *al.*<sup>[16]</sup> suggèrent en effet une implication de la base dans le cycle catalytique c'est-à-dire qu'elle réagit avec le complexe de palladium pour former un complexe  $\text{Ar}^1\text{-PdL}_2(\text{II})\text{-OR}$  (où OR provient d'une base anionique de type alkoxy, acétoxy ou hydroxy) par substitution de l'halogénure X par l'anion de la base (figure IV.5).

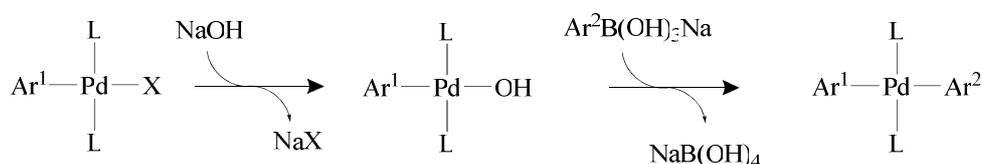


Figure IV.5. Mécanisme par formation du complexe  $\text{Ar}^1\text{-PdL}_2(\text{II})\text{OH}$  avec NaOH.

Dans la dernière étape du cycle catalytique, le complexe  $\text{Ar}^1\text{-Pd}(\text{II})\text{L}_2\text{-Ar}^2$  issu de la transmétallation subit une élimination réductrice en libérant le produit de couplage  $\text{Ar}^1\text{-Ar}^2$ , et l'espèce catalytique est régénérée. Dans le cas des complexes diaryl-palladium, l'élimination réductrice est relativement aisée contrairement aux complexes dialkyl-palladium. Stille et *al.*<sup>[17]</sup> ont notamment montré que cette réactivité s'explique par la participation des orbitales  $\pi$  des aryles du complexe de configuration cis, qui favorise la formation de la nouvelle liaison C-C (figure IV.6).

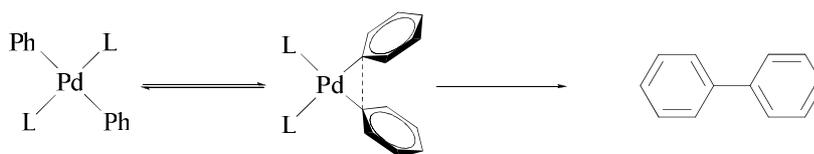


Figure IV.6. Etape d'élimination réductrice.

## **2.2 Etude des catalyseurs dendritiques en série homogène**

Il nous a paru important d'étudier les catalyseurs dendritiques seuls, avant leur greffage sur les MNPs. Cette étude a pour objectif d'évaluer la réactivité des différents catalyseurs dendritiques en catalyse homogène. En effet pour mieux comprendre les effets inhérents à l'association dendron/support MNPs sur les performances catalytiques, nous devons tenir compte des effets propres à la nature des dendrons notamment les effets électroniques et stériques propres aux ligands ( $G_1AB_3-1$  vs  $G_1AB_3-2$ ) et les éventuels effets dendritiques dus à la génération des dendrons ( $G_1AB_3-1$  vs  $G_2AB_3$ ) ou à la modification du squelette dendritique ( $G_1AB_3-1$  vs  $G_1AB_3-3$ ).

### **2.2.1. Conditions expérimentales**

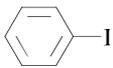
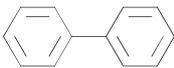
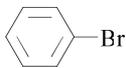
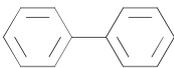
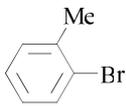
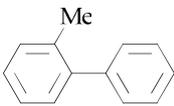
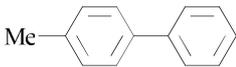
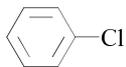
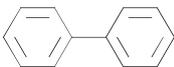
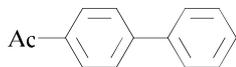
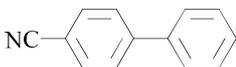
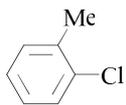
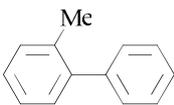
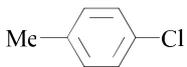
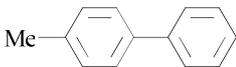
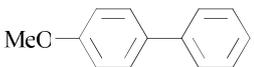
Les conditions réactionnelles telles que le solvant, la base et la température peuvent avoir une grande influence sur la réactivité des catalyseurs. Pour cette étude, nous nous sommes basés sur les travaux de Heuzé et *al.*<sup>[18]</sup> dans le cadre de la thèse de J. Lemo.<sup>[18b]</sup> En effet, ces travaux portent sur l'étude de la réaction de Suzuki avec des catalyseurs dendritiques (DAB) fonctionnalisés par les mêmes types de ligands diphosphine et les conditions expérimentales ont été bien optimisées. Le solvant de réaction utilisé dans cette précédente étude et que nous avons retenu, est le mélange THF/H<sub>2</sub>O (2/1). Celui-ci permet en effet la solubilisation de l'ensemble des réactifs et des catalyseurs. D'autre part, l'utilisation de THF comme co-solvant nous paraît appropriée dans la perspective de l'étude de la réactivité des catalyseurs supportés, puisque celui-ci est compatible avec les MNPs. Les travaux effectués au cours de la thèse de J. Lemo, ont également montré que NaOH est la base qui donne les meilleures performances catalytiques avec ce type de ligands pour la réaction de Suzuki. C'est donc cette base que nous avons choisie.

### **2.2.2. Réactivité sur la réaction de Suzuki**

Afin d'évaluer l'efficacité du couplage de Suzuki dans les conditions que nous venons de voir, nous avons testé le dendron de génération 1  $G_1AB_3-1$  porteur de ligands diphosphine

substitués par des Cy, sur le couplage entre une variété d'halogénures d'aryles et l'acide phénylboronique (tableau IV.1).

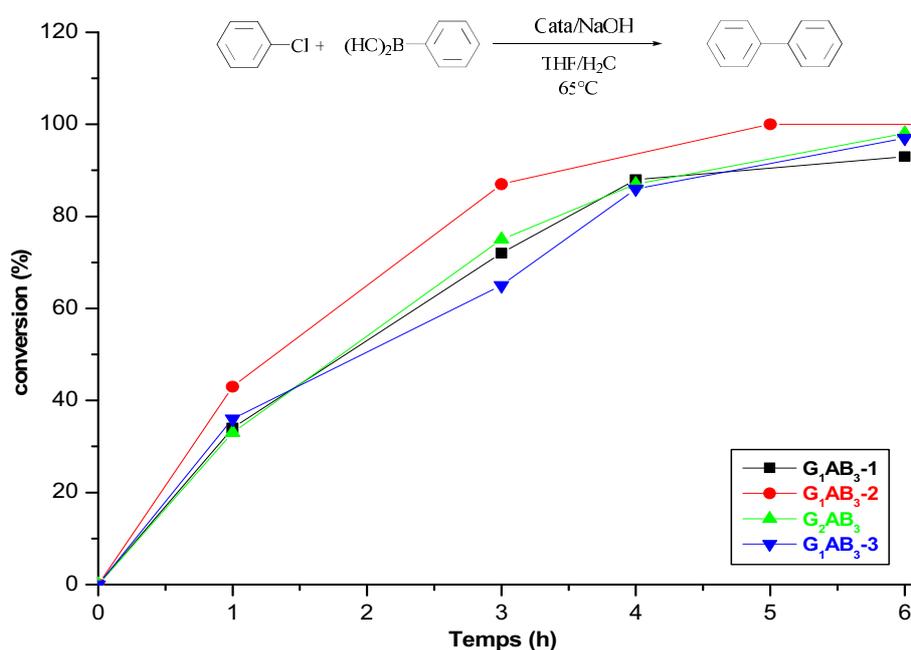


Entrée	Halogénures d'aryle	Biaryles	Temps (h)	Conversion (%)
1			0.25	100 <sup>a</sup>
2			0.25	98 <sup>a</sup>
3			0.5	100 <sup>a</sup>
4			0.5	100 <sup>a</sup>
5			6	93 <sup>b</sup>
6			1	94 <sup>b</sup>
7			1	95 <sup>b</sup>
8			18	98 <sup>b</sup>
9			18	94 <sup>b</sup>
10			24	86 <sup>b</sup>

**Tableau IV.1.** Réactivité du dendron  $G_1AB_3-1$  dans la réaction de Suzuki. <sup>a</sup>cata : 2 mol%Pd. <sup>b</sup>cata : 5mol%Pd

Nous avons montré que le catalyseur dendritique présente une très bonne réactivité pour les couplages de l'acide boronique avec les dérivés iodés et bromés. Les conversions sont, en effet, quantitatives après 15 minutes pour l'iodobenzène et 30 minutes pour les dérivés bromés (entrées 1-4). Comme nous l'avons déjà mentionné, les dérivés chlorés sont moins réactifs en raison de l'énergie de liaison C-Cl élevée. Nous avons néanmoins montré que des taux de conversion supérieurs à 90% peuvent être obtenus (entrées 5-10).

Nous avons par la suite comparé la réactivité du dendron  $G_1AB_3-1$  avec les autres dendrons synthétisés qui se distinguent de celui-ci soit par la nature du ligand ( $G_1AB_3-2$ ), soit par la génération dendritique ( $G_2AB_3$ ), soit par la longueur des branches ( $G_1AB_3-3$ ). La figure IV.7 présente les courbes cinétiques de la réaction de couplage entre l'acide boronique et le chlorobenzène obtenues avec les différents métallodendrons.



**Figure IV.7.** Courbes de cinétiques de la réaction de Suzuki entre le chlorobenzène et l'acide phénylboronique pour les différents catalyseurs dendritiques. Cata : 5 mol% Pd

Les dendrons de génération 1  $G_1AB_3-1$ ,  $G_1AB_3-3$  ou de génération 2  $G_2AB_3$  qui sont tous les trois fonctionnalisés par des ligands diphosphine substitués par des Cy, présentent des réactivités comparables. Ces résultats montrent ainsi qu'il n'y a pas d'effet dendritique dû à la modification de la structure ou de la génération dendritique.

En revanche, le dendron de génération 1 porteur de ligands diphosphine substitués par des *t*Bu  $G_1AB_3-2$  présente une meilleure réactivité par rapport aux autres dendrons porteurs de substituants Cy, montrant ainsi l'influence de la nature du ligand diphosphine sur la performance catalytique. Nous pouvons souligner que cette tendance est à l'opposé de celle observée dans le cas des catalyseurs dendritiques DAB reportés par Heuzé et *al.*<sup>[18]</sup> qui

conduisent à une meilleure activité dans le cas des ligands diphosphine substitués par des Cy. Il nous paraît néanmoins difficile de spéculer sur l'origine de ce phénomène puisque la structure dendritique est différente. Nous avons par ailleurs montré que le dendron le plus efficace dans notre cas (**G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2**) présente une activité catalytique comparable à celle obtenue avec les catalyseurs dendritiques DAB les plus performants reportés dans ces travaux.<sup>[18]</sup>

L'ensemble de ces résultats est encourageant, puisque de bonnes réactivités sont obtenues, on peut donc envisager de les tester dans d'autres types de réactions de couplage comme la réaction de Sonogashira et également de les étudier en catalyse supportée.

### **2.3. Réactivité des catalyseurs supportés**

L'objectif premier de ces travaux de thèse est de développer des catalyseurs supportés performants et recyclables basés sur l'immobilisation de métallodendrons sur des MNPs. Dans le chapitre III, nous avons mis au point la méthode et l'optimisation des conditions de greffage pour la préparation de ces systèmes catalytiques supportés. Dans le paragraphe précédent, nous avons étudié la réactivité des catalyseurs dendritiques en milieu homogène dans des réactions de couplage C-C de Suzuki. Ce paragraphe est consacré à l'étude des catalyseurs supportés sur les MNPs. Après une présentation des conditions expérimentales, nous détaillerons l'étude de réactivité des différents catalyseurs supportés et nous comparerons les résultats afin d'évaluer les effets dus à la modification des ligands, et de la structure dendritique (augmentation de la génération et rallongement des branches) sur les performances de ces catalyseurs supportés.

#### **2.3.1. Conditions expérimentales**

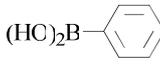
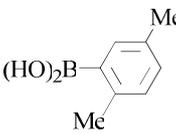
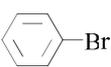
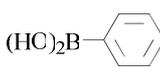
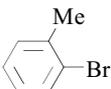
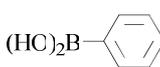
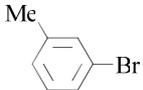
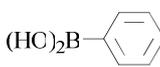
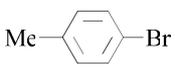
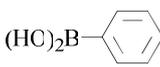
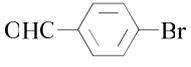
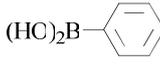
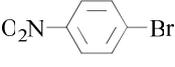
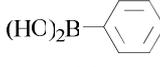
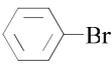
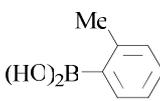
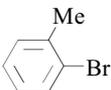
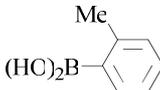
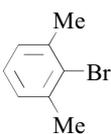
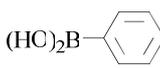
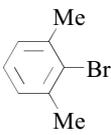
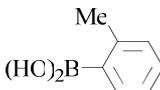
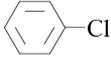
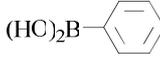
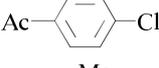
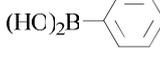
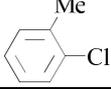
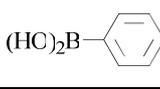
La catalyse supportée se fait à la surface des MNPs greffées. Il est donc très important que ces dernières soient bien dispersées et qu'il n'y ait pas de phénomène d'agrégation qui réduirait la surface active. D'autre part, les conditions de réaction ne doivent pas affecter l'intégrité des particules. Nous avons montré que les conditions idéales d'utilisation des

MNPs sont les milieux aqueux. Cependant, ce milieu doit permettre de solubiliser l'ensemble des réactifs. Pour effectuer l'étude de réactivité des catalyseurs supportés, nous avons donc dû adapter les conditions expérimentales pour répondre à ces différentes contraintes. Nous avons donc remplacé le mélange de solvant THF/H<sub>2</sub>O par un mélange THF/TX. En effet, l'utilisation du tensioactif Triton X405 (TX) permet d'améliorer la dispersion des MNPs et favorise la solvataion des substrats organiques dans l'eau. Le deuxième paramètre que nous avons modifié est le ratio de solvants organiques/aqueux. En effet, l'utilisation d'une quantité trop importante de THF peut engendrer une dégradation des particules, pour des temps de réaction longs, à chaud. En moins de 48 heures à 65°C dans le THF, par exemple, on note une décomposition importante des particules, et seule une faible quantité des MNPs de départ peut être récupérée par aimantation. Afin de limiter la dégradation des MNPs, nous avons choisi de réduire le ratio THF/TX à 1/9 au lieu de 2/1 en série homogène (*cf.* § 2.2.1). Dans ces conditions, l'acide phénylboronique et la base sont parfaitement solubles, et les halogénures d'aryles présentent d'une manière générale une bonne miscibilité ou solubilité, grâce notamment à la présence du tensioactif. Nous avons également montré que la réactivité n'est pas affectée par la réduction de la quantité de THF, notamment par l'étude de réactivité des MNPs greffées avec le dendron de génération 2 **G<sub>2</sub>AB<sub>3</sub>**, qui a été étudié dans les deux mélanges THF/TX (2/1) et (1/9) qui donnent sensiblement les mêmes résultats.

### **2.3.2. Réactivité du dendron G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1**

Le catalyseur dendritique de première génération **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1** greffé sur les MNPs a été testé sur la réaction de Suzuki entre différents halogénures d'aryles et une variété d'acides arylboroniques (tableau IV.2).

Chapitre IV : Etude de la réactivité et du recyclage des catalyseurs

Entrée	Halogénures d'aryles	Organoboranes	Catalyseur (mol% Pd)	Temps (h)	Conversion (%)
1			2.4	1	100 <sup>a</sup>
2			0.12	5	95 <sup>a</sup>
3			2.4	4	>99 <sup>b</sup>
4			2.4	4	92 <sup>b</sup>
5			2.4	4	94 <sup>b</sup>
6			2.4	4	>99 <sup>b</sup>
7			2.4	1	100 <sup>b</sup>
8			2.4	1	100 <sup>b</sup>
9			2.4	1	93 <sup>b</sup>
10			2.4	4	92 <sup>b</sup>
11			2.4	4	68 <sup>b</sup>
12			2.4	4	43 <sup>b</sup>
13			4.8	24	50 <sup>c</sup>
14			4.8	6	79 <sup>c</sup>
15			4.8	24	29 <sup>c</sup>

**Tableau IV.2.** Réactivité du catalyseur supporté  $MNP[G_1AB_3-1]$  dans la réaction de Suzuki. <sup>a</sup> 30°C, THF/TX 1/9. <sup>b</sup> 65°C THF/TX 1/9. <sup>c</sup> 65°C THF/TX 2/1

L'analyse des résultats montre une bonne réactivité du catalyseur, comparable avec celle des systèmes catalytiques supportés sur des MNPs décrits pour la réaction de Suzuki. La réaction peut par exemple être effectuée à température ambiante dans le cas du couplage de l'iodobenzène avec l'acide phénylboronique et conduit à une conversion totale en 1 heure (entrée 1). On notera que le temps de réaction n'a pas été optimisé et qu'une réduction de la quantité de catalyseur peut être envisagée dans ce cas. Avec un dérivé boronique activé par des groupements méthyle, on peut réduire considérablement la quantité de catalyseur dans le milieu et obtenir un rendement de 95% en 5 heures à température ambiante (entrée 2). Dans le cas du bromobenzène et des dérivés bromés désactivés, la réaction est quantitative ou supérieure à 90% à 65°C pour des temps de réaction allant jusqu'à 4 heures (entrées 3-6). Ce temps de réaction pour obtenir un rendement quantitatif, peut être réduit à une heure si l'halogénure d'aryle ou l'acide arylboronique est substitué par des groupes activants (entrées 7-9). Le couplage du dérivé bromé 2,6-diméthylbromobenzène désactivé par deux groupements méthyl avec l'acide phénylboronique permet une conversion de 68% en 4 heures (entrée 11). Cette conversion chute à 43% dans le cas du couplage avec l'acide 2-méthylphénylboronique en raison de l'encombrement stérique des groupes méthyle en ortho sur les deux groupes aryle.

Le catalyseur présente une réactivité limitée dans le cas des dérivés chlorés (entrée 12). On obtient par exemple une conversion de 50% en 24 heures dans le cas du chlorobenzène (entrée 13). On peut néanmoins noter que peu de catalyseurs supportés sont efficaces sur la réaction de Suzuki avec les dérivés chlorés.

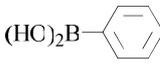
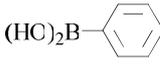
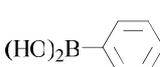
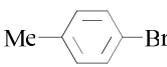
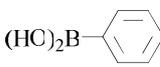
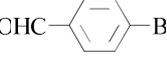
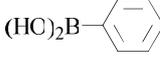
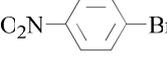
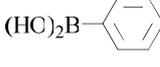
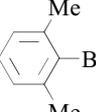
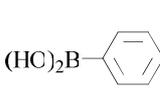
D'une manière générale la réactivité est plus faible que celle obtenue en milieu homogène. Cette chute de réactivité est néanmoins généralement observée dans le cas des systèmes catalytiques supportés. Elle peut être associée à l'hétérogénéisation de la concentration des sites catalytiques puisque ceux-ci sont exclusivement localisés sur les MNPs (concentration locale), ainsi qu'aux gênes stériques entre les dendrons, et entre eux et la surface polymère.

### **2.3.3. Influence de la modification du ligand phosphine et de la structure dendritique sur les performances du catalyseur**

Comme en catalyse homogène, nous avons comparé la réactivité des différents catalyseurs dendritiques afin de mettre en évidence les effets des ligands et de la modification de la structure sur la réactivité.

#### ***a. Influence du ligand diphosphine sur la réactivité des catalyseurs supportés***

Le dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2** porteur de ligands diphosphine substitués par des *t*Bu possède le même squelette dendritique que le dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1** porteur des substituants Cy. L'étude du greffage a montré que le taux de greffage est équivalent pour ces deux métallodendrons. La comparaison des résultats de catalyse de ces deux catalyseurs supportés est résumée dans le tableau IV.3.

Entrée	Halogénures d'aryles	Organoboranes	MNP[G <sub>1</sub> AB <sub>3</sub> -1] (Cy) <sup>a</sup> Temps (h) / Conversion (%)	MNP[G <sub>1</sub> AB <sub>3</sub> -2] ( <i>t</i> Bu) <sup>a</sup> Temps (h) / Conversion (%)
1		(HC) <sub>2</sub> B- 	1 / 100	1 / 100
2		(HC) <sub>2</sub> B- 	2 / 89	1 / 99
3		(HC) <sub>2</sub> B- 	2 / 76	2 / 99
4		(HC) <sub>2</sub> B- 	4 / 99	2 / 100
5		(HC) <sub>2</sub> B- 	1 / 100	0.5 / 100
6		(HC) <sub>2</sub> B- 	1 / 100	0.5 / 92
7		(HC) <sub>2</sub> B- 	4 / 68	3 / 96

**Tableau IV.3.** Comparaison de la réactivité en fonction du ligand. <sup>a</sup> 65°C, THF/TX 1/9, 2.4 mol% Pd.

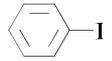
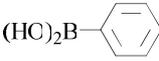
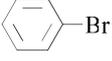
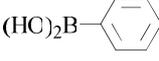
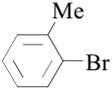
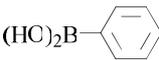
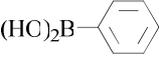
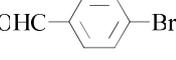
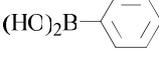
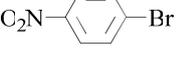
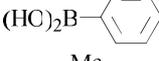
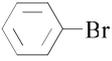
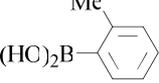
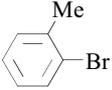
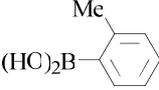
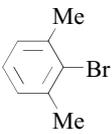
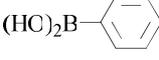
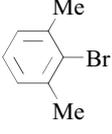
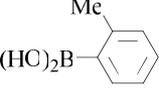
L'analyse des résultats met en évidence une réactivité plus importante du catalyseur **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2]** par rapport au système **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1]**, confirmant ainsi la meilleure réactivité des catalyseurs porteurs de ligands substitués par des *t*Bu. Le catalyseur dendritique **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2]** permet par exemple une conversion totale du bromobenzène en une heure alors qu'elle n'est que de 89% en 2 heures dans le cas du catalyseur **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1]** (entrée 2). Cette différence est encore plus remarquable dans le cas des dérivés bromés désactivés, comme le 2,6-diméthylbenzène pour lequel on obtient une conversion de 96% en 3 heures contre seulement 68% en 4 heures pour le catalyseur **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1]** (entrée 7).

***b. Effet de la modification de la structure dendritique***

Le dendron de deuxième génération **G<sub>2</sub>AB<sub>3</sub>** et le dendron de première génération présentant un rallongement des branches **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-3** ont été étudiés en catalyse supportée dans la réaction de Suzuki et les résultats sont comparés avec ceux du dendron de génération 1 **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1** afin d'évaluer l'effet de la modification des structures sur la performance du système (tableau IV.4).

L'analyse des résultats montre une différence significative de réactivité entre les systèmes catalytiques contrairement à ce qui est obtenu en série homogène. L'utilisation du dendron de génération 2 (**MNP[G<sub>2</sub>AB<sub>3</sub>]**) et du dendron de génération 1 **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-3]** conduit à une nette amélioration de l'activité par rapport à celles obtenues avec le dendron de génération 1 **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1]**. Ces deux catalyseurs présentent également une réactivité comparable voir meilleure que le système utilisant le dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2** porteur de ligands diphosphine *t*Bu. Ainsi la présence d'un espaceur pour **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-3** ou l'augmentation de la génération pour **G<sub>2</sub>AB<sub>3</sub>** permet une amélioration des performances du catalyseur.

Le catalyseur le plus performant est incontestablement **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-3]**. Il conduit par exemple à une réaction totale entre le 2,6-diméthylbromobenzène et l'acide boronique en 2 heures, contre 3 heures dans le cas du catalyseur supporté utilisant le dendron de génération 2 **MNP[G<sub>2</sub>AB<sub>3</sub>]** (entrée 9).

Entrée <sup>a</sup>	Halogénures d'aryle	organoboranes	MNP[G <sub>1</sub> AB <sub>3</sub> -1] <sup>b</sup>	MNP[G <sub>2</sub> AB <sub>3</sub> ] <sup>c</sup>	MNP[G <sub>1</sub> AB <sub>3</sub> -3] <sup>a</sup>
			T (h) / Conv. (%)	T (h) / Conv. (%)	T (h) / Conv. (%)
1		(HC) <sub>2</sub> B- 	1 / 100	1 / 100	1 / 100
2		(HC) <sub>2</sub> B- 	2 / 89	1 / 100	0.5 / 100
3		(HC) <sub>2</sub> B- 	2 / 76	2 / 91	1 / 98
4		(HC) <sub>2</sub> B- 	4 / >99	2 / 94	1 / 100
5		(HC) <sub>2</sub> B- 	1 / 100	0.5 / 100	0.5 / 100
6		(HC) <sub>2</sub> B- 	1 / 100	0.5 / 100	0.5 / 100
7		(HC) <sub>2</sub> B- 	1 / 93	1 / 100	1 / 100
8		(HC) <sub>2</sub> B- 	4 / 92	2 / 91	1 / 92
9		(HC) <sub>2</sub> B- 	4 / 68	3 / 98	2 / 100
10		(HC) <sub>2</sub> B- 	4 / 43	3 / 88	--

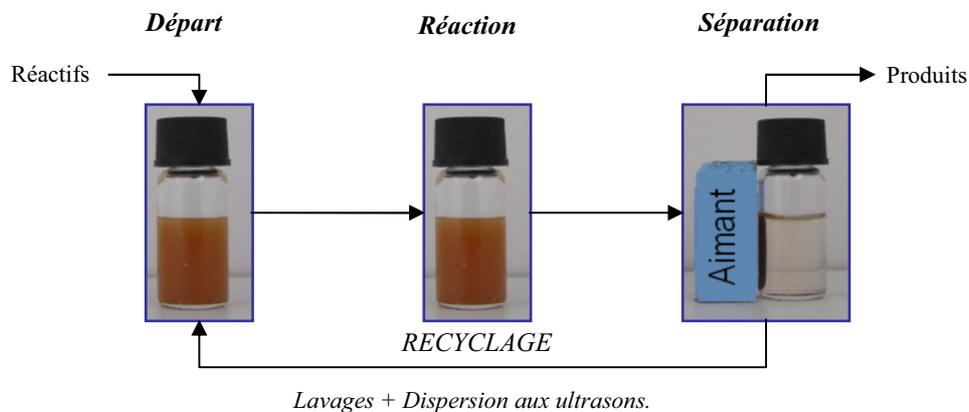
**Tableau IV.4.** Comparaison de la réactivité en fonction de la nature du ligand. <sup>a</sup>65°C, THF/TX 1/9. <sup>b</sup>2.4 mol% Pd. <sup>c</sup>2.3

Dans ce paragraphe, nous avons montré que les catalyseurs supportés présentent une bonne réactivité pour le couplage de Suzuki entre une variété d'acides aryles boroniques et de dérivés iodés et bromés. Comme dans l'étude en milieu homogène, le catalyseur supporté utilisant le dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2** porteur de substituants tBu présente une activité catalytique supérieure à son analogue Cy (**G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1**). A la différence de l'étude en milieu homogène, nous avons montré qu'une augmentation de la génération (**G<sub>2</sub>AB<sub>3</sub>**) ou de la longueur des

branches ( $G_1AB_3-3$ ) permet d'améliorer nettement les performances catalytiques par rapport au dendron de génération 1  $G_1AB_3-1$ .

## **2.4. Etude du recyclage des catalyseurs supportés**

Dans cette partie nous nous intéressons à l'étude du recyclage des catalyseurs supportés par décantation magnétique. La méthode consiste à séparer les MNPs fonctionnalisées du milieu réactionnel par aimantation (figure IV.8). La décantation magnétique des MNPs est très facilement accomplie à l'aide d'un simple aimant et ne nécessite pas plus d'une minute. Les produits de réaction et les réactifs en excès peuvent ainsi être aisément séparés des catalyseurs supportés par prélèvement du surnageant. Les MNPs greffées sont ensuite lavées et redispersées en solution. Un traitement aux ultrasons pendant environ 10 secondes est effectué pour s'assurer d'une bonne dispersion de celles-ci. Les MNPs peuvent alors être réutilisées dans un nouveau cycle.

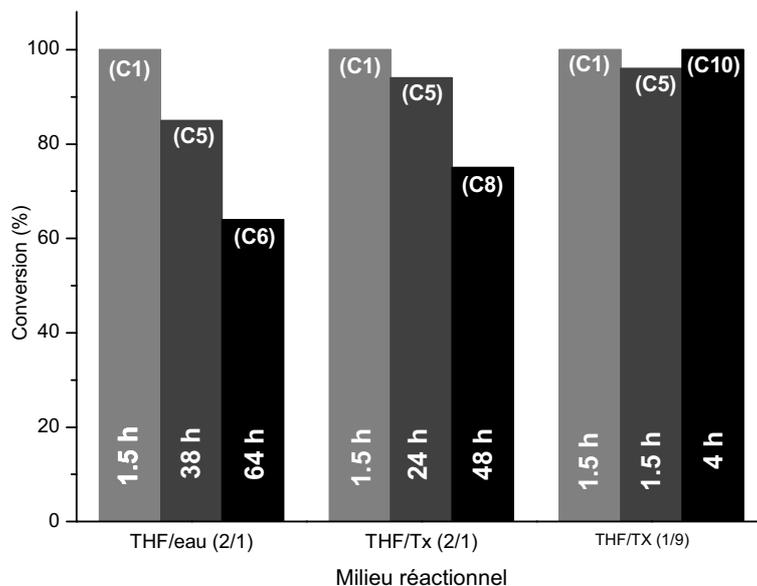


**Figure IV.8.** Méthode de recyclage par décantation magnétique.

### **2.4.1. Influence du solvant de réaction sur le recyclage**

Différents mélanges de solvants de réaction ont été envisagés pour étudier le recyclage des catalyseurs supportés: le mélange THF/H<sub>2</sub>O (2/1), le mélange THF/TX (2/1) et le mélange

THF/TX (1/9). Cette étude a été effectuée avec le catalyseur supporté **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1]** dans la réaction de couplage entre l'iodobenzène et l'acide phénylboronique. Pour chaque cycle nous avons mené la réaction à terme, ou jusqu'à ce qu'elle n'évolue plus (figure IV.9).



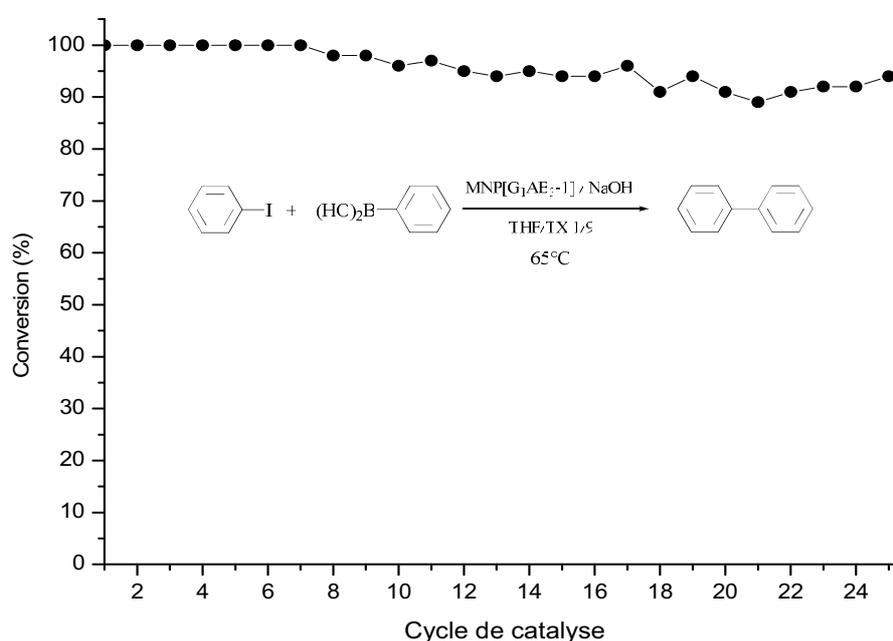
**Figure IV.9.** Recyclage du catalyseur **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1]** en fonction du solvant de réaction dans la réaction de Suzuki entre l'iodobenzène et l'acide phénylboronique. (30°C, cata 3mol% Pd), C = Cycle.

Pour le premier cycle (C1), la réaction est complète en 1.5 heures quel que soit le mélange de solvants utilisé. Dans chacun de ces mélanges de solvants, nous avons réalisé au moins 5 cycles avec des taux de conversion supérieurs à 80%. Cependant, dans le cas des essais effectués dans les milieux THF/H<sub>2</sub>O (2/1) et THF/TX (2/1), on observe une chute importante de l'activité catalytique dès les premiers cycles, ce qui nous oblige à augmenter les temps de réaction de cycle en cycle. Ainsi pour le 5<sup>ème</sup> cycle (C5), il faut par exemple 38 heures pour obtenir une conversion de 85%, dans le mélange THF/H<sub>2</sub>O (2/1). Dans le même mélange de solvant, au 6<sup>ème</sup> cycle (C6), la conversion chute à 67% pour un temps de réaction de 64 heures. Nous avons donc considéré que le système catalytique n'est plus assez actif pour poursuivre les cycles catalytiques et le recyclage. L'utilisation de TX à la place de l'eau dans les mêmes proportions (2/1) permet une amélioration des performances du catalyseur en

donnant une conversion de 94% en 24 heures au 5<sup>ème</sup> cycle (C5). Cet effet positif sur le recyclage peut être attribué à une meilleure stabilité de la dispersion des particules grâce au tensioactif TX, qui réduit les phénomènes d'agrégation. La chute de réactivité dans le mélange de solvant THF/TX (2/1) demeure néanmoins importante, et ne nous permet pas de poursuivre le recyclage au-delà du 8<sup>ème</sup> cycle (C8) pour lequel on obtient une conversion de 75% en 48 heures. Dans ces deux séries de solvants (THF/H<sub>2</sub>O (2/1) et THF/TX (2/1)) la chute de réactivité peut en partie s'expliquer par la dégradation des MNPs, qui est accentuée par les longs séjours (au total 160h pour 8 cycles) dans les milieux fortement organiques. Cependant, cette explication ne peut pas justifier la chute de réactivité dès les premiers cycles. En effet, les analyses des particules par TEM ont montré que l'intégrité des MNPs était bien conservée, pour des temps de réaction courts dans ces milieux. Une désactivation du catalyseur ou une décomposition et un relargage de palladium pourraient alors expliquer cette chute de réactivité, comme cela avait été décrit dans le cas des catalyseurs dendritiques DAB étudiés précédemment au laboratoire.<sup>[18]</sup> Dans le cas du mélange de solvant THF/TX (1/9), l'efficacité des catalyseurs supportés est très bien conservée et la réaction est généralement menée à terme en moins de 3 heures, pour les premiers cycles. Pour le 5<sup>ème</sup> cycle (C5), une conversion de 96 % est obtenue avec les mêmes temps de réaction que le premier cycle (1.5 heures) alors qu'il faut au moins 24 heures dans les conditions de solvant précédentes. L'étude du recyclage du catalyseur dans ce mélange de solvant a été effectuée jusqu'au 10<sup>ème</sup> cycle (C10), le catalyseur est alors toujours actif et conduit à un rendement quantitatif en seulement 4 heures. Ce résultat permet d'envisager de continuer les cycles catalytiques et le recyclage. L'expérience montre que ces conditions sont suffisamment douces pour ne pas affecter l'intégrité des particules et donc la performance des catalyseurs. En effet, un milieu majoritairement aqueux limite les phénomènes d'agrégation et les catalyseurs semblent moins affectés par des phénomènes de désactivation. Ces conditions de solvant THF/TX (1/9) ont donc été retenues pour étudier le recyclage des différents catalyseurs supportés que nous allons détailler dans le paragraphe suivant.

### 2.4.2. Etudes du recyclage des différents catalyseurs supportés

Nous avons étudié l'évolution de la réactivité des catalyseurs en fonction du nombre de cycle de recyclage. L'expérience a été réalisée dans un premier temps avec le catalyseur supporté  $\text{MNP}[\text{G}_1\text{AB}_3\text{-1}]$ , dans la réaction de Suzuki entre l'iodobenzène et l'acide benzène boronique, à  $65^\circ\text{C}$  et avec un temps de réaction de 1 heure pour chaque cycle (figure IV.10).



**Figure IV.10.** Recyclage du catalyseur  $\text{MNP}[\text{G}_1\text{AB}_3\text{-1}]$  dans la réaction de Suzuki entre l'iodobenzène et l'acide phénylboronique. (2 mol%Pd,  $65^\circ\text{C}$ , 1h)

L'expérience a été effectuée 25 fois sans perte significative de la réactivité. En effet, la conversion est totale sur les 7 premiers cycles et une diminution très lente de la réactivité est ensuite observée. La chute de réactivité après 25 cycles reste inférieure à 10% avec des conversions qui restent autour de 92% pour les derniers cycles effectués. Cependant ce résultat ne permet pas d'affirmer que le catalyseur a totalement été recyclé. En effet comme la plupart des études de recyclage reportées dans la littérature, le temps de réaction, la température et la quantité de catalyseur n'ont pas été optimisés. On peut donc estimer que dans ces conditions une perte plus ou moins importante de catalyseurs durant les étapes

d'aimantation/séparation ne conduit pas forcément à une chute de la réactivité. Une étude complémentaire permettant de déterminer la perte de palladium lors des cycles de catalyse a donc été effectuée. Celle-ci a également pour objectif d'évaluer la contamination des produits de réaction par les catalyseurs. C'est en effet un des enjeux importants dans la recherche de catalyseurs propres. L'étude des traces de palladium par analyse ICP-MS a été effectuée sur les bruts secs de réaction des 20 premiers cycles. Le tableau IV.5 rassemble les quantités de palladium mesurées dans les bruts secs pour les différents cycles et des pertes de palladium calculées par rapport à la quantité de palladium de départ dans le milieu réactionnel.

Cycles	C1	Moy. C2-C5	Moy. C6-C10	Moy. C11-C15	Moy. C16-C20	Moy. C1-C20
Traces de Pd ( $\mu\text{g de Pd/g de brut sec}$ ) ou (ppm)	38.0	11.0	20.7	10.8	9.1	14.3
Perte de Pd/Cycle (%)	0.984	0.286	0.537	0.281	0.235	0.370

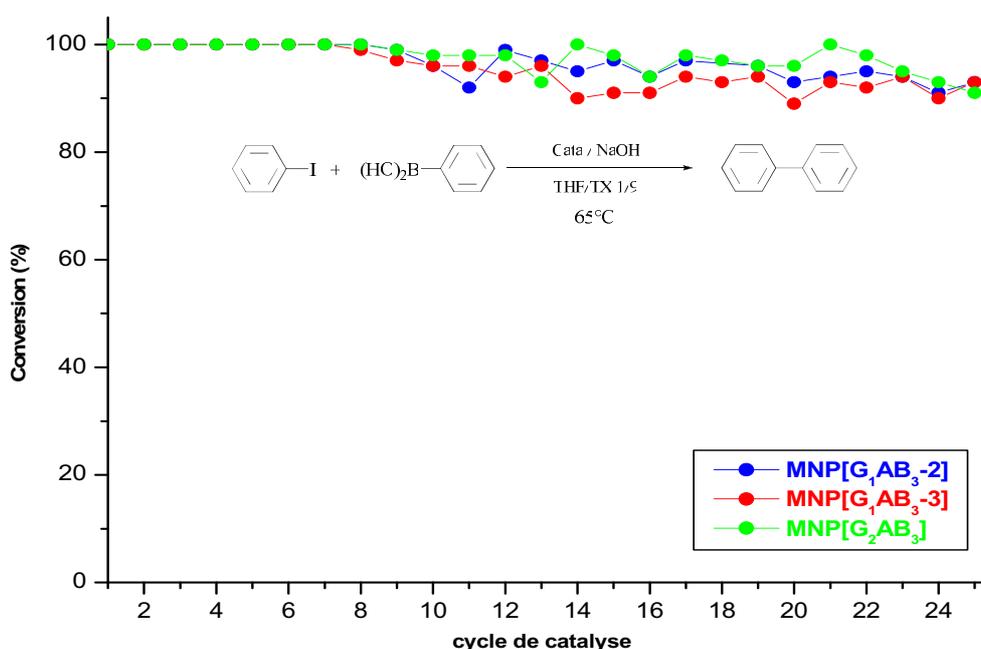
**tableau IV.5.** Traces de palladium mesurées dans les bruts sec de réaction (réaction de couplage entre l'iodobenzène et l'acide phénylboronique), % de pertes de palladium /cycle calculées.

Les traces mesurées dans les bruts de réaction sont relativement constantes d'un cycle à l'autre sauf pour le premier cycle pour lequel on obtient un taux de palladium nettement supérieur et pour l'analyse du lot C6-C10 pour lequel un taux de palladium de 20.7 ppm a été mesuré. Dans le premier cycle la valeur plus importante peut être attribuée au relargage de traces de catalyseurs adsorbés sur les MNPs. On peut considérer que le premier cycle de réaction sert de « lavage à chaud » et permet l'élimination du catalyseur non greffé. On peut estimer en considérant l'excédent des pertes du premier cycle (C1, 0.98%) par rapport à la valeur moyenne calculée pour les autres cycles (C2-C20, 0.33%) que la contribution en catalyseur adsorbé correspond seulement à 0.65% de la quantité de palladium de départ. Dans le cas du lot C6-C10, la valeur élevée par rapport aux autres peut être attribuée à un prélèvement accidentel de MNPs pendant la séparation.

L'ensemble de ces analyses montre une contamination relativement faible des produits de réaction avec 14 ppm de palladium en moyenne sur les 20 cycles dans les bruts de réaction. Ces faibles pertes de palladium sont essentiellement dues au relargage de palladium lors de la

décomposition ou de la décomplexation des ligands, ou bien de pertes au cours d'une séparation incomplète. Ces pertes sont en moyenne de 0.37% de la quantité de palladium de départ par cycle. Ceci montre que le système catalytique est stable et que la méthode de recyclage est efficace.

Le recyclage a également été étudié pour les 3 autres catalyseurs supportés **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2]**, **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-3]** et **MNP[G<sub>2</sub>AB<sub>3</sub>]** dans la réaction de Suzuki entre l'iodobenzène et l'acide phénylboronique. Au moins 25 cycles de catalyse ont été effectués dans chaque cas. Les évolutions de réactivité au cours des cycles pour les 3 catalyseurs ne présente pas de différence significative (figure IV.11). Bien que ces derniers soient plus réactifs que le catalyseur **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1]** on observe toujours une faible diminution de l'activité catalytique après le 7 ou 8<sup>ème</sup> cycle.



**Figure IV.11.** Recyclage des catalyseurs **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2]**, **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-3]** et **MNP[G<sub>2</sub>AB<sub>3</sub>]** dans la réaction de Suzuki entre l'iodobenzène et l'acide phénylboronique. (4.8 mol%Pd, 65°C, 1h)

Ces résultats montrent ainsi que l'immobilisation de catalyseur sur les MNPs est une méthode efficace pour les recycler et permet de conserver de bonnes performances catalytiques. Nous avons alors envisagé d'étudier ces catalyseurs dendritiques pour d'autres

réactions de couplage comme la réaction de Sonogashira que nous présentons dans le paragraphe suivant.

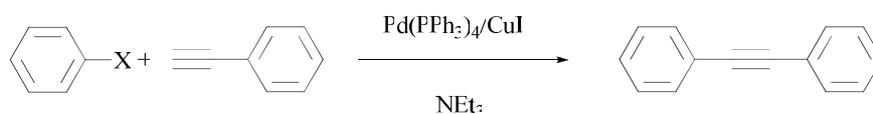
### 3. Etude de la réaction de Sonogashira

#### 3.1. Présentation de la réaction

##### 3.1.1. Généralités

La création de liaisons  $Csp^2-Csp$  notamment pour former des biarylacétylènes est d'un grand intérêt en synthèse organique. Elle est largement utilisée pour la synthèse de molécules naturelles,<sup>[19]</sup> de molécules bioactives,<sup>[20]</sup> pour des applications en électronique moléculaire,<sup>[21]</sup> ou pour la synthèse de polymères conjugués.<sup>[22]</sup>

En 1963, Castro et Stephen reportent la synthèse de biarylacétylènes par le couplage entre un halogénure d'aryle et un arylacétylure de cuivre.<sup>[23]</sup> En 1975, Heck<sup>[24]</sup> et Cassar<sup>[25]</sup> reporte la formation de liaisons  $Csp^2-Csp$  catalysées par des complexes de palladium. La même année, Sonogashira et Hagihara proposent dans leurs travaux l'ajout d'un co-catalyseur de cuivre(I) et montrent une amélioration des performances de la réaction de couplage en terme de cinétique et de conditions réactionnelles (température ambiante) par rapport aux précédentes méthodes (figure IV.12).<sup>[26]</sup>



**Figure IV.12.** Couplage de Sonogashira entre un halogénure d'aryle et le phénylacétylène.

Dès lors la méthode de Sonogashira-Hagihara plus connue sous le nom de couplage de Sonogashira<sup>[27]</sup> est devenue la méthode de choix pour la synthèse de biarylacétylènes et d'énynes conjugués. Cette méthode a été récemment étendue au couplage des halogénures d'alkyles.<sup>[28]</sup>

### 3.1.2. Mécanisme de la réaction de Sonogashira

Le mécanisme exact du couplage de Sonogashira co-catalysé au cuivre n'est pas clairement établi. Néanmoins, l'identification de plusieurs états de transition suggère un mécanisme à deux cycles catalytiques, pour le palladium (cycle-Pd) et pour le cuivre (cycle-Cu) (figure IV.13). Comme dans de nombreux couplages catalysés par des complexes de palladium, le cycle catalytique du palladium de la réaction de Sonogashira se déroule selon les trois étapes : (i) l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur le complexe de palladium, (ii) la transmétallation entre le complexe de palladium et l'arylacétylure de cuivre, (iii) l'élimination réductrice permettant la libération du produit de couplage et la régénération de l'espèce catalytique active. L'étape de transmétallation qui fait la connexion entre le cycle du palladium et celui du cuivre est généralement l'étape cinétiquement déterminante de la réaction à l'inverse de la réaction de Suzuki, dont l'étape limitante est souvent l'addition oxydante. Le cycle du cuivre moins bien décrit consisterait en une déprotonation de l'alcyne vrai par la base (généralement la triéthylamine) en présence de sel de cuivre(I) et à la formation de l'arylacétylure de cuivre actif pour la transmétallation. Le cuivre joue deux rôles : il permet d'activer l'arylacétylène en augmentant l'acidité du proton facilitant ainsi la déprotonation de l'alcyne par la base, et joue le rôle de contre-anion pour l'acétylure formé.<sup>[29]</sup>

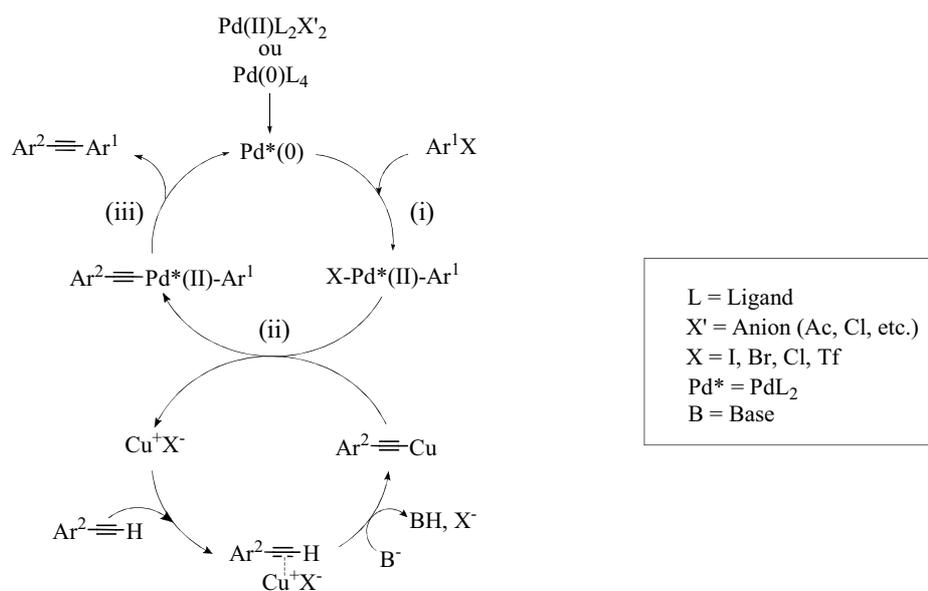


Figure IV.13. Mécanisme de la réaction de Sonogashira co-catalysée au cuivre.

L'utilisation de co-catalyseur au cuivre présente néanmoins plusieurs inconvénients. Il est difficile à éliminer des produits de réaction, ce qui est néfaste d'un point de vue environnemental. De plus, il favorise la réaction d'homocouplage de l'arylacétylène, générant ainsi des diynes (couplage de Glaser).<sup>[30]</sup> De nombreux efforts de recherche ont été réalisés pour développer des procédures de couplage sans cuivre comme cela avait été entrepris auparavant par Heck et Cassar.<sup>[24-25]</sup> Le mécanisme de la réaction de Sonogashira sans co-catalyseur au cuivre reste encore peu connu. La première étape est l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur le complexe de palladium (figure IV.14). La deuxième étape, beaucoup plus discutée, présume d'un échange d'un ligand L avec l'arylacétylène qui se complexe alors sur le palladium. En effet, les bases aminées comme la triéthylamine ne sont pas suffisamment puissantes pour déprotoner l'alcyne. La formation du complexe avec le palladium augmenterait l'acidité du proton de l'arylacétylène et permettrait la déprotonation par la base, l'échange avec l'halogénure (transmétallation) et la coordination d'un ligand L pour former le complexe actif pour l'élimination réductrice.

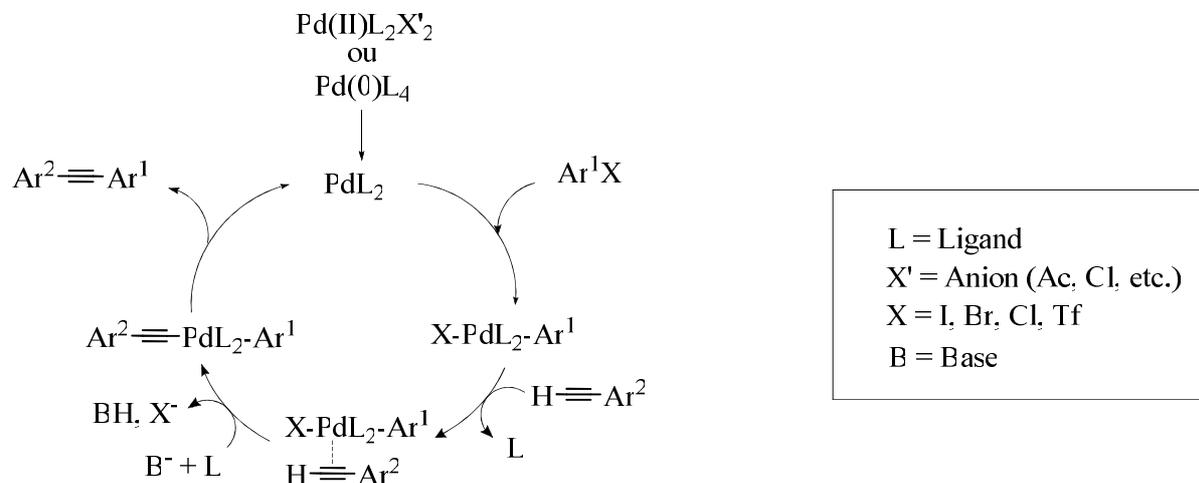


Figure IV.14. Mécanisme de la réaction de Sonogashira sans cuivre.

### 3.2. Réactivité des catalyseurs dendritiques en série homogène

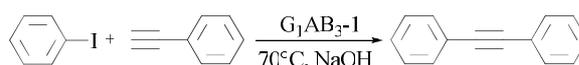
Tout comme l'étude effectuée sur la réaction de Suzuki, nous avons dans un premier temps étudié les catalyseurs dendritiques avant leur greffage sur les MNPs. L'objectif est ici

d'évaluer la réactivité des catalyseurs sur la réaction de couplage de Sonogashira et la mise au point de conditions expérimentales. En effet, la réaction de couplage de Sonogashira a été étudiée précédemment au laboratoire par Heuzé et *al.*<sup>[31]</sup> dans le cadre des travaux de thèse de D. Méry avec les mêmes catalyseurs dendritiques DAB que ceux que nous avons utilisés pour la réaction de Suzuki. Cependant, les conditions expérimentales ont été peu optimisées, l'étude s'étant surtout focalisée sur la différence de réactivité en fonction de la nature des ligands (*t*Bu vs Cy) et sur les effets dendritiques sur la réactivité et la recyclabilité. Dans cette précédente étude, les couplages ont été effectués sans co-catalyseur de Cu(I) en utilisant la triéthylamine à la fois comme solvant et comme base. Dans ces conditions, la réaction avec le catalyseur dendritique DAB de génération 1 porteur de ligands diphosphines Cy, donne par exemple un rendement de 79% en 24 heures pour le couplage entre l'iodobenzène et le phénylacétylène. Ces temps de réaction nous paraissent rédhitoires en vue de l'étude des catalyseurs supportés. Au cours de nos travaux, nous avons envisagé d'optimiser les conditions expérimentales notamment le solvant et la base afin d'accéder à des temps de réaction plus acceptables dans la perspective de les adapter en catalyse supportée.

### **3.2.1. Optimisation des conditions de réaction**

Pour l'optimisation du solvant de réaction, nous avons étudié le couplage de Sonogashira entre le phénylacétylène et l'iodobenzène avec le dendron de génération 1 **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1** (Cy) comme catalyseur et sans co-catalyseur au cuivre. Notre première approche a été d'utiliser des mélanges de triéthylamine avec des co-solvants organiques comme le méthanol ou le THF, la triéthylamine jouant également le rôle de base. L'étude effectuée avec une variété de mélanges de solvants a montré une amélioration de la réactivité par rapport à l'utilisation de la triéthylamine pure notamment en utilisant un mélange MeOH/NEt<sub>3</sub> (2/1). Cependant, ces résultats nous ont paru insuffisants et nous avons poursuivi nos investigations sur les solvants de réaction en utilisant NaOH comme base à la place de la triéthylamine. Nous avons étudié des mélanges de solvants organiques/aqueux afin de solubiliser au mieux la base mais aussi des mélanges purement organiques comme l'acétonitrile ou le méthanol (tableau IV.6). Nous avons obtenu des résultats décevants dans le cas des mélanges de solvants organiques/aqueux, pouvant s'expliquer par la faible miscibilité du phénylacétylène

dans l'eau, qui provoque l'agrégation du catalyseur sur les parois du réacteur, et ce malgré la présence d'un tensioactif (TX). En revanche, nous avons obtenu une nette amélioration de la réactivité dans les solvants organiques notamment avec le MeOH qui permet des taux de conversion de 96% en 30 minutes avec seulement 1% mol de Pd, contre 24 heures et des conversions plus faibles (79%) dans le cas de la  $\text{NEt}_3$ .



entrée	Solvant	Temps de réaction	Conversion (%)
1	THF/TX <sup>d</sup> (2/1)	2 heures	27 <sup>a</sup>
2	MeOH/TX <sup>d</sup> (2/1)	2 heures	46 <sup>a</sup>
3	MeCN	2 heures	86 <sup>a</sup>
4	MeOH	30 minutes	96 <sup>b</sup>
5	<i>i</i> PrOH	30 minutes	70 <sup>a</sup>

**Tableau IV.6.** Influence du solvant sur la réactivité dans la réaction de Sonogashira entre le phénylacétylène et l'iodobenzène. <sup>a</sup>2 mol% Pd ; <sup>b</sup>1 mol% Pd. TX : solution aqueuse Triton X-405 à 0.21 wt%.

Nous pouvons en grande partie attribuer ce gain de réactivité à l'utilisation de la base NaOH. Ainsi, nous avons poursuivi l'optimisation des conditions de réaction en variant la nature de la base. Nous avons testé différentes bases faibles et fortes comme les carbonates, les phosphates, les hydroxydes et les *tert*butoxydes sur la réaction de couplage entre le bromobenzène et le phénylacétylène dans le MeOH (tableau IV.7).

	Entrée	Base	Conversion (%) <sup>a</sup>
<b>Bases Faibles</b>	1	$\text{Cs}_2\text{CO}_3$	32
	2	$\text{K}_2\text{CO}_3$	41
	3	$\text{K}_3\text{PO}_4$	55
<b>Bases Fortes</b>	4	<i>t</i> BuOK	52
	5	<i>t</i> BuONa	80
	6	KOH	64
	7	NaOH	80
	8	LiOH	89

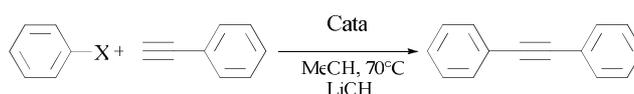
**Tableau IV.7.** Influence de la base sur la réactivité dans la réaction de Sonogashira entre le bromobenzène et le phénylacétylène. <sup>a</sup>cata : 1mol% Pd ; 70°C ; 15h.

Ces résultats montrent d'une manière générale une meilleure réactivité dans le cas des bases fortes. Nous avons montré que l'utilisation de LiOH comme base permet une amélioration de la réactivité par rapport à NaOH.

Ces résultats nous permettent d'améliorer le temps de réaction en vue de l'application à la catalyse supportée. En utilisant le couple solvant/base MeOH/LiOH, nous avons pu atteindre des conversions totales en 15 heures. De plus, le MeOH est un solvant organique dans lequel les MNPs présentent une bonne stabilité colloïdale. En effet, bien que les MNPs sédimentent rapidement dans le MeOH au repos, on n'observe pratiquement pas d'agglomération sous agitation (notamment si les substrats organiques y sont bien solubles).

### 3.2.2. Réactivité en fonction de la nature du ligand diphosphine

Nous avons par la suite étudié la différence de réactivité entre le dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1** et le dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2** porteurs respectivement de ligands substitués par des Cy et des *t*Bu. Afin de cibler la réactivité des deux dendrons dans la réaction de couplage de Sonogashira, nous les avons testés dans la réaction de couplage entre le phénylacétylène et l'iodo-, bromo-, et chlorobenzène, dans les conditions réactionnelles que nous venons de décrire. Les résultats sont résumés dans le tableau IV.8.



entrée	X	Catalyseur <b>G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1 (Cy)</b>		Catalyseur <b>G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2 (<i>t</i>Bu)</b>	
		Temps (h)	Conversion (%)	Temps (h)	Conversion (%)
1	I	0.25	97 <sup>a</sup>	0.25	100 <sup>a</sup>
2 <sup>b</sup>	Br	6	78 <sup>b</sup>	1	100 <sup>b</sup>
3 <sup>b</sup>	Cl	24	traces <sup>b</sup>	65	8 <sup>b</sup>

**Tableau IV.8.** Réactivité des catalyseurs *G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1* et *G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2* dans des réactions de couplage de Sonogashira. <sup>a</sup> 1 mol% Pd. <sup>b</sup> 2 mol% Pd

Les deux catalyseurs dendritiques sont actifs pour le couplage avec les dérivés iodés et bromés, mais inertes pour le couplage avec le chlorobenzène. Ces résultats montrent également que le catalyseur fonctionnalisé par les ligands diphosphine substitués par des *t*Bu (**G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2**) est nettement plus actif que son analogue substitué par des Cy (**G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1**).

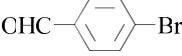
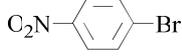
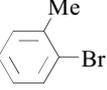
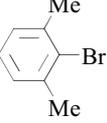
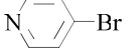
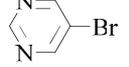
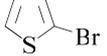
### **3.3. Réactivité et recyclage des catalyseurs supportés**

Pour l'étude de la réactivité et du recyclage des catalyseurs supportés, nous nous sommes essentiellement focalisés sur le dendron de génération 1 **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2** porteur de ligands diphosphine substitués par des *t*Bu. En effet, l'étude en série homogène, montre que l'analogue Cy (**G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1**) a une réactivité beaucoup plus faible et le catalyseur **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1]** a été étudié uniquement pour le couplage de l'iodobenzène avec le phénylacétylène. Pour le catalyseur **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2]**, nous nous sommes limités à l'étude avec des dérivés iodés et bromés, le couplage des dérivés chlorés n'étant pas réalisable même en série homogène.

#### **3.3.1. Etude de la réactivité dans le MeOH**

Nous avons choisi d'utiliser dans un premier temps les mêmes conditions de base et solvant que celles utilisées en série homogène (MeOH/LiOH). Les résultats de couplage entre différents halogénures d'aryles et le phénylacétylène sont donnés dans le tableau IV.9. De la même manière qu'en série homogène, le catalyseur **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2]** présente une activité nettement supérieure à celle du catalyseur **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1]**. Le couplage avec le bromobenzène a pu être effectué de manière quasi-quantitative en 1 heure (entrée 4). La présence de groupes désactivants sur le bromure d'aryle entraîne une chute significative de réactivité avec par exemple une conversion de 58% après 14 heures pour le 2,6-diméthylbromobenzène (entrée 9). La poursuite de la réaction montre que celle-ci n'évolue pratiquement plus après 5 heures en présentant une conversion de 50%, indiquant une possible désactivation ou décomposition du catalyseur. Malgré cette réactivité limitée avec les bromures d'aryles désactivés, ce catalyseur permet d'envisager le couplage de nombreux dérivés bromés avec des taux de conversion acceptables pour des temps de réaction tout à fait

convenables. Nous l'avons par exemple testé sur des bromures d'aryles activés (entrée 6, 7) ou sur des dérivés bromés hétérocycliques (entrées 10-12). Dans tous les cas, nous avons obtenu des conversions quantitatives ou quasi-quantitatives en 1 heure dans le cas du *p*-bromobenzaldéhyde ou *p*-nitrobromobenzène, et 5 heures pour les dérivés hétérocycliques.

Entrée	Halogénure d'aryle	Catalyseur	Mol% Pd	Temps (h)	Conversion (%) <sup>a</sup>
1		MNP[G <sub>1</sub> AB <sub>3</sub> -1]	1.2	1	51
2		MNP[G <sub>1</sub> AB <sub>3</sub> -1]	2.4	1	97
3		MNP[G <sub>1</sub> AB <sub>3</sub> -2]	1.2	1	100
4		MNP[G <sub>1</sub> AB <sub>3</sub> -2]	1.2	1	76
5		MNP[G <sub>1</sub> AB <sub>3</sub> -2]	2.4	1	97
6		MNP[G <sub>1</sub> AB <sub>3</sub> -2]	2.4	1	100
7		MNP[G <sub>1</sub> AB <sub>3</sub> -2]	2.4	1	92
8		MNP[G <sub>1</sub> AB <sub>3</sub> -2]	2.4	14	72
9		MNP[G <sub>1</sub> AB <sub>3</sub> -2]	2.4	14	58
10		MNP[G <sub>1</sub> AB <sub>3</sub> -2]	2.4	5	100
11		MNP[G <sub>1</sub> AB <sub>3</sub> -2]	2.4	5	92
12		MNP[G <sub>1</sub> AB <sub>3</sub> -2]	2.4	5	92

**Tableau IV.9.** Réactivité des catalyseurs MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1] et MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2] dans la réaction de Sonogashira.  
<sup>a</sup> 70°C, MeOH.

### **3.3.2. Etude en milieu aqueux**

Bien que les MNPs soient bien dispersées dans le MeOH, les effets d'un séjour prolongé dans ce milieu et du chauffage sur l'intégrité de celles-ci n'ont pas été étudiés, et une dégradation analogue à celle obtenue dans le THF peut être prévisible. Dans la perspective du recyclage des catalyseurs nous avons envisagé une étude de la réactivité en milieu aqueux.

Dans le cas du couplage de Sonogashira, l'utilisation d'un milieu aqueux est plus délicate que dans le cas du couplage de Suzuki. En effet, la faible miscibilité du phénylacétylène avec l'eau provoque l'agrégation des MNPs sur les parois du réacteur. Même en utilisant un mélange équimolaire MeOH/TX, nous observons une forte agrégation des particules et une chute significative de la réactivité. Dans ces conditions, on obtient par exemple une conversion de 11% seulement pour le couplage avec l'iodobenzène en utilisant le catalyseur **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1]** (1.2 mol% Pd) contre 51% dans le MeOH. Malgré ces premiers résultats décevants, nous avons poursuivi nos investigations pour rendre la réaction possible dans un milieu aqueux. Différentes études font part de l'utilisation de milieux aqueux pour le couplage de Sonogashira. La plupart d'entre elles reportent l'utilisation de mélanges organique/aqueux comme MeCN/H<sub>2</sub>O, l'emploi de catalyseurs hydrosolubles<sup>[32]</sup> et dans certains cas d'halogénures d'aryles et arylacétylènes hydrosolubles.<sup>[33]</sup> Peu d'études en revanche ont été faites dans un milieu totalement aqueux ou dans des conditions permettant de favoriser la solubilisation des réactifs.<sup>[34-36, 38]</sup> Wolf et *al.*<sup>[34]</sup> ont réalisé le couplage de Sonogashira dans l'eau sans co-solvant organique en utilisant du bromure de tétrabutylammonium TBAB comme additif. Ils montrent, en effet, que le TBAB a un effet positif sur la réactivité en facilitant la solubilisation des réactifs organiques. Une autre approche qui est généralement utilisée pour solubiliser les composés organiques dans l'eau fait appel aux cyclodextrines. Cette stratégie a par exemple été utilisée par Liu et *al.*<sup>[35]</sup> qui ont étudié la catalyse avec des nanoparticules de palladium fonctionnalisées par des  $\beta$ -cyclodextrines, pour effectuer des réactions dans l'eau. On peut également citer les travaux de Li et *al.*<sup>[36]</sup> qui utilisent le polymère PEG-400 comme stabilisant pour promouvoir la réaction de divers couplage C-C dont la réaction de Sonogashira. Une approche similaire à la notre a

été reportée par Lipshutz et *al.*<sup>[37]</sup> qui proposent l'utilisation du tensioactif non-ionique PTS,\* pour favoriser la dispersion des composés organiques et catalyseurs dans l'eau. Ils ont valorisé cette stratégie dans une grande variété de réactions incluant le couplage de Sonogashira.<sup>[38]</sup> Les auteurs expliquent que la structure du PTS, basée sur une tête lipophile  $\alpha$ -Tocophérol (Vitamine E) reliée à un PEG-600 par un espaceur diester sébacique (figure IV.15) est particulièrement adaptée pour la dispersion des substrats organiques et donne de meilleurs résultats que d'autres tensioactifs et stabilisants comme le Brij<sup>®</sup> 30, le Triton<sup>®</sup> X-100, le PEG-400 entre autres.<sup>[37a]</sup> Dans ces travaux, les auteurs utilisent le tensioactif en large excès (1.5-5 wt%) tandis que nous n'avons utilisé que des solutions à 0.21 wt% de tensioactif TX. Nous avons donc entrepris d'étudier le couplage de Sonogashira en présence d'une grande variété de tensioactifs à savoir : Le PTS, le Triton<sup>®</sup> X-100, Triton<sup>®</sup> X-405 (TX), le Brij<sup>®</sup> 56, le Brij<sup>®</sup> 98, le Pluronic<sup>®</sup> F-127 (PF), le Tween<sup>®</sup> 20 et le Tween<sup>®</sup> 80 (figure IV.15).

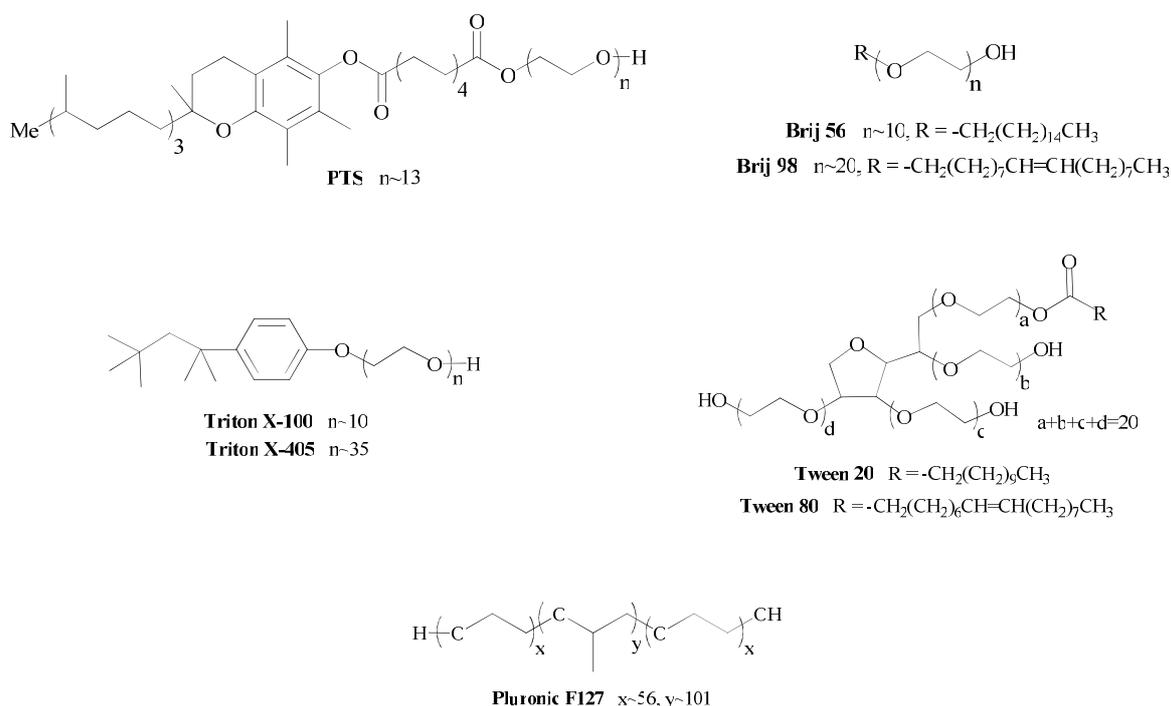


Figure IV.15. Différents tensioactifs testés pour la réaction de Sonogashira en milieu aqueux

\* Polyoxyethanyl- $\alpha$ -tocopheryl sebacate

Pour cette étude les expériences ont été faites en milieu aqueux sans co-solvant organique sur la réaction de Sonogashira entre le bromobenzène et le phénylacétylène, en utilisant le catalyseur dendritique supporté **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2]** (tableau IV.10).

Entrée	Tensioactif	Concentration (wt%)	HLB	Homogénéité de la dispersion pendant la réaction	Conversion <sup>a</sup> (%)
Ref	Aucun (MeOH)	-	-	+++	97
1	Aucun (H <sub>2</sub> O)	-	-	-	62
2	PTS	3	10	++	82
3	Brij 56	3	12.3	+++	91
4	Triton X-100	3	13.5	+	69
5	Brij 98	3	15	+++	86
6	Tween 80	3	15	++++	71
7	Tween 20	3	16.7	++++	69
8	Triton X-405	0.21	17	+	76
9	Triton X-405	2.1	17	++	94
10	Pluronic F-127	0.3	18-23	-	63

**Tableau IV.10.** Résultats des essais de couplage sur la réaction de Sonogashira entre le bromobenzène et le phénylacétylène dans le MeOH et différents milieux aqueux. <sup>a</sup> MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2] : 2.4 mol% Pd ; 70°C ; 1 heure. (++++) très bien dispersée, stable au repos (+++) bien dispersée, sédimentation au repos (++) bien dispersée avec un peu d'agrégation, (+) dispersée avec beaucoup d'agrégation, (-) très fortement ou totalement agrégées.

Les résultats montrent que l'homogénéité de la dispersion colloïdale dépend de la concentration en tensioactif. Conformément à nos premiers essais, l'utilisation de TX à une concentration de 0.21 wt% ou de PF à 0.3 wt% ne permet pas d'assurer la miscibilité du phénylacétylène et conduit à une agrégation importante des MNPs, tandis que l'emploi de TX à une concentration de 2.1 wt% permet une dispersion relativement homogène avec peu d'agrégation (entrée 9). L'homogénéité de la dispersion ne semble pas être corrélée par la HLB<sup>†</sup> des tensioactifs. En effet les tensioactifs choisis présentent tous une HLB suffisante pour être bien solubles dans l'eau. Conformément aux résultats de Lipshutz et *al.* la solubilisation des substrats organiques va surtout dépendre de la nature et de la structure de la tête lipophile. La réaction effectuée dans des milieux pour lesquels une forte agrégation est

<sup>†</sup> Balance Hydrophile-Lipophile

observée comme c'est le cas dans l'eau pure, ou les milieux contenant du Triton X-100, du PF ou TX (0.21 wt%), conduisent à des conversions modestes du fait de la réduction de la surface active des MNPs (entrée 1, 4, 8, 10). Des différences d'efficacité de la réaction de couplage sont également observées pour les milieux présentant de bonne dispersion. Les tensioactifs Tween sont ceux qui donnent les meilleures dispersions mais conduisent à des conversions bien inférieures à celles obtenues avec les Brij et même à celles obtenues dans le milieu peu dispersé utilisant le TX à 0.21 wt%. Les faibles conversions avec les Tween pourraient s'expliquer par la présence des esters dans ce type de molécules qui peuvent être clivés dans le milieu fortement basique. La base serait alors consommée en grande partie pour cette réaction de saponification au détriment de l'activation du phénylacétylène. Ceci pourrait également expliquer la réactivité moins importante du PTS par rapport à d'autres tensioactifs malgré un milieu relativement bien dispersé.

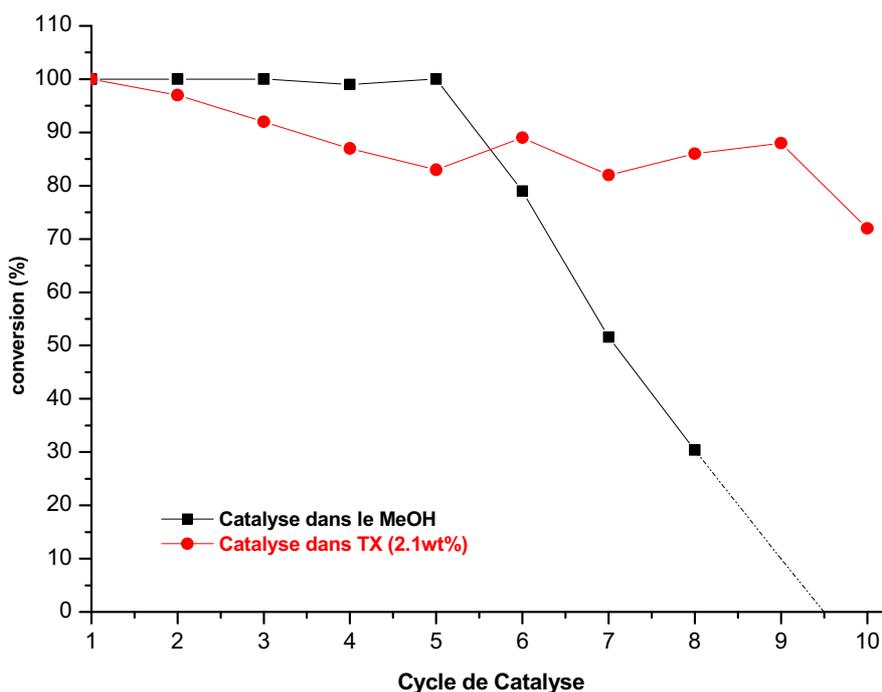
L'utilisation de tensioactifs comme le Brij 56 ou le TX (2.1wt%) permet d'obtenir de très bons résultats pour le couplage avec un léger avantage dans le cas du TX qui donne une conversion de 94% en une heure. Ce résultat est pratiquement équivalent à celui obtenu précédemment avec le MeOH, montrant ainsi l'importance de ce tensioactif pour effectuer efficacement la réaction de couplage de Sonogashira dans l'eau.

### **3.3.3. Recyclage du dendron G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2 supporté dans la réaction de Sonogashira**

Nous avons par la suite étudié le recyclage du catalyseur supporté **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2]** par décantation magnétique selon la procédure précédemment décrite. Cette étude a été effectuée pour la réaction de Sonogashira entre l'iodobenzène et le phénylacétylène dans le MeOH et en milieu aqueux dans le TX à 2.1 wt% (figure IV.16).

L'expérience dans le MeOH donne des conversions quantitatives jusqu'au 5<sup>ème</sup> cycle, puis une chute importante et brutale sur les cycles suivants. Au 8<sup>ème</sup> cycle la conversion n'est plus que de 30% après une heure de réaction. Nous ne pouvons pas attribuer cette chute à des pertes de particules lors des aimantations entre chaque cycle, ni à la dégradation des particules qui est beaucoup plus progressive. Cette chute pourrait être due à un relargage plus important

de palladium ou à une désactivation accentuée des catalyseurs pour ce type de réaction. Cependant nous ne disposons pas de résultat d'analyse du palladium dans les produits de réaction pour confirmer ces hypothèses. Dans le cas de la catalyse en milieu aqueux, une chute de réactivité beaucoup plus progressive est observée. On peut noter que celle-ci intervient dès les premiers cycles, contrairement aux réactions effectuées dans du MeOH, et pourrait s'expliquer par la différence de réactivité du catalyseur en fonction du milieu. L'expérience a été effectuée sur 10 cycles et donne une conversion qui est encore de 71% au 10<sup>ème</sup> cycle. Bien que cette chute de réactivité soit significative, notamment par rapport aux résultats obtenus dans le cas du couplage de Suzuki, elle reste bien inférieure à celle obtenue dans le MeOH, présumant d'une meilleure stabilité du catalyseur vis-à-vis des phénomènes de désactivation ou de relargage dans le milieu aqueux TX.



**Figure IV.16.** Recyclage du catalyseur MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2] dans la réaction de Sonogashira entre l'iodobenzène et le phénylacétylène dans le MeOH et le TX. (cata : 2.4 mol% Pd, 1h).

## **4. Conclusion**

Les catalyseurs dendritiques ont été étudiés sur les réactions de couplages de Suzuki et de Sonogashira en série homogène et en série supportée sur les MNPs. Au cours de l'étude de catalyse sur la réaction de Suzuki en série homogène, nous avons montré une très bonne réactivité des catalyseurs notamment pour le dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2** porteur des ligands phosphine substitués par des *t*Bu. Nous avons vu que ni l'augmentation de la génération du dendron ni la modification de la périphérie du dendron par des espaceurs n'induisent une amélioration de la réactivité. Pour la réaction de Sonogashira en série homogène, nous avons étudié l'influence du solvant de réaction et de la base sur l'efficacité des couplages. Nous avons montré que le couple solvant/base MeOH/LiOH est efficace pour la réaction de Sonogashira avec les dérivés iodés et bromés. Tout comme la réaction de Suzuki, le dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2** présente une meilleure réactivité.

Les catalyseurs supportés ont été étudiés sur la réaction Suzuki en milieu mixte organique/aqueux et ont montré de bonnes réactivités. Cette étude a montré une influence de la structure dendritique sur les performances des catalyseurs. Ainsi une meilleure réactivité est obtenue avec les MNPs fonctionnalisées par le dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-3** modifié en périphérie par des espaceurs. Le catalyseur **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2** a été valorisé dans la réaction de Sonogashira en série supportée. Ce dernier montre une bonne réactivité pour des couplages avec des dérivés bromés et iodés. La réactivité a été étudiée dans le MeOH, mais nous avons aussi montré la faisabilité du couplage en milieu aqueux, par l'utilisation de tensioactifs tels que le TX ou les Brij qui permettent la solubilisation du phénylacétylène et évitent l'agrégation des MNPs. Nous avons ainsi pu atteindre des réactivités comparables à celle obtenue dans du MeOH avec en plus un recyclage efficace du catalyseur par décantation magnétique.

La dernière partie de ce travail a été consacrée à l'étude du recyclage des catalyseurs. Quelle que soit la réaction, il a été montré que le recyclage des catalyseurs était nettement supérieur lorsque la réaction est accomplie en milieu aqueux. Les catalyseurs ont pu être recyclés et réutilisés 25 fois dans la réaction de Suzuki sans chute significative de réactivité. L'analyse des traces de palladium dans les produits de réaction a révélé une très faible contamination de

ces derniers par les métaux, mettant en évidence l'efficacité de cette méthode de recyclage et la stabilité des catalyseurs.

## **Bibliographie du chapitre IV**

[1] *Handbook of Organopalladium Chemistry for Organic Synthesis*; E. Negishi, A. de Meijere, Eds.; Wiley: New York, 2002. *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*, 2nd ed.; F. Diederich, A. de Meijere, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004.

[2] (a) T. D. Nelson, A. I. Meyers, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 2577. (b) A-C. Carbonnelle, E. G. Zamora, R. Beugelmans, G. Roussi, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 4467. (c) G. Bringmann, C. Günter, *Synlett.*, **1999**, 216. (d) M. Kitamura, K. Ohmori, T. Kawase, K. Suzuki, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1999**, 38, 1229. (e) F-X. Felpin, C. Lory, H. Sow, S. Acherar. *Tetrahedron*, **2007**, 63, 3010.

[3] (a) M. D. McClain, D. A. Whittington, D. J. Mitchell, M. D. Curtis, *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117, 3887. (b) P. Bäuerle, T. Fischer, B. Bidlingmeier, A. Stabel, J. P. Rabe, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 303. (c) C. Della Casa, F. Bertinelli, P. Costa Bizzarri, E. Salatelli, *Adv. Mater.*, **1995**, 7, 1005. (d) Q-S. Hu, D. Vitharana, X-F. Zheng, C. Wu, C. M. S. Kwan, L. Pu, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 8370. (e) S. S. Zhu, R. P. Kingsborough, T. M. Swager, *J. Mater. Chem.*, **1999**, 9, 2123. (f) Y. Liu, G. W. Gribble, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, 41, 8717.

[4] (a) F. Ullmann, J. Bielecki, *Chem. Ber.* **1901**, 34, 2174. (b) G. Bringmann, R. Walter, R. Weirich, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1990**, 29, 977. (c) S-K. Kang, T-H. Kim, S-J. Pyun, *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1*, **1997**, 797. (d) D. A. Evans, J. L. Katz, T. R. West, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2937. (e) A. Kiyomori, J-F. Marcoux, S. Buchwald, *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 2657. (f) J. P. Collman, M. Zhong, *Org. Lett.* **2000**, 2, 1233.

[5] (a) M. F. Semmelhack, P. M. Helquist, L. D. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93, 5908. (b) K. J. P. Corriu, J. P. Masse, *Chem. Commun.*, **1972**, 144. (c) K. Tamao,; K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.*, **1972**, 94, 4374. (d) S. Saito, M. Sakai, N. Miyaoura, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 2993. (e) A. Alimardanov, L. Schmieder-van de Vondervoort, A. H. M. de Vries, J. G. de Vriesa, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 1812.

- [6] (a) A. Sekiya, N. Ishikawa, *J. Organomet. Chem.*, **1976**, 118, 349. (b) D. A. Widdowson, Y-Z. Zhang, *Tetrahedron*, **1986**, 42, 2111. (c) J. Huang, S. P. Nolan, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 9889.
- [7] (a) E-I. Negishi, F-T. Luo, R. Frisbee, H. Matsushita, *Heterocycles*, **1982**, 18, 117. (b) E. Edik, *Tetrahedron*, **1992**, 48, 9577. (c) H. Shimizu, K. Manabe, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 5927
- [8] (a) Y. Hatanaka, S. Fukushima, T. Hiyama, *Chem. Lett.*, **1989**, 1711. (b) S. E. Denmark, M. H. Ober, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 1703. (c) E. Alacid, C. Najera, *Adv. Synth. Catal.*, **2006**, 348, 945. (d) B. Inés, R. SanMartin, F. Churruca, E. Dominguez, M. K. Urriaga, M. I. Arriortua, *Organometallics*, **2008**, 27, 2833.
- [9] (a) J. K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1986**, 25, 508. (b) J. K. Stille, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1986**, 98, 504. (c) R. Alvarez, O. Nieto Faza, A. R. de Lera, D. J. Cardenas, *Adv. Synth. Catal.*, **2007**, 349, 887.
- [10] (a) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Commun.*, **1979**, 866. (b) N. Miyaura, T. Yanagi, A. Suzuki, *Synth. Commun.*, **1981**, 11, 513.
- [11] Revue sur la réaction de Suzuki : (a) A. Suzuki, *Pure. Appl. Chem.*, **1994**, 66, 213. (b) N. Miyaura, A. Suzuki, *Chem. Rev.*, **1995**, 95, 2457. (c) S. P. Stanforth, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 263. (d) A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, 147. (e) S. Kotha, K. Lahiri, D. Kashinath, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 9633. (f) N. Miyaura, *Top. Curr. Chem.*, **2002**, 30, 145. (g) J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.*, **2002**, 102, 1359.
- [12] (a) J. F. Fauvarque, F. Pfüger, M. Troupel, *J. Organomet. Chem.*, **1979**, 208, 419. (b) C. Amatore, F. Pfüger, *Organometallics*, **1990**, 9, 2276.
- [13] A. O. Aliprantis, J. W. Canary, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 6985.
- [14] G. B. Smith, G. C. Dezeny, D. L. Hugues, A. O. King, T. R. Verhoeven, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 8151.

- [15] T. I. Wallow, B. M. Novak, *J. Org. Chem.*, **1994**, 59, 5034.
- [16] A. Suzuki, *J. Organomet. Chem.*, **1999**, 576, 147.
- [17] A. Gillie, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 4933.
- [18] (a) J. Lemo, K. Heuzé, D. Astruc, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 2253. (b) Thèse Julietta LEMO, **2008**, Université de Rennes 1. n° d'ordre : 3564.
- [19] (a) I. Paterson, R. D. M. Davies, R. Marquez, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, 603. (b) M. W. Giese, W. H. Moser, *J. Org. Chem.*, **2005**, 70, 6222. (c) Y. Koyama, M. J. Lear, F. Yoshimura, I. Ohashi, T. Mashimo, M. Hirama, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 267. (d) C. Zhou, A. V. Dubrovsky, R. C. Larock, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1626.
- [20] (a) P. E. Tessier, A. J. Penwell, F. E. S. Souza, A. G. Fallis, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 2989. (b) F. W. Hartner, Y. Hsiao, K. K. Eng, N. R. Rivera, M. Palucki, L. Tan, N. Yasuda, D. L. Hughes, S. Weissman, D. Zewge, T. King, D. Rschaen, R. P. Volante, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 8723. (c) T. T. Denton, X. Zhang, J. R. Cashman, *J. Med. Chem.*, **2005**, 48, 224. (d) T. C. Berg, L-L. Gundersen, A. B. Eriksen, K. E. Malterud, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 4988.
- [21] (a) Y. Takayama, C. Delas, K. Maruoka, F. Sato, *Org. Lett.*, **2003**, 5, 365. (b) M. B. Nielsen, F. Diederich, *Chem. Rev.*, **2005**, 105, 1837. (c) A. S. Anderson, K. Qvortrup, E. R. Torbensen, J-P. Mayer, J-P. Gisselbrecht, C. Boudon, M. Gross, A. Kadziola, K. Kilså, M. B. Nielsen, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 3660. (d) N. K. Pahadi, D. H. Camacho, I. Nakamura, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **2006**, 71, 1152.
- [22] (a) J. M. Tour, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 537. (b) R. E. Martin, F. Diederich, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1999**, 38, 1350. (c) J. M. Tour, *Acc. Chem. Res.*, **2000**, 33, 791. (d) U. H. F. Bunz, *Chem. Rev.*, **2000**, 100, 1605. (e) R. B. Breitenkamp, L. Arnt, G. N. Tew, *Polym. Adv. Technol.*, **2005**, 16, 189. (f) C. Weder, *Chem. Commun.*, **2005**, 5378.
- [23] (a) R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 2163. (b) R. D. Stephens, C. E. Castro, *J. Org. Chem.*, **1963**, 28, 3313.

- [24] H. A. Diek, F. R. Heck, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 93, 259.
- [25] L. Cassar, *J. Organomet. Chem.*, **1975**, 93, 253.
- [26] K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.*, **1975**, 16, 4467.
- [27] (a) K. Sonogashira, *J. Organomet. Chem.*, **2002**, 653, 46. (b) R. R. Tykwinski, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, 42, 1566. (c) E. Negishi, L. Anastasia, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 1979. (d) K. Sonogashira, *In Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions*; F. Diederich, A. de Meijera, Eds., Wiley-VCH: Weinheim, 2004. (e) R. Chinchilla, C. Nájera, *Chem. Rev.*, **2007**, 107, 874.
- [28] (a) M. Eckhardt, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 13642. (b) G. Altenhoff, S. Würtz, F. Glorius, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47, 2925.
- [29] P. Bertus, F. Fécourt, C. Bauder, P. Pale, *New J. Chem.*, **2004**, 28, 12.
- [30] P. Siemsen, R. C. Livingston, F. Diederich, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2000**, 39, 2632.
- [31] (a) D. Méry, K. Heuzé, D. Astruc, *Chem. Commun.*, **2003**, 1934. (b) K. Heuzé, D. Méry, D. Gauss, D. Astruc, *Chem. Commun.*, **2003**, 2274. (c) K. Heuzé, D. Méry, D. Gauss, J. C. Blais, D. Astruc, *Chem. Eur. J.*, **2004**, 3936. (d) Thèse Denise MERY, **2005**, Université de Bordeaux 1. n° d'ordre : 3086.
- [32] (a) A. L. Casalnuovo, J. C. Calabrese, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 4324. (b) C. Amatore, E. Blart, J. P. Genêt, A. Jutand, S. Lemaire-Audoire, M. Savignac, *J. Org. Chem.*, **1995**, 60, 6829. (c) R. B. DeVashner, L. R. Moore, K. H. Shaughnessy, *J. Org. Chem.*, **2004**, 69, 7919. (d) K. W. Anderson, S. L. Buchwald, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2005**, 44, 6173. (e) K. H. Shaughnessy, *Eur. J. Org. Chem.*, **2006**, 1827.
- [33] (a) H. Dibowski, F. P. Schmidtchen, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1998**, 37, 476. (b) H. Dibowski, F. P. Schmidtchen, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 525.
- [34] C. Wolf, R. Lerebours, *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2, 2161.

[35] C. Xue, K. Palaniappan; G. Arumugan, S. A. Hackney, J. Liu, H. Liu, *Catal. Lett.*, **2007**, 116, 94.

[36] J-H. Li, X-C. Hu, Y. Liang, Y-X. Xie, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 31.

[37] (a) B. H. Lipshutz, G. T. Aguinalbo, S. Ghorai, K. Voigtritter, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 1325.

(b) B. H. Lipshutz, T. B. Peterson, A. R. Abela, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 1333. (c) B. H. Lipshutz,

A. R. Abela, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 5329. (d) B. H. Lipshutz, D. W. Chung, B. Rich, *Adv.*

*Synth. Catal.*, **2009**, 351, 1717. (e) T. Nishikata, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**,

131, 12103. (f) T. Nishikata, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.*, **2009**, 11, 2377.

[38] B. H. Lipshutz, D. W. Chung, B. Rich, *Org. Lett.*, **2008**, 10, 3793.



## Conclusion Générale



Le recyclage des catalyseurs est un enjeu important d'un point de vue économique, environnemental et sanitaire. Ce travail de thèse s'est inscrit dans cette thématique par l'étude de systèmes catalytiques recyclables. Les objectifs de ces travaux ont été l'élaboration de catalyseurs métallodendritiques supportés sur des MNPs, l'étude de leur réactivité dans des réactions de couplage C-C de Suzuki et de Sonogashira ainsi que l'étude de leur recyclage par décantation magnétique. Pour clore ce manuscrit, nous rappelons les points essentiels de ce travail.

La première partie de ce travail a été consacrée à la synthèse des dendrons. Nous nous sommes intéressés à la synthèse de deux dendrons de génération 1 fonctionnalisés par deux types de ligands diphosphine ( $G_1AB_3-1$  et  $G_1AB_3-2$ ). Afin d'étudier les effets de la structure dendritique sur la fonctionnalisation et la réactivité, nous nous sommes également intéressés à la synthèse d'un dendron analogue au dendron  $G_1AB_3-1$  de génération 2 ( $G_2AB_3$ ) et d'un analogue de génération 1 présentant des branches plus longues ( $G_1AB_3-3$ ). Nous avons également proposé la synthèse d'un dendron de génération 1 porteur de groupements fluorescéine dans le but d'étudier l'étape de greffage des MNPs. Nous avons mis au point une stratégie pour synthétiser le dendron  $G_1AB_3-1$  à partir d'un dendron triallyle 2, par modification au point focal par un espaceur et à la périphérie par les complexes de palladium. A partir de certains composés intermédiaires de cette synthèse et de séquences réactionnelles analogues, nous avons pu préparer les dendrons ( $G_1AB_3-2$ ,  $G_2AB_3$ ,  $G_1AB_3-3$ ,  $G_1AB_3-5$ ) avec de bons rendements.

La deuxième étape de ce travail a été consacrée à la fonctionnalisation des MNPs. Lors d'une étude comparative avec des dendrons fluorescents, nous avons montré qu'il y avait un effet dendritique positif sur la fonctionnalisation. En effet, le greffage de dendrons porteurs de trois ou quatre sites fluorescents permet de multiplier par quatre le nombre de groupements fluorescents à la surface des MNPs par rapport au greffage d'un monomère. Ceci montre l'intérêt des structures dendritiques pour augmenter la densité de fonctionnalisation de la surface des MNPs. Le deuxième point important révélé par cette étude est l'effet des solvants sur l'efficacité du greffage et sur l'intégrité des MNPs. Nous avons montré que l'utilisation

d'un milieu aqueux permet une conservation des propriétés magnétiques d'une part et de l'intégrité de la surface polymère des MNPs d'autre part. Nous avons par la suite optimisé les conditions de couplage pour le greffage des métallo-dendrons sur les MNPs. L'importance du choix du solvant sur l'efficacité du greffage a été démontrée. Le mélange MeOH/TX (1/2) a été considéré comme le meilleur solvant pour solubiliser les substrats organiques sans affecter l'intégrité des MNPs et conduit à le greffage efficace. Par l'optimisation des rapports molaires dendron/COOH, nous avons pu atteindre un greffage d'un grand nombre de sites catalytiques. Ainsi, ces études ont permis de mettre au point une méthode de greffage efficace et douce pour les MNPs.

La dernière partie de ce travail a été consacrée à l'étude des catalyseurs dendritiques sur les réactions de couplage de Suzuki et de Sonogashira ainsi qu'à l'étude de leur recyclage. Dans un premier temps la réactivité catalytique a été étudiée en milieu homogène. L'étude dans la réaction de Suzuki a mis en évidence une meilleure réactivité du dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2** porteur de ligands diphosphine substitués par des *t*Bu par rapport aux trois autres catalyseurs porteurs de ligands substitués par de Cy qui présentent tous la même réactivité. Les deux catalyseurs **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1** et **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2** ont été étudiés dans la réaction de Sonogashira. Nous avons optimisé les conditions de réaction et montré de très bonnes réactivités avec le système solvant/base MeOH/LiOH. L'étude a également révélé une réactivité nettement meilleure du dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2**.

Nous avons par la suite étudié la réactivité et le recyclage des catalyseurs supportés sur ces deux réactions de couplage C-C. Dans ces deux études, nous avons mis en évidence une meilleure réactivité du dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2** porteur de ligands diphosphine substitués par des *t*Bu par rapport à son homologue porteur de ligands substitués par des Cy (**G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1**). Nous avons également noté dans le cas de la réaction de Suzuki, une amélioration de la réactivité avec le dendron de deuxième génération (**G<sub>2</sub>AB<sub>3</sub>**) et le dendron porteur de branches plus longues (**G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-3**). Compte tenu de la nature hydrophile des MNPs, les réactions de couplage ont été optimisées dans des milieux purement aqueux ou mixtes utilisant un mélange THF/TX (1/9) ou dans une solution de TX. Si l'utilisation de solvant aqueux est d'un grand intérêt d'un point de vue environnemental, ces milieux se sont également avérés beaucoup plus

performants pour le recyclage des catalyseurs. Ainsi nous avons pu recycler et réutiliser les catalyseurs plus de 25 fois dans la réaction de Suzuki sans chute significative de réactivité. Nous avons également montré une très faible contamination au palladium des produits de réaction, démontrant ainsi l'efficacité de cette méthode de recyclage et la stabilité des catalyseurs.

L'intérêt majeur de ces travaux a été de démontrer l'efficacité des supports MNPs pour le recyclage des catalyseurs. L'utilisation judicieuse des structures dendritiques a permis d'augmenter la fonctionnalisation de la surface des MNPs. Ceci nous a permis de préparer des catalyseurs supportés très performants dans des réactions de couplage C-C. Ainsi, en perspectives, il nous paraît judicieux de poursuivre ce travail selon deux grands axes : (i) la synthèse de nouvelles structures dendritiques de nature plus hydrophile et possédant des groupements catalytiques différents qui nous permettraient de tester d'autres réactions de catalyse. (ii) Varier la nature des particules magnétiques et plus précisément de leur enveloppe en utilisant une coquille de silice à la place d'une coquille polymère. En effet, celle-ci offrirait de nouvelles perspectives dans les modes de greffage des catalyseurs.



## Partie Expérimentale



## **1. Indications générales**

Les synthèses décrites dans ce manuscrit ont été effectuées sous atmosphère d'azote à l'aide d'une double rampe vide/azote. Les composés sensibles à l'air ont été manipulés ou stockés en boîte à gants. Les greffages des métallodendrons sur les MNPs et les réactions de catalyse ont été effectués en sac à gants sous atmosphère d'argon.

### **2.1. Solvants de réaction**

Les manipulations ont été effectuées avec des solvants séchés sur des agents déshydratants et distillés sous atmosphère inerte :

- MeCN : CaH<sub>2</sub>
- CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> : CaH<sub>2</sub>
- Et<sub>2</sub>O : Na/benzophénone
- MeOH : CaH<sub>2</sub>
- THF : Na/ benzophénone
- TMSCl : Mg
- Toluène : Na

### **2.2. Apareillages**

Les spectres RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>31</sup>P ont été enregistrés sur les spectromètres suivant :

- Spectromètre Bruker DPX 200 FT (<sup>1</sup>H : 200.16, <sup>13</sup>C : 50.33, <sup>31</sup>P : 81.02 MHz)
- Spectromètre Bruker AC 250 FT (<sup>1</sup>H : 250.13, <sup>13</sup>C : 62.9 MHz)
- Spectromètre Avance 300 FT (<sup>1</sup>H : 300.13, <sup>13</sup>C : 75.46, <sup>31</sup>P : 121.49 MHz)

Les déplacements chimiques (δ) sont exprimés en partie par million (ppm) et sont calibrés sur les signaux des solvants deutérés.

Les spectres de masse ont été effectués par le CESAMO (Centre d'Etude Structurale et d'Analyse des Molécules Organiques, Bordeaux) sur un spectromètre de masse QStar Elite équipé d'une souce d'ionisation ESI. Les spectres de masse MALDI-TOF ont été enregistrés

sur un spectromètre Voyager équipé d'un laser à N<sub>2</sub> 337 nm. Les spectres ont été enregistrés en mode réflectron positif et une tension d'accélération de 20 kV.

Les analyses élémentaires ont été effectuées au centre d'analyse CNRS-Vernaison et au Laboratoire ICP-MS, UMR Géosciences Montpellier.

Les images TEM ont été enregistrées sur un microscope électronique JOEL JEM 2000FX fonctionnant à 200kV. Les échantillons ont été préparés par un dépôt de solution aqueuse de MNPs greffées (5-10 $\mu$ L à 0.25-0.5 mg/mL) sur des grilles Cu/C et séchage à l'air.

L'analyse en microscopie confocale a été faite sur un microscope Leica TCS SP2 AOBS. Les échantillons ont été préparés par dépôt des solutions de MNPs (100 $\mu$ L, 0.25 mg/mL) sur des plaques de 8 mm Labteck. Les échantillons ont été excités à 488 nm par un laser et leur émission de fluorescence a été observée entre 500 et 545 nm.

Les analyses en Cytométrie en Flux ont été réalisées sur un Cytomic FC500. Les intensités de fluorescence relatives RFU ont été calibrées par rapport à l'émission de fluorescence résiduelle des MNPs de départ.

Les courbes d'aimantation ont été obtenues sur un magnétomètre Quantum Design SQUID MPMS-XL fonctionnant entre 1.8 et 400 K avec des champs magnétiques appliqués compris entre -7 et 7 T.

Les spectres GC ont été enregistrés sur un chromatographe Varian star 3900 ou un Varian 3400, tous deux équipés d'une colonne capillaire silice DB5 de 25 m et d'un détecteur de type FID. Les analyses sont effectuées entre 40°C et 250 °C avec un palier à 40°C de 0-5 minutes puis un gradient de température de 10°C/min, avec N<sub>2</sub> comme gaz vecteur et une pression de colonne de 5-10 psi. Les conversions de réaction sont déterminées par intégration des pics des réactifs et des produits après avoir déterminé les coefficients de réponse de ces derniers.

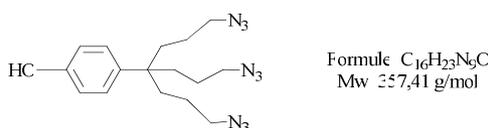
## **2. Synthèse des dendrons**

Les composés **1-3** sont préparés selon la méthode reportée par Nlate et *al. Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 1419.

## Partie expérimentale

Les composés **4**, **5** ont été obtenus par la méthode décrite par Astruc et *al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2929.

### Composé 6 :



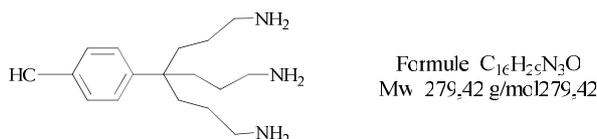
Le mélange du composé **5** (4.95g, 8.1 mmol),  $NaN_3$  (7.89g, 0.121 mol) dans DMF (11 mL) est agité à 40°C pendant 24 heures. Le mélange est ensuite dilué dans de l'eau et le produit est extrait à l' $Et_2O$ . La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur  $MgSO_4$  anhydre et filtrée. Après évaporation du solvant et séchage sous pression réduite, on obtient une huile brune (2.67 g, 92%).

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 7.14 (d, 2H,  $CH_{ar}$ ), 6.80 (d, 2H,  $CH_{ar}$ ), 4.93 (br, 1H, OH), 3.23 (t, 6H,  $CH_2N_3$ ), 1.66 (m, 6H,  $CH_2$ ), 1.35 (m, 6H,  $CH_2$ ).

$^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 153.9 (1C,  $CO_{ar}$ ), 138.0 (1C,  $C_{q(ar)}$ ), 127.4 (2C,  $CH_{ar}$ ), 115,3 (2C,  $CH_{ar}$ ), 52.0 (3C,  $CH_2N_3$ ), 42.5 (1C,  $C_{qCar}$ ), 34.4 (3C,  $C_qCH_2$ ), 23.3 (3C,  $CH_2$ ).

Analyse élémentaire calculée (%) pour  $C_{16}H_{23}N_6O$ : C 53.8, H 6.5, trouvée: C 54.5, H 6.6.

### Composé 7 :



Le mélange du composé **6** (2.67g, 7.5 mmol),  $PPh_3$  (8.817g, 33.6 mmol),  $H_2O$  (1.35 mL, 75 mmol) dans THF (12 mL), est agité à 40°C pendant 24 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est dilué dans  $Et_2O$  et le produit est extrait à l'eau. La phase aqueuse est lavée plusieurs fois à l' $Et_2O$ , puis évaporée. L'huile obtenue est séchée sous vide (1.99g, 95%).

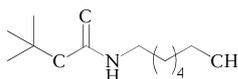
$^1H$  RMN ( $D_2O$ )  $\delta$  : 7.03 (d, 2H,  $CH_{ar}$ ), 6.54 (d, 2H,  $CH_{ar}$ ), 2.54 (t, 6H,  $CH_2NH_2$ ), 1.49 (m, 6H,  $CH_2$ ), 1.16 (m, 6H,  $C_qCH_2$ ).

## Partie expérimentale

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  : 162.9 (1C,  $\text{CO}_{\text{ar}}$ ), 134.8 (1C,  $\text{C}_{\text{q(ar)}}$ ), 128.9 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 118,3 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 42.4 (1C,  $\text{C}_{\text{arC}_q}$ ), 41.9 (3C,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 35.0 (3C,  $\text{C}_q\text{CH}_2$ ), 25.5 (3C,  $\text{CH}_2$ ).

MS (ESI, m/z) :  $[\text{M}+\text{H}]$  (100%) calc. 280.24, trouvée 280.24.

### **Composé 8 :**



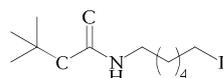
Formule  $\text{C}_{11}\text{H}_{23}\text{NO}_3$   
Mw 217,31 g/mol

Le mélange de 6-aminohexan-1-ol (5g, 42.7 mmol), di-*tert*-butyldicarbonate (11.17g, 51.2 mmol) dans MeOH (120 mL) est agité à température ambiante pendant 90 minutes. Après évaporation du solvant, l'huile incolore obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  98/2. Après évaporation du solvant, l'huile obtenue est séchée sous pression réduite pour donner un solide blanc (9.2g, quant.)

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.53 (br, 1H, NH), 3.63 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 3.10 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.59-1.43 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH} + \text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.43 (s, 9H,  $\text{CH}_3(\text{tBu})$ ), 1.43-1.30 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ )

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 156.1 (1C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 79.0 (1C,  $\text{C}_q(\text{tBu})$ ), 62.7 (1C,  $\text{CH}_2\text{OH}$ ), 40.2 (1C,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 32.6 (1C,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ), 30.1 (1C,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 28.4 (3C,  $\text{CH}_3(\text{tBu})$ ), 26.3 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 25.2 (1C,  $\text{CH}_2$ )

### **Composé 9 :**



Formule  $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{INO}_2$   
Mw 327,20 g/mol

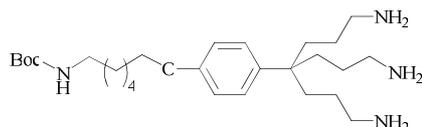
Le mélange contenant le composé **8** (9.2g, 42.3 mmol),  $\text{NEt}_3$  (63.4 mmol) dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (150 mL) est refroidi dans un bain de glace. Le chlorure de méthane sulfoxyde (4.3 mL, 55.0 mmol) est additionné lentement et l'ensemble est agité à température ambiante pendant 2 heures. La phase organique est lavée successivement à l'eau, avec une solution saturée de NaCl, puis séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre et filtrée. Après évaporation du solvant, l'huile jaune-orangée obtenue est diluée dans 250 mL de  $\text{CH}_3\text{CN}$  et du NaI (31.7g, 211 mmol) est ajouté au milieu réactionnel. Le mélange est agité à température ambiante pendant 36

heures. Après évaporation du solvant, le résidu huileux est dilué dans l'eau et le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée avec une solution saturée de  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ , séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre et filtrée. Après évaporation du solvant, l'huile jaune obtenue est séchée sous vide (12.2g, 88%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 4.50 (br, 1H, NH), 3.18 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{I}$ ), 3.10 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.82 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$ ), 1.48-1.44 (m, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.44 (s, 9H,  $\text{CH}_3(\text{tBu})$ ), 1.44-1.25 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ )

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 156.1 (1C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 79.1 (1C,  $\text{C}_{\text{q}(\text{tBu})}$ ), 40.5 (1C,  $\text{CH}_2\text{N}$ ), 33.4 (1C,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$ ), 30.2 (1C,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 30.0 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 28.5 (3C,  $\text{CH}_3(\text{tBu})$ ), 25.8 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 7.0 (1C,  $\text{CH}_2\text{I}$ )

**Composé 10 :**



Formule  $\text{C}_{27}\text{H}_{55}\text{N}_4\text{O}_3$   
Mw 478,71 g/mol

Le mélange contenant le dendron triamine **6** (1.99 g, 7.12 mmol), KOH (0.80g, 14.3 mmol) dans DMF anhydre (4 mL) est agité 20 minutes à température ambiante. Le mélange est ensuite refroidi à  $-20^\circ\text{C}$  et une solution du composé **9** dans DMF anhydre (6 mL) est additionnée au milieu réactionnel. Le mélange est agité en laissant remonter la température jusqu'à l'ambiante pendant 2 heures. De l'eau est ajoutée au milieu et le produit est extrait au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhydre et filtrée. Après évaporation du solvant et séchage sous vide, on obtient une huile visqueuse incolore (2.38g, 70%).

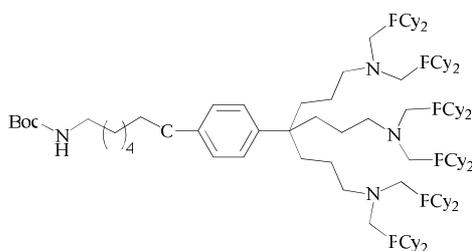
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.17 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 6.79 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 4.54 (br, 1H, NH), 3.91 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.10 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.60 (t, 6H,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 1.75 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.59 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1.55-1.43 (m,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}$ ), 1.42 (s, 9H,  $\text{CH}_3(\text{tBu})$ ), 1.42-1.20 (m, 4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.17 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ )

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 156.85 (1C,  $\text{CO}_{\text{ar}}$ ), 156.1 (1C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 139.1 (1C,  $\text{C}_{\text{q}(\text{ar})}$ ), 127.4 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 114,0 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 79.1 (1C,  $\text{C}_{\text{q}(\text{tBu})}$ ), 67.7 (1C,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 43.0 (3C,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 42.1 (1C,

## Partie expérimentale

$C_{ar}C_q$ ), 40.1 (1C,  $CH_2NH$ ), 34.8 (3C,  $C_qCH_2$ ), 30.1 (1C,  $CH_2CH_2O$ ), 29.4 (1C,  $CH_2CH_2NH$ ), 28.5 (3C,  $CH_3$ ), 28.0 (1C,  $CH_2$ ), 26.7 (1C,  $CH_2$ ), 25.9 (3C,  $CH_2CH_2NH_2$ )

### **Composé 11 :**



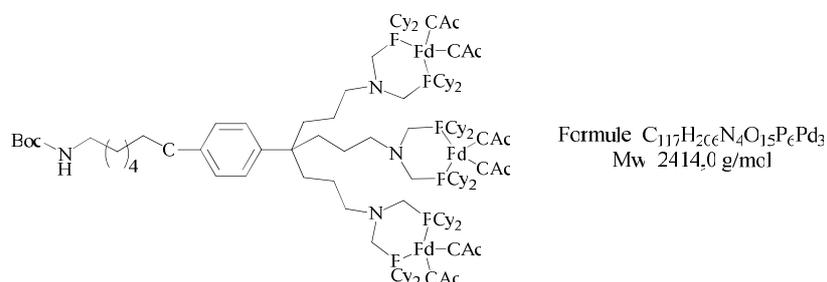
Formule  $C_{105}H_{188}N_4O_3P_6$   
Mw 1740,48 g/mol

Une solution à 10% de di(cyclohexyl)phosphine dans l'hexane (57 mL, 28.1 mmol) est évaporée sous pression réduite. Une solution dégazée de paraformaldéhyde (4.86g, 161.8 mmol) dans MeOH/toluène 2/1 (20mL) est ajoutée sous atmosphère inerte, et agitée 10 minutes à 70°C. Une solution dégazée du composé triamine **10** (1.79g, 3.75 mmol) dans MeOH/toluène 2/1 (10mL) est additionnée au milieu réactionnel et le mélange est agité à 70 °C pendant 10 minutes, puis à température ambiante pendant 12 heures. Le volume réactionnel est concentré, le produit est précipité par ajout de MeOH. Le résidu est lavé plusieurs fois au MeOH et séché sous pression réduite pour donner une poudre blanche (3.4 g, 52%).

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 7.12 (d, 2H,  $CH_{ar}$ ), 6.76 (d, 2H,  $CH_{ar}$ ), 4.51 (br, 1H, NH), 3.81 (t, 2H,  $CH_2O$ ), 3.11 (q, 2H,  $CH_2NH$ ), 2.68 (s, 12H,  $NCH_2P$ ), 2.60 (t, 6H,  $CH_2NCH_2P$ ), 1.67-1.12 (m, 161H,  $CH_{(Cy)} + CH_{2(Cy)} + CH_2 + CH_3(tBu)$ ).

$^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 156.62 (1C,  $CO_{ar}$ ), 156.1 (1C,  $C=O$ ), 139.4 (1C,  $C_{q(ar)}$ ), 127.5 (2C,  $CH_{ar}$ ), 113,7 (2C,  $CH_{ar}$ ), 79.1 (1C,  $C_{q(tBu)}$ ), 67.6 (1C,  $CH_2O$ ), 53.5 (3C,  $CH_2N$ ), (6C,  $CH_2P$ ) 42.3 (1C,  $C_{ar}C_q$ ), 40.5 (1C,  $CH_2NH$ ), 34.8 (3C,  $C_qCH_2$ ), 32.8 (d, 12C,  $CH_{(Cy)}$ ), 29.8 (dd, 24C,  $CH_{2(Cy)}$ ), 28.5 (3C,  $CH_3(tbu)$ ), 27.45 (1C,  $CH_2$ ), 27.4 (s, 24C,  $CH_{2(Cy)}$ ), 26.7 (s, 12H,  $CH_2Cy$ ), 25.9 (3C,  $CH_2$ ).

$^{31}P$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : -18.2

**Composé 12 :**

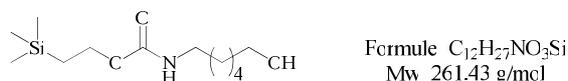
Le mélange du dendron **11**, (1.1 g, 0.63 mmol), de  $Pd(OAc)_2$  (426 mg, 1.90 mmol) dans  $CH_2Cl_2$  (5mL) est agité à température ambiante pendant 2heures. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient une poudre marron (1.52 g, *quant.*).

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 7.12 (d, 2H,  $CH_{ar}$ ), 6.82 (d, 2H,  $CH_{ar}$ ), 4.55 (br, 1H,  $NH$ ), 3.84 (t, 2H,  $CH_2O$ ), 3.09 (q, 2H,  $CH_2NH$ ), 2.49 (s, 12H,  $NCH_2P$ ), 2.29 (t, 6H,  $CH_2NCH_2P$ ), 1.99 (s, 18H,  $CH_3(OAc)$ ), 1.67-1.12 (m, 161H,  $CH_{(Cy)} + CH_2_{(Cy)} + CH_2 + CH_3(tBu)$ )

$^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 157.8 (2C,  $C=O + CO_{ar}$ ), 127.4 (2C,  $CH_{ar}$ ), 114.6 (2C,  $CH_{ar}$ ), 68.3 (1C,  $CH_2O$ ), 63.3 (3C,  $CH_2NCH_2P$ ), 48.6 (6C,  $CH_2P$ ), 41.0 (3C,  $CH_2NH + C_{ar}C_q$ ), 35.5 (9C,  $CH_2C_q + CH_3(OAc)$ ), 30.4 (d, 12C,  $PCH_{(Cy)}$ ), 29.1 (dd, 24C,  $CH_2_{(Cy)}$ ), 28.8 (3C,  $CH_3(tBu)$ ), 27.4 (24C,  $CH_2_{(Cy)}$ ), 26.3 (s, 12H,  $CH_2_{(Cy)}$ ), 22.5 (3C,  $CH_2$ )

$^{31}P$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 26.8

MS (MALDI, m/z) :  $[M+Na]$  (93%) calc. 2414.11, trouvée 2414.72

**Composé 13 :**

Le mélange de 6-aminohexan-1-ol (1.25 g, 10.66 mmol),  $NEt_3$  (2.9 mL, 21.1 mmol), 4-nitrophenyl 2-(triméthylsilyl)-éthyl carbonate (3 g, 10.59 mmol) dans  $CH_2Cl_2$  (10 mL), est agité à température ambiante pendant 2 heures. Le solvant est évaporé et le résidu est dilué dans  $CH_2Cl_2$  (40 mL). La solution est lavée plusieurs fois avec une solution saturée de  $NaCl$ , de  $NaHCO_3$  et une solution aqueuse de  $NaOH$  (2M), jusqu'à ce que la phase organique soit pratiquement incolore. Après séchage sur  $MgSO_4$  anhydre et évaporation du solvant sous pression réduite. L'huile obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice en éluant

## Partie expérimentale

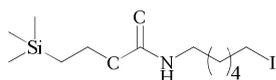
avec un mélange éther de pétrole/Et<sub>2</sub>O (90/10) puis Et<sub>2</sub>O. Après évaporation, une huile légèrement jaune est obtenue (2.40g, 86.7%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.67 (br, 1H, NH), 4.12 (t, 2H, CH<sub>2</sub>OCO), 3.61 (t, 2H, CH<sub>2</sub>OH), 3.14 (q, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 1.78 (br, 1H, OH/NH), 1.33 (m, 8H, CH<sub>2</sub>), 0.95 (t, 2H, CH<sub>2</sub>Si), 0.01 (s, 9H, CH<sub>3</sub>Si).

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 157.01 (s, 1C, C=O), 62.89 (s, 1C, CH<sub>2</sub>OCO), 62.57 (s, 1C, CH<sub>2</sub>OH), 40.75 (s, 1C, CH<sub>2</sub>NH), 32.58 (s, 1C, CH<sub>2</sub>), 30.03 (s, 1C, CH<sub>2</sub>), 26.42 (s, 1C, CH<sub>2</sub>), 25.38 (s, 1C, CH<sub>2</sub>), 17.8 (s, 1C, CH<sub>2</sub>Si), -1.43 (s, 3C, CH<sub>3</sub>Si).

MS (ESI, m/z) : [M+Na] (93%) calc. 284.166, trouvée 284.166; [2M+Na] (100%) calc. 545.342, trouvée 545.342.

### **Composé 14 :**



Formule C<sub>12</sub>H<sub>26</sub>INO<sub>2</sub>Si  
Mw 371,33 g/mol

Le mélange de **13** (0.5 g, 1.9 mmol), NEt<sub>3</sub> (400 μL), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) est refroidi dans un bain de glace. Le chlorure de méthane sulfoxyde (200 μL, 2.57 mmol) est additionné lentement. L'ensemble est agité à température ambiante pendant une heure. La solution est ensuite lavée avec une solution saturée de NaCl, puis à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et filtrée. Après évaporation du solvant, l'huile brune obtenue est diluée dans CH<sub>3</sub>CN (10 mL) et le NaI (1.42 g, 9.5 mmol) est introduit au milieu réactionnel. Le mélange est agité à température ambiante pendant 48 heures. Après évaporation du solvant, le résidu est dilué dans l'eau et le produit est extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est lavée avec une solution saturée de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, séchée sur MgSO<sub>4</sub>, et filtrée. Après évaporation du solvant, l'huile brune obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange éther de pétrole/Et<sub>2</sub>O 70/30 pour donner une huile incolore avec (0.58 g, 82.2 %).

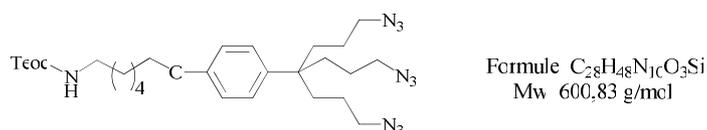
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 4.61 (br, 1H, NH), 4.12 (t, 2H, CH<sub>2</sub>OCO), 3.15 (t+q, 4H, CH<sub>2</sub>I + CH<sub>2</sub>NH), 1.81 (q, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I), 1.52-1.32 (m, 6H, CH<sub>2</sub>), 0.95 (t, 2H, CH<sub>2</sub>Si), 0.02 (s, 9H, CH<sub>3</sub>Si)

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 156.8 (1C, C=O), 62.8 (2C, CH<sub>2</sub>OCO), 40.8 (1C, CH<sub>2</sub>NH), 33.3 (1C, CH<sub>2</sub>), 30.1 (2C, CH<sub>2</sub>), 25.6 (1C, CH<sub>2</sub>), 17.78 (1C, CH<sub>2</sub>Si), 6.86 (1C, CH<sub>2</sub>I), -1.43 (3C, CH<sub>3</sub>Si)

## Partie expérimentale

MS (ESI, m/z) : [M+Na] (93%) calc. 394.068, trouvée 394.068 ; [2M+Na] (100%) calc. 765.145, trouvée 765.145

### Composé 15 :



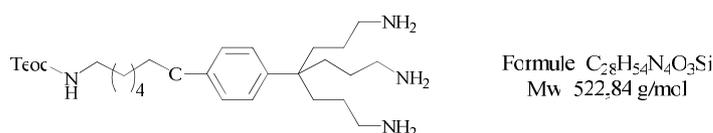
Le mélange du composé triazoture **5** (590 mg, 1.65 mmol), KOH (280mg, 4.96 mmol) dans DMF (2 mL) est agité à température ambiante pendant 20 minutes. Une solution de 6-iodo-aminohexane protégé **14** (613 mg, 1.65 mmol) dans DMF (1 mL) est ajoutée au milieu et l'ensemble est agité à température ambiante pendant 4 h. De l'eau est ajoutée et le produit est extrait à l'Et<sub>2</sub>O. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et évaporée sous pression réduite. Le composé brut est lavé plusieurs fois à l'éther de pétrole et purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange éther de pétrole/ Et<sub>2</sub>O 80/20 puis Et<sub>2</sub>O pour donner une huile brune (0.91g, 92%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.17 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>), 6.84 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>), 4.61 (br, 1H, NH), 4.14 (t, 2H, CH<sub>2</sub>OCO), 3.93 (t, 2H, CH<sub>2</sub>O), 3.22 (t+q, 8H, CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub>+CH<sub>2</sub>NH), 1.74-1.26 (m, 20H, CH<sub>2</sub>), 0.97 (t, 2H, CH<sub>2</sub>Si), 0.03 (s, 9H, CH<sub>3</sub>Si)

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 157.2 (1C, C=O), 156.9 (1C, CO<sub>ar</sub>), 137.4 (1C, C<sub>q(ar)</sub>), 127.2 (2C, CH<sub>ar</sub>), 114,3 (2C, CH<sub>ar</sub>), 67.7 (1C, CH<sub>2</sub>O), 62.9 (1C, CH<sub>2</sub>OCO) 52.0 (3C, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 42.0 (1C, C<sub>qC</sub>ar), 40.9 (1C, CH<sub>2</sub>NH), 34.5 (3C, CH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 30.1 (1C, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 29.3 (1C, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>O), 26.6 (3C, C<sub>q</sub>CH<sub>2</sub>), 25.9 (1C, CH<sub>2</sub>), 23.3 (3C, CH<sub>2</sub>), 17.8 (1C, CH<sub>2</sub>Si), -1.4 (3C, CH<sub>3</sub>Si).

MS (ESI, m/z): [M+Na] (100%) calc. 623.36, trouvée 623.36.

### Composé 16 :



Dans un schlenk sec sous atmosphère d'hydrogène (1.5-2 bars), le mélange de **15** (900 mg, 1.49 mmol), Pd/C (330mg, 0.31 mmol) dans MeOH (10 mL) est agité à température

## Partie expérimentale

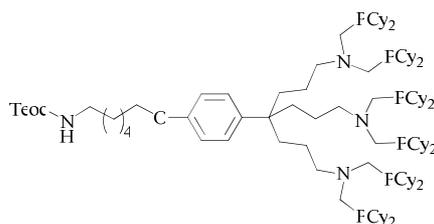
ambiante pendant 5 h. Le mélange est ensuite filtré sur célite et le solvant évaporé sous pression réduite pour donner une huile légèrement jaune (678 mg, 87%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.13 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 6.75 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 4.84 (br, 1H, NH), 4.11 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ) 3.86 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.10 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.56 (t, 6H,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 1.71 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 1.56 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 1.5-1.20 (m, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ ), 1.14 (m, 6H,  $\text{CH}_2$ ), 0.91 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{Si}$ ), -0.02 (s, 9H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ )

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 156.8 (2C,  $\text{CO}_{\text{ar}}$  +  $\text{C}=\text{O}$ ), 138.9 (1C,  $\text{C}_{\text{q(ar)}}$ ), 127.3 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 113.9 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 67.6 (1C,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 62.8 (1C,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ) 42.8 (3C,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 42.0 (1C,  $\text{C}_{\text{qCar}}$ ), 40.8 (1C,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 34.8 (3C,  $\text{C}_{\text{qCH}_2}$ ), 30.0 (1C,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 29.3 (1C,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}$ ), 27.7 (3C,  $\text{CH}_2$ ), 26.5 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 25.8 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 17.8 (1C,  $\text{CH}_2\text{Si}$ ), -1.4 (3C,  $\text{CH}_3\text{Si}$ ).

MS (ESI, m/z):  $[\text{M}+\text{H}]$  (100%) calc. 523.40, trouvée 523.40

### Composé 17a :



Formule  $\text{C}_{106}\text{H}_{152}\text{N}_4\text{O}_3\text{P}_6\text{Si}$   
Mw 1784,61 g/mol

Une solution à 10% de di(cyclohexyl)phosphine dans l'hexane (22.7 mL, 11.2 mmol) est évaporée sous pression réduite. Une solution dégazée de paraformaldéhyde (1.8 g, 60.0 mmol) dans MeOH/toluène 2/1 (10mL) est ajoutée sous atmosphère inerte, est le mélange est agité 10 minutes à 70°C. Une solution dégazée du composé triamine **16** (0.8 g, 1.54 mmol) dans MeOH/toluène 2/1 (10mL) est ajoutée et l'ensemble est agité à 70 °C pendant 10 minutes, puis à température ambiante pendant 12 heures. Le volume de mélange réactionnel est concentré, et le produit est précipité par ajout de MeOH. Le résidu est lavé plusieurs fois au MeOH et séché sous pression réduite pour donner un solide incolore (2.1 g, 78%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.13 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 6.75 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 4.58 (br, 1H, NH), 4.13 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 3.86 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.15 (q, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.67 (s, 12H,  $\text{NCH}_2\text{P}$ ) 2.59 (t, 6H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{P}$ ), 1.7-1.1 (m, 152H,  $\text{CH}_{(\text{Cy})}$  +  $\text{CH}_2_{(\text{Cy})}$  +  $\text{CH}_2$ ), 0.95 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{Si}$ ), 0.02 (s, 9H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ )

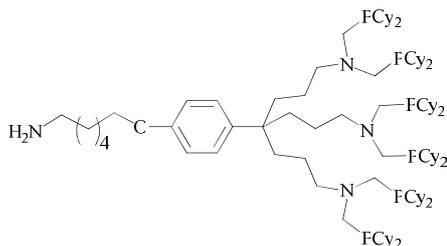
## Partie expérimentale

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 156.9 (2C,  $\text{CO}_{\text{ar}}$  +  $\text{C}=\text{O}$ ), 139.3 (1C,  $\text{C}_{\text{q(ar)}}$ ), 127.6 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 113,7 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 67.6 (1C,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 62.9 (1C,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 56.7 (3C,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{P}$ ), 52.4 (6C,  $\text{CH}_2\text{P}$ ), 42.6 (1C,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{q}}$ ), 41.0 (1C,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 35.6 (3C,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{q}}$ ), 32.9 (d, 12C,  $\text{PCH}_{(\text{Cy})}$ ), 29.8 (dd, 24C,  $\text{CH}_2(\text{Cy})$ ), 27.5 (s, 24C,  $\text{CH}_2(\text{Cy})$ ), 26.7 (s, 12H,  $\text{CH}_2(\text{Cy})$ ), 26.0 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 20.3 (3C,  $\text{CH}_2$ ), 17.9 (1C,  $\text{CH}_2\text{Si}$ ), -1.3 (3C,  $\text{CH}_3\text{Si}$ ).

$^{31}\text{P}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : -18.2

MS (MALDI, m/z) :  $[\text{M}+\text{Na}]$  (17%) calc. 1807.31, trouvée 1807.29 ;  $[\text{M}+\text{O}+\text{Na}]$  (45%) calc. 1822.30, trouvée 1822.28 ;  $[\text{M}+2\text{O}+\text{Na}]$  (100%) calc. 1838.30, trouvée 1838.28 ;  $[\text{M}+3\text{O}+\text{Na}]$  (61%) calc. 1854.29, trouvée 1854.27 ;  $[\text{M}+4\text{O}+\text{Na}]$  (35%) calc. 1870.29, trouvée 1870.27 ;  $[\text{M}+5\text{O}+\text{Na}]$  (14%) calc. 1886.28, trouvée 1886.28 ;  $[\text{M}+6\text{O}+\text{Na}]$  (35%) calc. 1902.28, trouvée 1902.27.

### Composé 18a :



Formule  $\text{C}_{100}\text{H}_{180}\text{N}_4\text{O}_6$   
Mt 1640,37 g/mol

Le mélange du composé **17a** (1.79g, 1 mmol), TBAF dans THF 1M (10 mL, 10 mmol), dans THF (3 mL) est agité à 60°C pendant 5 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est lavé au MeOH glacé puis séché sous vide pour obtenir une poudre blanche (1.3g, 82%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.13 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 6.76 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 3.87 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 2.68 (s, 12H,  $\text{NCH}_2\text{P}$ ), 2.59 (m, 8H,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{P}$  +  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 1.7-1.1 (m, 152H,  $\text{CH}_{(\text{Cy})}$  +  $\text{CH}_2(\text{Cy})$  +  $\text{CH}_2$ )

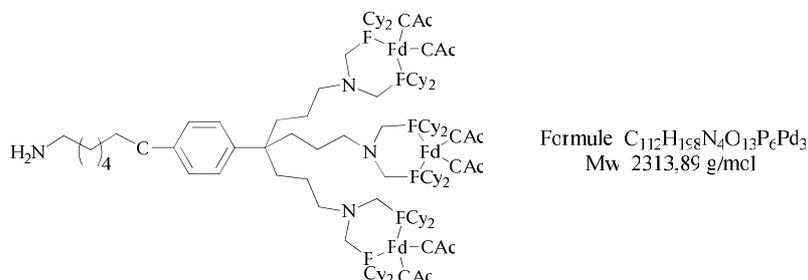
$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 156.65 (1C,  $\text{CO}_{\text{ar}}$ ), 139.3 (1C,  $\text{C}_{\text{q(ar)}}$ ), 127.5 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 113,6 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 67.7 (1C,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 56.8 (3C,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{P}$ ), 52.3 (6C,  $\text{CH}_2\text{P}$ ) 42.5 (2C,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{q}}$  +  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 35.5 (3C,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{q}}$ ), 33.0 (d, 12C,  $\text{PCH}_{(\text{Cy})}$ ), 29.8 (dd, 24C,  $\text{CH}_2(\text{Cy})$ ), 27.5 (s, 24C,  $\text{CH}_2(\text{Cy})$ ), 26.7 (s, 12H,  $\text{CH}_2(\text{Cy})$ ), 26.0 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 20.3 (3C,  $\text{CH}_2$ )

$^{31}\text{P}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : -18.3

## Partie expérimentale

MS (MALDI, m/z) : [M+6O+Na] (100%) calc. 1758.22, trouvée 1758.15

### Composé G1AB<sub>3</sub>-1



Le mélange **18a**, (1 g, 0.61 mmol),  $Pd(OAc)_2$  (411 mg, 1.83 mmol) et  $CH_2Cl_2$  (15mL) est agité à température ambiante pendant 2heures. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient une poudre marron (1.4 g, quant).

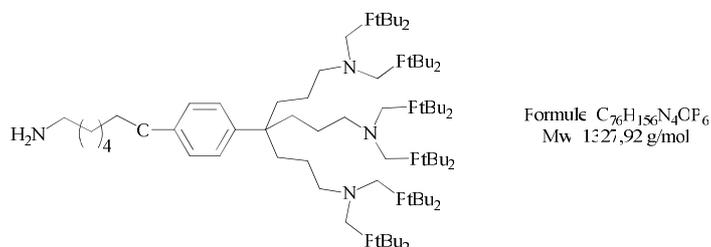
$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 7.13 (d, 2H,  $CH_{ar}$ ), 6.80 (d, 2H,  $CH_{ar}$ ), 3.84 (t, 2H,  $CH_2O$ ), 2.48-2.2 (m, 20H,  $NCH_2P + CH_2NCH_2P + CH_2NH_2$ ), 1.94 (s, 18H,  $CH_3(OAc)$ ), 1.7-1.1 (m, 152H,  $CH_{(Cy)} + CH_2_{(Cy)} + CH_2$ )

$^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 177.6 (6C,  $C_{q(OAc)}$ ), 157.2 (1C,  $CO_{ar}$ ), 139.0 (1C,  $C_{q(ar)}$ ), 127.1 (2C,  $CH_{ar}$ ), 114,0 (2C,  $CH_{ar}$ ), 67.6 (1C,  $CH_2O$ ), 63.3 (3C,  $CH_2NCH_2P$ ), 48.7 (6C,  $CH_2P$ ) 42.7 (2C,  $C_{ar}C_q + CH_2NH_2$ ), 36.0 (9C,  $CH_2C_q + CH_3(OAc)$ ), 29.7 (d, 12C,  $PCH_{(Cy)}$ ), 29.8(dd, 24C,  $CH_2_{(Cy)}$ ), 26.9 (s, 24C,  $CH_2_{(Cy)}$ ), 25.9 (s, 12H,  $CH_2_{(Cy)}$ ), 19.7 (3C,  $CH_2$ )

$^{31}P$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 26.7

MS (MALDI, m/z) : [M+4O+H] (95%) calc. 2376.04, trouvée 2377.04 ; [M+5O+H] (100%) calc. 2392.03, trouvée 2392.97

### Composé 18b



Le mélange de di(*tert*-butyl)phosphine (2.5 g, 17.1 mmol), de paraformaldéhyde (514 mg, 17.1 mmol) dans MeOH/toluène 2/1 (15mL) est agité 10 minutes à 70°C. Une solution

## Partie expérimentale

dégazée du composé triamine **16** (1.49 g, 2.84 mmol) dans MeOH/toluène 2/1 (10mL) est canulée au milieu réactionnel. Le mélange est agité à 70 °C pendant 10 minutes, puis à température ambiante pendant 12 heures. Après évaporation, une solution dégazée de TBAF à 1M dans THF (28 mL, 28 mmol) est ajoutée et l'ensemble est agité à 60°C pendant 5 heures. Après évaporation du solvant, le résidue est dissout dans du CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et la solution est lavée plusieurs fois à l'eau. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre puis filtrée. Après évaporation et séchage sous vide, on obtient une poudre blanche (1.75 g, 46%).

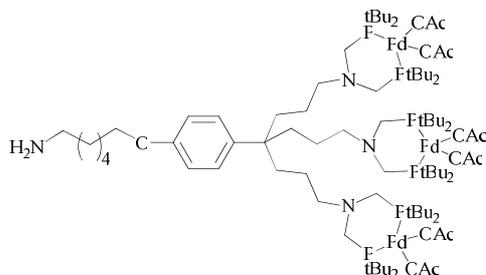
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.12 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>), 6.74 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>), 3.85 (t, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.73 (m, 6H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>P) 2.64 (m, 14H, NCH<sub>2</sub>P, + CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1.7-1.1 (m, 128H, CH<sub>3</sub>(tBu) + CH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 156.6 (1C, CO<sub>ar</sub>), 139.2 (1C, C<sub>q(ar)</sub>), 127.6 (2C, CH<sub>ar</sub>), 113,7 (2C, CH<sub>ar</sub>), 67.7 (1C, CH<sub>2</sub>O), 57.1 (3C, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>P), 53.0 (6C, CH<sub>2</sub>P) 42.7 (2C, C<sub>ar</sub>C<sub>q</sub> + CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 35.8 (3C, CH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 31.6 (d, 12C, C<sub>q</sub>(tBu)), 29.8 (d, 36C, CH<sub>3</sub>(tBu)), 29.9-26.0 (4C, CH<sub>2</sub>), 19.6 (3C, CH<sub>2</sub>)

<sup>31</sup>P RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 12.8

MS (MALDI, m/z) : [M+Na] (100%) calc. 1350.06, trouvée 1349.45

### Composé G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2



Formule C<sub>88</sub>H<sub>174</sub>N<sub>4</sub>C<sub>13</sub>F<sub>6</sub>Pd<sub>3</sub>  
Mw 2001,44

Le mélange du composé **18b** (1.6 g, 1.2 mmol), de Pd(OAc)<sub>2</sub> (811 mg, 3.6 mmol) dans CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15 mL) est agité à température ambiante pendant 20 minutes. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient une poudre marron (2.4 g, *quant.*).

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ : 7.12 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>), 6.78 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>), 3.82 (t, 2H, CH<sub>2</sub>O), 2.74-2.51 (m, 20H, NCH<sub>2</sub>P + CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>P + CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1.92 (s, 18H, CH<sub>3</sub>(OAc)), 1.9-1.2 (m, 128H, CH<sub>3</sub>(tBu) + CH<sub>2</sub>)

## Partie expérimentale

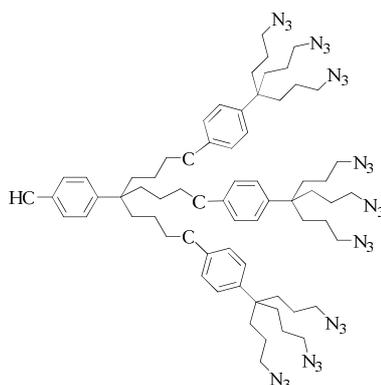
$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  : 127.1 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 114,0 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 68.1 (1C,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 63.9 (3C,  $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{P}$ ), 49.6 (6C,  $\text{CH}_2\text{P}$ ) 43.5 (2C,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_q + \text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 38.4 (6C,  $\text{CH}_3(\text{OAc})$ ), 35.2 (3C,  $\text{CH}_2\text{C}_q$ ), 30.4 (d, 48C,  $\text{C}_{q(\text{tBu})} + \text{CH}_3(\text{tBu})$ ), 29.9-24.0 (4C,  $\text{CH}_2$ ), 20.1 (3C,  $\text{CH}_2$ )

$^{31}\text{P}$  RMN ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  : 36.5

### Composé 19

Les composés **4**, **5** ont été obtenus par la méthode décrite par Astruc et *al.* *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2929.

### Composé 20



Formule  $\text{C}_{64}\text{H}_{85}\text{N}_{27}\text{O}_4$   
Mw 1300,57 g/mol

Le mélange du composé triazoture **6** (3.06 g, 8.42 mmol), de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.75, 12.6 mmol) dans DMF (2 mL) est agité à température ambiante pendant 20 minutes. Une solution du composé triodé **19** (1.27g, 1.87 mmol) dans DMF (3.5 mL) est canulée au milieu réactionnel. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 72 heures. De l'eau (6.5 mL) et  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (3.25g, 23.5 mmol) sont additionnés et l'ensemble est agité à 40°C pendant 48 heures. Le mélange est dilué dans l'eau (20 mL) et extrait à  $\text{Et}_2\text{O}$ . La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et filtrée. Après évaporation du solvant, le composé est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange d'éther de pétrole/ $\text{Et}_2\text{O}$  70/30 puis  $\text{Et}_2\text{O}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  95/5. Après évaporation et séchage sous vide, on obtient une huile brune (1.88, 77%).

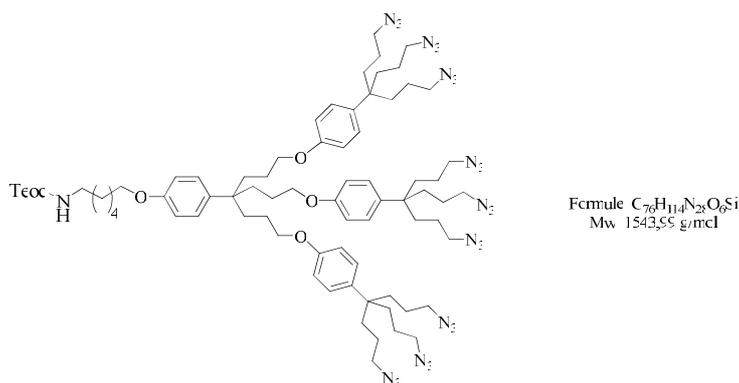
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.18-7.05 (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 6.83 (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 3.88 (t, 6H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.22 (t, 18H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 1.7-1.5 (m, 24H,  $\text{CH}_2$ ), 1.5-1.2 (m, 24H,  $\text{CH}_2$ )

## Partie expérimentale

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 157.1 (4C,  $\text{CO}_{\text{ar}}$ ), 137.4 (4C,  $\text{C}_{\text{q(ar)}}$ ), 127.2 (8C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 114,3 (8C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 68.3 (3C,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 52.0 (9C,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 42.1 (4C,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{q}}$ ), 34.5 (12C,  $\text{C}_{\text{q}}\text{CH}_2$ ), 23.3 (12C,  $\text{CH}_2$ )

MS (MALDI, M/z) :  $[\text{M}+\text{Na}]$  (100%) : calc. 1322.75, trouvée 1322.71

### Composé 21

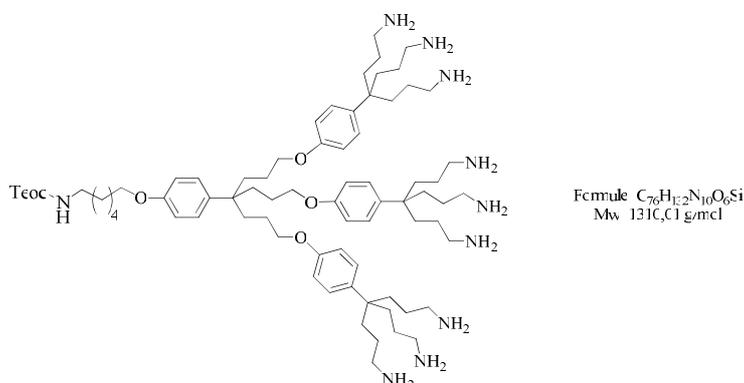


Le mélange du composé **20** (551 mg, 0.42 mmol), KOH (120 mg, 2.14 mmol) dans du DMF anhydre (3.5 mL) est agité à température ambiante pendant 15 minutes. Une solution du 6-iodo-aminohexane protégé **14** (157 mg, 0.42 mmol) dans le DMF anhydre (2 mL) est ajoutée au milieu réactionnel et l'ensemble est agité à température ambiante pendant 3 heures. De l'eau est ajouté (20 mL) et le produit est extrait au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est lavée plusieurs fois, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  et filtrée. Le composé est lavé plusieurs fois à l'éther de pétrole, puis séché sous vide pour donner une huile beige (531mg, 81%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.16 (d, 8H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 6.82 (d, 8H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 4.14 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 3.90 (t, 8H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.2-3.0 (t+q, 20H,  $\text{CH}_2\text{NH} + \text{CH}_2\text{N}_3$ ), 1.84-1.66 (m, 8H,  $\text{CH}_2$ ), 1.66-1.3 (m, 30H,  $\text{CH}_2$ ), 1.3-1.1 (m, 18H,  $\text{CH}_2$ ), 0.97 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{Si}$ ), 0.03 (s, 9H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ )

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 156.9-157.2 (5C,  $\text{CO}_{\text{ar}} + \text{C}=\text{O}$ ), 138.3 (1C,  $\text{C}_{\text{q(ar)}}$ ), 137.4 (3C,  $\text{C}_{\text{q(ar)}}$ ), 127.5 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 127.2 (6C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 114.3 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 114.1 (6C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 68.4 (3C,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 67.8 (1C,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 62.8 (1C,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 52.0 (9C,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 42.1-42.0 (4C,  $\text{C}_{\text{q}}\text{C}_{\text{ar}}$ ), 41.8 (1C,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 34.4 (9C,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{q}}$ ), 33.9 (3C,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{q}}$ ), 30.1 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 29.3 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 26.6 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 25.9 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 23.8 (3C,  $\text{CH}_2$ ), 23.3 (9C,  $\text{CH}_2$ ), 17.8 (1C,  $\text{CH}_2\text{Si}$ ), -1.4 (3C,  $\text{CH}_3\text{Si}$ )

MS (MALDI, m/z) :  $[\text{M}+\text{Na}]$  (100%) calc. 1566.92, trouvée 1566.82

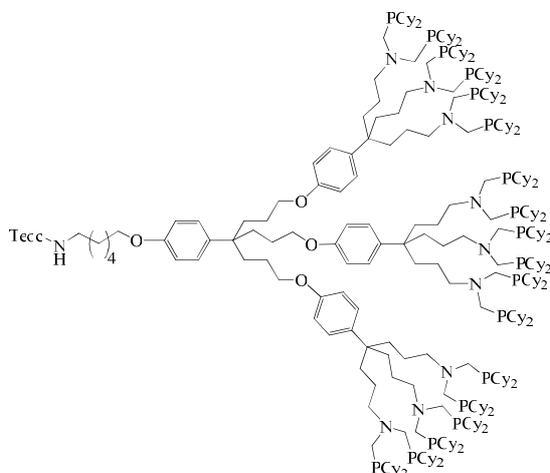
**Composé 22**

Le mélange du dendron **21** (400 mg, 0.26 mmol),  $PPh_3$  (920 mg, 3.5 mmol),  $H_2O$  (140  $\mu L$ , 7,78 mmol) dans THF (5mL) est agité à 40°C pendant 12 heures. Le produit est séché, dilué dans de l'éther et extrait avec l'eau. La phase aqueuse est lavée plusieurs fois à l' $Et_2O$ , évaporée et le produit est séché sous pression réduite pour donner une poudre jaune (320 mg, 94%).

$^1H$  RMN ( $d_4$ -MeOH)  $\delta$  : 7.21 (d, 6H,  $CH_{ar}$ ), 7.02 (d, 2H,  $CH_{ar}$ ), 6.80 (d, 6H,  $CH_{ar}$ ), 6.61 (d, 2H,  $CH_{ar}$ ), 4.09 (t, 2H,  $CH_2OCO$ ), 3.85 (t+t, 8H,  $CH_2O$ ), 3.07 (q, 2H,  $CH_2NH$ ), 2.52 (t, 18H,  $CH_2NH_2$ ), 1.9-1.7 (m, 8H,  $CH_2$ ), 1.7-1.3 (m, 30H,  $CH_2$ ), 1.22 (m, 18H,  $CH_2$ ), 0.97 (t, 2H,  $CH_2Si$ ), 0.05 (s, 9H,  $CH_3Si$ )

$^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 159.5 (5C,  $CO_{ar} + C=O$ ), 141.5 (4C,  $C_{q(ar)}$ ), 129.8 (8C,  $CH_{ar}$ ), 116,5 (8C,  $CH_{ar}$ ), 70.9 (4C,  $CH_2O$ ), 64.9 (1C,  $CH_2OCO$ ) 44.7 (9C,  $CH_2NH_2$ ), 44.4 (4C,  $C_qC_{ar}$ ), 42.9 (1C,  $CH_2NH$ ), 37.2 (12C,  $CH_2C_q$ ), 32.2 (1C,  $CH_2CH_2NH$ ), 31.8 (1C,  $CH_2CH_2O$ ), 29.5 (12C,  $CH_2$ ), 28.9 (1C,  $CH_2$ ), 28.2 (1C,  $CH_2$ ), 17.9 (1C,  $CH_2Si$ ), -0.04 (s, 3C,  $CH_3Si$ )

MS (MALDI, M/z) :  $[M+H]$  (100%) calc. 1310.02, trouvée 1309.98

**Composé 23**

Formule  $C_{310}H_{546}N_{10}O_6P_{18}Si$   
Mw 5095,33 g/mol

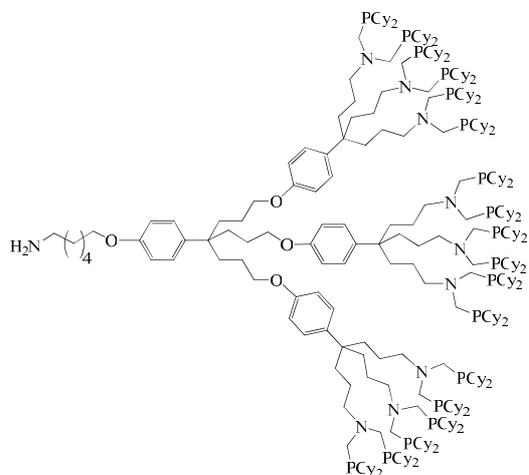
Une solution à 10% de di(cyclohexyl)phosphine dans l'hexane (8.7 mL, 4.29 mmol) est évaporée sous pression réduite. Une solution dégazée de paraformaldéhyde (690 g, 23.0 mmol) dans MeOH/toluène 2/1 (10mL) est ajoutée sous atmosphère inerte, et agitée 10 minutes à 70°C. Une solution dégazée du composé nonaamine **22** (250 mg, 0.19 mmol) dans MeOH/toluène 2/1 (5 mL) est ajoutée et le mélange est agité à 70 °C pendant 10 minutes, puis à température ambiante pendant 12 heures. Le volume de mélange réactionnel est concentré, et le produit est précipité par ajout de MeOH. Le résidu est lavé plusieurs fois au MeOH et séché sous pression réduite pour donner une poudre légèrement jaune (810 mg, 83%).

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 7.13 (m, 8H,  $CH_{ar}$ ), 6.74 (d, 8H,  $CH_{ar}$ ), 4.12 (m, 2H,  $CH_2OCO$ ), 3.81 (m, 8H,  $CH_2O$ ), 3.19 (m, 2H,  $CH_2NH$ ), 2.68 (s, 36H,  $NCH_2P$ ), 2.61 (m, 18H,  $CH_2NCH_2P$ ), 1.7-1.0 (m, 454H,  $CH_{(Cy)} + CH_{2(Cy)} + CH_2$ ), 0.02 (s, 9H,  $CH_3Si$ )

$^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 156.7 (5C,  $CO_{ar} + C=O$ ), 139.3 (4C,  $C_{q(ar)}$ ), 127.5 (8C,  $CH_{ar}$ ), 113,5 (8C,  $CH_{ar}$ ), 68.2 (4C,  $CH_2O$ ), 62.8 (1C,  $CH_2OCO$ ), 56.7 (9C,  $CH_2NCH_2P$ ), 52.3 (18C,  $CH_2P$ ), 42.5 (4C,  $C_{ar}C_q$ ), 35.6 (12C,  $CH_2C_q$ ), 32.9 (d, 36C,  $PCH_{(Cy)}$ ), 29.8 (dd, 72C,  $CH_{2(Cy)}$ ), 27.5 (s, 72C,  $CH_{2(Cy)}$ ), 26.7 (s, 36C,  $CH_{2(Cy)}$ ), 20.2 (12C,  $CH_2$ ), 17.8 (1C,  $CH_2Si$ ), -1.4 (3C,  $CH_3Si$ )

$^{31}P$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : -18.2

Analyse élémentaire calculée (%) pour  $C_{310}H_{546}N_{10}O_6P_{18}Si$ : C 73.0, H 10.8, N 2.75, P 10.3, trouvée: C 71.9, H 10.8, N 2.6, P 10.5

**Composé 24**

Formule C<sub>304</sub>H<sub>534</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>P<sub>18</sub>  
Mw 4951,09 g/mol

Le mélange du composé **23** (3.5 g, 0.69 mmol), de TBAF dans THF 1M (6.9 mL, 6.9 mmol), dans THF (10 mL) est agité à 60°C pendant 5 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est lavé au MeOH glacé puis séché sous vide pour obtenir une poudre blanche (2.75 g, 81%).

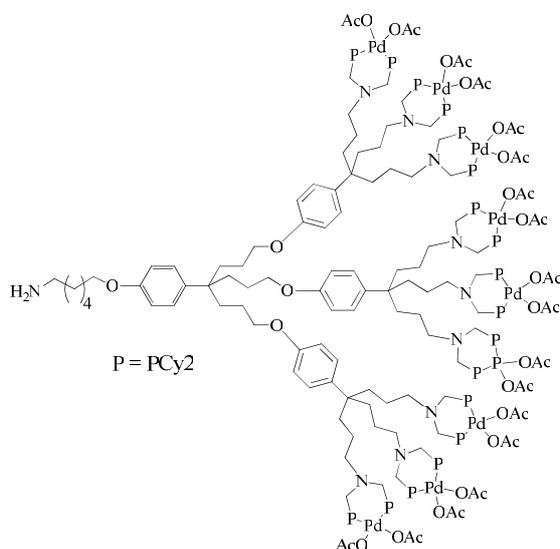
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.13 (m, 8H, CH<sub>ar</sub>), 6.74 (d, 8H, CH<sub>ar</sub>), 4.12 (m, 2H, CH<sub>2</sub>OCO), 3.82 (m, 8H, CH<sub>2</sub>O), 2.69 (s, 36H, NCH<sub>2</sub>P), 2.61 (m, 20H, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>P + CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1.7-1.0 (m, 452H, CH<sub>(Cy)</sub> + CH<sub>2(Cy)</sub> + CH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 156.7 (4C, CO<sub>ar</sub>), 137.8 (4C, C<sub>q(ar)</sub>), 127.5 (8C, CH<sub>ar</sub>), 113.6 (8C, CH<sub>ar</sub>), 67.9 (4C, CH<sub>2</sub>O), 56.8 (9C, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>P), 52.4 (18C, CH<sub>2</sub>P) 42.5 (4C, C<sub>ar</sub>C<sub>q</sub>), 35.6 (12C, CH<sub>2</sub>C<sub>q</sub>), 33.0 (d, 36C, PCH<sub>(Cy)</sub>), 29.8 (dd, 72C, CH<sub>2(Cy)</sub>), 27.3 (s, 72C, CH<sub>2(Cy)</sub>), 26.7 (s, 36C, CH<sub>2(Cy)</sub>)

<sup>31</sup>P RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : -18.4

Analyse élémentaire calculée (%) pour C<sub>304</sub>H<sub>534</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub>P<sub>18</sub>: C 73.7, H 10.9, P 11.3, trouvée C 71.8, H 10.7, P 11.05

**Composé G<sub>2</sub>AB<sub>3</sub>**



Formule C<sub>340</sub>H<sub>588</sub>N<sub>10</sub>O<sub>40</sub>P<sub>18</sub>Pd<sub>9</sub>  
Mw 6971,66

Le mélange de **24** (2.5 g, 0.5 mmol), de Pd(OAc)<sub>2</sub> (1.02g, 4.5 mmol) et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (10 mL) est agité à température ambiante pendant 2 heures. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient une poudre marron (3.5 g, *quant.*).

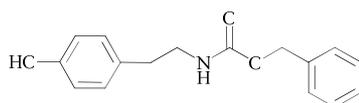
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.17 (d, 8H, CH<sub>ar</sub>), 6.78 (d, 8H, CH<sub>ar</sub>), 3.86 (t, 8H, CH<sub>2</sub>O), 2.5-2.2 (m, 56H, NCH<sub>2</sub>P + CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>P + CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1.90 (s, 54H, CH<sub>3</sub>(OAc)), 2-2-1.1 (m, 452H, CH<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 157.2 (4C, CO<sub>ar</sub>), 139.1 (4C, C<sub>q(ar)</sub>), 127.6 (8C, CH<sub>ar</sub>), 114.3 (8C, CH<sub>ar</sub>), 68.1 (4C, CH<sub>2</sub>O), 63.2 (9C, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>P), 49.0 (18C, CH<sub>2</sub>P), 43.0 (5C, C<sub>ar</sub>C<sub>q</sub> + CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 36.4 (30C, CH<sub>2</sub>C<sub>q</sub> + CH<sub>3</sub>(OAc)), 29.9 (m, 36C, PCH<sub>(Cy)</sub>), 29.5 (m, 72C, CH<sub>2</sub>(Cy)), 26.9 (s, 72C, CH<sub>2</sub>(Cy)), 26.4 (s, 12H, CH<sub>2</sub>(Cy)), 20.1 (12C, CH<sub>2</sub>)

<sup>31</sup>P RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 26.6

Analyse élémentaire calculée (%) pour C<sub>340</sub>H<sub>588</sub>N<sub>10</sub>O<sub>40</sub>P<sub>18</sub>Pd<sub>9</sub>: C 58.5, H 8.5, P 8.0, Pd 13.7, trouvée C 56.1, H 8.2, Pd 7.8, Pd 13.7.

**Composé 2**



Formule C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>3</sub>  
Mw 211,31 g/mol

L'hydrochlorure de tyramine (2g, 11.5 mmol) est dissout dans 45 mL d'un mélange dioxane/eau (1/1). Le pH est ajusté à 12 avec une solution de NaOH à 2M. Le

## Partie expérimentale

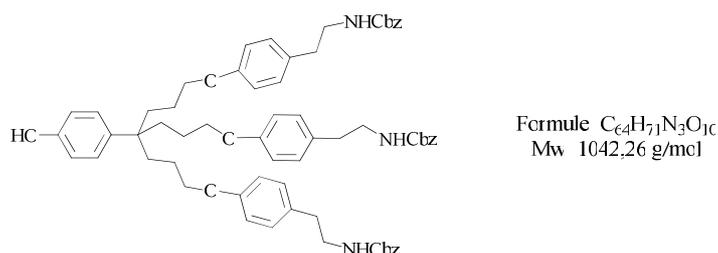
benzyloxychloroformate (1.64 mL, 11.5 mmol) est additionné lentement, et le mélange est agité à température ambiante pendant 18h. Le dioxane est évaporé, et le pH est ajusté à 2 avec une solution de HCl (37 wt%). Le produit est extrait à l'acétate d'éthyle. La phase organique est séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrée et évaporée sous pression réduite. La poudre blanche obtenue est séchée sous vide (2.45 g, 78%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.36 (m, 5H, CH<sub>ar</sub>(Cbz)), 7.01 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>), 6.75 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>), 5.09 (s, 2H, CH<sub>2</sub>OCO), 4.80 (br, 1H, NH), 3.42 (q, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.72 (t, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH)

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ :156.8 (1C, C=O), 154.9 (1C, CO<sub>ar</sub>), 136.3 (1C, C<sub>q</sub>(ar)), 130 (1C, C<sub>q</sub>(ar)), 129.9 (2C, CH<sub>ar</sub>), 128.6 (2C, CH<sub>ar</sub>(Cbz)), 128.2 (2C, CH<sub>ar</sub>(Cbz)), 127.1 (1C, CH<sub>ar</sub>(Cbz)), 115.6 (2C, CH<sub>ar</sub>), 67.1 (1C, CH<sub>2</sub>OCO), 42.5 (1C, CH<sub>2</sub>NH), 35.1 (1C, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH).

MS (ESI, m/z) : [M+Na] (100%) calc. 294.11, trouvé 294.11

### Composé 26



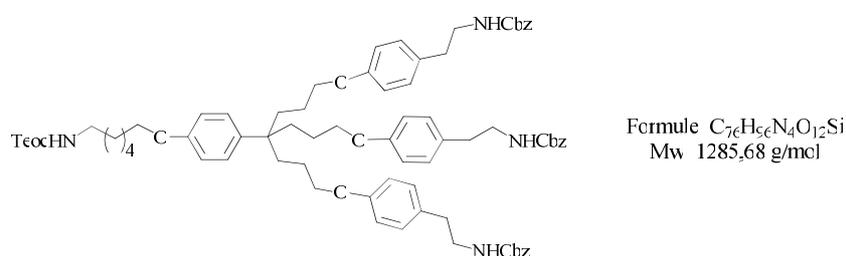
Le mélange du composé triazoture **25** (1.15 g, 4.24 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (850 mg, 6.16 mmol) dans DMF (5 mL) est agité à température ambiante pendant 20 minutes. Une solution du composé triodé **19** (920 mg, 1.37 mmol) dans DMF (2 mL) est ajoutée au milieu réactionnel. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 48 heures. De l'eau (5 mL) et K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.75g, 12.7 mmol) sont additionnés et le mélange est agité à 40°C pendant 48 heures. Le mélange est dilué dans l'eau et extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>. La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre, filtrée, et évaporée. L'huile est purifiée par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange éther de pétrole/Et<sub>2</sub>O 50/50 puis à l'acétate d'éthyle. Après évaporation du solvant, l'huile brune obtenue est séchée sous vide (730 mg, 51%).

## Partie expérimentale

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.36 (m, 15H,  $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Cbz})$ ), 7.05 (d, 8H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 6.78 (d, 8H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 5.09 (s, 6H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 4.90 (br, 3H, NH), 3.86 (t, 6H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.40 (t, 6H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.73 (t, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.8-1.4 (m, 12H,  $\text{CH}_2$ )

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 157.5 (3C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 156.9 (4C,  $\text{CO}_{\text{ar}}$ ), 136.5 (4C,  $\text{C}_{\text{q}}(\text{ar})$ ), 130.4 (3C,  $\text{C}_{\text{q}}(\text{ar})$ ), 129.6 (8C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.5 (6C,  $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Cbz})$ ), 128.0 (6C,  $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Cbz})$ ), 41.9 (1C,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{q}}$ ), 127.4 (3C,  $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Cbz})$ ), 114.5 (8C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 68.1 (3C,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.7 (3C,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 42.3 (3C,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 35.1 (3C,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 33.6 (3C,  $\text{CH}_2$ ) 23.6 (3C,  $\text{CH}_2$ )

### Composé 27



Le mélange du composé **26** (630 mg, 0.60 mmol), KOH (70 mg, 1.2 mmol) dans DMF (2 mL) est agité à température ambiante pendant 20 minutes. Une solution du 6-iodoaminohexane protégé **14** (224 mg, 0.6 mmol) dans DMF (2 mL) est ajoutée au milieu et le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures. De l'eau est ajoutée et le produit est extrait au  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau et séchée sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre. Après évaporation du solvant, l'huile brune obtenue est séchée sous vide (679 mg, 88%).

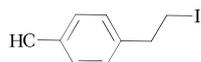
$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.30 (m, 15H,  $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Cbz})$ ), 6.98 (d, 8H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 6.72 (d, 8H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 5.02 (s, 6H,  $\text{CH}_2\text{OCO}_{(\text{Cbz})}$ ), 4.12 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{OCO}_{(\text{Teoc})}$ ), 3.87 (m, 8H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.32 (t, 6H,  $\text{CH}_2\text{NH}_{(\text{Cbz})}$ ), 3.09 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}_{(\text{Teoc})}$ ), 2.66 (t, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}$ ), 1.8-1.2 (m, 20H,  $\text{CH}_2$ ), 0.92 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{Si}$ ), -0.01 (s, 9H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ )

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 157.4 (4C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 156.7 (1C,  $\text{CO}_{\text{ar}}$ ), 156.3 (3C,  $\text{CO}_{\text{ar}}$ ), 138.0 (1C,  $\text{C}_{\text{q}}(\text{ar})$ ), 136.5 (3C,  $\text{C}_{\text{q}}(\text{ar})$ ), 130.5 (3C,  $\text{C}_{\text{q}}(\text{ar})$ ), 129.6 (8C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 128.3 (6C,  $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Cbz})$ ), 127.9 (6C,  $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Cbz})$ ), 127.3 (3C,  $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Cbz})$ ), 114.4 (6C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 113.9 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 68.1 (3C,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 67.5 (1C,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.3 (3C,  $\text{CH}_2\text{OCO}_{(\text{Cbz})}$ ), 62.5 (1C,  $\text{CH}_2\text{OCO}_{(\text{Teoc})}$ ), 42.3 (3C,  $\text{CH}_2\text{NH}_{(\text{Cbz})}$ ), 41.9

## Partie expérimentale

(1C, C<sub>ar</sub>C<sub>q</sub>), 40.6 (1C, CH<sub>2</sub>NH<sub>(Teoc)</sub>), 34.9 (3C, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH), 33.5 (3C, CH<sub>2</sub>), 30.1 (1C, CH<sub>2</sub>), 29.1 (1C, CH<sub>2</sub>), 26.3 (1C, CH<sub>2</sub>), 25.7 (1C, CH<sub>2</sub>), 23.7 (3C, CH<sub>2</sub>), 17.6 (1C, CH<sub>2</sub>Si), -1.6 (3C, CH<sub>3</sub>Si)

### Composé 28



Formule C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>IO  
Mw 248,06 g/mol

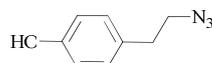
Le mélange de tyrosol (4 g, 28.9 mmol), NaI (21.6, 145 mmol), SiMe<sub>3</sub>Cl (18.4 mL, 145 mmol), CH<sub>3</sub>CN (25 mL) est agité à 70°C pendant 24 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est dilué dans de l'eau. Le produit est extrait à l'Et<sub>2</sub>O. La phase organique est lavée avec une solution saturée de Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et filtrée. Après évaporation du solvant, on obtient une poudre blanche (6.8 g, 95%).

<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.06 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>), 6.76 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>), 3.34 (t, 2H, CH<sub>2</sub>I), 3.07 (t, 2H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>I)

<sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 154.4 (1C, CO<sub>ar</sub>), 133.1 (1C, C<sub>q(ar)</sub>), 129.7 (2C, CH<sub>ar</sub>), 115.6 (2C, CH<sub>ar</sub>), 39.6 (1C, CH<sub>2</sub>), 6.6 (1C, CH<sub>2</sub>I)

MS (EI, m/z) : [M] (12%) calc. 248.0, trouvée 247.8; [M-I] (100%) calc. 121.07, trouvée 120.8.

### Composé 29



Formule C<sub>8</sub>H<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O  
Mw 163,18 g/mol

Le mélange du composé iodé **28** (1.6 g, 6.45 mmol), de NaN<sub>3</sub> (2.1 g, 32.2 mmol), DMF (5 mL) est agité à température ambiante sous atmosphère d'azote pendant 12 heures. Le mélange est dilué dans de l'eau et extrait avec Et<sub>2</sub>O. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur MgSO<sub>4</sub> anhydre et filtrée. Après évaporation du solvant et séchage sous pression réduite, on obtient une huile brune (1.0 g, 95%).

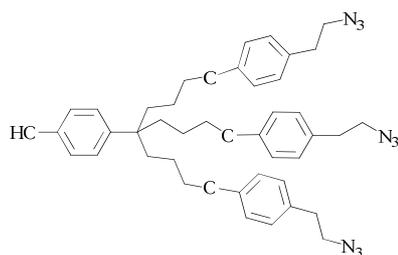
<sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>) δ : 7.11 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>), 6.86 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>), 3.48 (t, 2H, CH<sub>2</sub>N<sub>3</sub>), 2.85 (t, 2H, CH<sub>2</sub>)

## Partie expérimentale

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 154.1 (1C,  $\text{CO}_{\text{ar}}$ ), 129.7 (3C,  $\text{CH}_{\text{ar}} + \text{C}_{\text{q(ar)}}$ ), 115.4 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 52.4 (1C,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 34.1 (1C,  $\text{CH}_2$ )

MS (EI, m/z) : [M] (16%) calc. 163.1, trouvée 162.9; [M- $\text{CH}_2\text{N}_3$ ] (100%) calc. 107.0, trouvée 106.8

### **Composé 30**



Formule  $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{N}_9\text{O}_4$   
Mw 717,86 g/mol

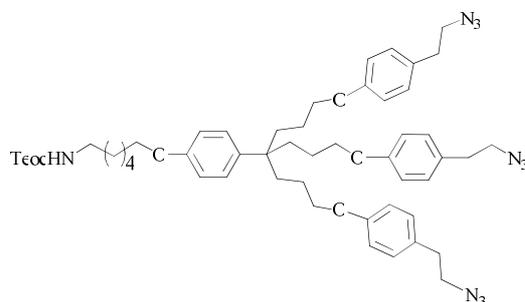
Le mélange du composé **29** (1.0 g, 6.13 mmol), de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (1.69 g, 12.2 mmol) dans DMF (3 mL) est agité à température ambiante pendant 20 minutes. Une solution du composé triodé **19** (1.36 g, 2.04 mmol) dans DMF (3 mL) est canulée au milieu réactionnel. L'ensemble est agité à température ambiante pendant 48 heures. De l'eau (5 mL) et  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (2.5 g, 18.4 mmol) sont additionnés et l'ensemble est agité à 40°C pendant 48 heures. Le mélange est dilué dans l'eau et le produit est extrait à l' $\text{Et}_2\text{O}$ . La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  anhydre et filtrée. Après évaporation du solvant, le composé est purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange éther de pétrole/ $\text{Et}_2\text{O}$  90/10 puis  $\text{Et}_2\text{O}$  pour donner une huile brune (1.09, 74%).

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.09 (d, 8H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 6.79 (m, 8H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 3.86 (t, 6H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.44 (t, 6H,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 2.81 (t, 6H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ ) 1.8-1.5 (m, 12H,  $\text{CH}_2$ )

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 157.8 (3C,  $\text{CO}_{\text{ar}}$ ), 154.8 (1C,  $\text{CO}_{\text{ar}}$ ), 138.2 (1C,  $\text{C}_{\text{q(ar)}}$ ), 129.8 (9C,  $\text{CH}_{\text{ar}} + \text{C}_{\text{q(ar)}}$ ), 128.1 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 115,6 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 114.7 (6C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 68.3 (3C,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 52.7 (3C,  $\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 42.0 (1C,  $\text{C}_{\text{ar}}\text{C}_{\text{q}}$ ), 34.5 (3C,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}_3$ ), 33.7 (3C,  $\text{C}_{\text{q}}\text{CH}_2$ ), 23.6 (3C,  $\text{CH}_2$ )

MS (MALDI, m/z) : [M+H] calc. 718.38, trouvée 717.23

Analyse élémentaire calculée (%) pour  $\text{C}_{40}\text{H}_{47}\text{N}_9\text{O}_4$ : calc. C 66.93, H 6.6; trouvée C 66.8, H 6.9

**Composé 31**

Formule  $C_{52}H_{72}N_{10}O_6Si$   
Mw 961,28 g/mol

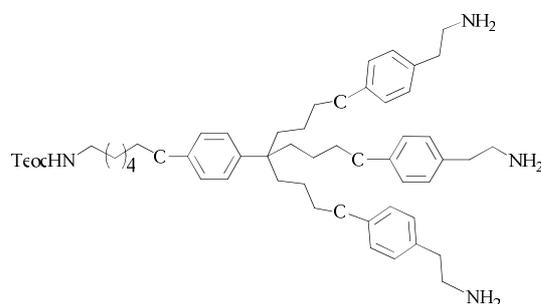
Le mélange du composé triazoture **30** (1.44 g, 2 mmol), KOH (337 mg, 6 mmol) dans DMF (4 mL) est agité à température ambiante pendant 20 minutes. Une solution du 6-iodo-aminohexane protégé **14** (743 mg, 2 mmol) dans DMF (2 mL) est ajoutée au milieu et le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures. De l'eau est ajoutée et le produit est extrait à l' $Et_2O$ . La phase organique est lavée plusieurs fois à l'eau, séchée sur  $MgSO_4$  anhydre, et évaporée sous pression réduite. Le composé brut est lavé plusieurs fois à l'éther de pétrole et purifié par chromatographie sur gel de silice en éluant avec un mélange éther de pétrole/  $Et_2O$  90/10 puis 50/50 pour donner une huile jaune pale (1.4 g, 73%).

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 7.10 (d, 8H,  $CH_{ar}$ ), 6.80 (m, 8H,  $CH_{ar}$ ), 4.15 (t, 2H,  $CH_2OCO$ ) 3.93-3.86 (t+t, 8H,  $CH_2O$ ), 3.45 (t, 6H,  $CH_2N_3$ ), 3.16 (q, 2H,  $CH_2NH$ ), 2.82 (t, 6H,  $CH_2CH_2N_3$ ) 1.8-1.2 (m, 20H,  $CH_2$ ), 0.97 (t, 2H,  $CH_2Si$ ), 0.04 (s, 9H,  $CH_3Si$ )

$^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 157.8 (4C,  $C=O + CO_{ar}$ ), 156.8 (1C,  $CO_{ar}$ ), 138.3 (1C,  $C_{q(ar)}$ ), 129.9 (9C,  $CH_{ar} + C_{q(ar)}$ ), 127.5 (2C,  $CH_{ar}$ ), 114,7 (6C,  $CH_{ar}$ ), 114.2 (2C,  $CH_{ar}$ ) 68.4 (3C,  $CH_2O$ ), 67.9 (1C,  $CH_2O$ ), 62.9 (1C,  $CH_2OCO$ ), 52.7 (3C,  $CH_2N_3$ ), 42.1 (1C,  $C_{ar}C_q$ ), 40.9 (1C,  $CH_2NH$ ), 34.6 (3C,  $CH_2CH_2N_3$ ), 33.7 (3C,  $CH_2C_q$ ), 30.1 (1C,  $CH_2$ ), 29.3 (1C,  $CH_2$ ), 26.5 (1C,  $CH_2$ ), 26.0 (1C,  $CH_2$ ), 23.7 (3C,  $CH_2$ ), 17.8 (1C,  $CH_2Si$ ), -1.3 (3C,  $CH_3Si$ )

MS (MALDI, m/z) :  $[M+Na]$  calc. 983.58, trouvée 983.53

Analyse élémentaire calculée (%) pour  $C_{52}H_{72}N_{10}O_6Si$ : calc. C 65.0, H 7.6, N 14.5, trouvée C 65.3, H 8.0, N 13.2

**Composé 32**

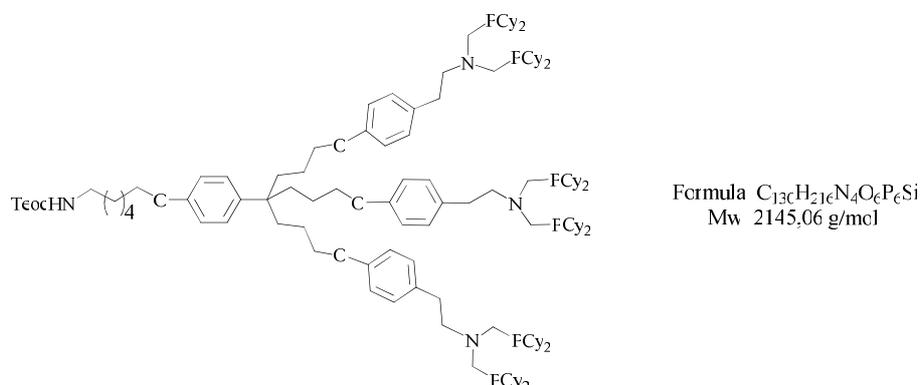
Formule  $C_{52}H_{78}N_4O_6Si$   
Mw 883,28 g/mol

Le mélange du dendron **31** (990 mg, 1.03 mmol), de  $PPh_3$  (4.05 mg, 15.4 mmol),  $H_2O$  (280  $\mu$ L, 15.5 mmol) dans THF (5mL) est agité à 40°C pendant 12 heures. Le milieu est concentré sous pression réduite et le produit est précipité par ajout de pentane. Le résidu est lavé plusieurs fois au pentane, séché sous vide pour donner une poudre légèrement jaune (630 mg, 69%).

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 7.10 (d, 8H,  $CH_{ar}$ ), 6.80 (m, 8H,  $CH_{ar}$ ), 4.16 (t, 2H,  $CH_2OCO$ ) 3.95-3.87 (t+t, 8H,  $CH_2O$ ), 3.15 (q, 2H,  $CH_2NH$ ), 2.92 (t, 6H,  $CH_2CH_2NH_2$ ), 2.68 (t, 6H,  $CH_2NH_2$ ), 1.9-1.4 (m, 20H,  $CH_2$ ), 1.5-1.2 (m, 24H,  $CH_2$ ), 0.98 (t, 2H,  $CH_2Si$ ), 0.05 (s, 9H,  $CH_3Si$ )

$^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 157.3 (4C,  $C=O + CO_{ar}$ ), 156.7 (1C,  $CO_{ar}$ ), 138.3 (1C,  $C_{q(ar)}$ ), 131.4 (3C,  $C_{q(ar)}$ ), 129.5 (6C,  $CH_{ar} + C_{q(ar)}$ ), 127.3 (2C,  $CH_{ar}$ ), 114,3 (6C,  $CH_{ar}$ ), 113.9 (2C,  $CH_{ar}$ ), 68.2 (3C,  $CH_2O$ ), 67.5 (1C,  $CH_2O$ ), 62.7 (1C,  $CH_2OCO$ ), 43.5 (3C,  $CH_2NH_2$ ), 41.9 (1C,  $C_{ar}C_q$ ), 40.7 (1C,  $CH_2NH$ ), 34.6 (3C,  $CH_2C_q$ ), 38.9 (3C  $CH_2CH_2NH_2$ ), 33.6 (3C,  $CH_2C_q$ ), 29.9 (1C,  $CH_2$ ), 29.1 (1C,  $CH_2CH_2O$ ), 26.4 (1C,  $CH_2$ ), 25.7 (1C,  $CH_2$ ), 23.6 (3C,  $CH_2$ ), 17.6 (1C,  $CH_2Si$ ), -1.3 (3C,  $CH_3Si$ )

MS (MALDI, m/z) :  $[M+2H]$  calc. 442.80, trouvée 442.79

**Composé 33**

Le mélange de di(cyclohexyl)phosphine (1.56 g, 7.89 mmol), paraformaldéhyde (1.25 g, 41.6 mmol) dans MeOH/toluène 2/1 (5mL), est agité 10 minutes à 70°C. Une solution dégazée du composé triamine **32** (900 mg, 1.02 mmol) dans MeOH/toluène 2/1 (10mL) est canulée dans le milieu réactionnel et le mélange est agité à 70 °C pendant 10 minutes, puis à température ambiante pendant 12 heures. Le volume de solvant est concentré, et le produit est précipité par ajout de MeOH. Le résidu est lavé plusieurs fois au MeOH et séché sous pression réduite pour donner une poudre grisâtre (1.6 g, 73%).

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 7.06 (d, 8H,  $CH_{ar}$ ), 6.75 (d, 8H,  $CH_{ar}$ ), 4.51 (br, 1H, NH), 4.11 (t, 2H,  $CH_2OCO$ ), 3.89-3.8 (t+t, 8H,  $CH_2O$ ), 3.10 (q, 2H,  $CH_2NH$ ), 2.91 (t, 6H,  $CH_2CH_2NH_2$ ), 2.79 (s, 12H,  $NCH_2P$ ) 2.63 (t, 6H,  $CH_2NCH_2P$ ), 1.7-1.1 (m, 152H,  $CH_{(Cy)} + CH_{2(Cy)} + CH_2$ ), 0.97 (t, 2H,  $CH_2Si$ ), 0.02 (s, 9H,  $CH_3Si$ )

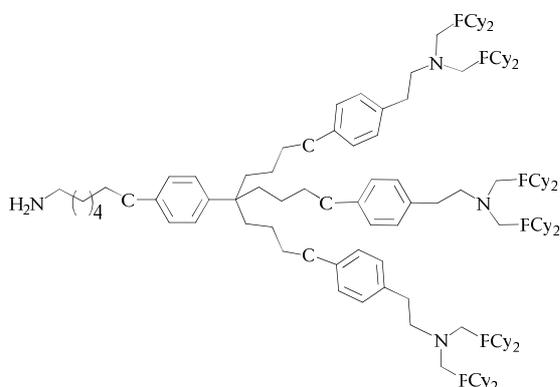
$^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 157.1 (4C,  $C=O + CO_{ar}$ ), 156.9 (1C,  $CO_{ar}$ ), 138.0 (1C,  $C_{q(ar)}$ ), 131.4 (3C,  $C_{q(ar)}$ ), 129.6 (6C,  $CH_{ar} + C_{q(ar)}$ ), 127.2 (2C,  $CH_{ar}$ ), 114.1 (8C,  $CH_{ar}$ ), 68.3 (4C,  $CH_2O$ ), 62.6 (1C,  $CH_2OCO$ ), 57.9 (3C,  $CH_2NCH_2P$ ), 52.4 (6C,  $CH_2P$ ), 41.8 (1C,  $C_{ar}C_q$ ), 40.7 (1C,  $CH_2NH$ ), 33.7 (3C,  $CH_2C_q$ ), 32.9 (d, 12C,  $PCH_{(Cy)}$ ), 31.1 (3C,  $CH_2CH_2N$ ), 29.8 (dd, 24C,  $CH_{2(Cy)}$ ), 27.5 (s, 24C,  $CH_{2(Cy)}$ ), 26.7 (s, 12C,  $CH_{2(Cy)}$ ), 25.4 (1C,  $CH_2$ ), 23.7 (3C,  $CH_2$ ), 17.7 (1C,  $CH_2Si$ ), -1.2 (3C,  $CH_3Si$ )

$^{31}P$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : -17.7

MS (MALDI, m/z) :  $[M+H]$  calc. 2144.49, trouvée 2143.86.

Analyse élémentaire calculée (%) pour  $C_{130}H_{216}N_4O_6P_6Si$ : calc. C 72.8, H 10.1, N 2.6, trouvée C 70.9, H 10.0, N 2.6.

**Composé 34**



Formule  $C_{124}H_{204}N_4O_4P_6$   
Mw 2000,81 g/mol

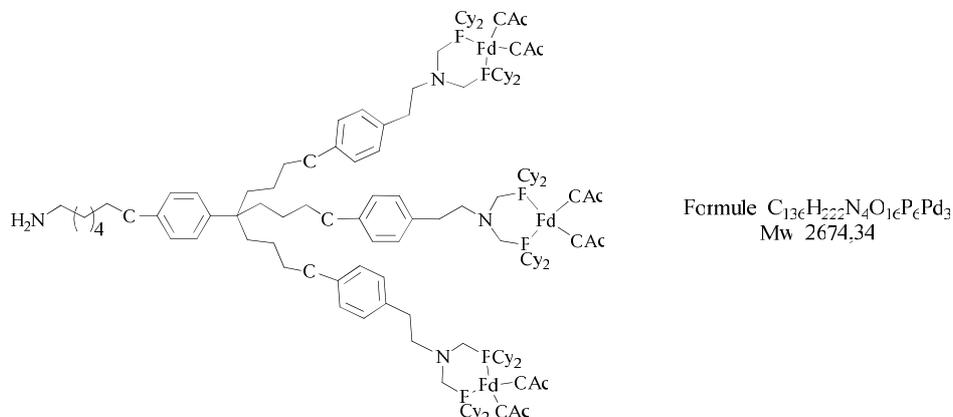
Le mélange du composé **33** (1.58 g, 0.74 mmol), de TBAF 1M dans THF (7.4 mL, 7.4 mmol) dans THF (10 mL) est agité à 60°C pendant 5 heures. Le solvant est évaporé sous pression réduite et le résidu est lavé au MeOH glacé puis séché sous vide pour obtenir une poudre blanche (1.08 g, 73%).

$^1H$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 7.09 (d, 8H,  $CH_{ar}$ ), 6.76 (d, 8H,  $CH_{ar}$ ), 3.9-3.8 (t+t, 8H,  $CH_2O$ ), 2.9 (t, 6H,  $CH_2CH_2NH_2$ ), 2.82 (s, 12H,  $NCH_2P$ ), 2.65 (t, 8H,  $CH_2NCH_2P + CH_2NH_2$ ), 1.7-1.1 (m, 152H,  $CH_{(Cy)} + CH_{2(Cy)} + CH_2$ )

$^{13}C$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : 157.1 (4C,  $CO_{ar}$ ), 131.4 (3C,  $C_{q(ar)}$ ), 129.8 (6C,  $CH_{ar} + C_{q(ar)}$ ) 127.5 (2C,  $CH_{ar}$ ), 114,3 (8C,  $CH_{ar}$ ), 68.5 (4C,  $CH_2O$ ), 58.0 (3C,  $CH_2NCH_2P$ ), 52.4 (6C,  $CH_2P$ ), 42.1 (1C,  $CH_2NH_2$ ), 33.5 (3C,  $CH_2C_q$ ), 32.9 (d, 12C,  $PCH_{Cy}$ ), 31.3 (3C,  $CH_2CH_2N$ ), 29.7 (dd, 24C,  $CH_{2(Cy)}$ ), 27.4 (s, 24C,  $CH_{2(Cy)}$ ), 26.7 (s, 12C,  $CH_{2(Cy)}$ ), 23.8 (3C,  $CH_2$ )

$^{31}P$  RMN ( $CDCl_3$ )  $\delta$  : -17.7

Analyse élémentaire calculée (%) pour  $C_{124}H_{204}N_4O_4P_6$ : calc. C 74.4, H 10.3, N 2.8, trouvée C 72.4, H 10.2, N 3.0

**Composé G<sub>2</sub>AB<sub>3</sub>-3**

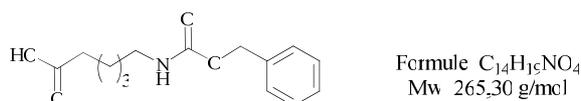
Le mélange du composé **34** (1.14 g, 0.57 mmol), de Pd(OAc)<sub>2</sub> (384 mg, 1.71 mmol) et CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (15mL) est agité à température ambiante pendant 20 min. Après évaporation du solvant sous pression réduite, on obtient une poudre marron (1.5 g, quant.).

<sup>1</sup>H RMN (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ : 7.1 (d, 8H, CH<sub>ar</sub>), 6.8 (d, 2H, CH<sub>ar</sub>), 3.86 (t, 8H, CH<sub>2</sub>O), 2.8 (t, 6H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 2.7-2.5 (m, 20H, NCH<sub>2</sub>P + CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>P + CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 1.94 (s, 18H, CH<sub>3</sub>(OAc)), 1.7-1.1 (m, 152H)

<sup>13</sup>C RMN (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ : 177.6 (6C, C<sub>q</sub>(OAc)), 158.2 (4C, CO<sub>ar</sub>), 131.0 (3C, C<sub>q</sub>(ar)), 129.8 (6C, CH<sub>ar</sub>), 127.9 (2C, CH<sub>ar</sub>), 114,0 (8C, CH<sub>ar</sub>), 68.9 (4C, CH<sub>2</sub>O), 64.9 (3C, CH<sub>2</sub>NCH<sub>2</sub>P), 48.3 (6C, CH<sub>2</sub>P), 42.7 (2C, C<sub>ar</sub>C<sub>q</sub> + CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 35.8 (9C, CH<sub>2</sub>C<sub>q</sub> + CH<sub>3</sub>(OAc)), 31.9 (3C, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N), 29.1 (d, 36C, CH<sub>2</sub>(Cy) + PCH<sub>2</sub>(Cy)), 27.5 (s, 24C, CH<sub>2</sub>(Cy)), 26.3 (s, 12H, CH<sub>2</sub>(Cy)), 24.1 (3C, CH<sub>2</sub>)

<sup>31</sup>P RMN (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ : 27.7

Analyse élémentaire calculée (%) pour C<sub>136</sub>H<sub>222</sub>N<sub>4</sub>O<sub>16</sub>P<sub>6</sub>Pd<sub>3</sub>: C 61.1, H 8.37, N 2.1, Pd 11.9, trouvée C 59.9, H 7.5, N 2.0, Pd 12.7.

**Composé 35**

L'acide caproïque (2g, 15.2 mmol) est dissout dans 20 mL d'eau. Le pH est ajusté à 10 avec une solution de NaOH à 2M. Le benzyloxychloroformate (3.2 mL, 22.5 mmol) est



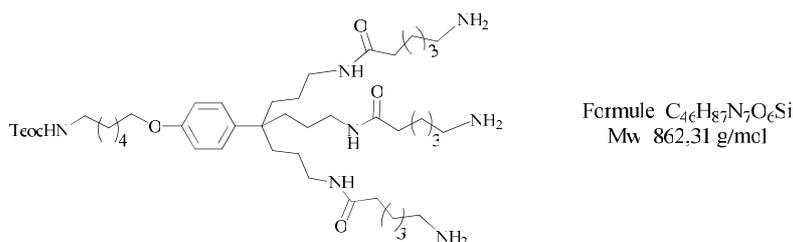
## Partie expérimentale

$^1\text{H}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 7.30 (m, 15H,  $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Cbz})$ ), 7.14 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 6.81 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 5.09 (s, 6H,  $\text{CH}_2\text{OCO}(\text{Cbz})$ ), 4.15 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{OCO}(\text{Teoc})$ ), 3.92 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.19 (m, 14H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.1 (t, 6H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1.7-1.1 (m, 38H,  $\text{CH}_2$ ), 0.94 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{Si}$ ), 0.01 (s, 9H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ )

$^{13}\text{C}$  RMN ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  : 173.2 (3C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 156.8 (2C,  $\text{CO}_{\text{ar}} + \text{C}=\text{O}$ ), 156.5 (3C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 138.2 (1C,  $\text{C}_{\text{q}}(\text{ar})$ ), 136.6 (3C,  $\text{C}_{\text{q}}(\text{ar})$ ), 128.4 (6C,  $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Cbz})$ ), 127.9 (3C,  $\text{CH}_{\text{ar}}(\text{Cbz})$ ), 127.1 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 113.9 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 67.6 (1C,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 66.3 (3C,  $\text{CH}_2\text{OCO}(\text{Cbz})$ ), 62.7 (1C,  $\text{CH}_2\text{OCO}(\text{Teoc})$ ), 41.7 (1C,  $\text{C}_{\text{q}}\text{C}_{\text{ar}}$ ), 40.7 (6C,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 40.3 (1C,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 39.7 (1C,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 34.3 (3C,  $\text{C}_{\text{q}}\text{CH}_2$ ), 29.9 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 29.5 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 29.1 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 26.2 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 25.8 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 25.7 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 25.2 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 23.7 (3C,  $\text{CH}_2$ ), 17.6 (1C,  $\text{CH}_2\text{Si}$ ), -1.4 (3C,  $\text{CH}_3\text{Si}$ )

MS (MALDI, m/z) :  $[\text{M}+\text{Na}]$  (100%) calc. 1286.75, trouvée 1286.80

### Composé 37

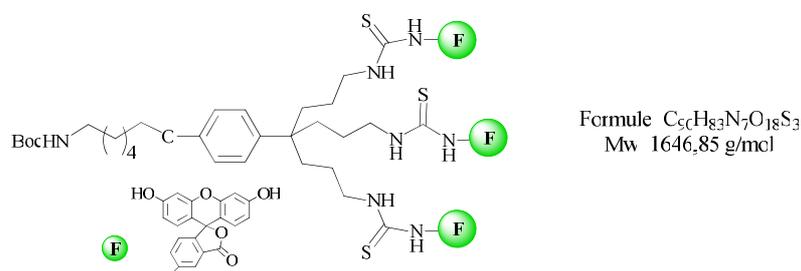


Dans un schlenk sec sous atmosphère d'hydrogène (1.5-2 bars), le mélange du composé **36** (2.4 g, 1.9 mmol), de Pd/C (420 mg/ 0.4 mmol) dans MeOH (20 mL) est agité à température ambiante pendant 5 heures. Le mélange est ensuite filtré sur célite. Le solvant est évaporé sous pression réduite pour donner une huile légèrement jaune (1.55 g, 96%).

$^1\text{H}$  RMN ( $d_4$ -MeOH)  $\delta$  : 7.19 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 6.82 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 4.11 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ) 3.92 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 3.08 (m, 8H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.75 (t, 6H,  $\text{CH}_2\text{NH}_2$ ), 2.14 (t, 6H,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 1.7-1.1 (m, 38H,  $\text{CH}_2$ ), 0.97 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{Si}$ ), 0.04 (s, 9H,  $\text{CH}_3\text{Si}$ )

$^{13}\text{C}$  RMN ( $d_4$ -MeOH)  $\delta$  : 175.7 (3C,  $\text{C}=\text{O}$ ), 158.3 (2C,  $\text{CO}_{\text{ar}} + \text{C}=\text{O}$ ), 139.7 (1C,  $\text{C}_{\text{q}}(\text{ar})$ ), 128.4 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 115.1 (2C,  $\text{CH}_{\text{ar}}$ ), 68.8 (1C,  $\text{CH}_2\text{O}$ ), 63.6 (1C,  $\text{CH}_2\text{OCO}$ ), 43.0 (1C,  $\text{C}_{\text{q}}\text{C}_{\text{ar}}$ ), 41.3 (4C,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 40.7 (1C,  $\text{CH}_2\text{CO}$ ), 36.8 (3C,  $\text{CH}_2\text{C}_{\text{q}}$ ), 30.9 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 30.4 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 30.2 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 29.4 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 27.2 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 26.9 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 26.5 (1C,  $\text{CH}_2$ ), 24.9 (3C,  $\text{CH}_2$ ), 18.6 (1C,  $\text{CH}_2\text{Si}$ ), -1.3 (3C,  $\text{CH}_3\text{Si}$ )

MS (MALDI, m/z) :  $[\text{M}+\text{H}]$  (100%) calc. 862.66, trouvée 862.64

**Composé 39**

Le mélange du composé **10** (310 mg, 0.65 mmol), de fluoresceine isothiocyanate (FITC) (756 mg, 1.94 mmol), de  $NEt_3$  (0.5 mL) dans MeOH (8 mL) est agité à l'abri de la lumière, à 45°C pendant 24 heures. Le solvant est évaporé et le résidu est lavé plusieurs fois au  $CH_2Cl_2$  et au MeOH. La poudre orange obtenue est séchée sous vide (630 mg, 59%).

$^1H$  RMN ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  : 8.16 (m, 3H,  $CH_{ar}(FITC)$ ), 7.52 (m, 3H,  $CH_{ar}(FITC)$ ), 7.17 (m, 5H,  $CH_{ar}$  +  $CH_{ar}(FITC)$ ), 6.84-6.54 (m, 20H,  $CH_{ar}$  +  $CH_{ar}(FITC)$ ), 3.82 (t, 2H,  $CH_2O$ ), 3.54 (t, 6H,  $CH_2NHC=S$ ), 2.99 (t, 2H,  $CH_2NH$ ), 1.75 (m, 6H,  $CH_2C_q$ ), 1.62 (m,  $CH_2CH_2O$ ,  $CH_2$ ), 1.41-1.1 (m, 21H,  $CH_3(tBu)$  +  $CH_2$ )

$^{13}C$  RMN ( $d_6$ -DMSO)  $\delta$  : 188.3 (3C, C=S), 168.6 (3C,  $COO_{(FITC)}$ ), 159.7 (6C,  $CO_{(FITC)}$ ) 156.4 (2C, C=O +  $CO_{ar}$ ), 151.9 (6C,  $CO_{(FITC)}$ ), 138.0 (1C,  $C_{q(ar)}$ ), 129.1 (6C,  $CH_{ar}(FITC)$ ), 124.5 (2C,  $CH_{ar}$ ), 124.4 (3C,  $CH_{ar}$ ), 113,7 (2C,  $CH_{ar}$ ), 112.9 (6C,  $CH_{ar}(FITC)$ ), 109.5 (6C,  $CH_{ar}(FITC)$ ), 102.2 (6C,  $CH_{ar}(FITC)$ ), 77.26 (1C,  $C_{q(tBu)}$ ), 67.0 (1C,  $CH_2O$ ), 41.9 (3C,  $CH_2NHCS$ ), 29.3 (1C,  $CH_2$ ), 28.7 (1C,  $CH_2$ ), 28.2 (3C,  $CH_3(tBu)$ ), 28.1 (3C,  $CH_2$ ), 25.9 (1C,  $CH_2$ ), 25.2 (3C,  $CH_2$ )

Analyse élémentaire calculée (%) pour  $C_{90}H_{83}N_7O_{18}S_3 \cdot 11H_2O$ : C 58.6, H 5.7, N 5.3, S 5.2; trouvée: C 58.8, H 5.6, N 5.9, S 5.5.

MS (MALDI, m/z) : [M-Boc+2Na] (100%) calc. 1592.43, trouvée 1592.86

### **3. Fonctionnalisation des nanoparticules et catalyse**

#### **3.1. Greffage du monomère et des dendrons Fluorescents**

##### **Greffage en milieu aqueux :**

###### *Préparation des solutions:*

Les solutions de **M**, **G<sub>1</sub>AB<sub>3-5</sub>**, **G<sub>2</sub>AB<sub>2</sub>** à (25 mM) dans du DMSO contenant du TFA (50 mM), sont agitées à température ambiante pendant 24 heures. Des solutions dans le MES (pH 6) de MNPs CarboxylAdemead® 300 nm (1wt%), de carbodiimide EDC (6mg/mL) et de NHS (12 mg/mL) sont préparées.

###### *Greffage sur les MNPs:*

Le mélange de solution monomère/dendron (20-80µL, 0.5-2 µmol), de MNPs (100 µL, 1mg, 0.3 µmol de COOH), NHS (80 µL), EDC (80 µL) dans MES (660-720 µL) est agité à température ambiante pendant 16 heures. Les MNPs sont aimantées et les solutions surnageantes sont retirées. Les MNPs sont lavées plusieurs fois avec des solutions de NaOH 10 mM, et de Triton X405 (TX) à 0.21 wt%.

Les quantités de réactifs utilisées pour les essais de greffage présentés Chapitre III, §3.3.2 (tableau III.1, entrée 1-9) sont rassemblées dans le tableau V.1.

Entrées	MNPs µL ; (µmol de COOH)	Substrats µL ; (µmol)	NHS (µL)	EDC (µL)	MES (µL)	Rapport mol. Substrat/COOH
1,4,7	100 ; (0.3)	20 ; (0.5)	80	80	720	5/3
2,5,8	100 ; (0.3)	40 ; (1)	80	80	700	10/3
3,6,9	100 ; (0.3)	80 ; (2)	80	80	660	20/3

**Tableau V.1.** Conditions de greffage en milieu aqueux

##### **Greffage dans le DMF:**

Les greffages dans le DMF ont été effectués selon la même procédure, en utilisant le carbodiimide CHMC à la place de EDC. Les greffages ont été réalisés avec des solutions (dans DMF) de dendrons **G<sub>1</sub>AB<sub>3-5</sub>**, **G<sub>2</sub>AB<sub>2</sub>** respectivement à 94 mM et 150 mM. Les

quantités des réactifs utilisées pour les essais présentés au Chapitre III, §3.3.2 (tableau III.1, entrée 10-15) sont rassemblées dans le tableau V.2.

Entrées	MNPs μL ; (μmol de COOH)	Substrats μL ; (μmol)	NHS	EDC	DMF	Rapport mol. Substrat/COOH
10	250 ; (0.75)	10 ; (0.94)	200	200	340	5/4 <sup>a</sup>
11	250 ; (0.75)	50 ; (4.7)	200	200	300	25/4 <sup>a</sup>
12	250 ; (0.75)	10 ; (1.5)	200	200	340	2/1 <sup>b</sup>
13	250 ; (0.75)	50 ; (7.5)	200	200	300	10/1 <sup>b</sup>
14	250 ; (0.75)	100 ; (15)	200	200	250	20/1 <sup>b</sup>
15	250 ; (0.75)	250 ; (37.5)	200	200	100	50/3 <sup>b</sup>

**Tableau V.3.** Conditions de greffage Dans DMF <sup>a</sup>G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>, <sup>b</sup>G<sub>2</sub>AB<sub>2</sub>

### **3.2. Greffage des Métallo dendrons**

#### **Procédure générale pour le greffage des métallo dendrons**

Le mélange d'une solution de MNPs Carboxyl-adembeads 300 (1 wt%, 250 μL, 0.75 μmol de COOH), de dendron 15-60mM (100-312.5μL, 1.5-18.75μmol), de carbodiimide (200 μL, 12mg/mL), NHS (0-200 μL, 12 mg/mL) complété à 1mL (avec le solvant considéré), est agité à température ambiante pendant 16h. Les MNPs sont aimantées et le surnageant est retiré. Les MNPs sont lavées avec des solutions aqueuses de NaOH 10mM (2x1mL), de Triton 0.21wt% (2x300μL), THF/TX (2/1) (5x300μL) puis redispersées dans TX.

NB : les solutions de MNPs, de carbodiimide, de NHS sont effectuées dans le solvant de réaction considéré. Dans le cas des greffages en milieu aqueux ou mixte, les solutions de dendron sont préparées dans le DMF.

#### **Greffage en fonction du solvant :**

Pour l'étude du greffage en fonction du solvant présentée au Chapitre III § 4.1., les expériences ont été effectuées avec le dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1** selon la procédure générale de greffage en utilisant une solution de dendron 15 mM (200 μL, 3μmol), MNP (250μL, 2.5 mg, 0.75μmol de COOH) et de carbodiimide CHMC (200μL), dans DMF, THF, MeOH, TX, PF, PF/MES, THF/TX (2/1), MeOH/TX (2/1).

Greffage en fonction des agents de couplage:

Les essais de greffage avec les différents agents de couplage qui sont présentés au Chapitre III § 4.2, ont été effectués dans le MeOH/TX (2/1) avec des solutions de dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1** 15 mM (200 µL, 3µmol) et de MNPs (250µL, 0.75µmol de COOH).

Greffage en fonction des rapports molaires dendron/COOH:

L'étude d'optimisation des rapports molaires **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1/COOH** (présenté au Chapitre III, §4.3.1) à été effectué dans le TX/MeOH, avec des solutions de dendron **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1** 15-60 mM dans DMF. Les quantités de réactifs utilisées pour ces essais sont rassemblées dans le tableau V.3.

Entrées	Rapport mol. G <sub>1</sub> AB <sub>3</sub> -1/COOH	MNPs µL ; (µmol de COOH)	Substrats µL ; (µmol)	CHMC	TX/MeOH
1	2	250 ; (0.75)	100 ; (1.5)	200	450
2	4	250 ; (0.75)	200 ; (3.5)	200	350
3	8	250 ; (0.75)	200 ; (6)	200	350
4	10	250 ; (0.75)	200 ; (7.5)	200	350
5	20	250 ; (0.75)	250 ; (15)	200	300
6	25	250 ; (0.75)	312.5 ; (18.75)	200	237.5

**Tableau V.3.** Conditions de greffage Dans TX/MeOH (2/1)

Les conditions de greffage optimales sont obtenues pour un rapport molaire de **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1/COOH** de 10 (entrée 4). Les mêmes conditions ont été utilisées pour le greffage des dendrons de génération 1 **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2** et **G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-3**.

Dans le cas du dendron de génération 2 **G<sub>2</sub>AB<sub>3</sub>** un greffage optimal est obtenu pour un rapport molaire de **G<sub>2</sub>AB<sub>3</sub>/COOH** de 4 selon les conditions décrites dans le tableau V.3 entrée 2.

Les taux de greffage calculés à partir des analyses élémentaires du palladium sur les MNPs ont été effectués par dosage ICP-MS et sont donnés au tableau V.4.

## Partie expérimentale

Entrée	Substrats	Concentration en Pd ( $\mu\text{mol/g}$ de MNPs)	Concentration en dendron ( $\mu\text{mol/g}$ de MNPs)	Taux de greffage (%)
1	<b>G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1</b>	544	181	60.5
2	<b>G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2</b>	552	184	61.3
3	<b>G<sub>2</sub>AB<sub>3</sub></b>	526	58	19.5

**Tableau V.4.** Concentration en Pd, dendron et taux de greffage pour les différents dendrons greffés dans les conditions optimales

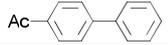
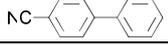
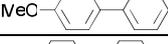
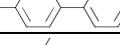
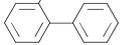
### 3.3. Etude de la réactivité et du recyclage

#### Procédure générale pour la réaction de Suzuki et le recyclage

Le mélange de MNPs (0.125-5 mg ; 0.12-4.8 mol% Pd), NaOH (168  $\mu\text{Mol}$ ), acide arylboronique (84.37  $\mu\text{mol}$ ), halogénure d'aryle (56.25  $\mu\text{mol}$ ), dans 1 mL de THF/TX (1/9) est agité à 30-65°C. Les MNPs sont séparées du milieu réactionnel par aimantation et lavées avec THF/TX : 1/9 (2 x 500  $\mu\text{L}$ ). Les MNPs peuvent ensuite être utilisées dans un nouveau cycle catalytique.

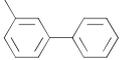
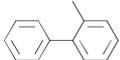
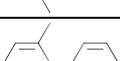
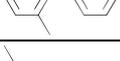
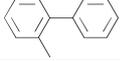
- Les études de réactivité et de recyclage ont été effectuées avec des MNPs préparées dans les conditions de greffage optimales à l'exception de l'étude du recyclage du catalyseur **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1]** (cf. Chap.III §2.4.2) qui a été menée dans les conditions de greffage tableau V.3 entrée 1(**G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-1/COOH =2**) et dont le taux de greffage est de 24%. Le recyclage a été effectué en partant de 5 mg de MNPs (2%mol Pd)

Les composés ont été identifiés par GC-MS :

Biaryles	Masse théorique	Masse obtenue
	154.1	154.2
	196.1	196.0
	179.1	179.1
	182.1	182.1
	184.1	184.1
	168.1	168.2
	168.1	168.2

## Partie expérimentale

---

	168.1	168.2
	182.1	182.2
	182.1	182.2
	182.1	182.2
	196.1	196.2

### **Procédure pour la réaction de Sonogashira et le recyclage**

Le mélange de **MNP[G<sub>1</sub>AB<sub>3</sub>-2]** (2.5-5 mg ; 2.4-4.8 mol% Pd), LiOH (168  $\mu$ Mol), phénylacétylène (84.37  $\mu$ mol), halogénure d'aryle (56.25  $\mu$ mol), dans 1 mL de MeOH est agité à 70°C. Les NMPs sont séparées du milieu réactionnel par aimantation et lavées 2 fois au MeOH. Les MNPs peuvent ensuite être utilisées dans un nouveau cycle catalytique. La même procédure a été utilisée pour l'étude de la réaction en milieu aqueux.



# Synthèse et Recyclage de Catalyseurs Métallogendritiques par leur Greffage sur des Nanoparticules Magnétiques

## Résumé

La récupération et le recyclage des catalyseurs représentent un véritable challenge économique, sanitaire et environnemental. Depuis quelques années, l'utilisation des nanoparticules magnétiques comme support de catalyseurs a émergé comme une voie alternative pour leur recyclage. En effet, les catalyseurs supportés sur des nanoparticules magnétiques peuvent être facilement isolés et recyclés par décantation magnétique avec un simple aimant. Dans ce travail, nous décrivons la synthèse de métallogendrons porteurs de site catalytiques diphosphinopalladium et leur greffage sur des nanoparticules magnétiques cœur-écorce. L'intérêt majeur de ce travail a été de montrer la grande efficacité du recyclage des catalyseurs notamment en milieu aqueux. L'utilisation judicieuse des structures dendritiques a permis d'augmenter la fonctionnalisation de la surface des MNPs. Ceci nous a permis de préparer des catalyseurs supportés très performants dans des réactions de couplage de Suzuki et de Sonogashira.

**Mots clés :** Catalyse supportée, Dendron, Nanoparticule magnétique, Palladium, Recyclage, Sonogashira, Suzuki.

---

## Synthesis and Recycling of Metallodendritic Catalysts by their Grafting onto Magnetic Nanoparticles

### Abstract

The recovery and recycling of catalysts represent a real challenge for economic, health and environmental reasons. Since few years, the use of magnetic nanoparticles as catalysts supports has emerged as an alternative for their recovery. Indeed, magnetic nanoparticles-supported catalysts could be easily isolated and recycled from the reaction medium by magnetization with a simple magnet. In this work, we report the synthesis of metallodendrons bearing pallado phosphine catalysts and their grafting onto core-shell magnetic nanoparticles. The main interest of this work was to demonstrate the efficiency of the recycling especially in aqueous media. Judicious use of dendritic structures has increased the surface functionalization of nanoparticles. Therefore, it was possible to prepare highly performant catalysts for Suzuki and Sonogashira cross-coupling reactions.

**Keywords :** Supported catalysis, Dendron, Magnetic nanoparticles, Palladium, Recycling, Sonogashira, Suzuki.