

# THESE

présentée à

## L'UNIVERSITE BORDEAUX I

ECOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

**Par Mounir EL BAKKARI**

POUR OBTENIR LE GRADE DE

**DOCTEUR**

SPECIALITE : CHIMIE ORGANIQUE

---

### CHIMIE DE COORDINATION FLUOREUSE APPLIQUEE À L'EXTRACTION RÉVERSIBLE DE MOLECULES À TAGS PYRIDINES

---

Soutenu le : 12 mai 2005

Après avis de : M. **Eric MONFLIER** Rapporteurs  
M. **Frédéric FAGES**

Devant la commission d'examen formée de :

M.	<b>E. FOUQUET</b> , Professeur-Université Bordeaux I	Président
M.	<b>E. MONFLIER</b> , Professeur-Université D'ARTOIS	Rapporteur
M.	<b>F. FAGES</b> , Professeur-Université de la Méditerranée	Rapporteur
M.	<b>M. LAHCINI</b> , Professeur-Université de CADI AYYAD de Marrakech	Examineur
M.	<b>J.-B. VERLHAC</b> , Professeur-Université Bordeaux I	Examineur
M.	<b>J.-M. VINCENT</b> , Chargé de Recherche H.D.R-Université Bordeaux I	Examineur



A mes parents et grands - parents,

A Jamal,

A Youssef,

A toute ma famille,

A tous les gens que j'aime et qui m'aiment.

A Samira, Iliass, Charlène, Taoufiq, Ismail, Hocine - Hassane,

Thami, Rédouanes, Mohamed, Fadwa, Kamal, Moustafa,

Aziz, Pilar, Abdellatif , Floryane.



*Ce travail a été effectué au Laboratoire de Chimie Organique et Organométallique (UMR 5802) de l'Université Bordeaux I.*

*Je remercie Monsieur **Jean-Pierre DESVERGNE**, Directeur de Recherche au C.N.R.S à l'Université de Bordeaux I, et Directeur du LCOO, pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire.*

*Je suis très sensible à l'honneur que m'a fait Monsieur **Eric Fouquet**, professeur à l'Université Bordeaux I, pour avoir accepté la présidence de ce jury de thèse.*

*J'adresse mes respectueux remerciements à Monsieur le professeur **Mohamed Lahcini** de l'Université de CADI AYYAD de Marrakech, pour avoir accepté d'examiner ce manuscrit et de participer au jury de cette thèse. Qu'il soit assuré de ma respectueuse gratitude.*

*J'exprime ma reconnaissance à Messieurs **Eric Monflier**, Professeur à l'Université D'ARTOIS, et **Frédéric Fagès**, Professeur à L'Université de la Méditerranée, pour avoir accepté de juger ce travail et d'en être les rapporteurs.*

*Je tiens également à remercier Monsieur **Jean-Baptiste Verlhac**, Professeur à l'Université Bordeaux I, pour m'avoir accueilli au sein de son équipe. J'ai beaucoup apprécié sa disponibilité et son savoir-faire lors des synthèses et purifications des porphyrines.*

*Mes remerciements les plus chaleureux iront à Monsieur **Jean-Marc Vincent**, Chargé de Recherche H.D.R au CNRS, qui a dirigé ce travail avec compétence, efficacité. Je lui suis très reconnaissant pour l'intérêt constant qu'il a porté à ce travail et pour l'entière disponibilité dont il a fait preuve durant ces quatre années. Je tiens à lui exprimer mes remerciements pour son investissement lors de la rédaction, ses nombreux conseils, sa patience, et sa présence dans les moments difficiles.*

*Je n'oublierai pas Madame **Dominique Lastécouères** pour sa disponibilité et la correction de ce document.*

*Ce travail a bénéficié de collaborations. Je remercie vivement les chercheurs au laboratoire qui se sont impliqués dans ce travail. Il s'agit de **Nathan McClenaghan** de LCOO pour la synthèse de fullerène et de **Corinne Mathonière** de l'ICMCB à Bordeaux I pour les mesures de RPE.*

*Merci à **Eric** (roi de l'informatique), mon voisin de paillasse, pour les bons moments partagés au laboratoire. Merci pour ta gentillesse, tes délires, ta joie et ta disponibilité.*

*Enfin, j'aimerais terminer en remerciant tous les membres de chimie supramoléculaire aux cotés desquels j'ai passé quatre années. Quelques remerciements particuliers pour **Céline** qui m'a accueilli chaleureusement au laboratoire, (**Hocine** et **Hicham**) pour leur amitié, **Vincent** (roi des polymères et du théâtre, futur acteur) qui est toujours présent dans les moments critiques, **Fabien** (le Air-jordan du supra et du Chalons) pour son goût musicale, **Henry Huan Chiha** pour sa gentillesse et ses conseils en synthèse, **David** pour son fou-rire, **Yohann** (kasse tout), **Raymond** pour ses conseils en gymnastique, **Sangeetha** pour sa gentillesse, **André** pour m'avoir appris l'italien, **Jean-Luc** et **Dario** (supporters de Marseille et Internazionale, mes équipes préférées), **Domi** et **Jim** pour leur gentillesse et leur humour.*

# SOMMAIRE

<b>Sigles et Abréviations.....</b>	<b>P5</b>
------------------------------------	-----------

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>P9</b>
--------------------------	-----------

## CHAPITRE I

### **RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES**

<b>I - Caractéristiques physico-chimiques des solvants fluoreux.....</b>	<b>P13</b>
--	------------

<b>I.1 - Polarité des solvants fluoreux.....</b>	<b>P13</b>
--	------------

<b>I.2 - Miscibilité des solvants.....</b>	<b>P14</b>
--	------------

<b>I.3 - Solubilité des gaz dans les solvants fluoreux.....</b>	<b>P15</b>
---	------------

<b>II - La chimie fluoreuse.....</b>	<b>P17</b>
--------------------------------------	------------

<b>II.1 - Généralités.....</b>	<b>P17</b>
--------------------------------	------------

<b>II.2 - La catalyse fluoreuse.....</b>	<b>P18</b>
--	------------

II.2.1 - Catalyse biphasique fluoreuse.....	P18
---	-----

<u>II.2.1.a - Hydroformylation.....</u>	<u>P19</u>
---	------------

<u>II.2.1.b - Hydrogénation/Hydroboration d'alcènes.....</u>	<u>P20</u>
--	------------

<u>II.2.1.c - Catalyse asymétrique.....</u>	<u>P21</u>
---	------------

❖ <i>Addition du diéthylzinc.....</i>	<i>P21</i>
---------------------------------------	------------

❖ <i>Réduction asymétrique.....</i>	<i>P21</i>
-------------------------------------	------------

<u>II.2.1.d - Oxydation Alcènes/Alcools.....</u>	<u>P22</u>
--	------------

<u>II.2.1.e - Epoxydation d'alcènes.....</u>	<u>P23</u>
--	------------

<u>II.2.1.f - Hydroxylation allylique.....</u>	<u>P23</u>
--	------------

<u>II.2.1.g - Addition et Polymérisation par transfert radicalaire d'atomes.....</u>	<u>P24</u>
--	------------

II.2.2 - Autres types de catalyse fluoreuse.....	P25
--	-----

<u>II.2.2.a - Purification sur silice fluoreuse.....</u>	<u>P25</u>
--	------------

<u>II.2.2.b - Fixation non-covalente sur silice fluoreuse.....</u>	<u>P26</u>
--	------------

<u>II.2.2.c - Catalyseur fluoreux thermomorphique.....</u>	<u>P27</u>
--	------------

<b>III - Système triphasique .....</b>	<b>P28</b>
<b>III.1 - Utilisation de réactifs très denses (<math>d &gt; 1.67</math>).....</b>	<b>P28</b>
<b>III.2 - Utilisation de réactifs peu denses (<math>d &lt; 1.67</math>).....</b>	<b>P30</b>
<b>IV - La Synthèse Fluoreuse.....</b>	<b>P30</b>
<b>IV.1 - Réactifs fluoreux pour la synthèse.....</b>	<b>P31</b>
IV.1.1 - Réactifs fluoreux lourds.....	P31
IV.1.1.a - Réactifs stanniques.....	P31
IV.1.1.b - Réactifs séléniés.....	P33
IV.1.2 - Réactifs fluoreux « légers ».....	P34
IV.1.2.a - Triphénylphosphines.....	P34
IV.1.2.b - Azidocarboxylate de diéthyle (F-DEAD).....	P35
IV.1.2.c - Carbobenzyloxysuccinimide.....	P36
<b>IV.2 - Piégeurs fluoreux.....</b>	<b>P36</b>
IV.2.1 - Piégeurs fluoreux lourds/Extraction liquide-liquide.....	P37
IV.2.2 - Piégeurs fluoreux légers/Extraction solide-liquide.....	P38
IV.2.2.a - Thiol.....	P38
IV.2.2.b - Diène.....	P39
<b>IV.3 - Substrats fluoreux pour la synthèse.....</b>	<b>P40</b>
IV.3.1 - Substrats fluoreux lourds.....	P40
IV.3.1.a - Trialkylsilane.....	P40
❖ <i>Synthèse d'isoxazoline</i> .....	P40
❖ <i>Synthèse de Ugi</i> .....	P41
❖ <i>Synthèse de Biginelli</i> .....	P42
❖ <i>Synthèse de la quinazoline 2-4 dione 54</i> .....	P42
IV.3.1.b- Synthèse d'oligosaccharides et peptides.....	P43
IV.3.2 - Substrats fluoreux « légers ».....	P47
IV.3.2.a - Synthèse d'hydantoïnes.....	P47
IV.3.2.b - Synthèse de dérivés de la mappicine.....	P48



## CHAPITRE II

# « SWITCHING » REVERSIBLE DE MOLECULES À TAGS PYRIDINE ENTRE UN HYDROCARBURE ET UN PERFLUOROCARBURE

<b>I - Introduction.....</b>	<b>P53</b>
<b>I.1 - Synthèse de l'acide carboxylique <u>73</u>.....</b>	<b>P55</b>
I.1.1 - Synthèse de l'iodure d'alkyle <u>70</u> .....	P55
I.1.2 - Synthèse du monoacide <u>73</u> .....	P55
<b>I.2 - Synthèse des complexes.....</b>	<b>P57</b>
I.2.1 - Synthèse de [Mn(II)/( <u>73</u> ) <sub>2</sub> ] <u>74</u> et [Co(II)/( <u>73</u> ) <sub>2</sub> ] <u>75</u> .....	P57
I.2.2 - Synthèse de [Cu(II)/( <u>73</u> ) <sub>2</sub> ] <sub>2</sub> <u>76</u> .....	P59
<b>II - « Switch » réversible entre hydrocarbures et perfluorocarbures.....</b>	<b>P61</b>
<b>II.1 - « Switch » réversible de porphyrines.....</b>	<b>P62</b>
II.1.1 - Synthèse des porphyrines.....	P62
II.1.2 - « Switching » réversible de TPyP.....	P63
II.1.3 - « Switching » de TPyMPP, <i>trans</i> -DPy-DPP et MPy-TPP.....	P65
II.1.4 - « Switching » d'une métalloporphyrine.....	P69
II.1.5 - « Switching » de TPyP par [Co(II)/( <u>73</u> ) <sub>2</sub> ] <u>75</u> et [Pd(II)/( <u>73</u> ) <sub>2</sub> ] <u>81</u> .....	P70
II.1.6 - Etude de la capacité d'extraction maximale du <u>76</u> .....	P70
II.1.7 - « Relargage » par des solvants coordinants.....	P72
<b>II.2 - « Switching » réversible d'un fullerène.....</b>	<b>P73</b>
II.2.1 - Synthèse du fullerène <u>86</u> .....	P74
II.2.2 - « Switching » réversible du fullerène <u>86</u> .....	P75
<b>III-Conclusion et perspectives.....</b>	<b>P76</b>

## **CHAPITRE III**

### **APPLICATION DE LA METHODOLOGIE D'EXTRACTION- RELARGAGE A LA SYNTHÈSE D'UNE HYDANTOÏNE**

<b>I - Introduction.....</b>	<b>P81</b>
<b>II - Synthèse du tag <i>bis</i>-monopyridyle <u>90</u>.....</b>	<b>P82</b>
<b>III - « Switching » réversible du tag <u>90</u>.....</b>	<b>P83</b>
<b>IV - Synthèse de l'hydantoïne <u>96</u>.....</b>	<b>P84</b>
<b>IV.1 - Protection par le Fmoc (Voie 1).....</b>	<b>P85</b>
<b>IV.2 - Protection par le Boc (Voie 2).....</b>	<b>P86</b>
<b>V - Conclusion.....</b>	<b>P90</b>
<b>CONCLUSION - PERSPECTIVES.....</b>	<b>P91</b>

## **CHAPITRE IV**

### **PARTIE EXPERIMENTALE**

<b>I - Appareillages et techniques utilisés.....</b>	<b>P101</b>
<b>II - Synthèse du monoacide <u>73</u>.....</b>	<b>P105</b>
<b>III - Synthèse des complexes.....</b>	<b>P109</b>
<b>IV - Synthèse du fullerène.....</b>	<b>P111</b>
<b>V - Synthèse des porphyrines.....</b>	<b>P112</b>
<b>VI - Synthèse du (3,5-Bis-pyridin-3-yléthynyle-phényle) -méthanol <u>90</u>.....</b>	<b>P115</b>
<b>VII - Synthèse de l'hydantoïne <u>96</u>.....</b>	<b>P117</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>P121</b>

### **PUBLICATIONS**

## SIGLES ET ABREVIATIONS

AcOH :	acide acétique
AIBN :	azo-bis-isobutyronitrile
Bipy :	2,2'-bypiridine
Bn :	benzyle
Boc :	butoxycarbone
Bu :	butyle
Bu <sub>3</sub> SnH :	hydrure de tributyl étain
cBz :	benzyloxycarbone
<i>cis</i> -DPyDPP :	<i>cis</i> -dipyridyle diphényle porphyrine
Conv. :	conversion
CPG :	chromatographie en phase gazeuse
DCE :	dichloroéthane
DME :	éthylène glycol diméthyl éther ou 1,2-diméthoxyéthane, monoglyme
DMF :	<i>N,N</i> -diméthylformamide
DMSO :	diméthylsulfoxyde
Eb <sub>p</sub> :	température d'ébullition à la pression p en mm de mercure
EI :	impacts électroniques
ELL-F :	extraction liquide-liquide fluoreuse
éq :	équivalent
ESL-F :	extraction solide-liquide fluoreuse
Et :	éthyle
EtOAc :	acétate d'éthyle
Fmoc :	fluorenylméthoxycarbone
h :	heure
HC :	hydrocarbure
Hz :	hertz
<i>i</i> -Pr :	<i>iso</i> -propyle
IR :	infra rouge
j :	jour
<i>J</i> :	constante de couplage
LBNL :	Lawrence Berkeley National Laboratory
LSIMS :	Liquid Secondary Ion Mass Spectrometry
Me :	méthyle
MeCN :	acétonitrile
min :	minute
MPyTPP :	monopyridyle triphényle porphyrine
PEG :	polyéthylèneglycole
PF :	point de fusion
PFC :	perfluorocarbure
Ph :	phényle

ppm :	partie par million
Py :	pyridine
R :	alkyle
Rdt :	rendement
RMN :	Résonance Magnétique Nucléaire
RPE :	Résonance Paramagnétique Electronique
Salen :	N,N'-éthylènebis (salicylidèneamine)
T :	température
Tf :	triflate
THF :	tétrahydrofurane
TMEDA :	tétraméthyléthylènediamine
TN :	turnOver number, cycle catalytique
TPP :	tétraphényle porphyrine
TPyMPP :	tripyridyle monophényle porphyrine
TPyP :	tétrapyridyle porphyrine
<i>trans</i> -DPyDPP :	<i>trans</i> -dipyridyle diphényle porphyrine
Ts :	tosylate
UV :	ultraviolet

# **INTRODUCTION**



## Introduction

---

Le concept de la chimie biphasique fluoreuse est basé sur l'affinité limitée entre des composés partiellement ou entièrement fluorés et des composés non fluorés.<sup>1-3</sup> Par exemple, un système biphasique fluoreux est en général constitué d'un perfluorocarbure contenant un réactif, un substrat ou, un catalyseur, et d'une seconde phase organique.

Le mot fluoreux, traduction de « fluorous », a été introduit par Horváth et Rabái en 1994 pour des systèmes biphasiques utilisant des PFCs et ceci par analogie avec le milieu aqueux (aqueous). Contrairement à l'eau, la miscibilité des solvants fluoreux dans les solvants organiques va considérablement varier en fonction de la température. A titre d'exemple, l'hexane et le perfluorohexane ne sont pas miscibles à 20°C, à 24°C le système devient complètement homogène. Cette faible miscibilité à basse température est à la base du succès de la chimie biphasique fluoreuse et joue un rôle essentiel dans de nombreuses applications, particulièrement en catalyse, puisqu'elle va permettre une séparation du catalyseur et des produits de réaction par simple décantation. Les solvants fluoreux couramment utilisés sont les PFCs (perfluorocarbures), mais d'autres tels que les éthers ou les amines tertiaires perfluoroalkylées sont également considérés comme de bons candidats pour cette chimie. Les réactifs/substrats et catalyseurs compatibles avec le système biphasique fluoreux sont préparés de manière à avoir une solubilité hautement préférentielle pour les solvants fluoreux.

L'objectif de notre travail a été de développer une nouvelle méthodologie permettant l'extraction réversible de molécules non fluorées entre un hydrocarbure et un perfluorocarbure. Comme nous le verrons par la suite nous sommes particulièrement intéressés à la chimie de coordination de molécules à tag pyridine sur un complexe de cuivre(II)-carboxylate fluoreux.

Le premier chapitre sera consacré aux rappels bibliographiques concernant la chimie fluoreuse et principalement les applications en catalyse et synthèse organique utilisant un PFC dans l'étape de purification.

Dans le deuxième chapitre seront décrits les résultats obtenus pour l'extraction réversible de porphyrines à tags pyridines.

Une application du système de « switch » réversible pour la synthèse multi-étapes d'une hydantoïne sera présentée dans le troisième chapitre.

Enfin le quatrième chapitre constituera la partie expérimentale.





**CHAPITRE I**  
**RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES**



## I - Caractéristiques physico-chimiques des solvants fluoreux

De nombreux solvants perfluorés sont commerciaux et ceux-ci ne se limitent pas aux PFCs non fonctionnels (perfluoroalcanes), car il existe une large gamme d'éthers et d'amines perfluorés. Ces solvants sont connus pour avoir des densités supérieures ( $d_{\text{PFCs}} = 1,6-1,9$ ) à leurs analogues hydrocarbonés et sont disponibles avec une pureté variant de 80% à 99%. Une gamme étendue de température d'ébullition est également accessible en fonction de leur structure chimique. Quelques caractéristiques physicochimiques des solvants fluorés les plus usuels sont regroupées dans le tableau 1.<sup>3</sup>

**Tableau 1** : Quelques caractéristiques physicochimiques de PFCs commerciaux.<sup>3</sup>

Solvant	Formule brute	Point d'ébullition	Point de fusion °C	Nom commun	Fournisseurs
Perfluorométhylcyclohexane	CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> F <sub>11</sub>	76.1	-44.7	PFMC	a,b,c,d,e,f
Perfluorohexane	C <sub>6</sub> F <sub>14</sub>	57.11	-87.1	FC-72	a,b,c,d,e,f
Perfluoroheptane	C <sub>7</sub> F <sub>16</sub>	82.4	-78	FC-84	a,b,c,d,e,f
Perfluorooctane	C <sub>8</sub> F <sub>18</sub>	103-105	--	FC-77	a,b,c,d,e,f
1-Bromoperfluorooctane	C <sub>8</sub> F <sub>17</sub> Br	142	--	--	a,b,g
Perfluorodécane	C <sub>10</sub> F <sub>18</sub>	142	-10	--	a,b,c,d,e,f
$\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluorotoluène	CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	102	-29	Oxsol-2000	a,g,h
Perfluorotributylamine	C <sub>12</sub> F <sub>27</sub> N	178-180	-50	FC-43	a,b,c,d,e,f
Perfluorotripentylamine	C <sub>15</sub> F <sub>33</sub> N	210-220	-25	FC-70	a,b,c,d,e,f
Perfluoropolyéther	MW~410	70	--	Galden HT70	b,c,f

<sup>a</sup> Oakwood products, <sup>b</sup> PCR, <sup>c</sup> Fluorochem, <sup>d</sup> Lancaster, <sup>e</sup> PRM-1, <sup>f</sup> 3M, <sup>g</sup> Aldrich, <sup>h</sup> oxychem

Les solvants aromatiques perfluorés ne figurent pas dans ce tableau car ces composés sont toujours miscibles avec les solvants organiques classiques, ceci s'expliquant par la présence d'interactions dipôle-dipôle intermoléculaires fortes.

Le perfluorohexane, le perfluorométhylcyclohexane, le perfluorooctane et la perfluorodécane (mélange d'isomères) sont les solvants fluoreux les plus utilisés.

### I.1 - Polarité des solvants fluoreux

Le tableau 2 regroupe les valeurs de l'indice spectral de polarité (**Ps**) pour quelques solvants fluoreux montrant clairement la très faible polarité de ces solvants.<sup>4</sup>

## Chapitre 1

### *Rappels bibliographiques : La chimie fluoreuse*

**Tableau 2 :** Comparaison de l'indice Spectral de Polarité (**Ps**) entre des solvants organiques et leurs analogues fluoreux.<sup>3</sup>

Solvant	Formule	Ps	Solvant	Formule	Ps
Perfluorométhylcyclohexane	CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> F <sub>11</sub>	0.46	Méthylcyclohexane	CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	3.34
Perfluoro-1,3-diméthylcyclohexane	C <sub>8</sub> F <sub>16</sub>	0.58	1,3-Diméthylcyclohexane	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub>	3.31
<i>n</i> -Perfluorohexane	C <sub>6</sub> F <sub>14</sub>	0.00	<i>n</i> -Hexane	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub>	2.56
<i>n</i> -Perfluorooctane	C <sub>8</sub> F <sub>18</sub>	0.55	<i>n</i> -Octane	C <sub>8</sub> H <sub>18</sub>	2.86
Perfluorodécaline	C <sub>10</sub> F <sub>18</sub>	0.99	Décaline	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub>	4.07
Perfluorotributylamine	(C <sub>4</sub> F <sub>9</sub> ) <sub>3</sub> N	0.68	Tri- <i>n</i> -butylamine	(C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ) <sub>3</sub> N	3.93
Hexafluorobenzène	C <sub>6</sub> F <sub>6</sub>	4.53	Benzène	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub>	6.95
$\alpha,\alpha,\alpha$ -Trifluorotoluène	CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	7.03	Toluène	CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	6.58
1 <i>H</i> ,1 <i>H</i> -Heptafluoro-1-butanol	CF <sub>3</sub> (CF <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	9.76	1-Butanol	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OH	7.62
1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol	(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH	11.08	2-Propanol	(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CHOH	7.85

Ces valeurs montrent que parmi les solvants fluoreux fonctionnalisés, les amines perfluorées sont très peu polaires. Par exemple la perfluorotributylamine a une polarité proche de celle du perfluorooctane.

On notera aussi que les alcools fluoreux tels que 1*H*,1*H*-Heptafluoro-1-butanol et le 1,1,1,3,3,3-Hexafluoroisopropanol présentent des valeurs de **Ps** (respectivement 9.76 et 11.08) supérieures à celles de leur analogues non fluorés (7.62 et 7.85 respectivement) ce qui s'explique par le renforcement des liaisons hydrogènes dans les alcools fluoreux.

## I.2 - Miscibilité des solvants

Un des intérêts majeurs des systèmes biphasiques PFC/HC est qu'un système monophasique homogène peut être obtenu en fonction des solvants utilisés lorsque la température augmente. Il est donc important pour ce type de chimie de connaître les températures à partir desquelles les différents solvants deviennent miscibles.

Dans ce paragraphe sera abordée la notion de solubilité relative, définie comme le coefficient de partition. Par exemple, la concentration à saturation de l'octane dans le perfluoroheptane est 11,2 mol% à 27,5°C, 31,8 mol% à 60°C et augmente jusqu'à 45,1 mol% à 65°C. Un hydrocarbure plus petit tel que l'heptane est deux fois plus soluble (21,4 mol% à

## Chapitre 1

### Rappels bibliographiques : La chimie fluoreuse

---

27,3°C) dans le perfluoroheptane et, pour le chloroforme (22,4 mol% à 24,6°C), une solubilité similaire est observée. Ces données montrent que la température influe fortement sur la solubilité des molécules fluoreuses. Le Tableau 3 résume quelques données issues de la littérature.<sup>5-7</sup>

**Tableau 3** : Miscibilité des solvants fluoreux.<sup>3</sup>

Système biphasique	Phase	Température °C
CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> F <sub>11</sub> /CHCl <sub>3</sub>	Biphasique	T. A
	Monophasique	>50.1
CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> F <sub>11</sub> /CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Biphasique	T. A
	Monophasique	>88.6
C <sub>10</sub> F <sub>18</sub> <sup>d</sup> /CH <sub>3</sub> C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	Biphasique	T. A
	Monophasique	64
CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> F <sub>11</sub> /hexane	Biphasique	0
	Monophasique	T. A
CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> F <sub>11</sub> /pentane	Biphasique	-16
	Monophasique	T. A
CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> F <sub>11</sub> /ether	Biphasique	0
	Monophasique	T. A

### I.3 - Solubilité des gaz dans les solvants fluoreux

La solubilité des gaz dans les PFCs est liée à deux paramètres : la polarité et la taille du soluté. A cause des faibles forces intermoléculaires mise en jeu dans ces solvants, les solvants fluoreux possèdent de grandes cavités (volume libre) qui peuvent emprisonner des petites molécules, les rendant bons piègeurs de gaz.

Il en résulte qu'à volume égal de solvant les gaz sont plus solubles dans les solvants fluoreux que dans les solvants organiques.<sup>8</sup> Ainsi la solubilité de O<sub>2</sub> comparée dans CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>F<sub>11</sub> et dans le THF diffère d'un rapport 5 lorsqu'elle est exprimée en fraction molaire (respectivement 0,00456 et 0,0008166). On présente dans le Tableau 4 quelques données.

## Chapitre 1

### *Rappels bibliographiques : La chimie fluoreuse*

---

**Tableau 4 :** Comparaisons des solubilités de O<sub>2</sub> et H<sub>2</sub> dans le perfluorométhylcyclohexane et le THF à 25°C, 1 atm.<sup>3</sup>

soluté	CF <sub>3</sub> C <sub>6</sub> F <sub>11</sub>	THF	Ratio
O <sub>2</sub> (fraction mol)	0.00456	0.000816	~ 5
O <sub>2</sub> (ratio mol)	0.00453	0.000815	~ 5
O <sub>2</sub> (g mol <sup>-1</sup> )	350.05	72.11	~ 5
O <sub>2</sub> (mol Kg <sup>-1</sup> )	0.0129	0.0112	1
O <sub>2</sub> (g ml <sup>-1</sup> )	1.787	0.889	~ 2
O <sub>2</sub> (mol l <sup>-1</sup> )	0.0232	0.0100	~ 2
H <sub>2</sub> (fraction mol)	0.0012	0.000274	~ 4.5
H <sub>2</sub> (ratio mol)	0.00119	0.000274	~ 4.5
H <sub>2</sub> (mol Kg <sup>-1</sup> )	0.0034	0.0038	1
H <sub>2</sub> (mol l <sup>-1</sup> )	0.0061	0.0034	~ 2

## II - La chimie fluoreuse

### II.1 - Généralités

En 1994, Horváth et Rábai ont publié le premier article illustrant le principe de la catalyse biphasique fluoreuse (FBC) pour le recyclage de catalyseurs.<sup>5a</sup> Néanmoins, cette approche avait été précédemment développée par Vogt qui a effectué une thèse (soutenue en 1991) sur l'immobilisation de catalyseurs au nickel dans des polyethers perfluorés.<sup>5c</sup> Une partie des résultats a été publiée en 1999.<sup>5d</sup>

Le principe de la chimie fluoreuse consiste à greffer d'une manière covalente des chaînes alkyles fluoreuses sur des catalyseurs, ligands, réactifs, ou substrats d'une manière à les rendre fluorophiles. Cette transformation structurale va permettre une séparation facile et rapide à la fin de la réaction par décantation, filtration ou élution sur silice fluoreuse.

Une molécule fluoreuse est constituée de deux domaines :

\* **Un domaine organique** qui lui confère sa réactivité.

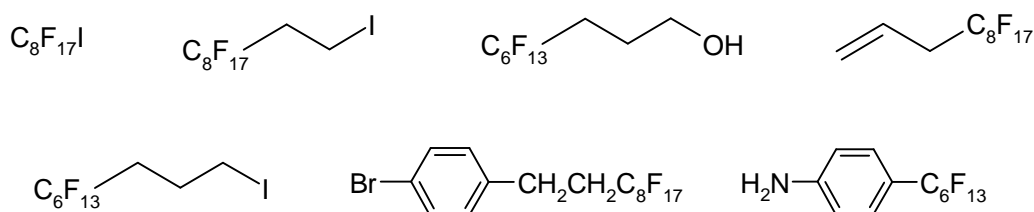
\* **Un domaine fluoreux** ou « Tag fluoreux » c'est-à-dire au moins une chaîne alkyle perfluorée lipophile ( $-C_nF_{n+1}$ ,  $n > 5$ ) que l'on symbolise par Rf qui contrôle la polarité et la solubilité de la molécule. En introduisant un nombre suffisant de tags fluoreux (en général  $>3$ ), on va pouvoir solubiliser des molécules organiques (ou inorganiques) dans les PFCs.

En fonction du nombre de tags, les molécules fluoreuses peuvent être classées en deux catégories :

- les molécules fluoreuses « lourdes » qui contiennent plus de 60% de fluor en masse, contiennent au moins trois tags Rf qui assurent un bon coefficient de partition en faveur de la phase fluoreuse.

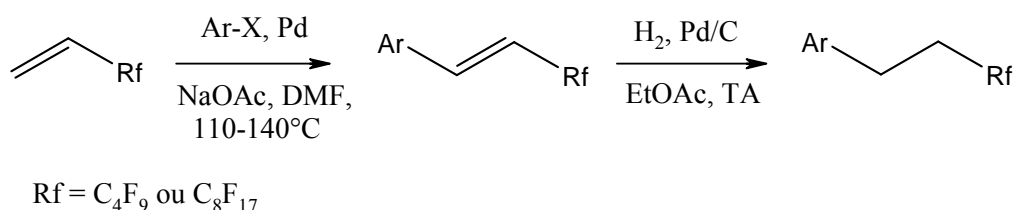
- les molécules fluoreuses « légères » qui contiennent en général un seul tag, peuvent être séparées sans utilisation de PFCs mais par élution sur silice fluoreuse.<sup>9</sup>

Il faut noter que les tags fluoreux sont préférentiellement attachés à la molécule par un groupe espaceur  $(CH_2)_n$  qui permet d'isoler le site réactif des forts effets électroniques inductifs attracteurs des fluors. De nombreux synthons fluoreux fonctionnalisés tels que ceux présentés ci-dessous, sont disponibles commercialement (Figure 1).



**Figure 1** : Exemples de Synthons fluoreux disponibles commercialement.

Les halogénures fluoreux tels que  $RfI$ ,  $Rf(CH_2)_2I$  ou  $Rf(CH_2)_3I$  sont les synthons les plus employés pour l'introduction de tags fluoreux, par simple alkylation de nucléophiles (alcools, amines, thiols...). Les méthodes de couplage carbone-carbone telles que la réaction de Heck sont également très utiles (Figure 2).<sup>10</sup>



**Figure 2** : Réaction de Heck catalysée au Palladium.<sup>10</sup>

## II.2 - La catalyse fluoreuse

### II.2.1 - Catalyse biphasique fluoreuse

Lors d'une réaction de catalyse homogène, la séparation et le recyclage du catalyseur sont des étapes très délicates, d'où l'intérêt de la catalyse biphasique fluoreuse.

Le principe utilisé pour immobiliser des catalyseurs dans la phase fluorée consiste à modifier les ligands en leur greffant des chaînes alkyles fluorées de manière covalente. A l'état initial, le système se présente sous forme biphasique, par chauffage le système peut devenir homogène et la réaction se réalise alors dans des conditions optimales. Ceci représente un avantage majeur par rapport à la catalyse hétérogène supportée ou la catalyse biphasique eau/HC. En abaissant la température le système retrouve son état initial biphasique, le catalyseur fluoreux est séparé du produit par décantation (Figure 3).



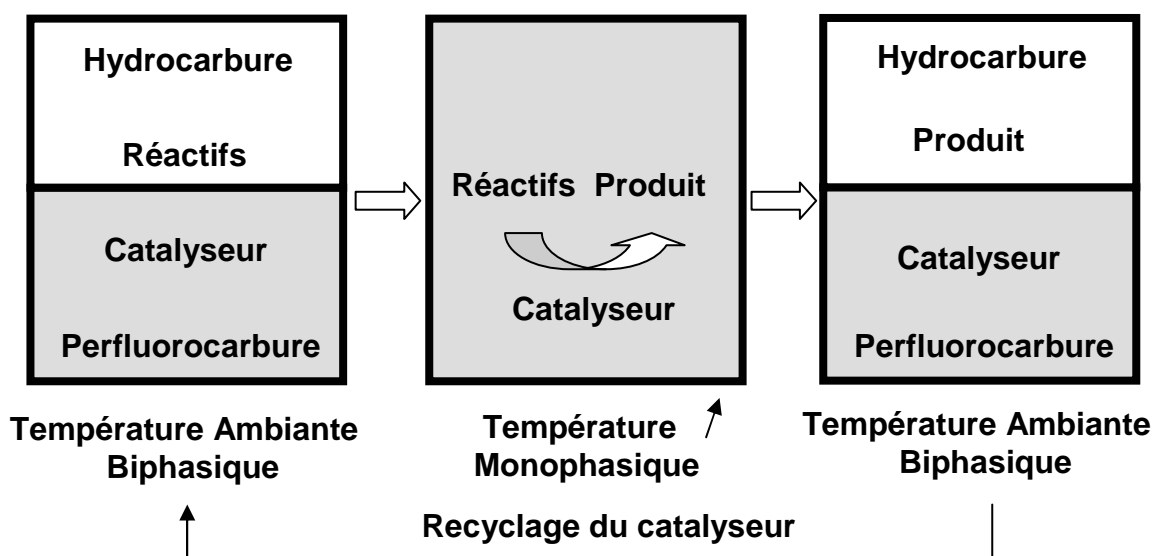


Figure 3 : Principe de la Catalyse Biphase Fluoreuse (FBC).

Je vais maintenant décrire quelques exemples représentatifs de systèmes catalytiques biphases fluoreux décrits dans la littérature.

### II.2.1.a - Hydroformylation

Horváth et Rábai ont,<sup>5a,5b</sup> les premiers, appliqué la catalyse biphase fluoreuse à l'hydroformylation du 1-décène, obtenu avec une conversion de 85% en présence du catalyseur  $[\text{Rh}/\text{P}(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}_6\text{F}_{13})_3]_3$  **1**, soluble dans les PFCs. La réaction est effectuée dans un mélange toluène/perfluorométhylcyclohexane (50/50) à 100°C sous pression de CO/H<sub>2</sub> (1:1 ; 1,1 MPa) (Figure 4). Le catalyseur est recyclé par décantation. Après neuf cycles consécutifs, le nombre total de cycles catalytiques est supérieur à 35000 et la perte de Rh est de 1,18 ppm/mole d'aldéhyde formé. Un test de stabilité, réalisé pour une hydroformylation continue d'éthylène à 110 °C, a montré que **1** reste stable pendant 60 jours, alors que le catalyseur usuel Rh/PPh<sub>3</sub> perd 0,2% d'activité par jour.

De plus, le système biphase fluoreux permet de convertir les oléfines de grande (>C<sub>8</sub>) et petite taille très efficacement et de recycler efficacement le catalyseur. Le catalyseur est aisément séparé des petits et des grands aldéhydes, alors que ceci est d'ordinaire difficile avec un catalyseur classique.

Suite à ces travaux précurseurs, plusieurs systèmes ont été développés.<sup>11</sup>

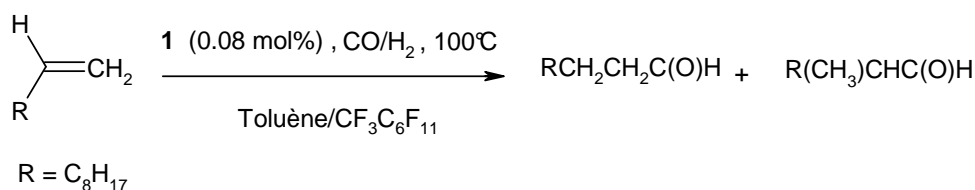


Figure 4 : Hydroformylation du 1-Décène.<sup>5b</sup>

### II.2.1.b - Hydrogénation/Hydroboration d'alcènes

Gladysz et coll.<sup>12</sup> ont pour leur part appliqué la catalyse biphasique fluoreuse à l'hydrogénation de composés organiques, en utilisant comme catalyseur ClRh[P(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>)<sub>3</sub>]<sub>3</sub>, un analogue fluoreux du catalyseur de Wilkinson (Figure 5). Le milieu réactionnel est un mélange toluène/CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>F<sub>11</sub> en présence de 1 mol% de catalyseur à 45°C sous 1 atmosphère de H<sub>2</sub>. Ces conditions permettent d'hydrogéner le cyclohex-2-ène avec un rendement de 98% en 8h. Trois recyclages ont été effectués sans avoir observé de chute significative du rendement (96%, 93%, 92%).

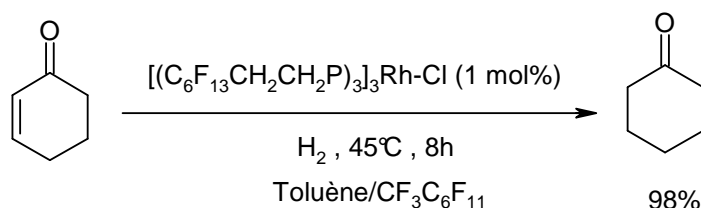


Figure 5 : Hydrogénation du cyclohex-2-ène.<sup>12</sup>

Le même catalyseur a également été utilisé pour la réaction d'hydroboration des alcènes. En utilisant un système THF/CF<sub>3</sub>C<sub>6</sub>F<sub>11</sub> (Figure 6).<sup>13</sup>

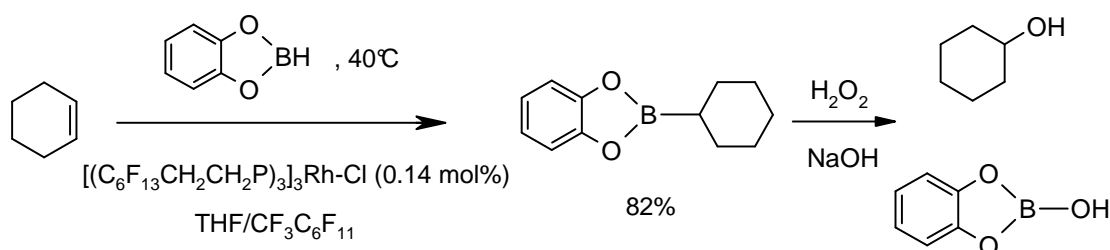


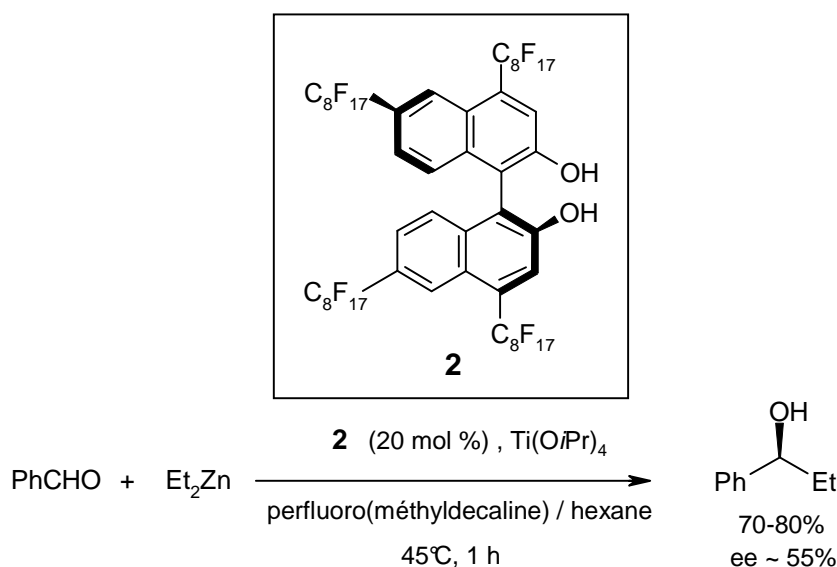
Figure 6 : Hydroboration du cyclohexène.<sup>13</sup>

## II.2.1.c - Catalyse asymétrique

Quelques exemples significatifs de ligands chiraux fluoreux utilisés en catalyse asymétrique sont présentés.

### ❖ Addition du diéthylzinc

Chan et *coll.* ont synthétisé le dérivé BINOL chiral **2**.<sup>14</sup> Ce ligand a permis de mettre en œuvre la réaction d'addition du diéthylzinc sur le benzaldéhyde en milieu biphasique HC/PFC avec un bon rendement et un excès énantiomérique moyen (55%) (Figure 7). Après neuf recyclages, aucune chute du rendement (70-80%) et de l'excès énantiomérique (~55-60%) n'a été observée.



**Figure 7** : Addition du diéthylzinc sur le benzaldéhyde.<sup>14</sup>

### ❖ Réduction asymétrique

Les sels fluoreux ont été introduits pour la première fois par Pozzi et *coll.*<sup>15</sup> Sinou et *coll.*<sup>16</sup> ont, eux, utilisé des analogues tels que **3** en présence d'Iridium afin de réduire asymétriquement des cétones, avec un système biphasique isopropanol/perfluorooctane (Figure 8).

## Chapitre 1

### Rappels bibliographiques : La chimie fluoreuse

Ils ont obtenu d'excellents rendements ( $>90\%$ ) et des excès énantiomériques moyens d'environ 70%. Après trois recyclages, une chute d'activité et de l'excès énantiomérique ( $\sim 55\%$ ) a été observée.

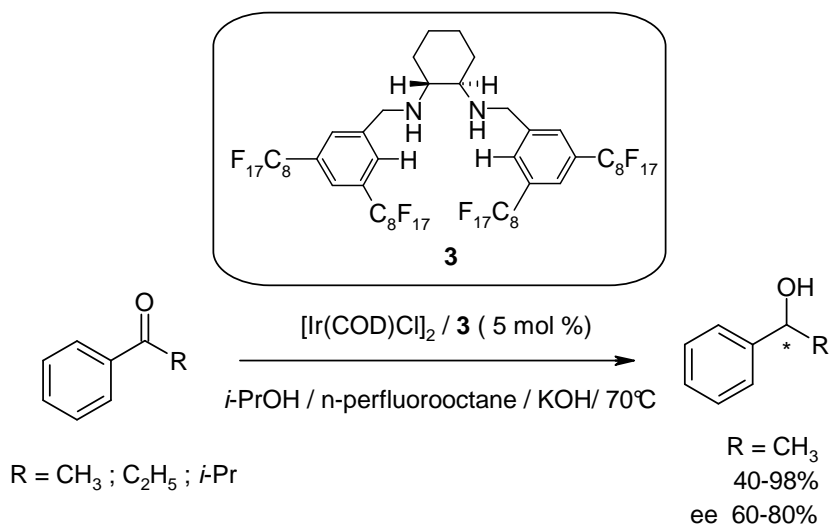


Figure 8 : Réduction asymétrique des cétones.<sup>16</sup>

#### II.2.1.d - Oxydation Alcènes/Alcools

Parmi les réactions les plus étudiées en milieu biphasique HC/PFC on trouve les oxydations d'alcools et les époxydations. Knochel et *coll.*<sup>17</sup> ont développé un système biphasique chlorobenzène/perfluorooctane pour l'oxydation d'alcools en aldéhydes ou en cétones en utilisant un catalyseur préparé in-situ en présence de  $\text{CuBr}/\text{Me}_2\text{S}$  (2 mol %), d'une 2,2'-bipyridine fluoreuse **4** (2 mol%) et de TEMPO (3,5 mol%) (Figure 9).

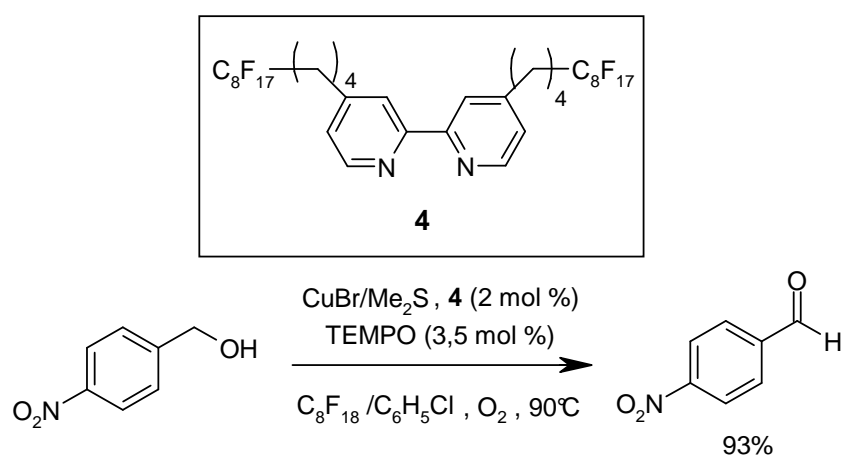


Figure 9 : Oxydation de l'alcool 4-nitrobenzylique.<sup>17</sup>

## Chapitre 1

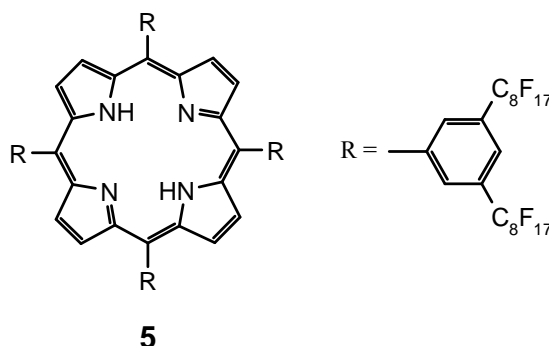
### Rappels bibliographiques : La chimie fluoreuse

---

Dans ces conditions, la conversion des alcools est complète après 4h, et les produits d'oxydation sont isolés avec d'excellents rendements (~90%). Le catalyseur recyclé par décantation a été réutilisé huit fois sans perte d'activité.

#### II.2.1.e - Epoxydation d'alcènes

Pozzi et *coll.*<sup>18</sup> ont synthétisé la porphyrine fluoreuse **5** portant huit chaînes alkyles perfluorées -C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>. Cependant pour préparer **5**, sept étapes sont nécessaires et le rendement global est inférieur à 3%.



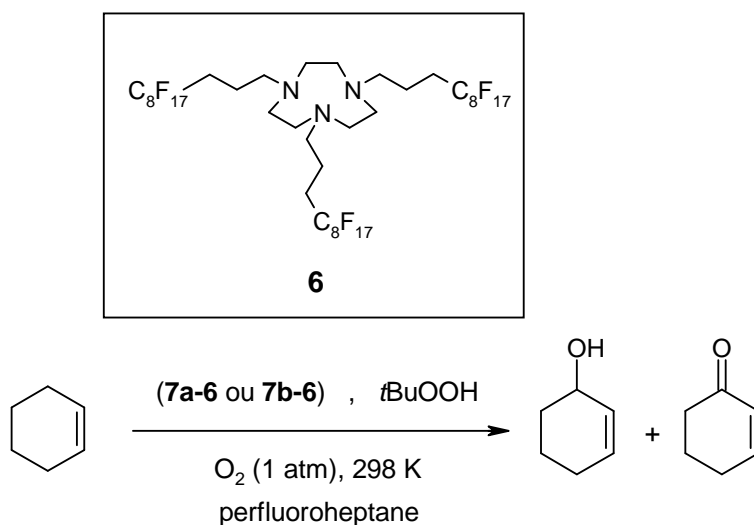
D'excellents rendements (~90%) et de hautes sélectivités (~90%) ont été obtenus en époxydation d'alcènes linéaires et cycliques en utilisant le système catalytique Co(II)/**5** (0.1 mol%)/O<sub>2</sub>(1atm)/2-méthyl-propanal (ratio aldéhyde/alcène= 2). Le catalyseur a pu être recyclé deux fois sans chute de rendement ni de la sélectivité.

#### II.2.1.f - Hydroxylation allylique

Fish et *coll.*<sup>19</sup> ont utilisé les complexes générés in-situ en présence du ligand macrocyclique R<sub>f</sub>TACN **6** (R<sub>f</sub> = C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>) et des métaux-carboxylates [(CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO)<sub>2</sub>Mn] **7a** ou [(CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COO)<sub>2</sub>Co] **7b**. Ce système catalytique a permis d'oxyder le cyclohexène en cyclohexénol et cyclohexénone en utilisant tBuOOH comme initiateur de réaction radicalaire d'autooxydation sous atmosphère d'oxygène (1atm) (Figure 10).

## Chapitre 1

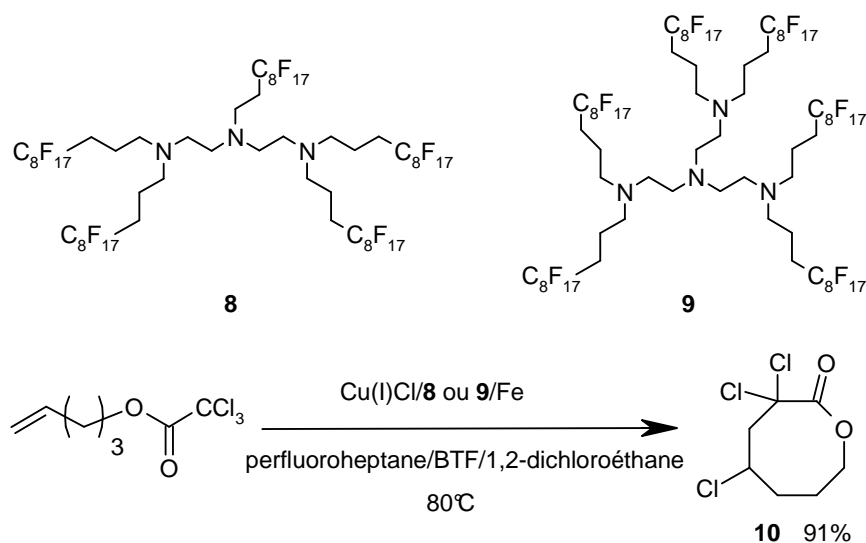
### Rappels bibliographiques : La chimie fluoreuse



**Figure 10** : Catalyse biphasique fluoreuse d'oxydation du cyclohexène.<sup>19</sup>

#### II.2.1.g - Addition et Polymérisation par transfert radicalaire d'atomes

La catalyse biphasique fluoreuse a été utilisée par Verlhac et *coll.*<sup>20</sup> pour réaliser la réaction de cyclisation du trichloroester **10** par transfert radicalaire d'atome (Figure 11). La réaction est catalysée par les complexes Cu(I)Cl/**8** ou Cu(I)Cl/**9** dans un mélange perfluoroheptane/BTF/1,2-dichloroéthane (ratio 1/2/1) à 80°C. Le retour à température ambiante permet d'obtenir un système biphasique ce qui a permis quatre recyclages de catalyseur sans perte d'activité.



**Figure 11** : Cyclisation du trichloroester.<sup>20</sup>

Ce système catalytique a par la suite été utilisé par Haddelton et *coll.* pour le recyclage du catalyseur dans la réaction de polymérisation du méthyl métacrylate.<sup>21</sup>

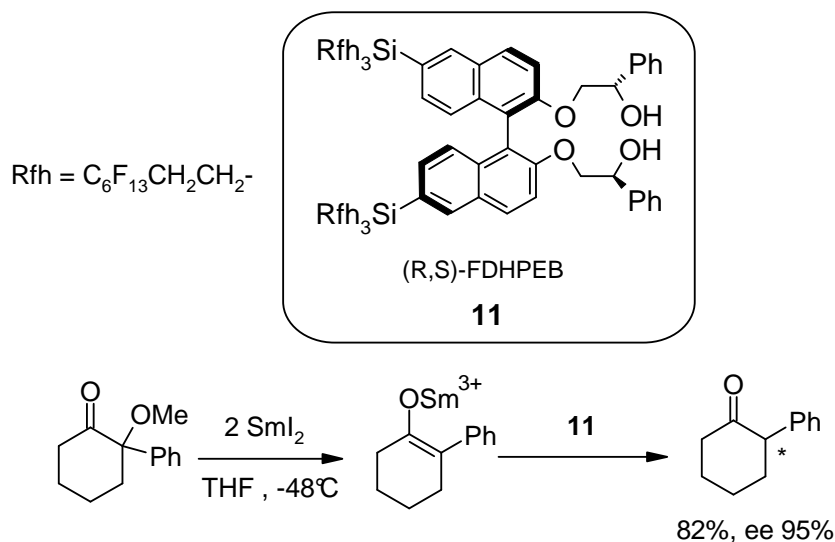
### II.2.2 - Autres types de catalyse fluoreuse

#### II.2.2.a - Purification sur silice fluoreuse

Une alternative à la séparation liquide/liquide consiste par exemple à utiliser de la silice fluoreuse pour la phase de séparation.<sup>22</sup>

Le premier exemple de gel de silice fluoreux a été publié en 1978 par Berendseen et Galan qui ont greffé sur la silice un domaine fluoré, en utilisant le chlorure d'heptadécafluorodécyl-diméthylsilyle (ClSi(Me)<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>).<sup>23</sup> Sur ce type de silice, les molécules fluoreuses sont très fortement retenues mais sont aussi facilement éluées en utilisant typiquement un mélange MeOH/H<sub>2</sub>O.

Curran et *coll.* ont rapporté la préparation du ligand fluoreux chiral **11**, dérivé du BINOL, qui a été utilisé dans la réaction de protonation énantiosélective de l'énolate de samarium (Figure 12).<sup>24</sup>



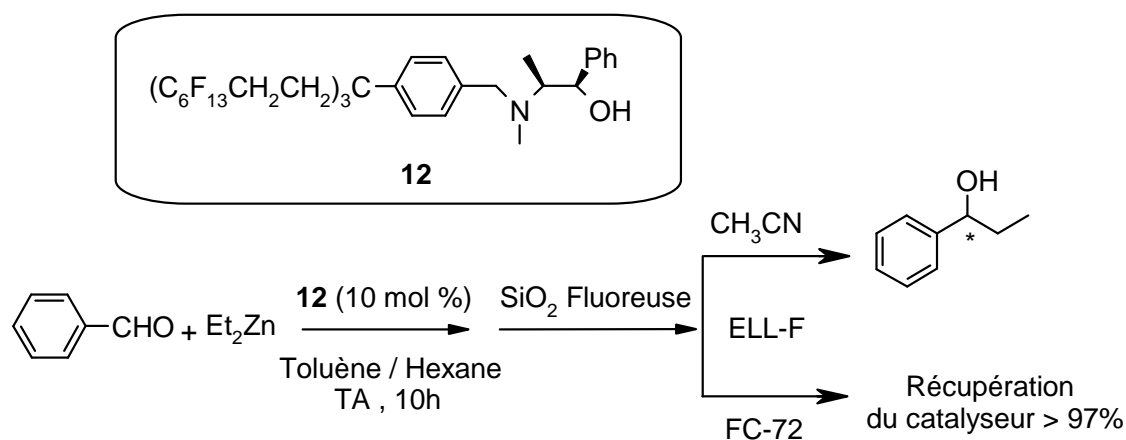
**Figure 12** : Réaction de protonation énantiosélective de l'énolate de samarium.<sup>24</sup>

## Chapitre 1

### Rappels bibliographiques : La chimie fluoreuse

La séparation des produits du (R,S)-FDHPEB a été réalisée efficacement par simple élution sur la silice fluoreuse (CH<sub>3</sub>CN puis FC-72). Le produit brut obtenu dans la phase acétonitrile, est purifié sur TLC préparative, alors que (R,S)-FDHPEB est lui récupéré dans la phase FC-72. Le catalyseur a été recyclé cinq fois sans perte d'activité (rendement 73-82%, ee 81-89%) avec un taux de récupération du catalyseur supérieur à 97% pour chaque recyclage.

Takeuchi et *coll.* ont développé le ligand chiral  $\beta$ -aminoalcool fluoreux **12** pour l'addition du diéthylzinc sur le benzaldéhyde (Figure 13).<sup>25</sup>



**Figure 13** : Addition du diéthylzinc sur le benzaldéhyde.<sup>25</sup>

La mise en œuvre du procédé conduit à l'alcool avec un rendement supérieur à 85% et un excès énantiomérique de 83%. Le milieu réactionnel brut est purifié par chromatographie sur gel de silice fluorée, le produit désiré est récupéré après élution à l'acétonitrile.

De plus, le catalyseur est élué par le FC-72 et recyclé sans chute du rendement et de l'excès énantiomérique. Dix recyclages ont été réalisés sans perte d'activité.

#### II.2.2.b - Fixation non-covalente sur silice fluoreuse

La silice fluoreuse peut également servir de support hétérogène pour les catalyseurs fluoreux comme l'ont montré Bannwarth et *coll.*<sup>26</sup> Des complexes de palladium/*bis*-triphénylphosphine fluoreux **13a**, **13b** et **13c** ont été immobilisés de manière non-covalente par simple adsorption du catalyseur sur les silices fluoreuses **14** ou **15**. Le catalyseur supporté



## Chapitre 1

### Rappels bibliographiques : La chimie fluoreuse

obtenu est très efficace pour les couplages de type Suzuki ou Sonogashira (Figure 14). Le recyclage des catalyseurs **13a**, **13b** et **13c** est effectué par filtration et aucune perte d'activité n'a été observée après quatre cycles.

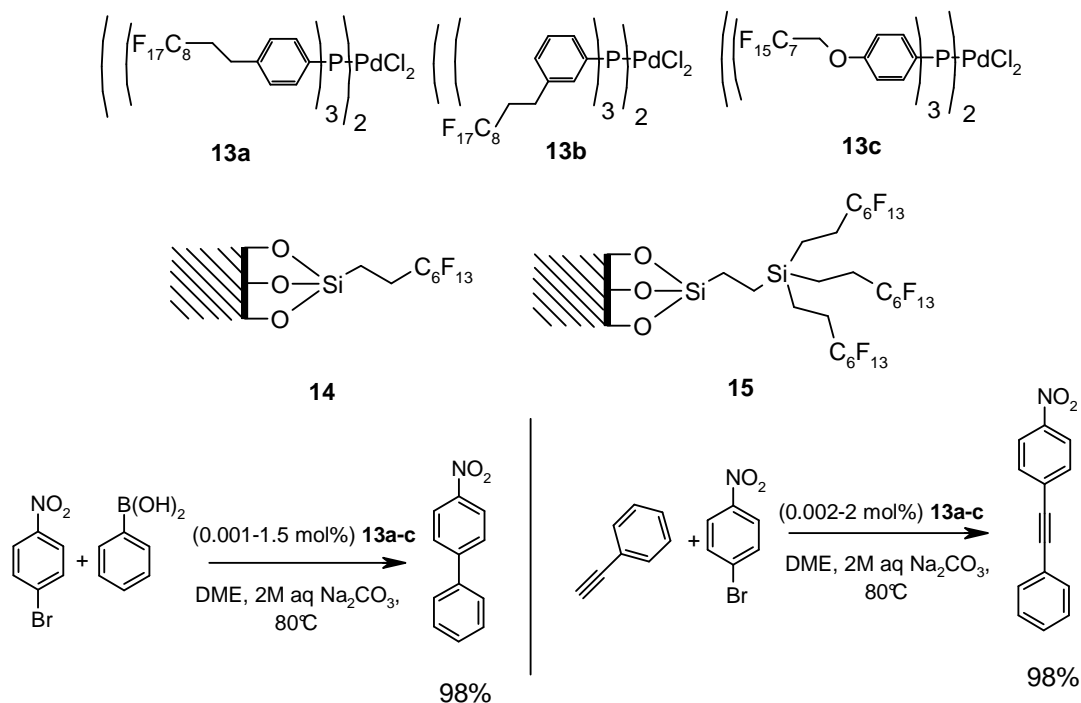


Figure 14 : Réactions de Suzuki, et Sonogashira.<sup>26</sup>

#### II.2.2.c - Catalyseur fluoreux thermomorphique

Gladysz et coll.<sup>27</sup> ont recyclé un catalyseur par filtration en utilisant les propriétés thermomorphiques des molécules fluoreuses. L'avantage de cette méthode est d'éviter à la fois l'usage de PFC ou de silice fluoreuse.

Ils ont utilisé la phosphine **16** comme catalyseur pour la réaction d'addition d'alcools sur un ester acétylénique. Ils ont montré que pour ces phosphines fluoreuses un saut de solubilité remarquable ( $\sim \times 1500$ ) était observé entre  $-20^\circ\text{C}$  ( $[\mathbf{16}]_{\text{max}} = 0,104 \text{ mM}$ ) et  $100^\circ\text{C}$  ( $[\mathbf{16}]_{\text{max}} = 151 \text{ mM}$ ) dans l'octane, le point crucial étant que la solubilité à température ambiante ou en dessous est très faible ( $[\mathbf{16}]_{\text{max}} = 1,13 \text{ mM}$  à  $20^\circ\text{C}$ ). A la fin de la réaction le milieu réactionnel est placé à  $-30^\circ\text{C}$  ce qui permet de récupérer la phosphine par filtration avec un rendement proche de 90% (Figure 16).

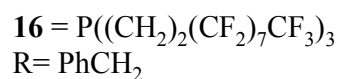
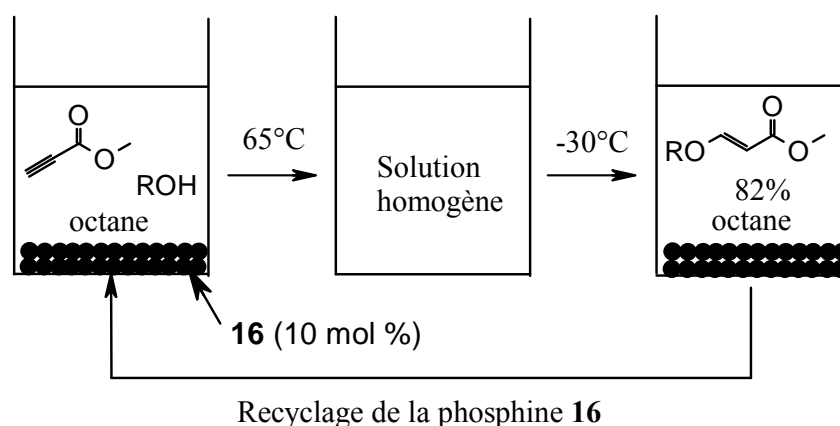


Figure 16 : Réaction d'addition catalysée par la phosphine fluoreuse **16**.<sup>27</sup>

### III - Système triphasique

Curran et *coll.* ont utilisé des systèmes triphasiques dans des réactions avec disparition de phase (phase-vanishing-reaction).<sup>28-30</sup>

Le solvant fluoreux est utilisé comme une barrière liquide contrôlant le mélange des réactifs entre deux autres phases. Ce concept est basé sur la différence de densité et de miscibilité entre trois phases : une phase organique contenant le substrat, une phase composée du réactif et une phase fluoreuse.

#### III.1 - Utilisation de réactifs très denses ( $d > 1.67$ )

Lorsque les réactifs sont plus denses que le solvant fluoreux, la réaction peut se dérouler dans un tube à essai, où les phases sont réparties comme présenté sur la figure 17. Le transport des réactifs lourds ( $d > 1.67$ ) a lieu de la phase inférieure ( $d > 1.67$ ) vers la phase supérieure ( $d < 1.67$ ) à travers la phase fluoreuse intermédiaire ( $\text{C}_6\text{F}_{14}$ ,  $d = 1.67$ ).<sup>31</sup>

## Chapitre 1

### Rappels bibliographiques : La chimie fluoreuse

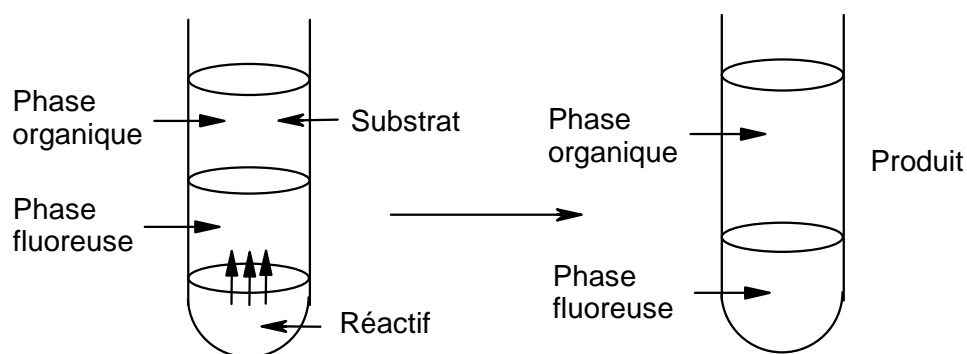


Figure 17 : Réaction par disparition de phase.<sup>31</sup>

Plusieurs applications ont récemment été développées par Ryu et *coll.*, comme par exemple la bromation d'alcènes par  $\text{PBr}_3$ , la déalkylation des éthers aromatiques par  $\text{BBr}_3$ ,<sup>32a</sup> ou l'acétylation de composés aromatiques en présence de  $\text{SnCl}_4$ .<sup>32b</sup>

Récemment, Nakamura et *coll.*<sup>33</sup> ont appliqué ce concept à la bromation d'alcools par le bromure de thionyle ( $d = 2.68$ ) ou par le tribromure de phosphore ( $d = 2.85$ ) (Figure 18).

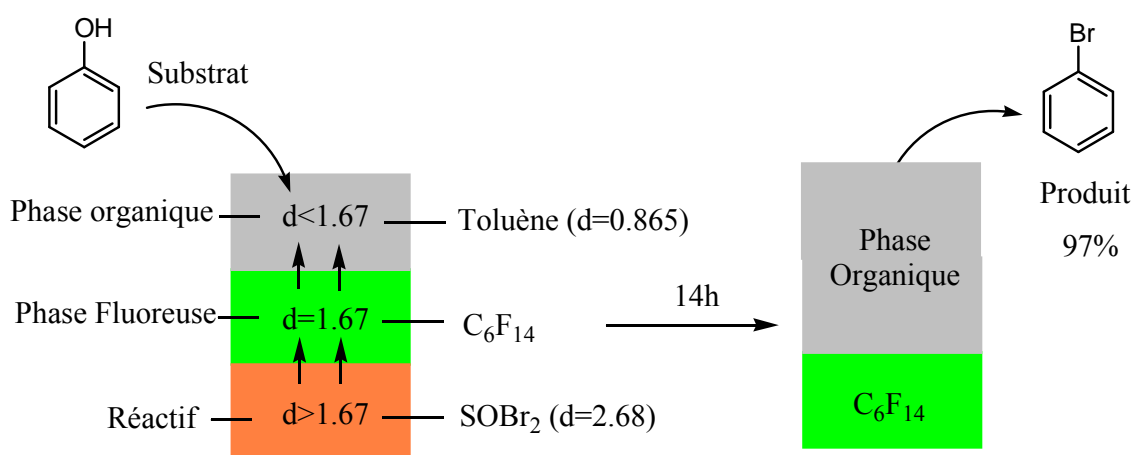


Figure 18 : Bromation d'alcools par  $\text{SOBr}_2$ .<sup>33</sup>

Cette technique par diffusion lente et contrôlée permet de réaliser à température ambiante des réactions qui ordinairement s'effectuent entre  $-78^\circ\text{C}$  et  $0^\circ\text{C}$ . Ceci est un avantage certain en matière d'économie d'énergie et en faisabilité en vue d'applications industrielles.

### III.2 - Utilisation de réactifs peu denses ( $d < 1.67$ )

Lorsque les réactifs utilisés sont moins denses que le perfluorohexane, un système triphasique en U peut être employé, la phase fluoreuse servant de barrière liquide entre les réactifs des deux phases organiques. Un exemple d'application a été décrit récemment par Nakamura et *coll.* pour la chloration d'alcools par le chlorure de thionyle ( $d = 1.63$ ) ou le trichlorure de phosphore ( $d = 1.57$ ) (Figure 19).<sup>33</sup>

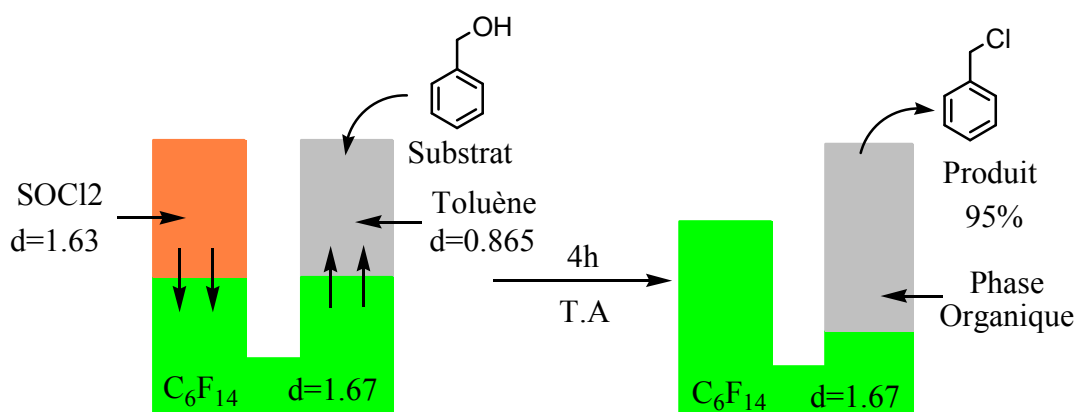


Figure 19 : Chloration des alcools par  $\text{SOCl}_2$ .<sup>33</sup>

## IV - La Synthèse Fluoreuse

Lorsqu'une synthèse est envisagée, l'étape de purification est souvent considérée comme « secondaire » et comme ayant peu d'influence sur le rendement de la réaction.<sup>34</sup>

La synthèse traditionnelle en solution favorise la réactivité mais le rendement peut être limité par le temps nécessaire à l'étape de purification et son efficacité. Au contraire, la synthèse sur support solide facilite et accélère la purification mais elle limite la réactivité puisqu'elle s'effectue avec un système hétérogène. La synthèse fluoreuse permet d'allier à la fois les avantages de la chimie en solution pour la réactivité, et de la chimie supportée pour la purification. La chimie fluoreuse appliquée à la synthèse a été développée dès 1995 par Curran et *coll.*<sup>35</sup> Cette méthodologie est particulièrement adaptée pour les synthèses à petites échelles (automatisées ou non) pour la découverte de molécules bioactives.

Les avantages de la synthèse fluoreuse sont les suivants :

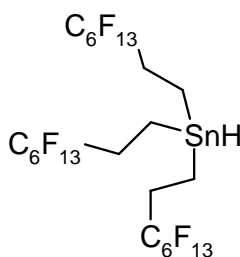
- 1) cinétiques favorables.
- 2) le tag fluoreux est chimiquement stable et a un effet minimal sur la réactivité de la molécule à laquelle il est attaché.
- 3) les produits intermédiaires ou finaux peuvent être purifiés par séparation fluoreuse liquide /liquide ou par chromatographie sur silice fluoreuse.
- 4) les réactions peuvent être suivies par les méthodes analytiques usuelles comme la RMN, IR, HPLC, ou la chromatographie sur couche mince.
- 5) les conditions réactionnelles de la littérature peuvent être appliquées sans modification.
- 6) l'utilisation d'un large excès de réactif fluoreux n'est pas nécessaire.
- 7) la solubilité des molécules fluoreuses dans les solvants organiques peut être ajustée en fonction du taux de fluor et en fonction de la température.

### IV.1 - Réactifs fluoreux pour la synthèse

#### IV.1.1 - Réactifs fluoreux lourds

##### IV.1.1.a - Réactifs stanniques

Le premier exemple a été décrit par Curran et *coll.*<sup>36</sup> qui ont utilisé l'hydruire d'étain **17** dans des conditions stoechiométriques ou catalytiques pour des réductions de bromures d'alcanes.

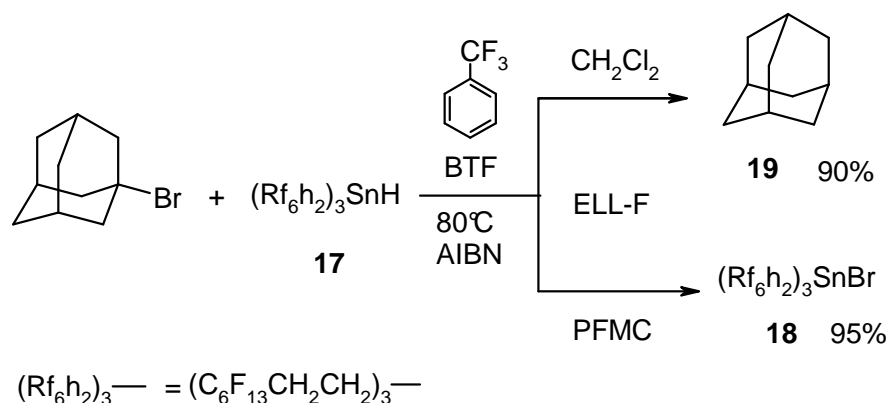


En conditions stoechiométriques, la réduction du bromure d'adamantyle en adamantane a été réalisée avec 1,2 équivalents de **17** au reflux du BTF ( $\alpha,\alpha,\alpha$ -trifluorométhyle benzène).<sup>37</sup> À la fin de la réaction, après évaporation du BTF, le produit désiré est isolé par extraction liquide/liquide  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ /perfluorométhylcyclohexane. L'adamantane **19** est isolé

## Chapitre 1

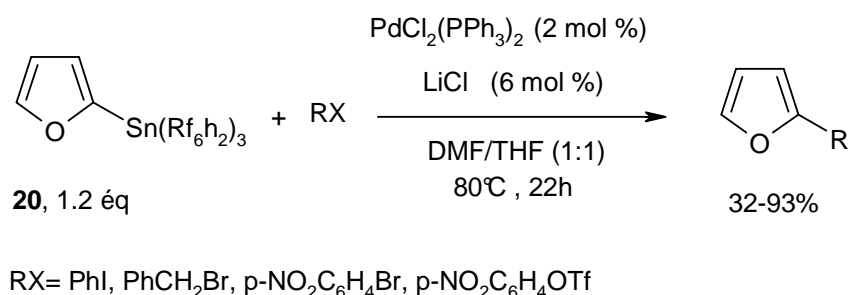
### Rappels bibliographiques : La chimie fluoreuse

dans la phase organique avec un rendement de 90%, alors que le bromure d'étain fluoreux **18** est récupéré dans la phase fluoreuse avec un rendement de 95% (Figure 20).



**Figure 20** : Réduction du bromure d'adamantyle en adamantane.<sup>37</sup>

Parmi les autres réactifs développés par Curran et *coll.*<sup>38,39</sup>, on citera les hétérocycles aromatiques stanniques fluoreux tels que **20** utilisés dans des réactions de couplage de type Stille avec divers halogénures et triflates en présence de  $PdCl_2(PPh_3)_2$  (2 mol %) (Figure 21). A la fin de la réaction le brut réactionnel est extrait par un système triphasique  $H_2O/CH_2Cl_2/FC-72$ , le produit désiré est isolé dans la phase organique (rendement 32-93%), alors que le chlorure de trialkyle étain fluoreux est récupéré dans le PFC avec un rendement de 80-90%, puis recyclé pour une nouvelle réaction.

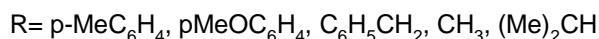
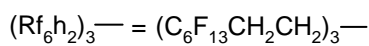
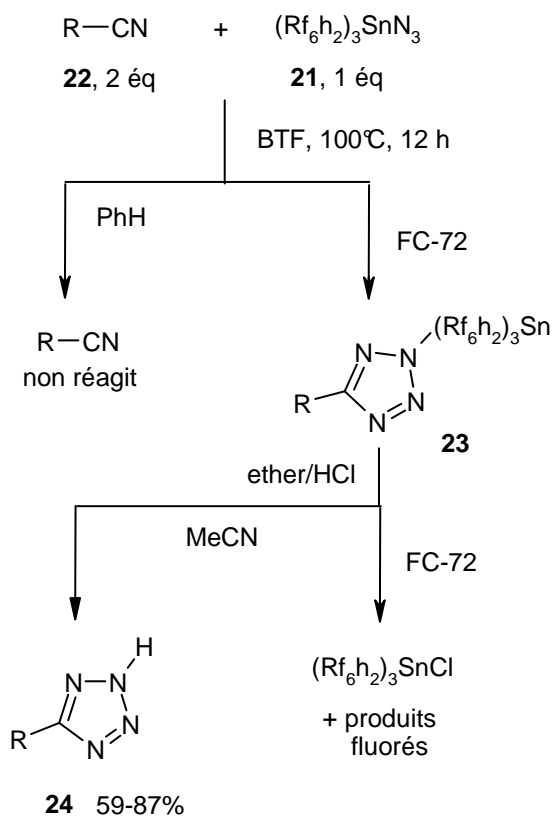


**Figure 21** : Couplage de Stille.<sup>31</sup>

Une méthode très efficace de synthèse des tétrazoles **24** à partir des nitriles **22** et des azidures d'étains fluoreux **21** est présentée sur la figure 22.<sup>40</sup>

## Chapitre 1

### Rappels bibliographiques : La chimie fluoreuse



**Figure 22** : Synthèse de tétrazoles à partir d'un azidure d'étain fluoreux et de nitriles.<sup>31</sup>

La réaction s'effectue en deux étapes, la première consiste à isoler l'intermédiaire **23** par extraction liquide /liquide (benzène/FC-72) qui permet en outre, d'éliminer l'excès de nitrile qui n'a pas réagi. La deuxième étape consiste à traiter le composé **23** par HCl suivi d'une deuxième extraction liquide /liquide (MeCN/FC-72) qui permet de récupérer le produit désiré dans la phase organique avec une grande pureté et de bons rendements (59-87%).

#### IV.1.1.b - Réactifs sélénés

Crich et *coll.*<sup>41</sup> ont utilisé l'aryle de sélénium fluoreux **25** pour la conversion de composés carbonylés en dérivés  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturés (Figure 23). Le traitement du milieu brut réactionnel par le bisulfite de sodium réduit les sous-produits sélénés en diaryles de disélénures, qui sont récupérés dans la phase fluoreuse (FC-72) avec un rendement de 95%

## Chapitre 1

### Rappels bibliographiques : La chimie fluoreuse

après une extraction liquide/liquide (FC-72/ CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), le produit désiré présent dans la phase organique (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) est obtenu avec un rendement de 86%.

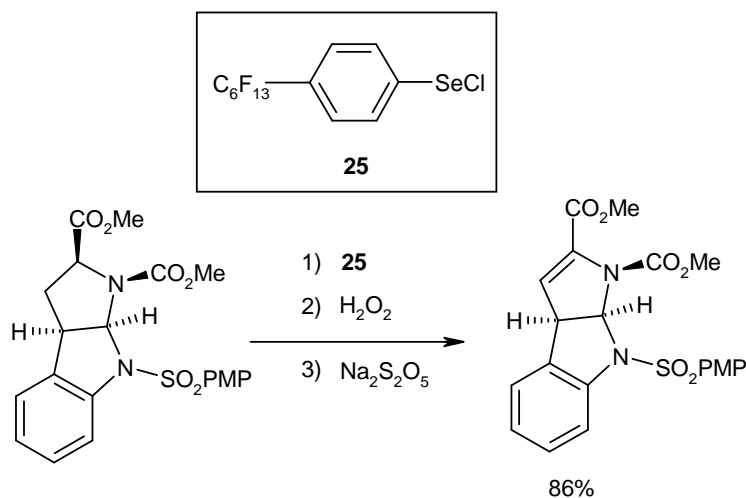


Figure 23 : Synthèse de composés carbonylés  $\alpha$ ,  $\beta$  insaturés.<sup>31</sup>

### IV.1.2 - Réactifs fluoreux « légers »

#### IV.1.2.a - Triphénylphosphines

La triphénylphosphine fluoreuse **26** est un exemple de réactif « léger ». Lindsey et coll.<sup>42</sup> l'ont employée dans la réaction de Staudinger qui est la conversion d'azotures aromatiques en amines. En utilisant le réactif **26**, l'amine **28** est isolée après extraction sur silice fluoreuse avec un rendement de 93% et une pureté supérieure à 98% après 4h de réaction. Par comparaison, la triphénylphosphine supportée sur résine **27** donne une conversion moyenne (20-60%) avec une pureté supérieure à 86% en 72 heures (Figure 24).

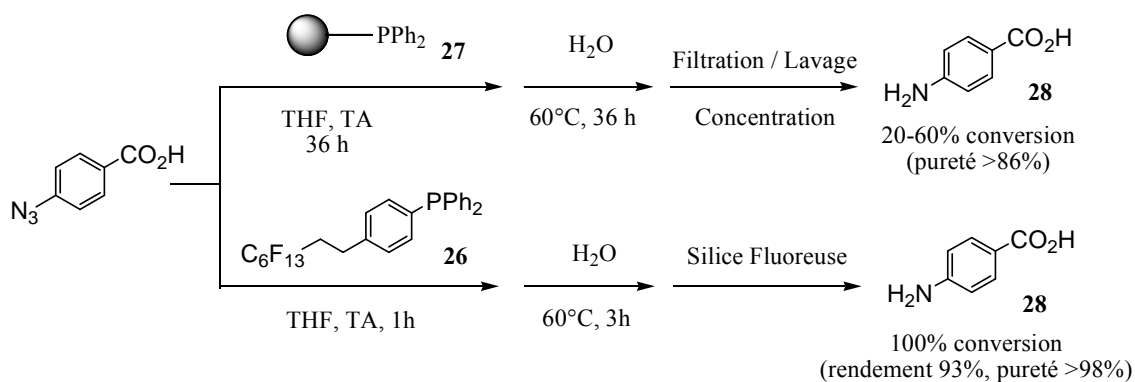


Figure 24 : Comparaison de réactivité entre une phosphine supportée et une phosphine fluoreuse pour la réaction du Staudinger.<sup>42</sup>



IV.1.2.b - Azidocarboxylate de diéthyle (F-DEAD)

Le F-DEAD **29** développé par les groupes de Curran,<sup>43</sup> et Dobbs,<sup>44</sup> est utilisé dans la réaction de Mitsunobu suivant deux stratégies : Curran et *coll.* utilisent des triphénylphosphines fluoreuses tandis que Dobbs et *coll.* utilisent des triphénylphosphines non fluoreuses. Ce dernier a utilisé le F-DEAD pour des esterifications ou pour le couplage de phtalimide (Figure 25).

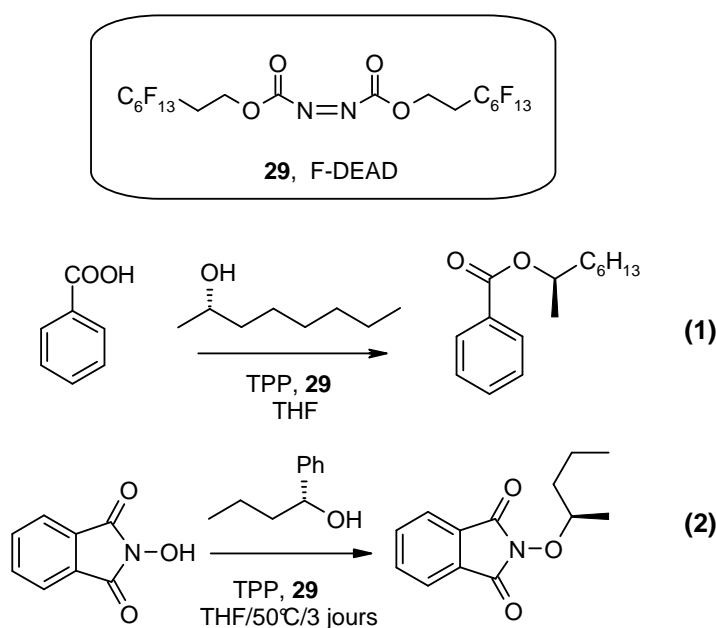
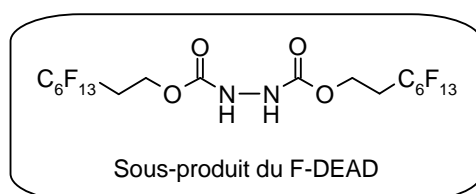


Figure 25 : Exemples de réactions de Mitsunobu.<sup>44</sup>

Le protocole suivi à la fin de la réaction est une extraction solide-liquide sur silice fluoreuse afin d'éliminer l'excès de F-DEAD **29**, son sous-produit et l'oxyde de phosphine formés au cours de la réaction.



IV.1.2.c - Carbobenzyloxysuccinimide

Les réactifs **30a** et **30b** développés par Curran et coll.<sup>45</sup> ont été utilisés pour la synthèse de dérivés d'acides aminés naturels, d'après le schéma réactionnel présenté sur la figure 26.

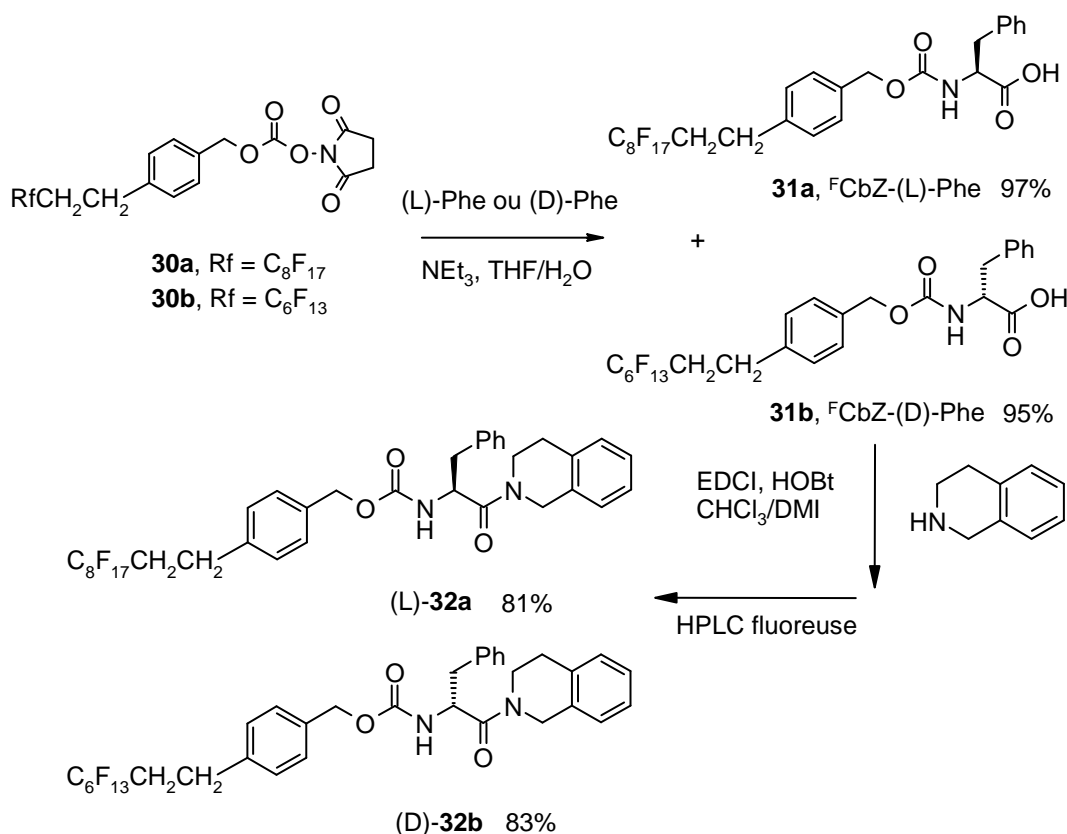


Figure 26 : Synthèse en mélange de dérivés d'acides aminés.<sup>45</sup>

En employant des groupements Fcbz **31a** et **31b** modifiés par des tags fluoreux de longueurs variables ils ont pu réaliser des synthèses en mélange, les produits (L)-**32a** et (D)-**32b** étant ensuite facilement séparés par HPLC fluoreuse.

## IV.2 - Piégeurs fluoreux

Une des techniques utilisées pour améliorer le rendement et faciliter la séparation du mélange réactionnel à la fin d'une réaction consiste à utiliser des piégeurs conçus pour éliminer sélectivement une espèce non désirée (Figure 27). Plusieurs piégeurs supportés sur

polymère sont disponibles, mais pour une efficacité optimale il faut les utiliser en large excès, et choisir scrupuleusement le solvant de réaction.

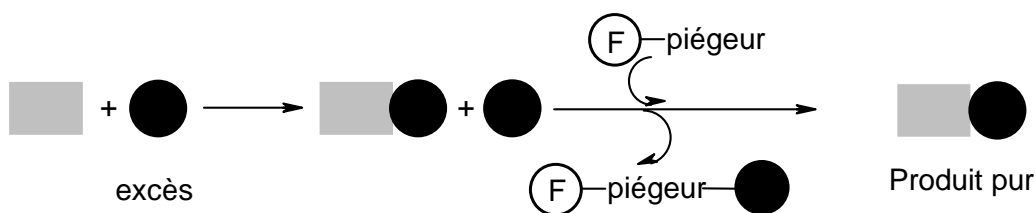


Figure 27 : Principe de fonctionnement du piègeur.<sup>9</sup>

#### IV.2.1 - Piégeurs fluoreux lourds / Extraction liquide-liquide

Plusieurs groupes ont travaillé sur le concept de piègeurs fluorés.<sup>37,46,47</sup> Ils ont par exemple démontré que l'hydruure d'étain fluoré  $(C_6F_{13}CH_2CH_2)_3SnH$  **17** permet d'éliminer l'excès d'alcynes dans les réactions de Diels-Alder (éq 3), ou d'alcènes dans les réactions de cycloaddition d'oxyde de nitrile (éq 4) (Figure 28).<sup>37</sup> Les réactions sont réalisées à température ambiante dans le BTF, la séparation de l'ensemble piègeurs-alcyne/alcène étant effectuée par extraction fluoreuse liquide/liquide.

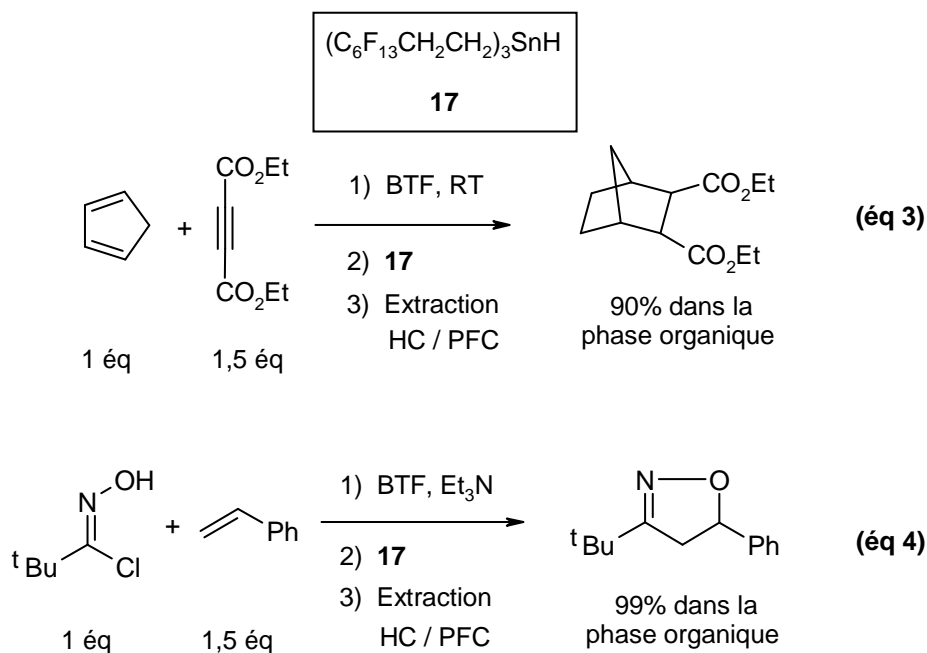
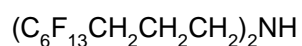
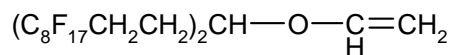


Figure 28 : Elimination des alcynes et alcènes dans les réactions de Diels Alder et de cycloaddition d'oxyde de nitrile.<sup>37</sup>

Il existe d'autres piègeurs tels que l'amine **33**,<sup>48</sup> et l'éther vinylique **34**,<sup>47</sup> utilisés pour éliminer respectivement les isocyanates et les alcools.



**33**



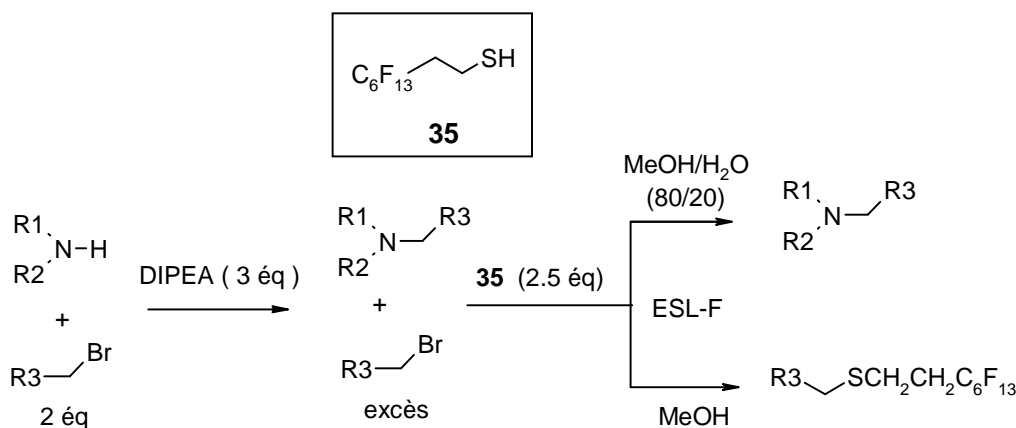
**34**

## IV.2.2 - Piégeurs fluoreux légers / Extraction solide-liquide

Lindsay et Zhang ont développé plusieurs piègeurs fluoreux légers.<sup>49-52</sup>

### IV.2.2.a - Thiol

Le thiol fluoreux **35** a été utilisé dans des synthèses parallèles d'amines tertiaires pour éliminer l'excès de bromure d'alkyle (Figure 29).<sup>49</sup>

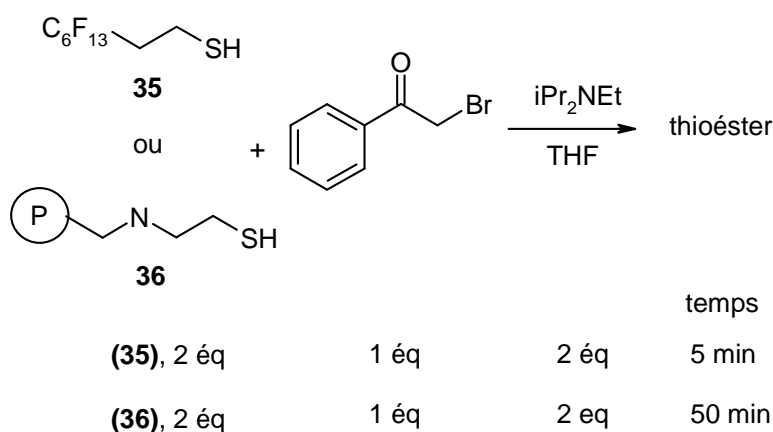


**Figure 29** : Elimination des halogénures d'alkyles par le thiol fluoreux **35**.<sup>49</sup>

Ils ont appliqué cette stratégie à de nombreux substrats bromés et à des amines secondaires. Le sous-produit fluoreux formé à la fin de la réaction est séparé du milieu réactionnel par extraction sur silice fluoreuse, le produit désiré est obtenu par élution MeOH/H<sub>2</sub>O (80/20) avec de bons rendements (75-95%) et une pureté satisfaisante (80-95%). L'expérience a montré que le piégeage par le thiol fluoreux **35** est dix fois plus rapide que son analogue greffé sur support solide **36**.

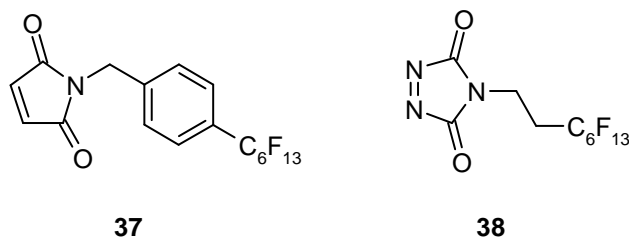
## Chapitre 1

### Rappels bibliographiques : La chimie fluoreuse

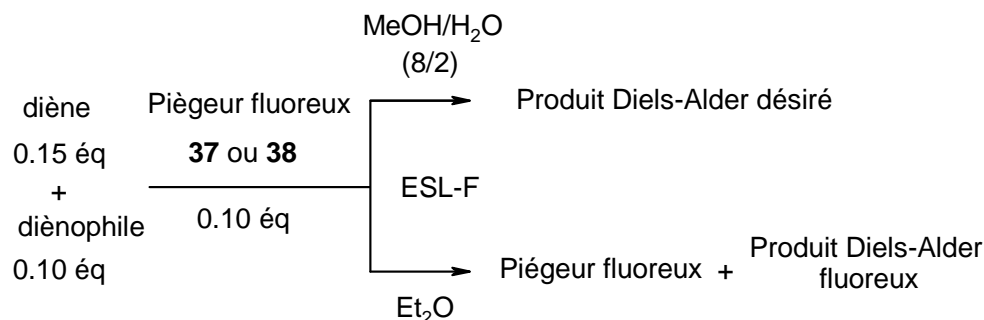


#### IV.2.2.b - Diène

Récemment, Curran et *coll.*<sup>53</sup> ont décrit la synthèse de diénophiles fluoreux et leur application dans les réactions de Diels-Alder comme piègeurs de diènes tels que l' $\alpha$ -terpinène, l'antracène, le 1,4-diphényl-1,3-butadiène ou le 1,2,3,4,5-penta-méthylcyclo-pentadiène. Le benzylmaleimide **37** et le [1,2,4]-triazoline-3-5-dione **38** ont été préparés et étudiés.



En utilisant une séparation sur silice fluoreuse (élution : MeOH/H<sub>2</sub>O : 80/20) le produit de Diels-Alder attendu est isolé avec de bons rendements (77-99%) et des puretés (84-97%) voire très bonnes (Figure 30).



**Figure 30** : Elimination des diènes en excès dans la réaction de Diels-Alder.<sup>53</sup>

Le diénophile **38** est le plus efficace puisqu'il réagit très rapidement avec la plupart des diènes (1s à 20 min).

## IV.3 - Substrats fluoreux pour la synthèse

L'utilisation de substrats fluoreux a été introduite en 1997 par Curran et *coll.*<sup>35b,54</sup> Cette approche est similaire à la synthèse sur polymère soluble, tel que le PEG, ou celle sur dendrimère. Son principe consiste à attacher le substrat à un domaine fluoreux qui rendra le produit fluorophile.

### IV.3.1 - Substrats fluoreux lourds

#### IV.3.1.a - Trialkylsilane

##### ❖ Synthèse d'isoxazoline

Un des premiers exemples rapporté dans ce domaine et appliqué à la synthèse de l'isoxazoline **41** par cycloaddition entre un oxyde de nitrile et l'alcool allylique fluoreux **39**, a été développé par Curran et *coll.*<sup>35b,54a</sup> en 1997 (Figure 31).

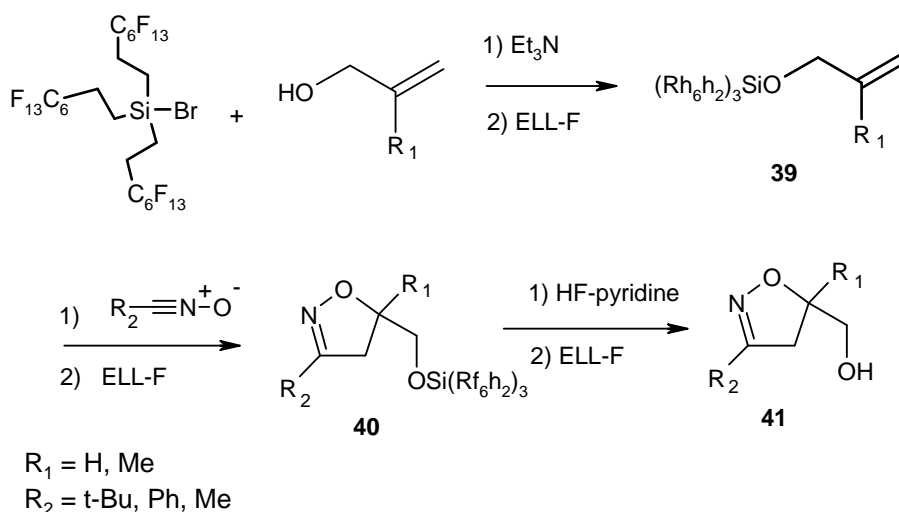


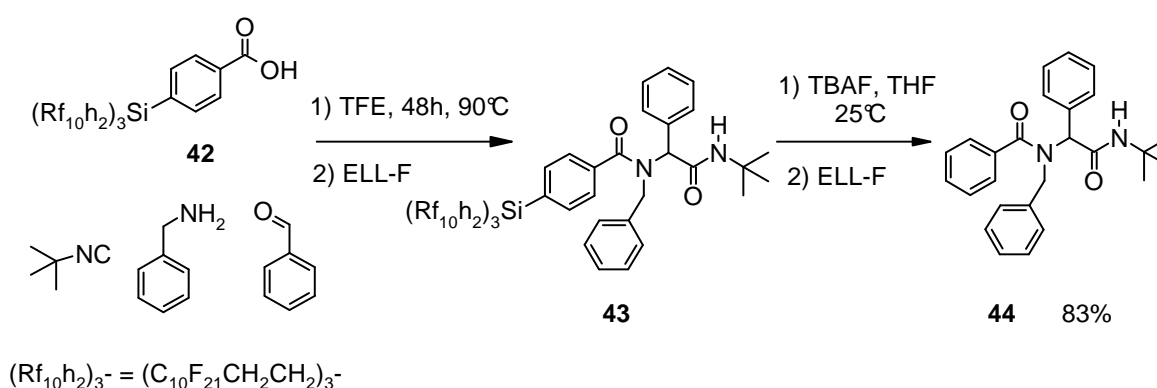
Figure 31 : Synthèse des isoxazolines.<sup>54a</sup>

Pour la réaction de cycloaddition un large excès d'oxyde de nitrile est utilisé (4-8 éq). Chacune des étapes est suivie par une extraction triphasique. Par exemple, à la fin de la cycloaddition le produit **40** est isolé par une extraction triphasique (FC-72/benzène/H<sub>2</sub>O), et la désilylation est effectuée à l'aide de HF-pyridine dans Et<sub>2</sub>O à température ambiante. Le produit final **41** est obtenu dans la phase organique après une extraction triphasique (FC-72/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/H<sub>2</sub>O saturée en NH<sub>4</sub>Cl) avec un bon rendement (29-99%) et une bonne pureté (93-99%).

### ❖ *Synthèse de Ugi*

Cette réaction consiste à condenser simultanément un acide, un aldéhyde, une amine et un isonitrile. Wipf et Curran ont utilisé un groupe perfluorotrialkylsilane dans cette synthèse, en partant de l'acide hautement fluoreux **42** comme réactif limitant et en utilisant les autres réactifs en excès dans le trifluoroéthanol à 90°C.<sup>54b</sup>

L'intermédiaire **43** est isolé en utilisant une extraction biphasique fluoreuse liquide/liquide (FC-72/benzène). La désilylation est effectuée avec du TBAF (fluorure de tétrabutylammonium) à température ambiante dans le THF. Le produit attendu **44** est isolé dans la phase organique après une extraction liquide/liquide (FC72/benzène) avec un rendement de 83% et une pureté supérieure à 85% (Figure 32).



**Figure 32** : Synthèse fluoreuse de Ugi.<sup>54b</sup>

❖ Synthèse de Biginelli

En utilisant le même tag perfluorotrialkylsilane, Curran et *coll.*<sup>54b</sup> ont pu réaliser la cyclocondensation de Biginelli en partant de l'urée **45** ayant un taux de fluor très élevé, de l'aldéhyde **46** et du β-cétoester **47** dans le BTF/THF à 50°C pendant trois jours (Figure 33). L'intermédiaire fluoreux **48** est facilement isolé dans le PFC après une extraction liquide/liquide (FC-84/toluène). Pour la désilylation le TBAF est utilisé, et le produit **49** est récupéré dans la phase organique avec une grande pureté après une seconde extraction liquide/liquide (FC-84/toluène).

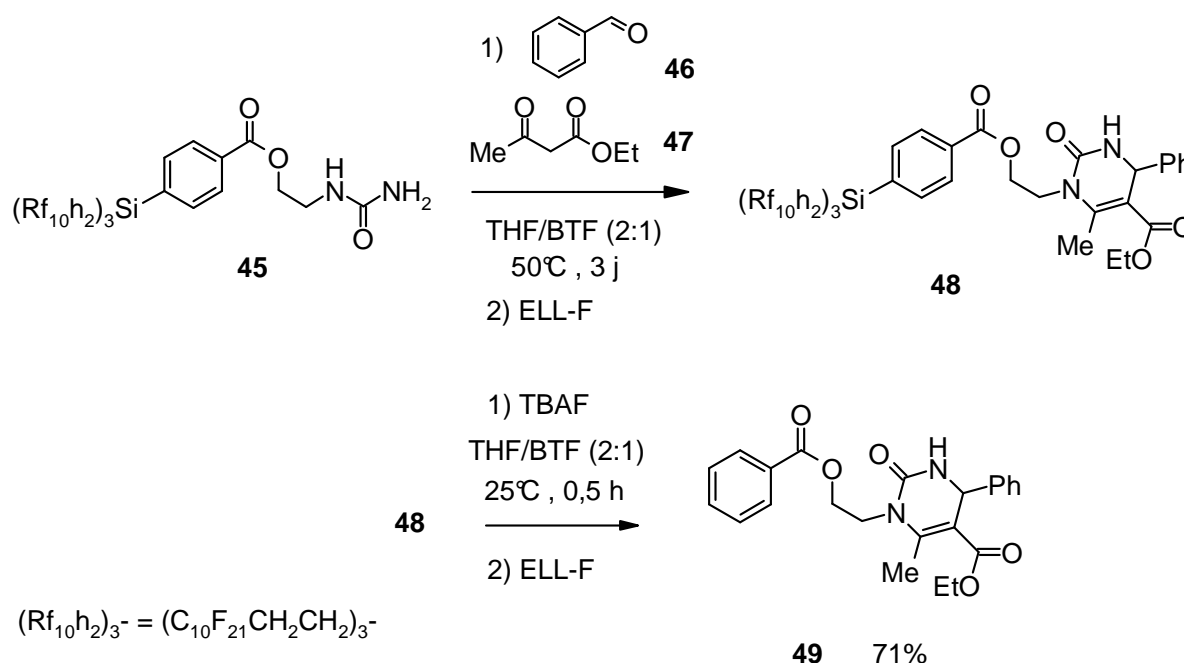


Figure 33 : Cyclocondensation de Biginelli.<sup>54b</sup>

❖ Synthèse de la quinazoline 2-4 dione **54**

Le groupe perfluorotrialkylsilane a également été utilisé par Banwarth et *coll.*<sup>55</sup> pour développer le groupement protecteur fluoreux **51** et l'appliquer dans une synthèse multiétape d'hétérocycle telle que la quinazoline 2-4 dione **54** (Figure 34).

La première étape consiste en la protection de l'amine de l'acide anthranilique. La 2<sup>ème</sup> étape est une amidation de l'acide fluoreux **52** par la furfurylamine suivie d'une cyclisation intramoléculaire conduisant à la quinazoline 2-4 dione **54**.



Les produits intermédiaires **52** et **53** sont isolés dans la phase fluoreuse (FC-72) par extraction liquide/liquide. Après la cyclisation le produit final **54** est extrait dans la phase organique (AcOEt) alors que le tag **50** est recyclé dans la phase fluoreuse.

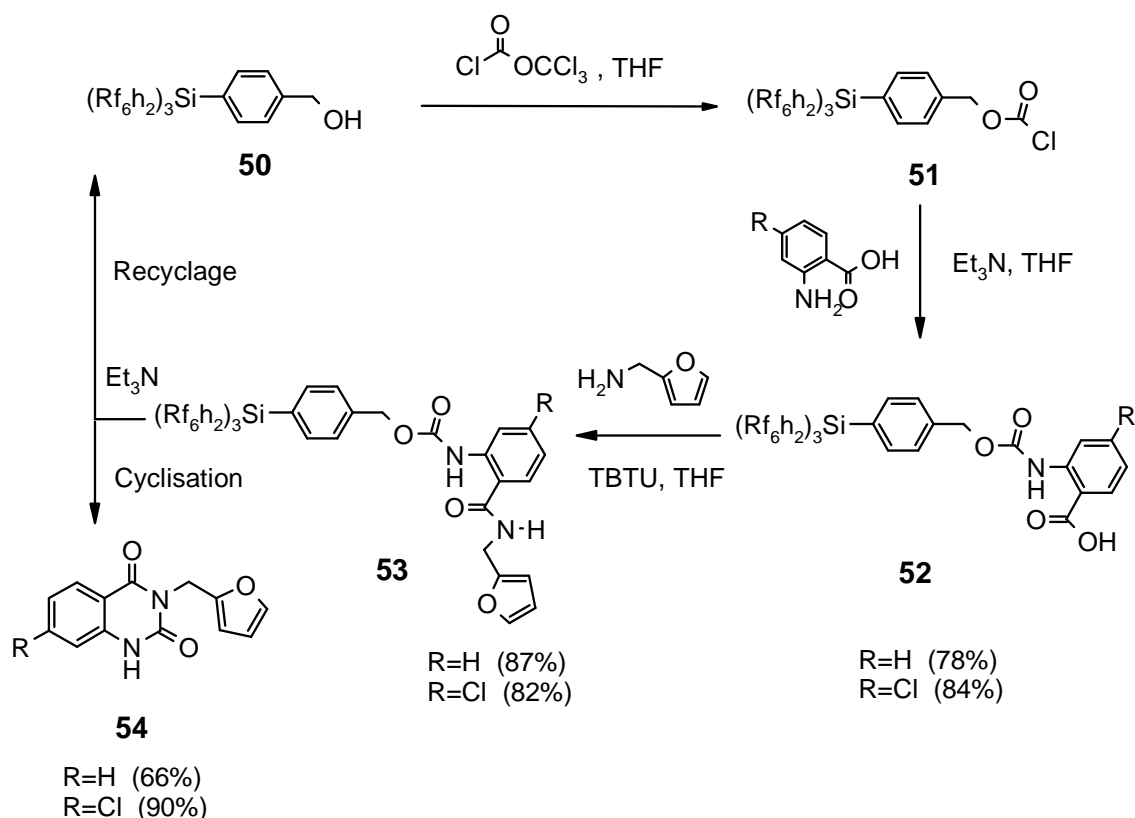


Figure 34 : Synthèse de la quinazoline 2-4 dione.<sup>56</sup>

#### IV.3.1.b- Synthèse d'oligosaccharides et peptides

Les oligosaccharides sont des molécules qui jouent un rôle crucial en milieu biologique.<sup>57</sup> Inazu et coll.<sup>58,59</sup> ont synthétisé des oligosaccharides en utilisant le groupement protecteur d'hydroxyles (Bfp, Bis Fluorous propanoyl) **55** portant deux tags fluoreux (-C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>). Le Bfp **55** est synthétisé en trois étapes avec un rendement de 76%, et est introduit sur les fonctions hydroxyles par couplage au DCC.

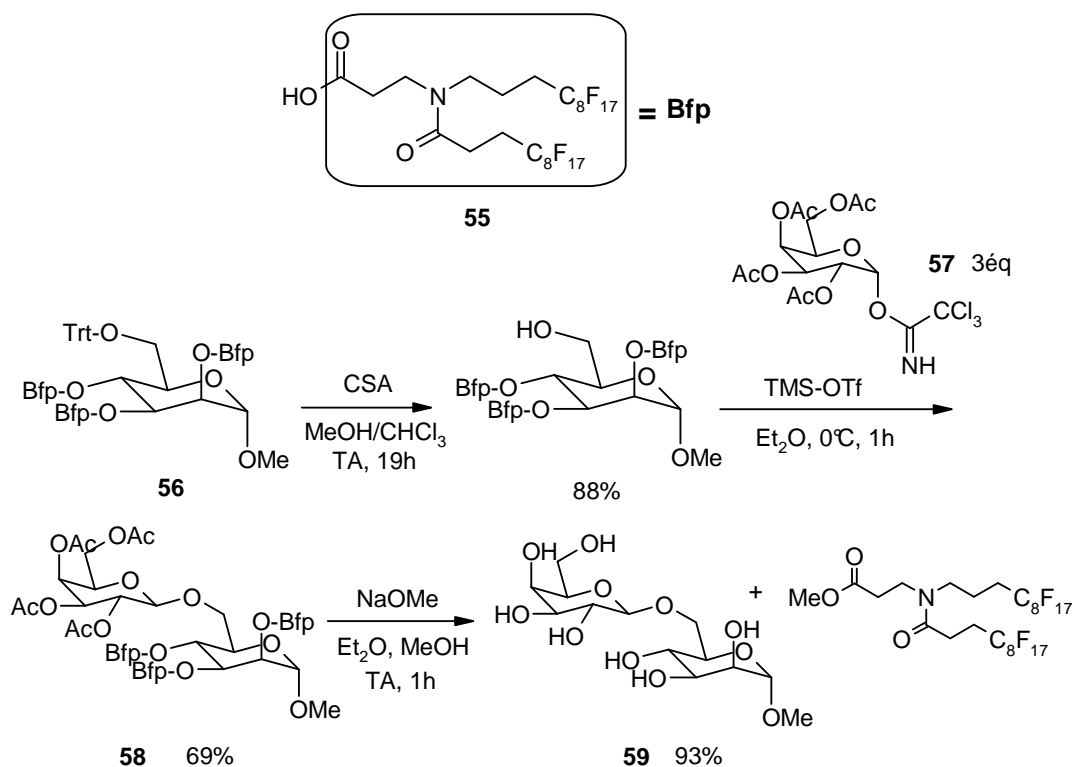


Figure 35 : Synthèse du disaccharides.<sup>58</sup>

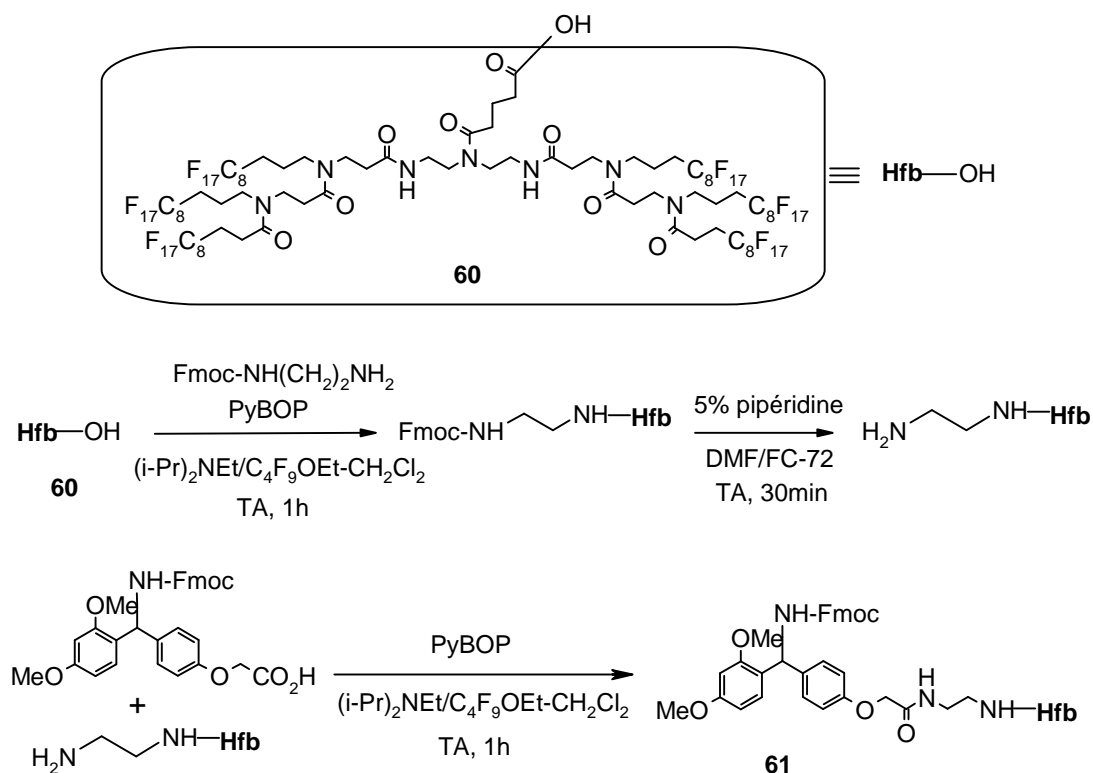
Le disaccharide fluoreux **58** est obtenu après déprotection du groupe triphénylméthyle (Trt) au CSA (acide-10-camphorsulfonique) suivi d'un couplage avec le dérivé du galactose **57** (Figure 35). La déprotection des groupes acétyles et Bfp est effectuée à l'aide de NaOMe dans MeOH/Et<sub>2</sub>O suivie d'une extraction biphasique (FC72/MeOH) qui permet à la fois d'obtenir le disaccharide **59** dans la phase alcoolique avec un rendement de 93%, et de récupérer le groupement protecteur dans la phase perfluorée FC72 sous forme d'ester de méthyle. Le rendement est de 92% et le groupement protecteur peut être recyclé après saponification à la soude.

Une approche similaire pour synthétiser des tétrasaccharides permettant de minimiser l'utilisation de la chromatographie pour la purification des intermédiaires a également été mise en œuvre.

Récemment Inazu et *coll.* ont développé une nouvelle génération du Bfp **55**, le Hfb **60** portant six tags fluoreux.<sup>60</sup> Ce dernier a servi à concevoir le « support » **61** pour la synthèse peptidique.<sup>61</sup> La synthèse de **61** se fait en trois étapes à partir de **60** (Figure 36).

## Chapitre 1

### Rappels bibliographiques : La chimie fluoreuse



**Figure 36** : Synthèse du support de type trialkoxybenzhydryl.<sup>61</sup>

Le tripeptide **63** a été préparé en sept étapes avec un rendement global de 62% en partant de **61**. Les six premières étapes consistent en trois cycles de déprotection/couplage (Figure 37). Chaque étape de déprotection d'amine est réalisée par la pipéridine 5% dans une solution FC72/DMF suivie d'une extraction biphasique et d'un lavage par une solution d'acide citrique afin d'éliminer la pipéridine. L'étape de couplage est effectuée en présence d'un cosolvant fluoré C<sub>4</sub>F<sub>9</sub>OEt/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, suivi d'une extraction biphasique MeOH/FC-72. La dernière étape consiste en un traitement de **62** par du TFA (95%), H<sub>2</sub>O (2.5%)/1,4-butanedithiol (2.5%) puis d'une extraction triphasique FC-72/H<sub>2</sub>O/toluène pour récupérer le tripeptide **63** dans la phase aqueuse et ensuite le purifier par HPLC (Figure 38).

# Chapitre 1

## Rappels bibliographiques : La chimie fluoreuse

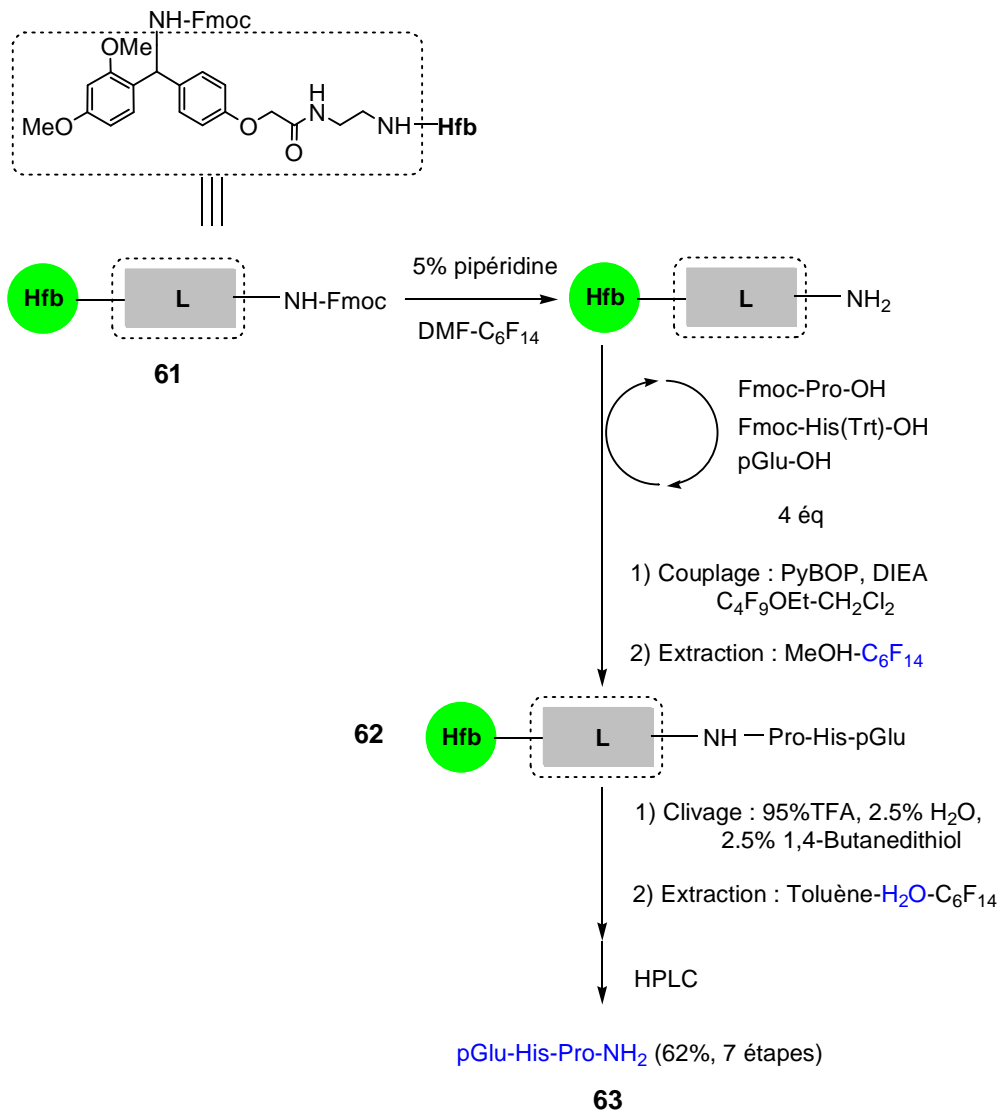


Figure 37 : Synthèse du tripeptide.<sup>61</sup>

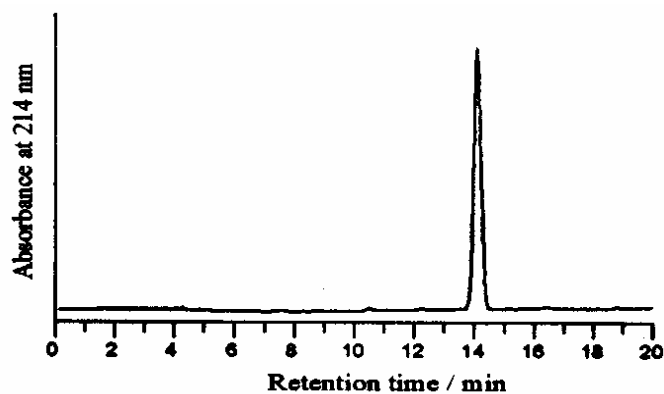


Figure 38 : le chromatogramme du tripeptide **63** purifié par HPLC.<sup>61</sup>

Cette méthode semble efficace mais elle présente des limitations puisque la synthèse de **62** nécessite 14 étapes. De plus, l'utilisation d'un tag fluoreux lourd implique d'utiliser des co-solvants fluoreux lors des différentes étapes de la synthèse peptidique afin d'augmenter la solubilité des intermédiaires réactionnels.

### IV.3.2 - Substrats fluoreux « légers »

#### IV.3.2.a - Synthèse d'hydantoïnes

Zhang et *coll.*<sup>62</sup> ont associé la stratégie cyclisation intramoléculaire/clivage du tag et l'extraction sur la silice fluoreuse pour la synthèse d'hydantoïnes.

En partant des  $\alpha$ -amino esters fluoreux **64** préparés facilement en deux étapes (Figure 39), Zhang et *coll.* ont préparé plusieurs dérivés d'hydantoïne et de thiohydantoïne.

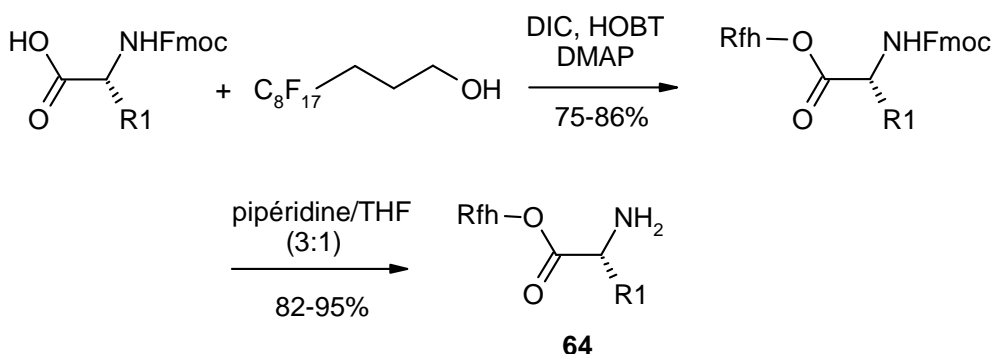


Figure 39 : Synthèse du (L)  $\alpha$ -amino ester fluoreux **64**.<sup>62</sup>

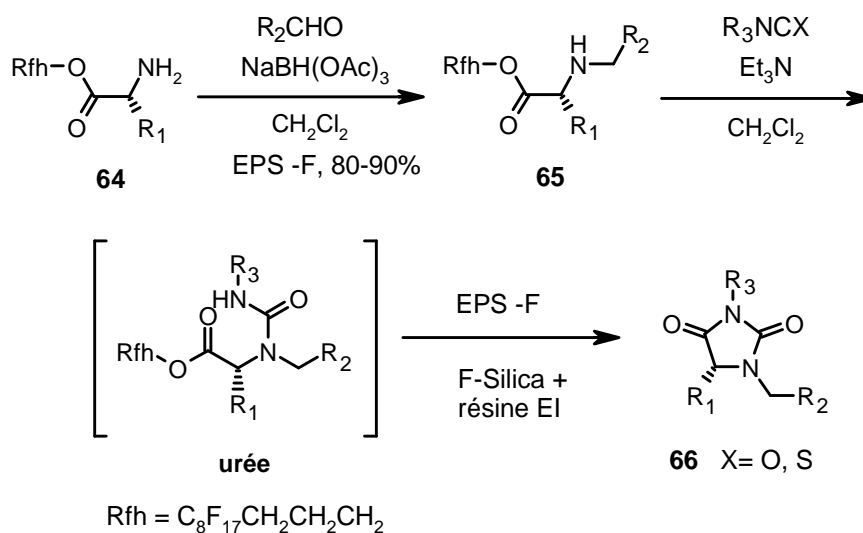
L' $\alpha$ -amino ester fluoreux **64** subit tout d'abord une amination réductrice dans des conditions standards. Le brut réactionnel est purifié sur silice fluoreuse (Fluoroflash), les sous-produits et l'aldéhyde qui n'ont pas réagi, sont collectés dans la première fraction (MeOH/H<sub>2</sub>O, 80:20), tandis que le produit **65** est collecté dans la seconde fraction (100% MeOH) (Figure 40).

La réaction entre l'intermédiaire **65** et l'isocyanate en présence de triéthylamine conduit à l'urée qui se cyclise spontanément libérant le tag fluoreux et l'hydantoïne. Le brut réactionnel est purifié sur silice fluoreuse et le produit final **66** est récupéré dans la première fraction

## Chapitre 1

### Rappels bibliographiques : La chimie fluoreuse

(MeOH/H<sub>2</sub>O, 80:20). Les composés qui n'ont pas réagi tels que l'amine **65** et l'urée sont retenus par la silice fluoreuse.



**Figure 40** : Synthèse d'hydantoïnes et de thiohydantoïnes.<sup>62</sup>

L'efficacité de cette approche a été démontrée en préparant dix hydantoïnes et thiohydantoïnes en partant de trois amino-esters (R<sub>1</sub>= Me, *i*-Pr, benzyle), trois aldéhydes aromatiques (R<sub>2</sub>= phényle, 2-furanyle, 2-fluorenyle) et trois isocyanates (R<sub>3</sub>= phényle, 1-naphthyle, cyclohexyle). Les rendements à partir de **64** sont compris entre 46% et 98% avec une pureté supérieure à 90%.

#### IV.3.2.b - Synthèse de dérivés de la mappicine

La synthèse fluoreuse en mélange (SFM) développée par Curran et *coll.*<sup>63-65</sup> est une méthode très efficace pour la préparation de bibliothèques de molécules qui permet d'isoler et de purifier chaque composé à l'échelle de quelques mg. La SFM s'effectue en cinq étapes :

- 1) des substrats (3 substrats par exemple) sont taggés séparément par des groupes fluoreux de tailles différentes (par exemple C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>F<sub>9</sub> et C<sub>6</sub>F<sub>13</sub>).
- 2) les substrats taggés sont mélangés dans un seul pot.
- 3) le mélange subit une réaction puis est purifié par F-SPE pour donner un mélange de trois nouveaux produits. Ce mélange est séparé en deux pots et chaque mélange est

## Chapitre 1

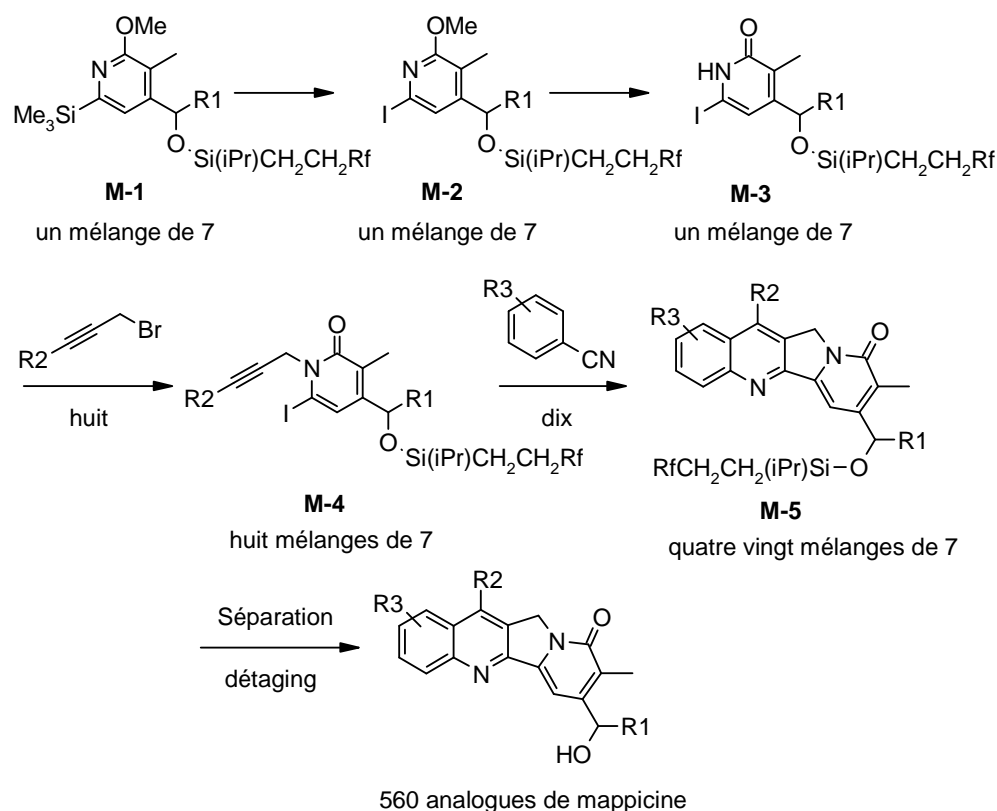
### Rappels bibliographiques : La chimie fluoreuse

mis à réagir avec un réactif différent. Ceci produit deux mélanges de trois produits différents soit six composés nouveaux.

4) les composés de chaque pot qui sont taggés par des chaînes fluorées de longueurs différentes, peuvent être très efficacement séparés par F-HPLC, cette technique de séparation étant très sensible à la longueur des chaînes.

5) il ne reste plus qu'à détagger individuellement chaque composé pour isoler six nouveaux produits.

L'efficacité de la synthèse fluoreuse en mélange a été démontrée en préparant 560 analogues de la mappicine (Figure 41).<sup>63,64</sup> Grâce à cette stratégie 560 dérivés de la mappicine ont pu être obtenus dans des quantités allant de 3 à 6 mg.



Rf	R1	R2	R3
{1} C <sub>3</sub> F <sub>7</sub>	{1} Me	{1} H	{1} H
{5} C <sub>8</sub> F <sub>17</sub>	{5} i-Pr	{5} Pr	{6} p-Cl
{2} C <sub>4</sub> F <sub>9</sub>	{2} Pr	{2} m-MeOPh	{2} p-F
{6} C <sub>9</sub> F <sub>19</sub>	{6} c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	{6} Bu	{7} p-OCF <sub>3</sub>
{3} C <sub>6</sub> F <sub>13</sub>	{3} {7} C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	{3} Me	{3} p-OMe
{7} C <sub>10</sub> F <sub>21</sub>	{4} s-Bu	{4} Et	{8} o-F
{4} C <sub>7</sub> F <sub>15</sub>			{4} p-CF <sub>3</sub>
			{9} p-Me
			{5} p-Et
			{10} p-SMe

**Figure 41** : Synthèse de 560 analogues de mappicine utilisant la FMS.<sup>64</sup>





## **CHAPITRE II**

### **« SWITCHING » REVERSIBLE DE MOLECULES À TAGS PYRIDINES ENTRE UN HYDROCARBURE ET UN PERFLUOROCARBURE**



## I - Introduction

L'objectif initial de ce projet consistait à développer une nouvelle stratégie de solubilisation de complexes de coordination dans les PFCs en vue d'application en CBF.

En effet, de très nombreuses réactions sont catalysées par des complexes inorganiques chargés, composés d'un ligand, d'un cation métallique et d'un contre ion, la réactivité du complexe, pour un métal donné, étant principalement liée à la nature du ligand.

A l'heure actuelle, pour chaque nouveau ligand utilisé en catalyse biphasique fluoreuse il faut réaliser une ou plusieurs étapes de synthèse voire mettre au point une voie de synthèse originale, ce qui peut s'avérer souvent long et délicat. Une stratégie originale consisterait à transférer le domaine fluoreux du ligand sur la partie commune à de nombreux catalyseurs, le contre ion.

En utilisant un contre ion hautement fluoreux, il devrait alors être possible de rendre fluorophile des complexes dont les ligands n'ont pas été modifiés par des chaînes perfluorées et donc, permettre l'utilisation des ligands commerciaux sans aucune modification.

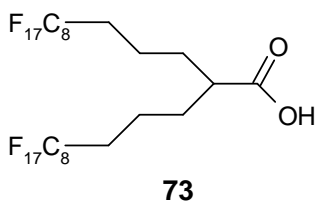
Les carboxylates nous ont semblé être des « contre-ions ligands » de choix pour quatre raisons majeures :

- 1)- un accès simple à des carboxylates fluoreux est possible.
- 2)- les métaux-acétates  $Mn(OAc)_2$ ,  $Co(OAc)_2$ ,  $Cu(OAc)_2$ ,  $Pd(OAc)_2$ ,  $Rh(OAc)_2$  ..., sont parmi les sels métalliques les plus utilisés en catalyse, associés ou non à un ligand.
- 3)- les carboxylates sont des ligands anioniques coordinants rendant ainsi les complexes moins polaires et donc favorisant leur solubilité dans les PFCs.<sup>66</sup>
- 4)- leur « souplesse » dans le mode de coordination (bidentate-monodentate) permet de laisser accessible des sites vacants pour l'activation d'un réactif ou d'un substrat.

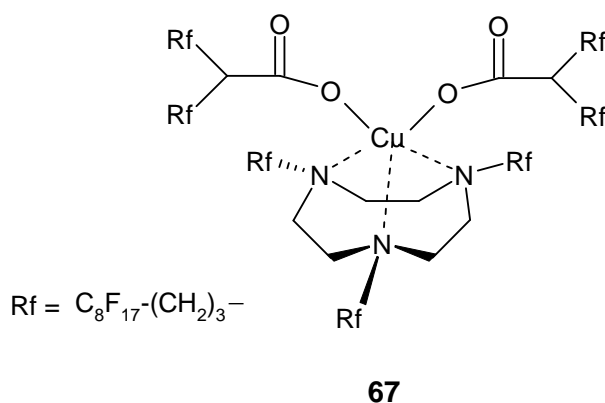
Des travaux qui avaient été réalisés dans notre laboratoire par Julien Loiseau (DEA 1999-2000) ont permis de mettre au point la synthèse de l'acide carboxylique **73** via une synthèse malonique.<sup>67</sup>

## Chapitre 2

### « Switching » réversible de molécules à tags pyridine entre un PFC et un HC



Au cours des premiers mois de ma thèse nous avons essayé d'utiliser les complexes  $[M/(73)_2]$  ( $M = Mn, Co, Cu$ ) en présence de ligands polyamines non fluorés (2,2'-bipyridine, pentaméthyl-diéthylène-triamine...) comme catalyseur dans des réactions d'oxydation d'aldéhydes et alcools, couplage d'acétylènes et la cyclopropanation. Les résultats n'ont pas été concluants puisque pour toutes les réactions testées en milieu biphasique HC/PFC la perte rapide du métal dans la phase HC a été observée. Nous ne détaillerons pas ces travaux dans le manuscrit. Néanmoins, une collaboration avec Maria Contel (Université de Saragosse) et Richard Fish (LBNL, Berkeley) utilisant cette stratégie est actuellement en cours. La réaction étudiée est l'oxydation d'alcools benzyliques en aldéhyde en utilisant le complexe de cuivre(II) **67** comme catalyseur en présence de TEMPO et  $O_2$ .<sup>68a</sup>



Dans la suite de ce manuscrit nous décrirons tout d'abord les synthèses de l'acide **73** et des complexes  $[M(73)_2]$  qui sont les matières premières de mon travail. Puis, nous présenterons en détail les résultats que nous avons obtenus avec plus de succès concernant le « switch » réversible de molécules non fluorées entre une phase hydrocarbonée et une phase perfluorocarbonée.

## I.1 - Synthèse de l'acide carboxylique 73

L'intérêt de cet acide est qu'il contient deux chaînes  $-C_8F_{17}$  pour une fonction acide ce qui le rend hautement fluorophile. Sa synthèse nécessite l'emploi du iodure d'alkyle 70 obtenu à partir de l'alcool 69 préparé facilement en deux étapes à partir du composé commercial  $C_8F_{17}I$ .<sup>68b</sup>

### I.1.1 - Synthèse de l'iodure d'alkyle 70

La première étape consiste en une addition radicalaire du iodure de perfluorooctyle ( $C_8F_{17}I$ ) initié par l'AIBN sur l'alcool allylique pour former le produit 68 qui est réduit dans la deuxième étape en perfluorooctyl-1-propanol 69 à l'aide d'hydrure de tributyle étain dans le toluène avec un rendement de 90%. Cette méthode est similaire à celle décrite par Kotora et *coll.*<sup>69</sup> pour synthétiser le 3-perfluorohexyl-1-propanol utilisant de la poudre de cuivre comme initiateur radicalaire suivie d'une réduction par un hydrure d'étain.

La réaction de iodation de 69 est réalisée en utilisant l'acide phosphorique à 85% en présence de pentaoxyde de phosphore ( $P_2O_5$ ) et d'iodure de potassium KI. (Figure 42).

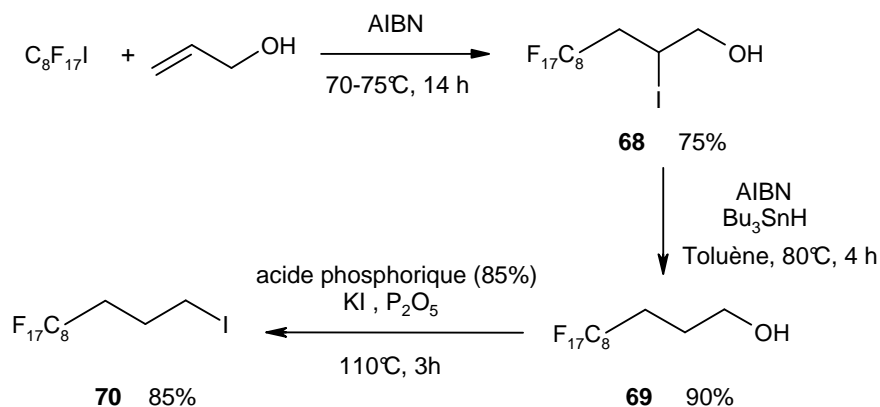


Figure 42 : Synthèse du perfluorooctyl-1-iodopropane 70.<sup>68b</sup>

### I.1.2 - Synthèse du monoacide 73

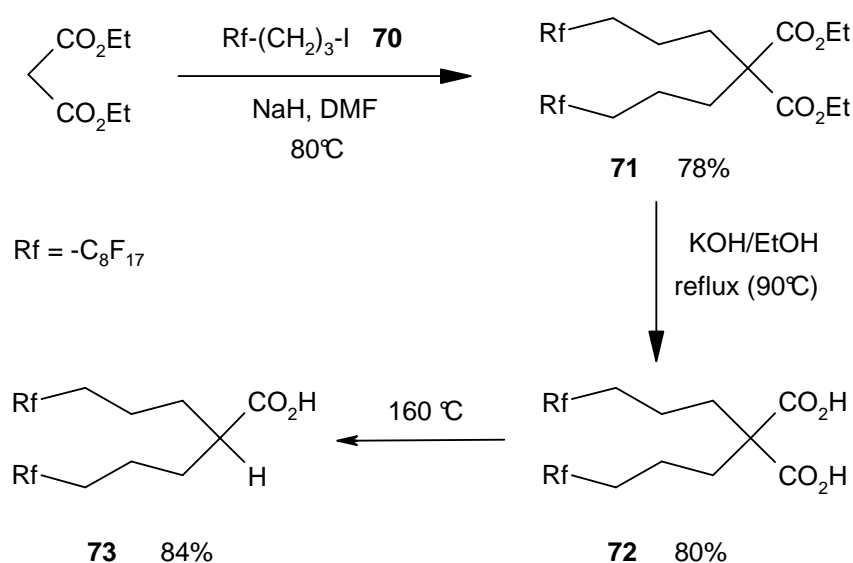
L'acide carboxylique est préparé via une synthèse malonique en trois étapes.<sup>67</sup>

La dialkylation du malonate d'éthyle en présence du NaH 95% dans le DMF à 80°C permet d'obtenir le diester **71** avec un bon rendement 78% (Figure 43) malgré la réactivité moyenne du iodure **70** et l'encombrement généré après la première alkylation le rendement de la réaction est bon, ce qui peut être expliqué par l'utilisation de NaH 95%. Le diester **71** étant très peu soluble dans le DMF, il est sélectivement isolé par extraction du milieu réactionnel avec du perfluorohexane. En utilisant l'éthanolate de sodium comme base, on observe la formation d'une forte proportion de l'éther C<sub>8</sub>F<sub>17</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>. Même si celui-ci est facile à éliminer par distillation, l'utilisation de l'hydrure de sodium dans le DMF est préférable.

La présence d'un espaceur à trois méthylènes dans le composé **70** est nécessaire non seulement pour minimiser l'effet électronique inductif attracteur des groupes perfluoroalkyles mais aussi pour éviter l'élimination de HI qui se produit dans les conditions utilisées lors de l'alkylation avec un espaceur à deux méthylènes.

La saponification du diester **71** à reflux dans un mélange (KOH 50%/Ethanol) conduit au diacide **72** avec un rendement de 80%.

La décarboxylation de **72** est réalisée soit par fusion sans solvant à 160°C, ou dans des conditions plus « douces » dans le dichlorobenzène à 160°C. L'intérêt de cette approche est que le monoacide précipite lors du retour à température ambiante ne nécessitant qu'une filtration comme étape de purification. En absence de solvant, une à deux recristallisations sont nécessaires pour obtenir **73** sous une forme incolore (Figure 43).



**Figure 43** : Synthèse du monoacide **73**.<sup>67</sup>



## Chapitre 2

### « Switching » réversible de molécules à tags pyridine entre un PFC et un HC

Notre intérêt s'est rapidement porté vers le complexe de Cu(II)-carboxylate qui nous paraît particulièrement intéressant pour les raisons suivantes :

- 1) le cuivre (II) est stable à l'air.
- 2) les complexes cuivriques de type  $\text{Cu}(\text{O}_2\text{CR})_2$  avec des carboxylates peu à modérément encombrés adoptent une structure dimérique caractéristique « Paddle Wheel » parfaitement définie, dans laquelle les quatre carboxylates à  $90^\circ$  pontent de manière symétrique les deux atomes de cuivre (Figure 45) libérant ainsi deux sites de coordination en position axiale pour d'éventuels ligands monodentates.<sup>72</sup>

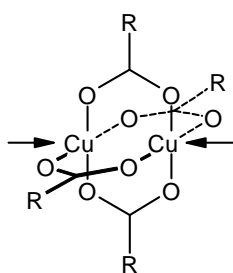


Figure 45 : Structure Paddle Wheel.

- 3) la chimie de coordination de ces complexes en solution, notamment en présence de ligands aminés, a été largement étudiée.<sup>73</sup> Par exemple, en présence d'un excès de ligand diamine l'équilibre monomère/dimère est déplacé vers la forme monomérique hexacoordinée, les carboxylates passent à une coordination monodentate (Figure 46).

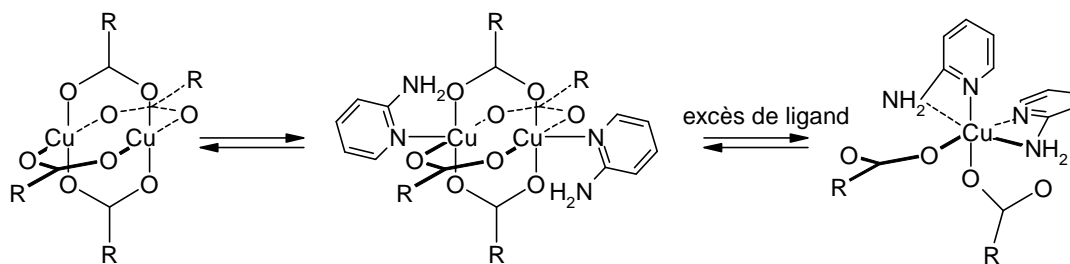
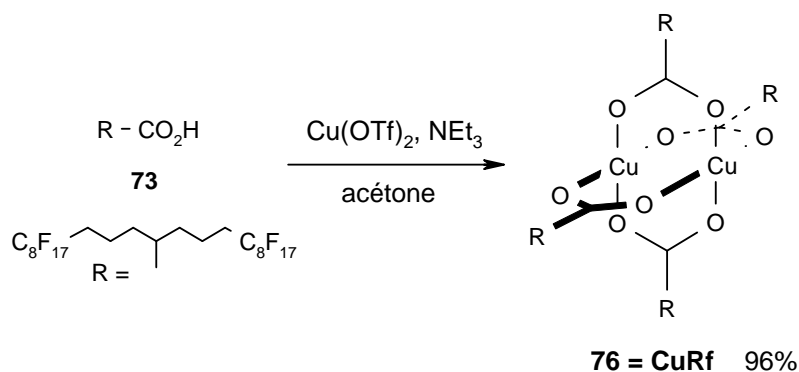


Figure 46 : Equilibre entre les formes monomère et dimère en présence d'un ligand bidentate.

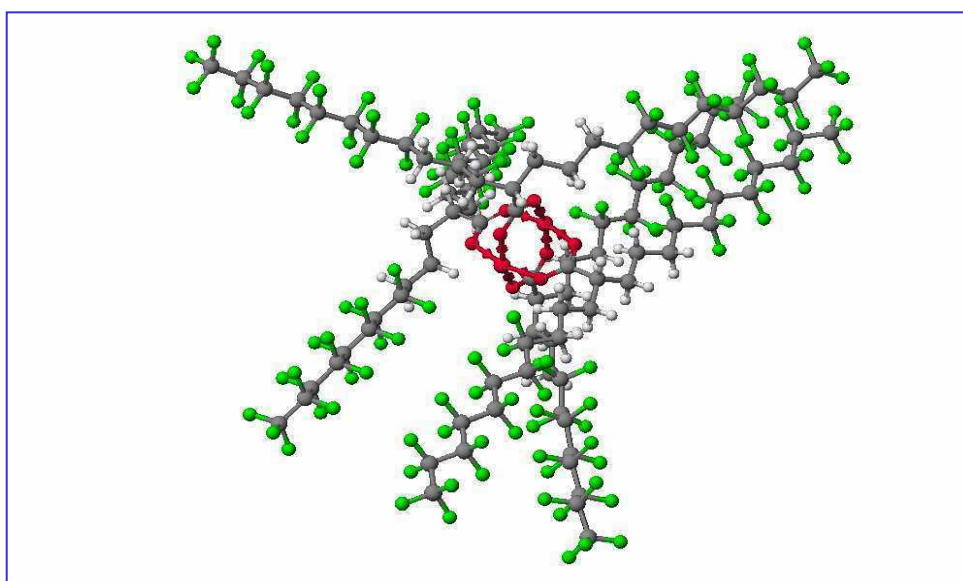


### I.2.2 - Synthèse de [Cu(II)/(73)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> 76

Le complexe de cuivre [Cu(II)/(73)<sub>2</sub>]<sub>2</sub> 76 dont une représentation obtenue par modélisation moléculaire (MM2 ; CACHÉ 3.1) est présentée sur la figure 48, a été synthétisé avec un excellent rendement à partir de l'acide 73 et de cuivre(II)-triflates en présence de triéthylamine dans l'acétone (Figure 47). Il est isolé sous forme d'une poudre bleu-turquoise.<sup>74</sup>



**Figure 47** : Synthèse du complexe de cuivre 76.<sup>74</sup>



**Figure 48** : Modélisation moléculaire du complexe 76 (CACHÉ 3.1, MM2).

L'analyse élémentaire est en parfait accord avec un rapport Cu/acide = 1/2. En infrarouge, les vibrations  $\nu_{\text{assym}}\text{CO}_2$  et  $\nu_{\text{sym}}\text{CO}_2$  observées respectivement à  $1591\text{ cm}^{-1}$  et

## Chapitre 2

« Switching » réversible de molécules à tags pyridine entre un PFC et un HC

1424  $\text{cm}^{-1}$  sont très proches de celles observées pour  $[\text{Cu}_2(\text{OAc})_4]$  (respectivement à 1605  $\text{cm}^{-1}$  et 1443  $\text{cm}^{-1}$ ) l'archétype du complexe dimérique à structure « paddle-Wheel ».

En accord avec une structure dimérique dans laquelle un fort couplage antiferromagnétique existe entre les 2 atomes de Cu(II) de spin  $S=1/2$ , aucun signal n'est observé en RPE (bande X, 100K) pour une solution de **76** dans la perfluorodécane (1 mM). Le diamagnétisme de **76** a été confirmé par des études préliminaires de mesure de susceptibilité magnétique effectuées par Corinne Mathonière (ICMCB - Pessac). Des études plus poussées sont en cours afin de déterminer la valeur de la constante de couplage  $J$ .

### \* Coefficient de partition

Le complexe **76** qui possède huit chaînes perfluorées  $\text{C}_8\text{F}_{17}$  et un taux de fluor de 63,9% est hautement fluorophile, il est soluble uniquement dans les PFCs. Une fois le complexe **76** dissous dans le PFC (perfluorodécane 1,1 mM), le coefficient de partition est très proche de 100% en faveur de la phase fluoreuse et ceci quelque soit le solvant organique. Ceci a été démontré en utilisant la spectrophotométrie UV-Visible (Figure 49), le complexe **76** possédant une bande d'absorption centrée à 680 nm ( $\epsilon = 300 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ )

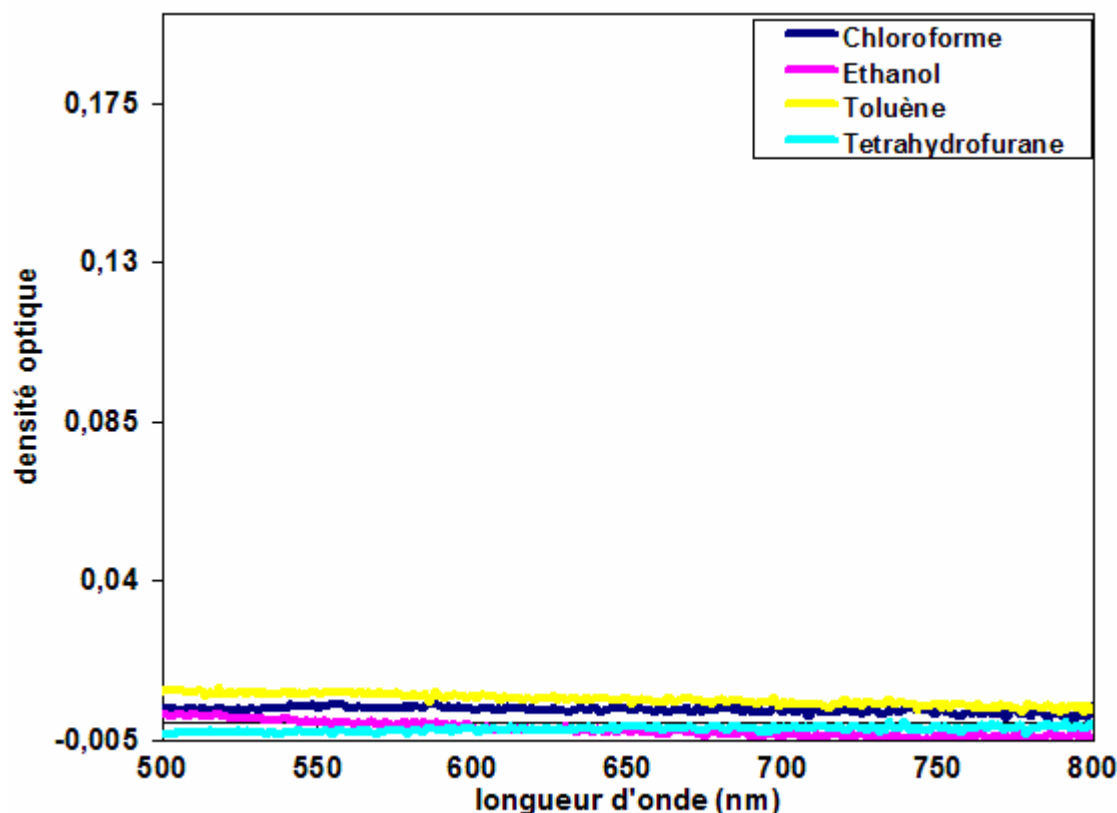


Figure 49 : Spectre UV-Visible des phases organiques.

## II - « Switch » réversible entre hydrocarbures et perfluorocarbures

Nous avons envisagé le développement d'un système de « switch » réversible de molécules modifiées par des tags pyridines entre une phase hydrocarbonée et une phase perfluorocarbonée. Le principe de « navette » entre deux phases présenté sur la figure 50, a été inspiré par les travaux de Yoshida et *coll.* qui ont utilisé les tags pyridyls pour extraire sélectivement les molécules taggées de la phase organique vers une phase aqueuse acide (HCl 1N).<sup>75-78</sup> A noter que les tags pyridyls sont appelés « tags masqués » car il faut les activer (dans ce cas par protonation) pour modifier l'affinité de la molécule taggée pour sa phase naturelle. Dans le cas de l'extraction en phase aqueuse le relargage dans la phase organique se fait par basification.

Nous nous sommes demandé si au lieu d'utiliser un acide de Brønsted, il ne serait pas possible d'activer les tags pyridines par coordination à un acide de Lewis tel que **76** et ainsi favoriser l'extraction dans un PFC. Le relargage dans la phase organique devrait pouvoir se faire par l'ajout d'un ligand compétitif des pyridines pour le cuivre (II).

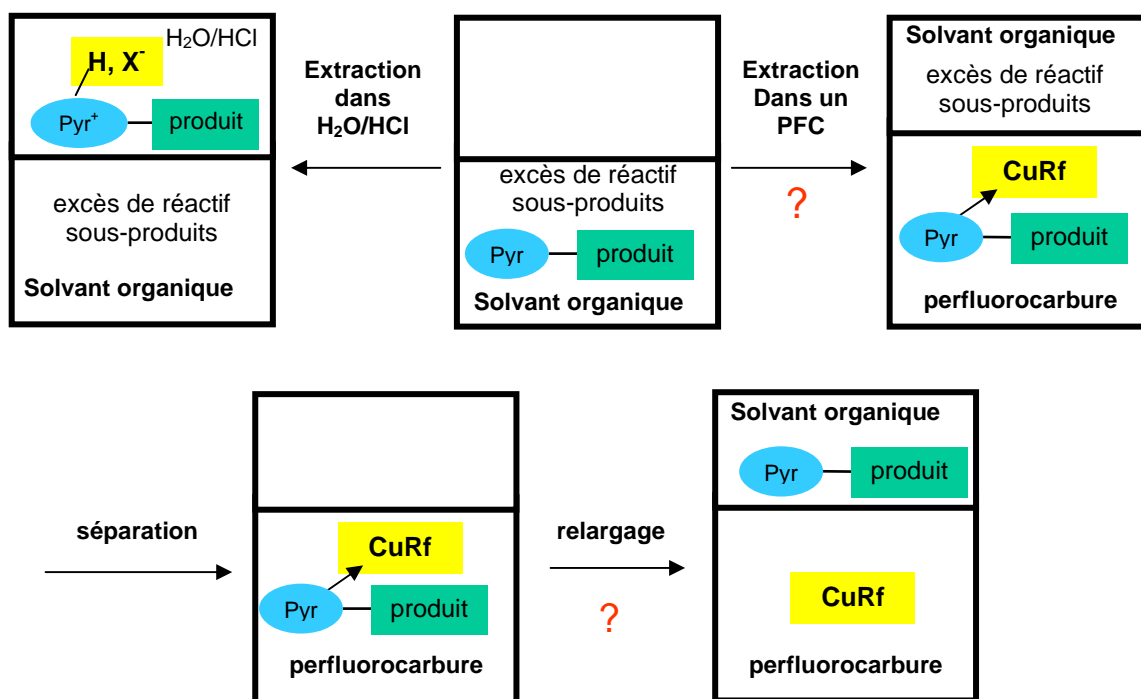


Figure 50 : Principe du système de « navette » entre deux phases utilisant des tags pyridines.

## II.1 - « Switch » réversible de porphyrines

Les porphyrines substituées en position méso par des pyridines telles que la Tétrapyridylporphyrine (TPyP), la Tripyridyl-Monophénylporphyrine (TPyMPP), la *trans*-Dipyridyl-Diphénylporphyrine (*trans*-DPyDPP) et la Monopyridyl-Triphénylporphyrine (MPy-TPP) (Figure 51) ont été choisies pour étudier ce système de « switch » réversible en milieu biphasique HC/PFC pour les raisons suivantes :

- 1) les quatre porphyrines sont préparées au cours de la même réaction.
- 2) les porphyrines sont très polaires et leur solubilisation dans les PFCs est très difficile.<sup>79,80</sup>
- 3) l'étude de ces quatre composés permettra de déterminer le nombre de tags pyridines nécessaires pour avoir une extraction efficace (>90%).
- 4) leur forte absorption dans le visible permet de doser avec une grande précision l'efficacité du système.

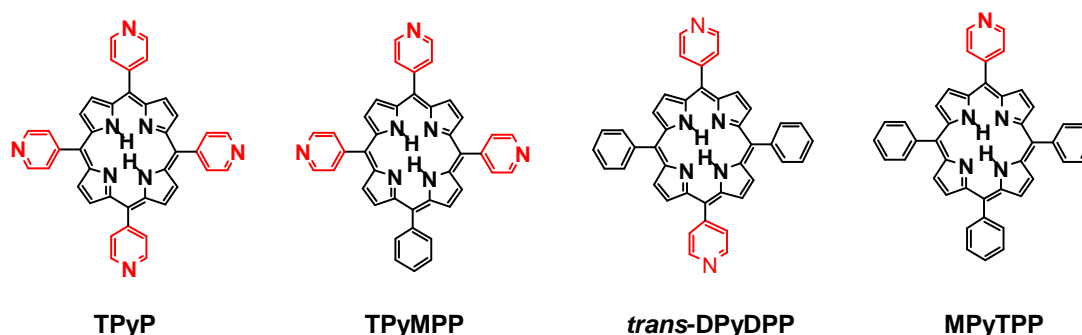


Figure 51 : Porphyrines étudiées.

### II.1.1 - Synthèse des porphyrines

Les six porphyrines présentées sur la figure 52 sont formées lors de la réaction entre le pyrrole, le benzaldéhyde et la 4-pyridine carboxaldéhyde à 150°C dans l'acide propionique.<sup>81</sup> Ces porphyrines sont ensuite séparées sur colonne de silice (éluant : CHCl<sub>3</sub> / EtOH : 99,5 / 0,5 ; 99,1 / 0,9 ; 98,8 / 1,2 ; 97 / 3 ; 96 / 4).

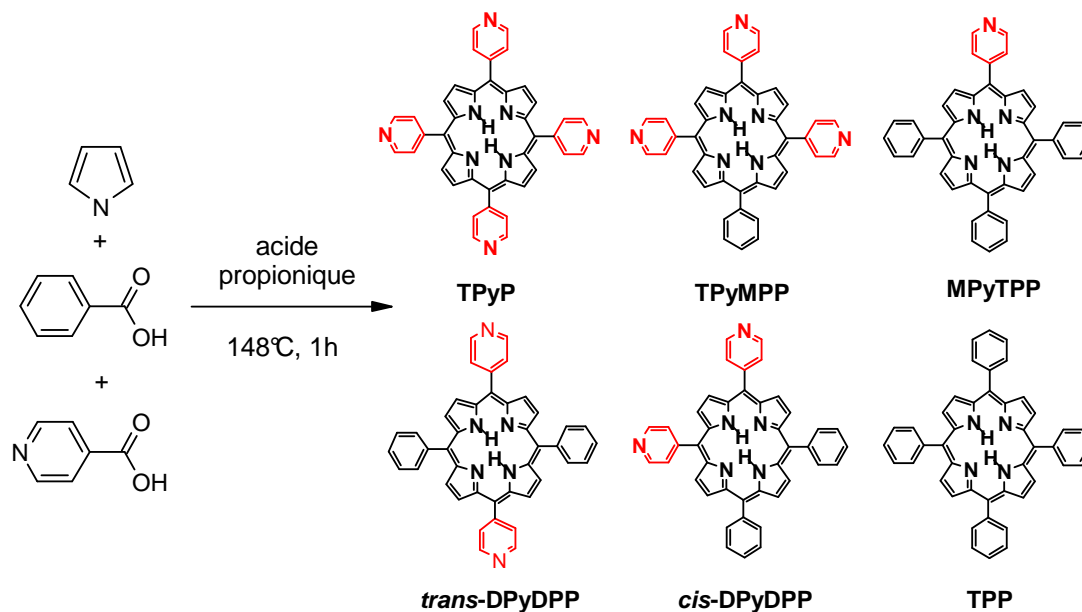


Figure 52 : Synthèse des porphyrines.<sup>81</sup>

### II.1.2 - « Switching » réversible de TPyP

Les clichés d'une expérience de switch de porphyrine sont présentés sur la figure 53.<sup>74</sup> Une solution de TPyP à 0,1mM dans  $\text{CHCl}_3$  est déposée sur une solution de **76** à 3,25 mM dans la perfluorodécane. Remarquons que dans cette expérience, un large excès de **76** est utilisé ( $\text{76/Pyridine} = 6$ ).

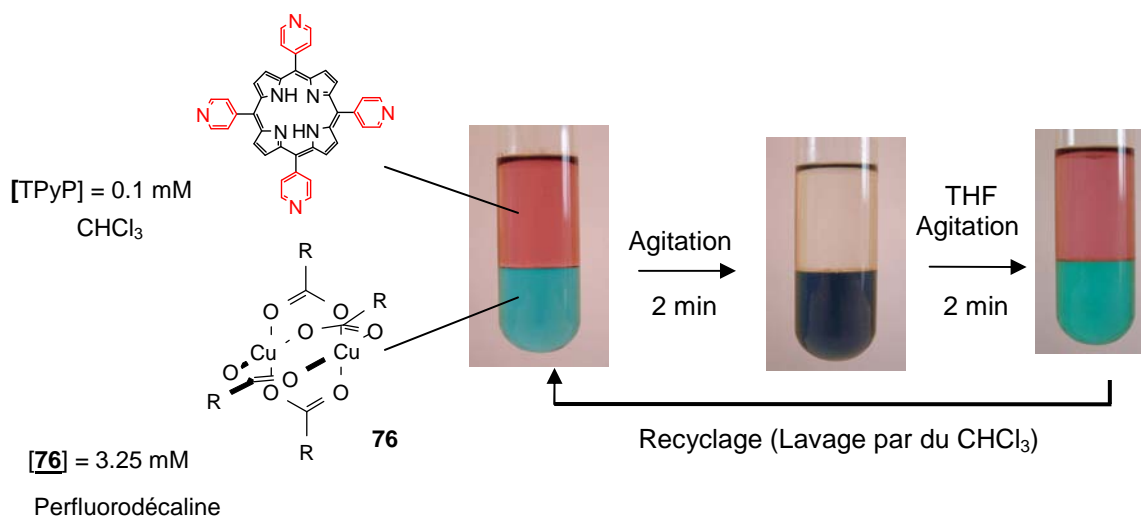


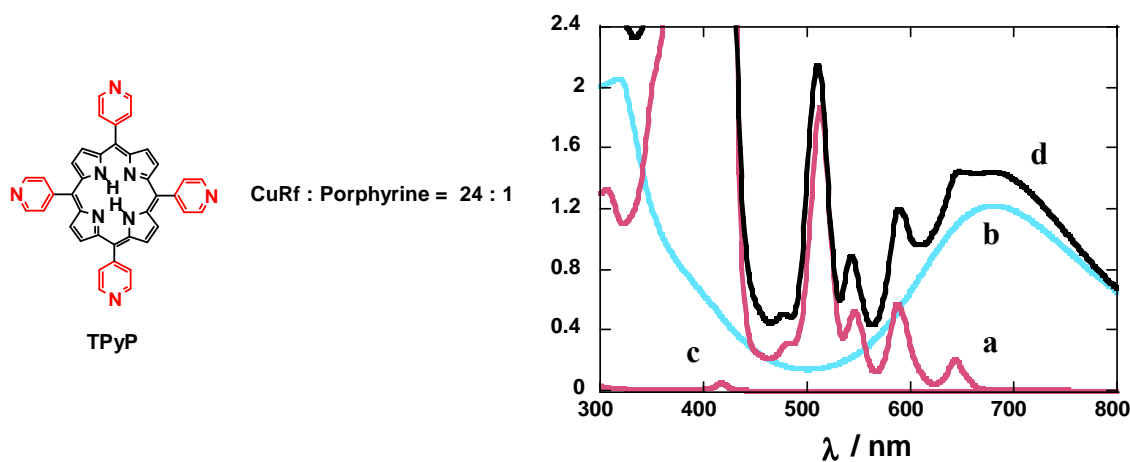
Figure 53 : Clichés de l'expérience de « switch » réversible de la TPyP.<sup>74</sup>

## Chapitre 2

### « Switching » réversible de molécules à tags pyridine entre un PFC et un HC

Par simple agitation du système biphasique la décoloration complète de la phase organique est obtenue en quelques minutes. De manière concomitante, la coloration en bleu-noir de la phase fluoreuse est observée. Le spectre d'absorption visible de la phase organique (spectre c, bande de Soret :  $\lambda_{\text{max}}$  418 nm ,  $\epsilon \sim 250000 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ ) (Figure 54) montre que dans ces conditions, l'extraction est très efficace c'est-à-dire proche de 99,9%. Le spectre d'absorption visible de la phase fluorée après extraction (spectre d) correspond à la superposition exacte des spectres de la porphyrine (spectre a) et du complexe **76** (spectre b) avant extraction.

Ceci montre, que dans ces conditions, il y a bien une coordination des pyridines au complexe **76** entraînant l'extraction. Cela montre également que même en présence d'un large excès de Cu(II)-carboxylate la porphyrine TPyP n'est pas métallée par Cu(II), alors qu'il est connu que la métallation des porphyrines par Cu(II) se fait dans des conditions très douces en présence d'un excès de Cu(II)-carboxylate. Nous reviendrons sur ce point plus loin dans le manuscrit. L'ajout de THF en excès (7700 éq/ pyridine) dans le système biphasique permet de relarguer très rapidement et quantitativement la TPyP dans la phase organique (Figure 53).

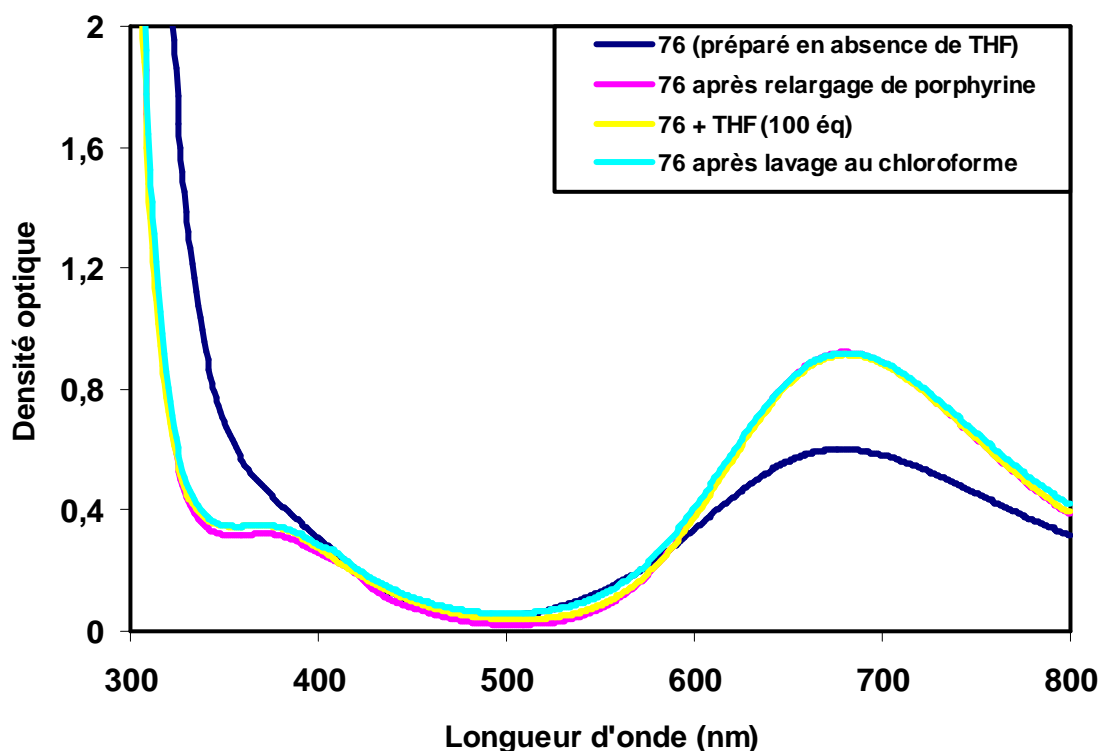


**Figure 54** : Spectres UV-visible lors d'une expérience d'extraction de TPyP.

Le THF joue donc le rôle de ligand compétitif des pyridines vis-à-vis de Cu(II). L'utilisation de THF pour relarguer les molécules extraites, semble très intéressante notamment en vue d'application de ce système pour la synthèse organique :

- ligand peu coûteux disponible dans tous les laboratoires.
- même utilisé en excès, il est facile à éliminer du produit relargué par simple évaporation.

- étant un ligand très peu complexant et labile, son utilisation permet le recyclage de la phase fluorée et de **76**. Après le recyclage, il suffit de laver la phase fluorée par du  $\text{CHCl}_3$  pour éliminer le THF en excès dissout dans le PFC. Après lavage, la phase fluorée est réutilisée pour une autre extraction avec la même efficacité. A noter que **76** est probablement récupéré avec des ligands THF sur les positions axiales comme le suggère la modification de la bande d'absorption centrée autour de 700 nm (Figure 55).



**Figure 55** : Spectres UV-visible de **76** dans la perfluorodécane (2 mM) en absence ou présence de THF.

Ces résultats montrent qu'il est possible de réaliser un système très efficace de « switch » réversible liquide/liquide de molécules à tags pyridines dans des conditions très douces.

### II.1.3 - « Switching » de TPyMPP, *trans*-DPy-DPP et MPy-TPP

Les expériences de « switch » de ces porphyrines ont été réalisées dans les mêmes conditions que pour la TPyP c'est-à-dire en gardant un rapport (**76**/pyridine = 6). Les spectres d'absorption UV-Visible enregistrés avant et après extraction sont présentés sur la figure 56.

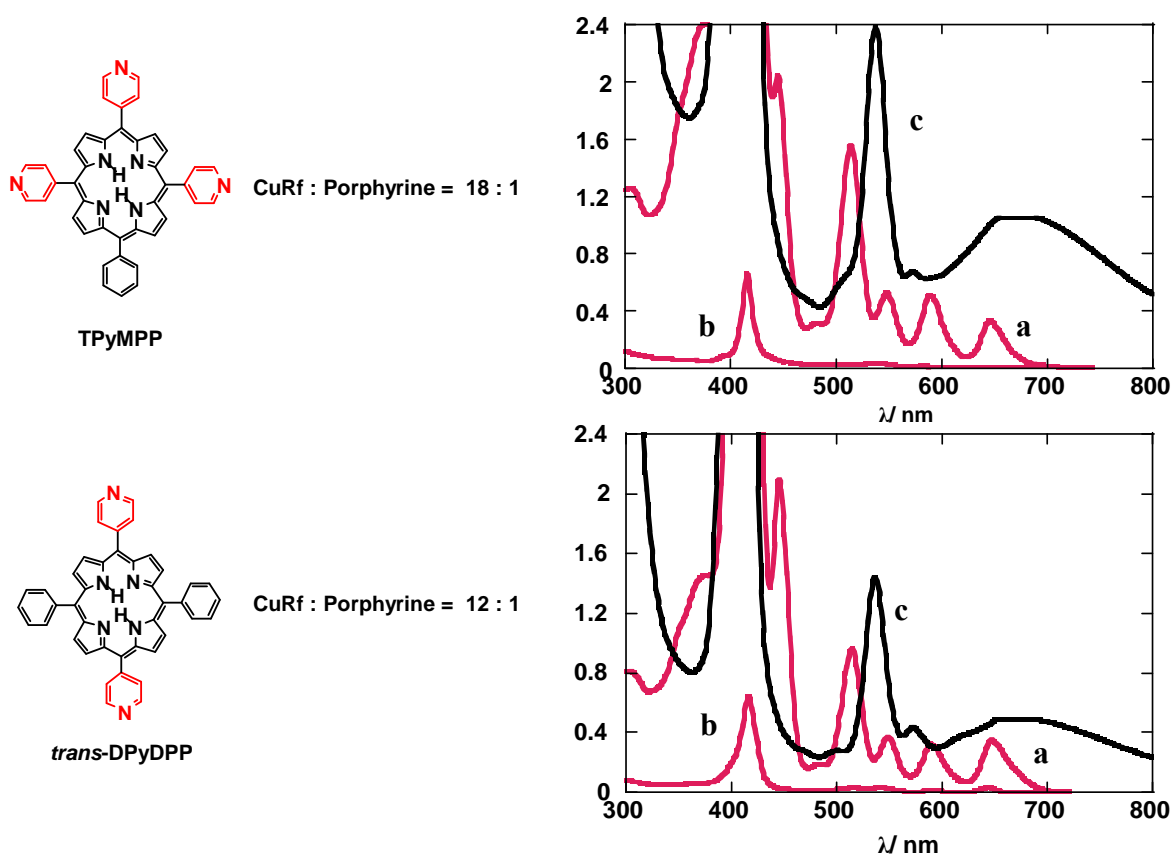
## Chapitre 2

### « Switching » réversible de molécules à tags pyridine entre un PFC et un HC

- La TPyMPP est extraite très efficacement (~ 98%) comme le montre la faible absorbance résiduelle de la bande de « Soret » dans le chloroforme (spectre b). Par contre, contrairement à la TPyP la TPyMPP extraite est progressivement métallée par Cu(II) dans la phase fluorée. La métallation est complète après environ 5 heures d'agitation. En effet, comme le montre le spectre c, un déplacement des bandes « Q » vers les grandes longueurs d'ondes caractéristique des métalloporphyrines est clairement observé (Figure 56).<sup>82</sup> A noter donc que le remplacement d'un azote (dans TPyP) par un C-H (de TPyMPP) induit un comportement complètement différent de métallation du macrocycle. Une explication liée à des problèmes stériques sera proposée. p : 62-63.

Comme pour la TPyP, la métalloporphyrine TPyMPP-Cu(II) est relarguée quantitativement par ajout de THF (THF/pyridine = 7700).

- La *trans*-DPy-DPP est extraite très efficacement (~97%) et métallée quantitativement en moins de 10 min d'agitation (Figure 56). Elle est relarguée par ajout de THF.



**Figure 56** : Spectres UV-visible d'extraction de la TPyMPP et la *trans*-DPyDPP ;

a) CHCl<sub>3</sub> avant extraction ; b) CHCl<sub>3</sub> après extraction ;

c) Perfluorodécane après extraction.



## Chapitre 2

### « Switching » réversible de molécules à tags pyridine entre un PFC et un HC

- Contrairement aux autres porphyrines, la MPy-TPP n'est pas du tout extraite mais métallée quantitativement après 1 heures d'agitation du système biphasique comme le montre les spectres d'absorption sur la figure 57. La coordination d'un seul dimère **76** autour de la porphyrine ne permet donc pas d'avoir un taux de fluor suffisant pour l'extraire dans le PFC.

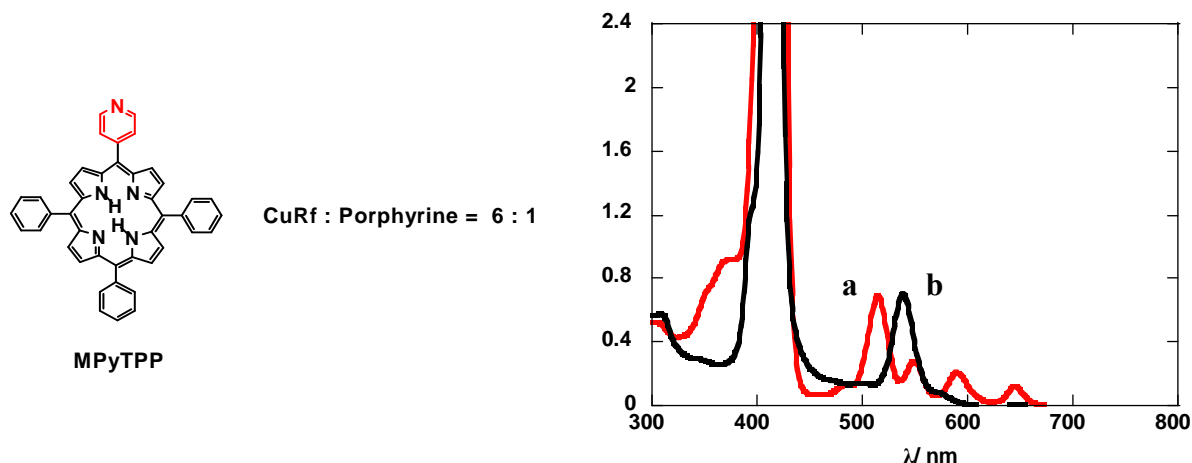


Figure 57 : Métallation de la MPyTPP.

a)  $\text{CHCl}_3$  avant agitation ; b)  $\text{CHCl}_3$  après 1 heure d'agitation.

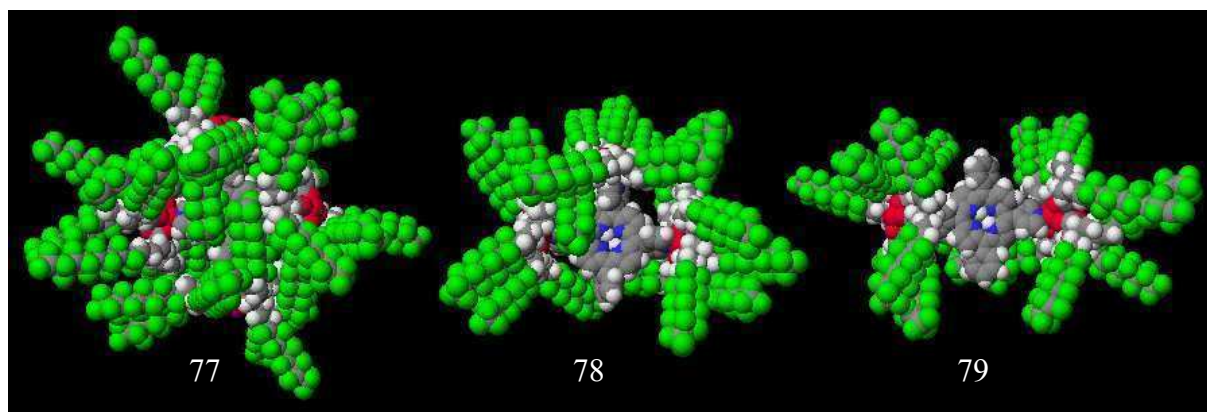
Un résultat important de cette étude est que seulement deux tags pyridines suffisamment éloignés par un espaceur rigide sont nécessaires pour obtenir une extraction efficace dans le PFC.

La différence de comportement de métallation des porphyrines est un résultat assez surprenant que nous pouvons expliquer par la formation d'assemblages supramoléculaires dans lesquels chaque pyridine est coordonnée à un dimère de cuivre. C'est ce type de structure qui doit être obtenu en théorie, particulièrement en présence d'un excès de dimère de cuivre **76**.<sup>72</sup> Les modèles moléculaires de tels assemblages sont présentés sur la figure 58.

Le modèle obtenu pour l'assemblage [*trans*-DPy-DPP/(**76**)<sub>2</sub>] **79** montre que la coordination de deux dimères **76** autour de la porphyrine laisse une grande accessibilité au site du macrocycle ne devant pas gêner la métallation.

Pour la TPyMPP **78**, on remarque que la présence de trois dimères devrait commencer à restreindre de manière significative l'accessibilité au macrocycle et ainsi rendre la métallation plus difficile. C'est ce que nous avons observé expérimentalement.

Le modèle obtenu pour la TPyP **77** montre que du fait de la présence de 32 chaînes – C<sub>8</sub>F<sub>17</sub> le macrocycle est probablement complètement « isolé » du milieu extérieur le rendant inaccessible par le Cu(II). C'est également ce que nous avons observé expérimentalement.



**Figure 58** : Modèles moléculaires (Cache 3.1, MM2) des assemblages supramoléculaires formés par complexation des groupes pyridyls des porphyrines sur **76** : TPyP (gauche), TPyMPP (milieu) et trans-DPyDPP (droite) coordonnées respectivement à quatre, trois et deux complexes **76**.

A noter que d'un point de vue conceptuel, la métallation de la MPyTPP représente une méthodologie de métallation des porphyrines très économe en atomes.

En effet, la métalloporphyrine est récupérée pure par simple évaporation du solvant organique. L'excès de cuivre, du fait de la compartimentalisation, est aisément recyclé pour une autre métallation. L'acide fluoreux **73** qui doit être libéré lors de la métallation se retrouve exclusivement dans le PFC est peut-être recyclé en dimère **76** par agitation de la phase PFC avec une solution de Cu(OTf)<sub>2</sub>/NEt<sub>3</sub> dans l'acétone.

Pour démontrer l'efficacité de cette stratégie la tétraphénylporphyrine (TPP) a été métallée en agitant un système biphasique constitué d'une phase organique (CHCl<sub>3</sub>) contenant la TPP (10<sup>-4</sup> M) et d'une phase fluoreuse (perfluorodécane) contenant le complexe **76** (10<sup>-3</sup> M). La métallation est achevée après 2 heures à 50°C (Figure 59) et la Cu(II)/TPP est récupérée quantitativement après évaporation de la phase organique (CHCl<sub>3</sub>).

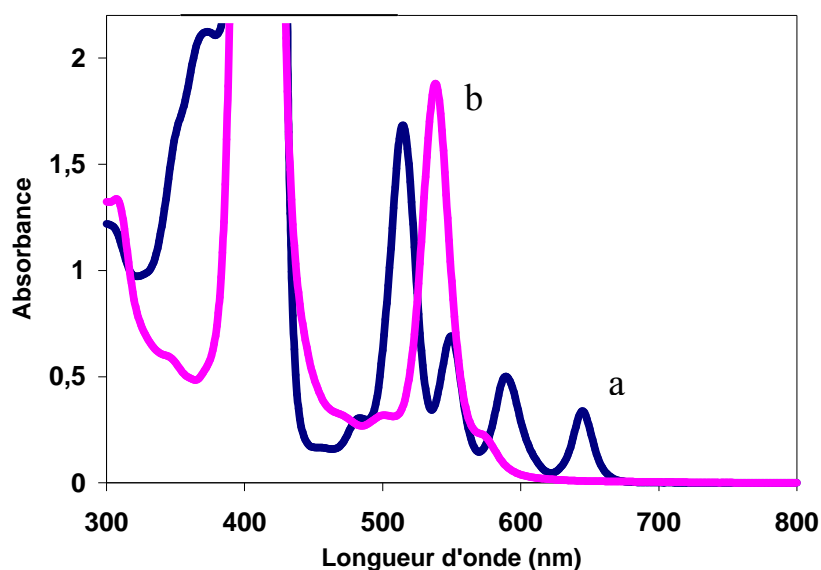
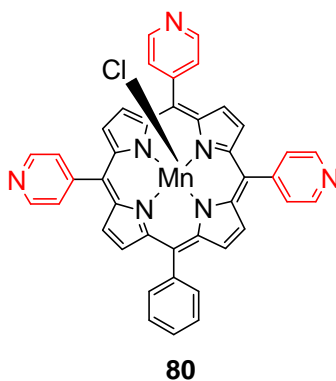


Figure 59 : Métallation de la tétraphénylporphyrine par Cu(II).

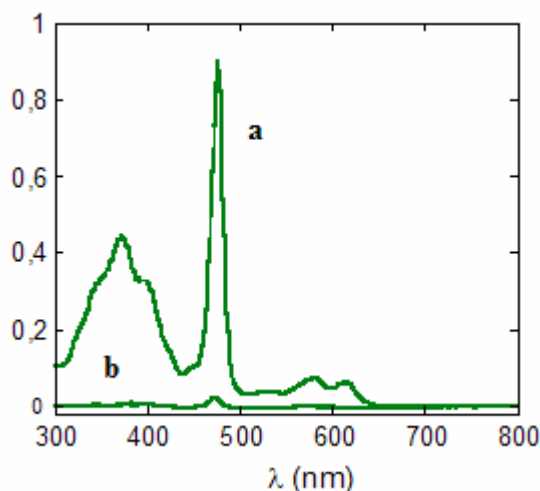
Spectre de la phase organique : (a) au départ (TPP) ; (b) après 2 h à 50°C.

#### II.1.4 - « Switching » d'une métalloporphyrine

Il est aussi possible de réaliser le « switching » réversible d'une métalloporphyrine telle que la porphyrine de manganèse (III) [TPyMPPMnCl] **80**.<sup>83</sup>



Les spectres d'absorption UV-visible de la phase organique présentés sur la figure 60 montrent qu'avec un rapport **76**/pyridine = 2 l'extraction de la métalloporphyrine de manganèse **80** ( $10^{-4}$  M dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) dans la phase fluoreuse est supérieure à 98%.



**Figure 60** : Extraction de **80** ; Phase organique (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) avant (a) et après (b) extraction.

### II.1.5 - « Switching » de TPyP par [Co(II)/(**73**)<sub>2</sub>] **75** et [Pd(II)/(**73**)<sub>2</sub>] **81**

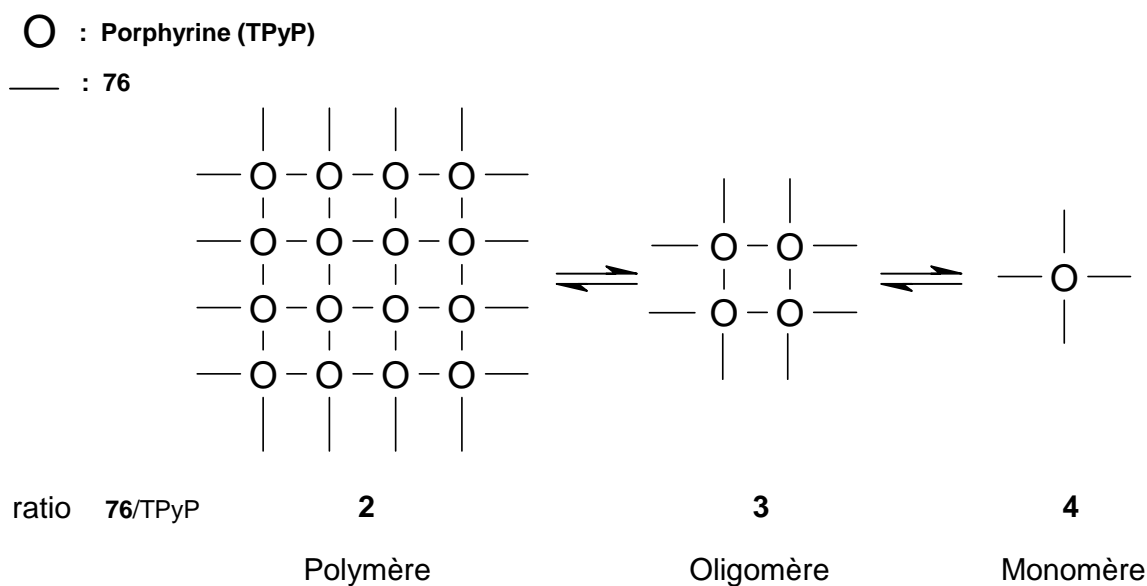
Les complexes [Co(II)/(**73**)<sub>2</sub>] **75** et [Pd(II)/(**73**)<sub>2</sub>] **81** ont également été testés pour le « switching » de la TPyP.

En utilisant le complexe de cobalt **75** en excès par rapport aux groupements pyridyles (12 éq / pyridine, c.a.d deux fois plus que dans le cas du complexe **76**), l'extraction est de 90%. Néanmoins et de manière surprenante l'ajout de THF, même en grand excès, n'a pas permis le relargage.

Avec le complexe [Pd(II)/(**73**)<sub>2</sub>] (**81**/pyridine = 6), l'extraction atteint seulement 30% avec formation d'un précipité entre les deux phases.

### II.1.6 - Etude de la capacité d'extraction maximale de **76**

La TPyP possédant quatre groupes pyridines monodentates orientés à 90° les uns des autres et le complexe **76** deux sites de coordination pour ligand monodentate, orientés à 180° l'un de l'autre, on peut s'attendre à la formation d'espèces oligomériques ou polymériques lorsque ces deux composés sont en solution. Une représentation simplifiée et idéalisée des espèces pouvant être présentes en solution est présentée sur la figure 61.



**Figure 61** : Espèces susceptibles d'être formées entre TPyP et **76**.

Alors que les espèces monomériques ou oligomériques solubles devraient être favorisées pour des ratios **76**/TPyP élevés, l'utilisation de ratios **76**/TPyP faibles pourrait conduire à la formation de polymères peu solubles tels que des assemblages de type grille à deux dimensions représentés sur la figure 61.

Cette hypothèse semble se confirmer expérimentalement. En effet, lorsque l'extraction de la TPyP est réalisée avec un ratio **76**/TPyP = 1 ([TPyP] = 0,1 mM dans 10 mL de Chloroforme ; [**76**] = 1 mM dans 1 mL de Perfluorodécane), le suivi de la disparition de la bande d'absorption de la porphyrine à 512 nm dans la phase chloroforme montre qu'au maximum dans ces conditions, 0,5 mole de porphyrine est extraite par mole de **76**. De manière concomitante, la décoloration complète de la phase fluorée est observée avec apparition d'un précipité rouge. Ce précipité, qui peut être isolé par filtration, est insoluble dans tous les solvants fluorés ou organiques que nous avons testés. Néanmoins, lorsqu'une quantité connue de ce précipité est remise en suspension dans un milieu biphasique Perfluorodécane/Chloroforme et que du THF est additionné, la TPyP et **76** sont relargués dans leur phase respective en proportion 1:2, en accord avec le dosage effectué lors de l'extraction.

Le ratio  $\underline{76}/\text{TPyP} = 2$  mesuré dans ce précipité insoluble correspond à la valeur théorique attendue pour une espèce polymérique telle que celle représentée sur la figure 61. Néanmoins, des études structurales plus approfondies devront être réalisées afin de mieux caractériser de tels polymères (Magnétisme, Analyse Élémentaire, SNOM).

#### II.1.7 - « Relargage » par des solvants coordinants

Nous avons précédemment montré que l'utilisation en excès d'un ligand compétitif des pyridines permet la libération des porphyrines de la phase fluoreuse vers la phase organique. L'efficacité du « relargage » a été évaluée pour d'autres solvants. Pour cela, leur pouvoir coordinant a été comparé à celui du THF.

Une phase fluoreuse (perfluorodécane) contenant la *trans*-DPyDPP ( $10^{-4}$  M) et le complexe de cuivre  $\underline{76}$  ( $2 \cdot 10^{-3}$  M) a été préparée (Figure 62). Nous avons évalué par spectrophotométrie d'absorption UV-visible la quantité de métalloporphyrine relarguée dans la phase organique pour chaque solvant et pour le même nombre d'équivalents ajouté soit 600 éq /  $\underline{76}$ . Dans ces conditions le DMF et l'EtOH sont aussi efficaces que le THF. En revanche l'acétonitrile, l'acétone et l'éther sont moins performants. Concernant l'efficacité de relargage, doivent être pris en compte non seulement la force de la liaison métal-ligand, mais aussi la solubilité du solvant dans les perfluorocarbures. Ceci est illustré par le résultat obtenu avec l'eau qui ne relargue que 5% de la métalloporphyrine, sans doute lié à la très faible solubilité de l'eau dans les PFCs.

Dans les perspectives à ce travail qui sont présentées en fin de manuscrit, le très faible relargage mis en évidence pour l'eau, pourra être exploité pour le développement d'un système de détection (« sensing ») en milieu triphasique eau/HC/PFC.

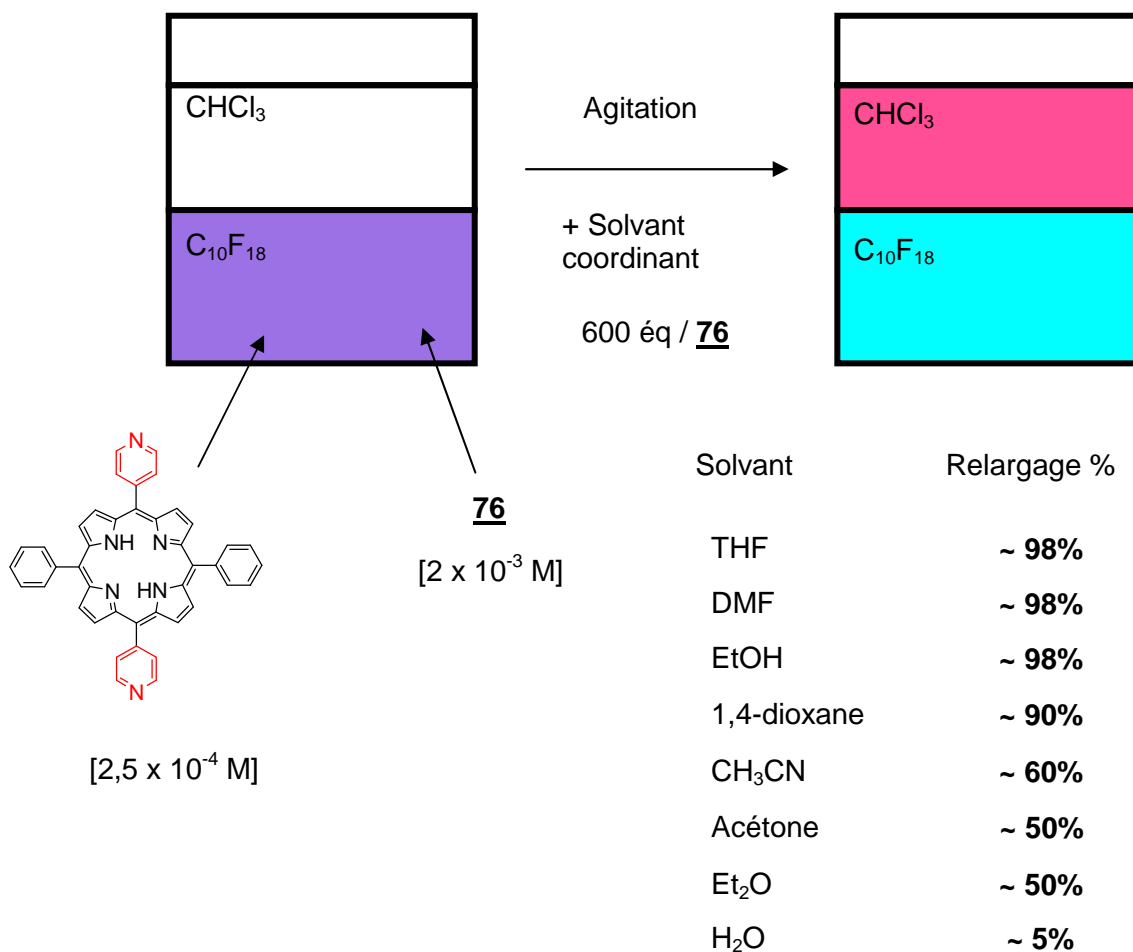


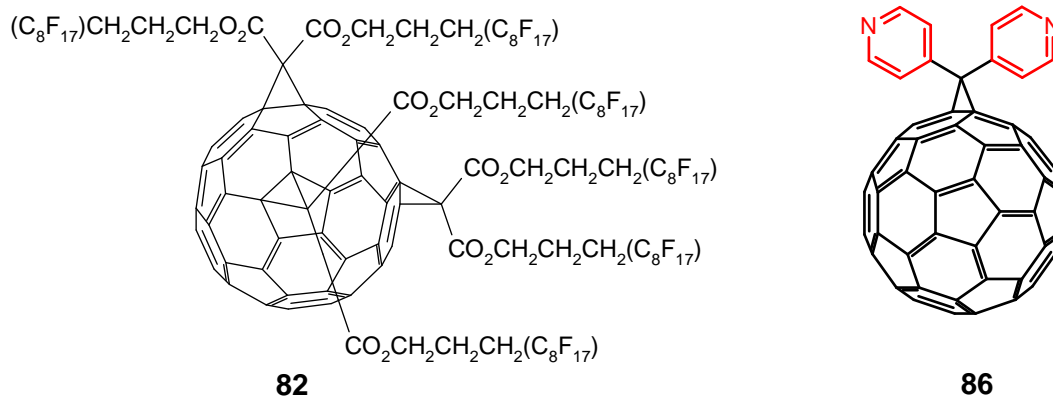
Figure 62 : Relargage de Cu(II)/*trans*-DPyDPP par des solvants coordinants.

## II.2 - « Switching » réversible d'un fullerène

En raison de ses propriétés de photosensibilisation de l'oxygène moléculaire, l'étude de la solubilisation du C<sub>60</sub> fullerène dans les PFCs est stratégiquement intéressante. En effet, des applications en thérapie photodynamique (PDT),<sup>84</sup> ou dans des réactions de photooxydation pourront être envisagées.

Parmi les fullerènes candidats au « switching », le fullerène C<sub>60</sub> monosubstitué **86** portant deux groupements pyridyls est particulièrement intéressant. Sa synthèse a été initialement décrite par Diederich et coll.<sup>85</sup>

Il faut rappeler que le seul exemple de fullerène soluble dans les PFCs était celui rapporté par Stephen. R. Wilson et *coll.* qui a dû être modifié par six chaînes perfluorooctyles **82**.<sup>86</sup>



### II.2.1 - Synthèse du fullerène **86**

La synthèse de **86** a été réalisée en collaboration avec N. McClenaghan, chargé de recherche au laboratoire et spécialiste de ce type de molécules. Nous n'avons pas réussi à reproduire les travaux de Diederich concernant la préparation de l'intermédiaire **83** (Figure 63). En effet, le protocole décrit ne nous a pas permis d'obtenir la 4-bromopyridine anhydre ce qui a empêché la formation du carbanion nécessaire à la réaction sur la 4-formylpyridine. Une réaction basée sur l'échange bromure-magnésium, rapportée récemment par Quéguiner et *coll.*<sup>87</sup>, nous a permis d'obtenir le composé **83**. Pour les étapes suivantes, les conditions décrites par Diederich et *coll.* ont été utilisées (Figure 63). En plus du C<sub>60</sub> monosubstitué **86**, une faible quantité de produits disubstitués, est isolée sous forme d'un mélange d'isomères.



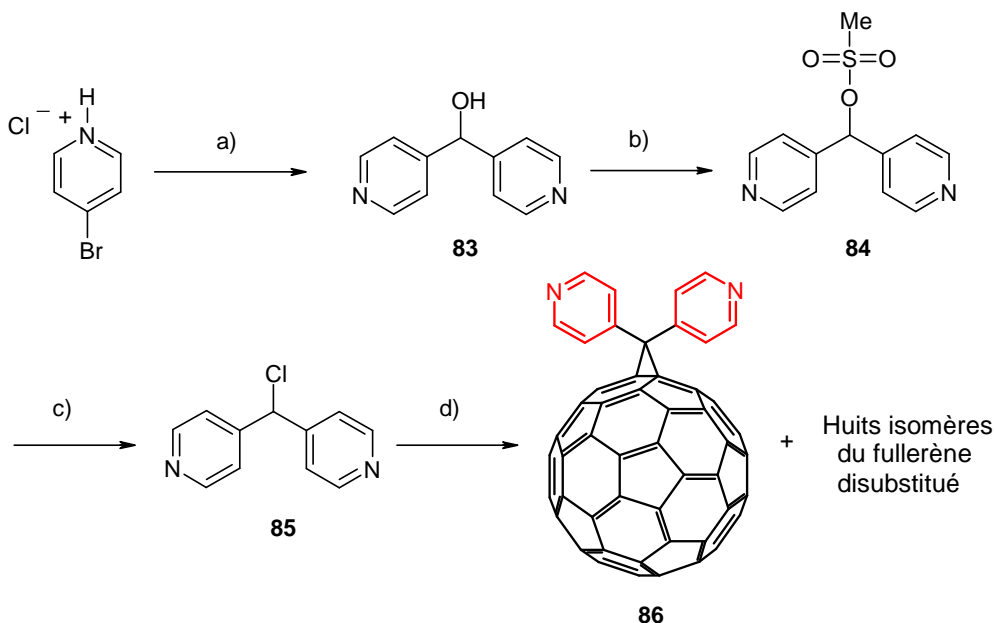


Figure 63 : Synthèse du fullerène C<sub>60</sub> monosubstitué **86**.<sup>85</sup>

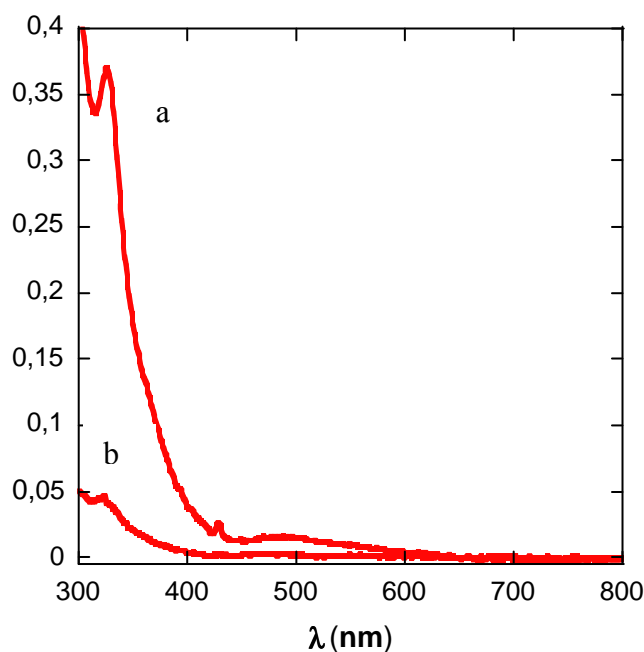
a) i) Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 5%, ii) *t*PrMgCl, THF, TA, 1 h, iii) 4-Formylpyridine, H<sub>2</sub>O, 60%. b) MeSO<sub>2</sub>Cl, Et<sub>3</sub>N, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, -5°C, 1,5h, 70%.  
c) CaCl<sub>2</sub>, Me<sub>2</sub>SO, 50°C, 10 h, 88%. d) C<sub>60</sub>, 1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-ene (DBU), PhMe, 20°C, 10 h, 40%.

## II.2.2 - « Switching » réversible du fullerène **86**

En appliquant le mode opératoire utilisé pour l'extraction des porphyrines nous avons démontré qu'après 30 min d'agitation le fullerène **86** en solution dans le chloroforme (0,13 mM, 1mL CHCl<sub>3</sub>) est efficacement extrait (90%) dans la phase fluoreuse contenant le complexe de cuivre **76** (20 mM, 0,6 mL perfluorodécane).<sup>74</sup>

Afin de quantifier l'extraction, nous avons suivi par spectrophotométrie UV-visible la disparition dans la phase organique de la bande caractéristique du fullerène à 325 nm ( $\epsilon = 22750 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ) (Figure 64).

En comparaison avec la porphyrine un plus grand excès de complexe de cuivre est nécessaire (**76**/groupe pyridyl = 40) pour obtenir une bonne extraction. Ceci peut-être attribué à une gêne stérique générée lors de la complexation des pyridines, peu espacées sur le complexe **76** très volumineux. L'ajout de THF (200  $\mu\text{L}$  de THF/groupe pyridyl = 10550) a permis un relargage quantitatif de **86** dans la phase organique.



**Figure 64** : Extraction du fullerène C<sub>60</sub> monosubstitué **86**.<sup>74</sup>

Spectres de la phase organique (CHCl<sub>3</sub>) : (a) avant, (b) après extraction.

### III - Conclusion et perspectives

Nous avons mis au point une préparation efficace d'un complexe de cuivre (II) dimérique **76** hautement fluorophile. L'utilisation de ce complexe avec des porphyrines à substituants pyridines, a permis de valider le concept d'extraction-relargage entre phases HC et PFC. Ce système de « switch » est très efficace, et ceci lorsque seulement deux tags pyridiles sont présents à des concentrations en porphyrine de 0,1 mM.

L'efficacité de l'extraction-relargage semble relativement spécifique au dimère de Cu(II) **76**. Il serait néanmoins intéressant de tester l'efficacité du complexe [Zn(II)/(**73**)<sub>2</sub>] : celui-ci devrait posséder en effet une structure dimérique de type « paddle wheel » similaire à **76**.

Notre étude a montré que le relargage se faisait dans des conditions très douces, par simple ajout de THF et que la phase fluoreuse pouvait être recyclée. De manière très intéressante, l'eau ne permet pas de relarguer la molécule extraite, le PFC jouant alors le rôle d'une membrane liquide imperméable à l'eau.

## Chapitre 2

### « Switching » réversible de molécules à tags pyridine entre un PFC et un HC

---

L'ensemble de ces caractéristiques nous a permis d'envisager de nombreuses applications utilisant ce système de « switch ». La première, que nous avons étudiée, concerne la synthèse multi-étapes de composés organiques.



## **CHAPITRE III**

### **APPLICATION DE LA METHODOLOGIE D'EXTRACTION-RELARGAGE À LA SYNTHÈSE D'UNE HYDANTOINE**



## I - Introduction

La demande croissante de composés nouveaux destinés aux tests biologiques, a encouragé les chimistes de synthèse à développer de nouvelles stratégies de purification qui permettent de produire ces derniers d'une manière rapide, "propre" et efficace.<sup>88</sup> Une des approches les plus étudiées et développées, est celle qui utilise des groupements fonctionnels nommés « tag » pour faciliter l'étape de séparation.<sup>76c</sup> Comme nous l'avons vu dans l'introduction, les tags fluoreux sont très efficaces dans ce domaine en permettant, lorsqu'ils sont en nombre suffisant, d'extraire de manière irréversible la molécule taggée de la phase hydrocarbonée vers la phase fluoreuse.<sup>35b,89</sup>

Ley, Pritchard et *coll.*<sup>90</sup> ont utilisé dans des synthèses multi-étapes un tag 2,2'-bipyridine associé à une résine polystyrène solide fonctionnalisée par un groupe imino-diacétique et complexée par du cuivre(II). Dans ce cas, la séparation se fait par filtration, cette méthodologie ayant été appliquée à la synthèse d'hydantoïnes et de benzodiazepines.

La figure 65 présente le principe général de cette approche. L'extraction de l'ensemble « tag-produit » à la fin de la réaction est effectuée par l'ajout de la résine métallée. La résine est ensuite lavée afin d'éliminer l'excès de réactif et les impuretés. Après filtration, l'ensemble « tag-linker-produit » est décomplexé de la résine par ajout de TMEDA. Enfin, le produit attendu est obtenu après coupure au niveau du linker.

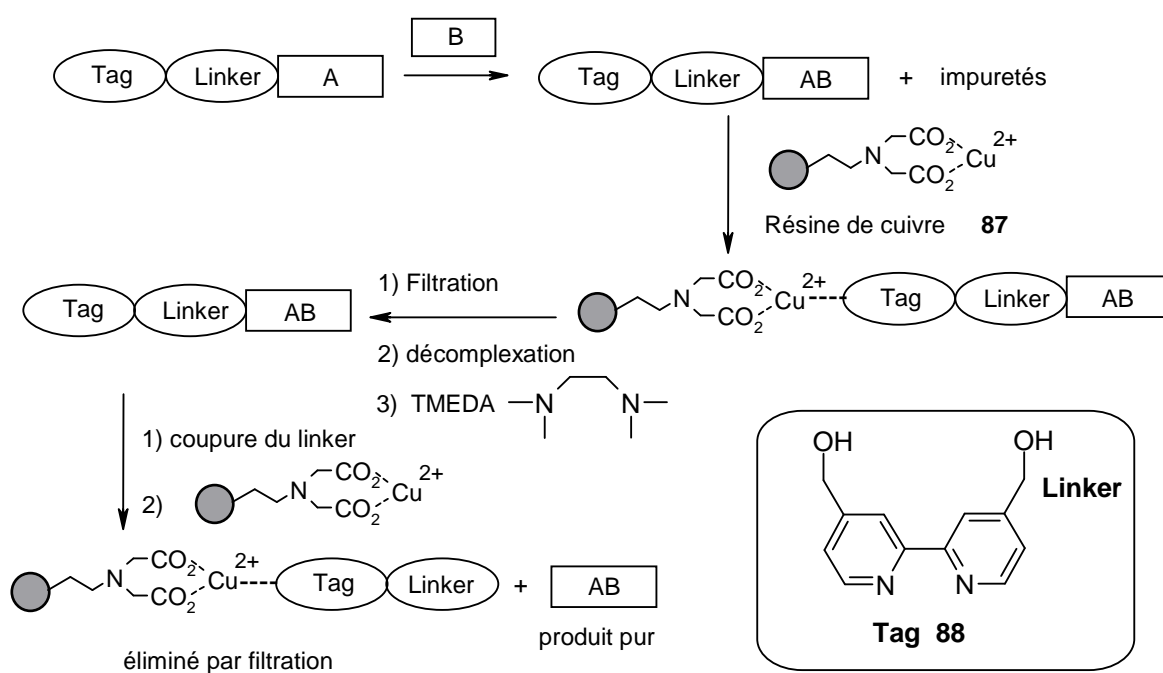


Figure 65 : Principe de « Switch » réversible solide/liquide.<sup>90</sup>

Les produits isolés par cette approche sont obtenus avec des rendements de 70-99% et des puretés supérieures à 90%.

Ce système présente néanmoins des limitations qui nous paraissent importantes pour une application simple et pratique. L'utilisation de support insoluble induit des difficultés lors de la caractérisation et du dosage des sites métallés. Par ailleurs les billes de polystyrène sont fragiles et la contrainte mécanique (agitation) les dégrade progressivement. Enfin la réactivité des sites métallés (complexation / décomplexation) diminue de manière significative en raison principalement de l'hétérogénéité.

L'utilisation d'une 2,2'-bipyridine comme tag n'est également pas idéale car la 4,4'-bis(hydroxyméthyle)-2,2'-bipyridine **88** qui sert de précurseur pour la fixation du substrat est un produit coûteux et d'accès relativement délicat à partir de la 4,4'-diméthylebipyridine. De plus, du fait de l'effet chélate de la bipyridine le « relargage » de l'ensemble « tag-linker-produit » est extrêmement difficile. L'utilisation d'un ligand aussi fort que la TMEDA ne permet pas d'envisager le recyclage de la résine **87**. Des tentatives d'extraction-relargage de la 2,2'-bipyridine réalisées au LCOO utilisant la résine **87** ont montré que le relargage du tag par la TMEDA était inefficace.

D'après les résultats obtenus avec le « switch » réversible des porphyrines, l'utilisation d'un tag *bis*-monopyridyle **90** de type « Wang » associé à une solution perfluorocarbure/**76** devait nous permettre d'améliorer la séparation et la récupération de produits de réaction dans les synthèses multiétapes telles que celles décrites par Ley, Pritchard et *coll.*<sup>90</sup>

## II - Synthèse du tag *bis*-monopyridyle **90**

Le tag **90** possède une fonction alcool benzylique pour le greffage de substrats (analogue de la résine de type Wang), ainsi que deux pyridines séparées par des espaceurs acétyléniques rigides pour obliger les pyridines à se complexer de manière monodentate sur **76**. L'espaceur va permettre de limiter les gênes stériques lors de la complexation des dimères de cuivre volumineux. Les espaceurs acétyléniques ont également été choisis en raison de leur faible réactivité ainsi que de leur facilité de synthèse.



Le tag *bis*-monopyridyle **90** est préparé aisément en deux étapes avec un rendement global de 75% à partir de produits commerciaux, le 3,5-dibromobenzylaldéhyde et la 3-éthynylpyridine (Figure 66).<sup>91</sup>

Le 3,5-dibromobenzylaldéhyde est réduit en alcool **89** par NaBH<sub>4</sub> avec un rendement de 93%. L'alcool **89** obtenu est mis en jeu dans un couplage de Sonogashira qui conduit à **90** avec un rendement de 81%.

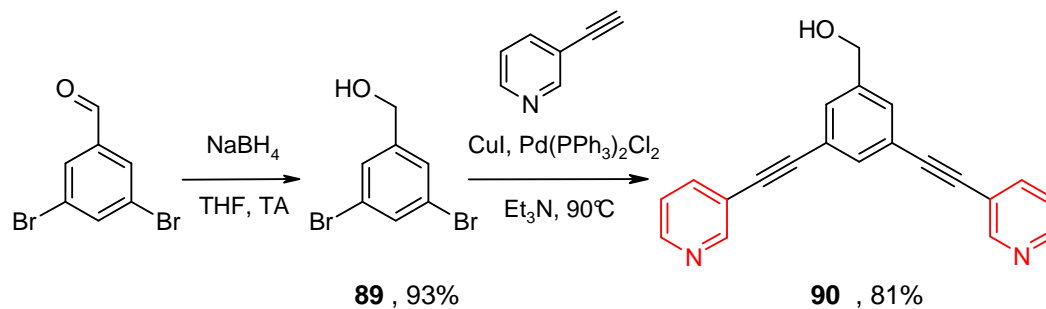
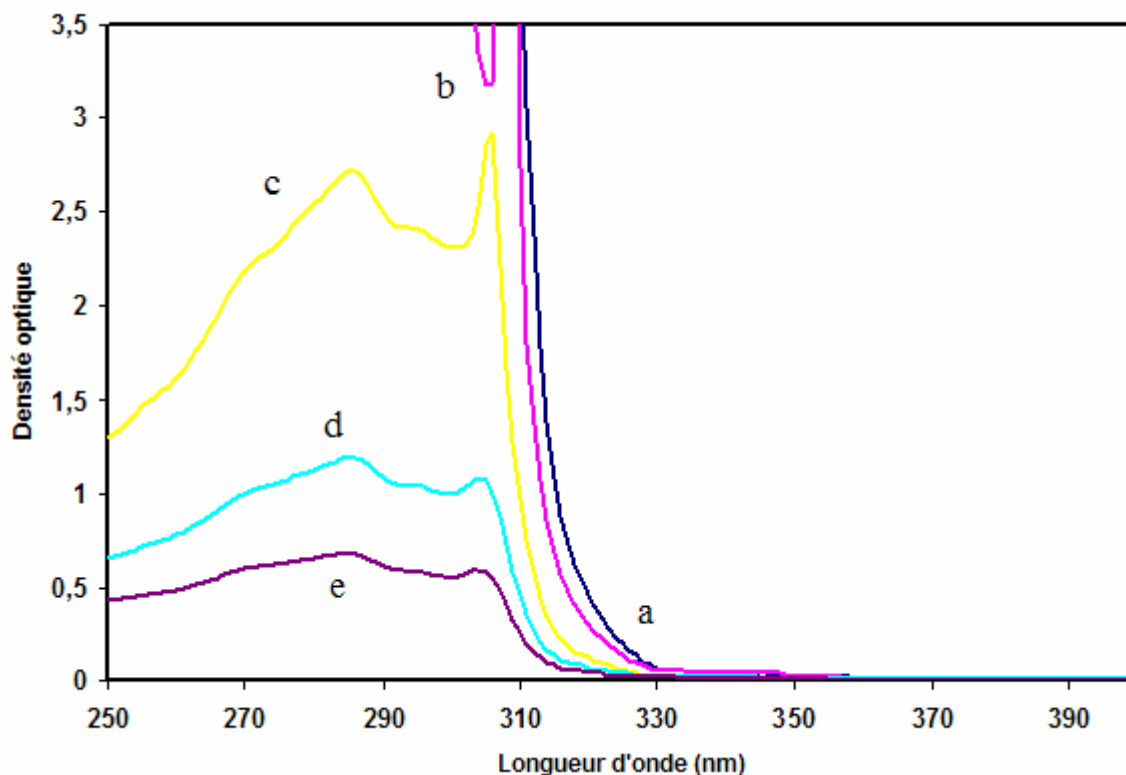


Figure 66 : Synthèse du tag *bis*-monopyridyle **90**.<sup>91</sup>

### III - « Switching » réversible du tag **90**

L'efficacité d'extraction-relargage du tag **90** a été évaluée par spectrophotométrie UV-visible. A partir d'une solution de **90** dans le chloroforme (12,4 mM) à laquelle sont ajoutées des quantités croissantes d'une solution du complexe **76** dans la perfluorodécane (0,9 à 1,2 équivalents par rapport à **90**). Après agitation, l'extraction est suivie par la disparition de la bande d'absorption caractéristique de **90** à 286 nm ( $\epsilon = 49300 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ ), montrant que 1,1 équivalents du complexe par rapport à **90** sont suffisants pour une extraction supérieure à 98% (Figure 67).

Le relargage quantitatif du tag **90**, dans la phase organique, est réalisé par l'ajout de seulement 200 équivalents de THF. Ce résultat montre la grande sensibilité et l'efficacité de ce système avec, qui plus est, des conditions très douces à la fois pour l'extraction et le relargage.



**Figure 67** : Extraction du tag 90. Spectres de la phase organique ( $\text{CHCl}_3$ ) :  
(a) avant extraction ; (b) 0,9 éq 76 ; (c) 1 éq 76 ; (d) 1,1 éq 76 ; (e) 1,2 éq 76.

#### IV - Synthèse de l'hydantoïne 96

La synthèse multi-étapes de l'hydantoïne 96 a été choisie afin d'évaluer l'efficacité du « switch » HC/PFC,<sup>74</sup> par rapport aux synthèses précédemment décrites,<sup>92,93</sup> et notamment celle de Ley, Pritchard et *coll.*<sup>90</sup>

Deux stratégies de synthèse ont été envisagées afin d'accéder à l'hydantoïne 96, la voie 1 utilisant une protection Fmoc et la voie 2 la protection Boc (Figure 68).

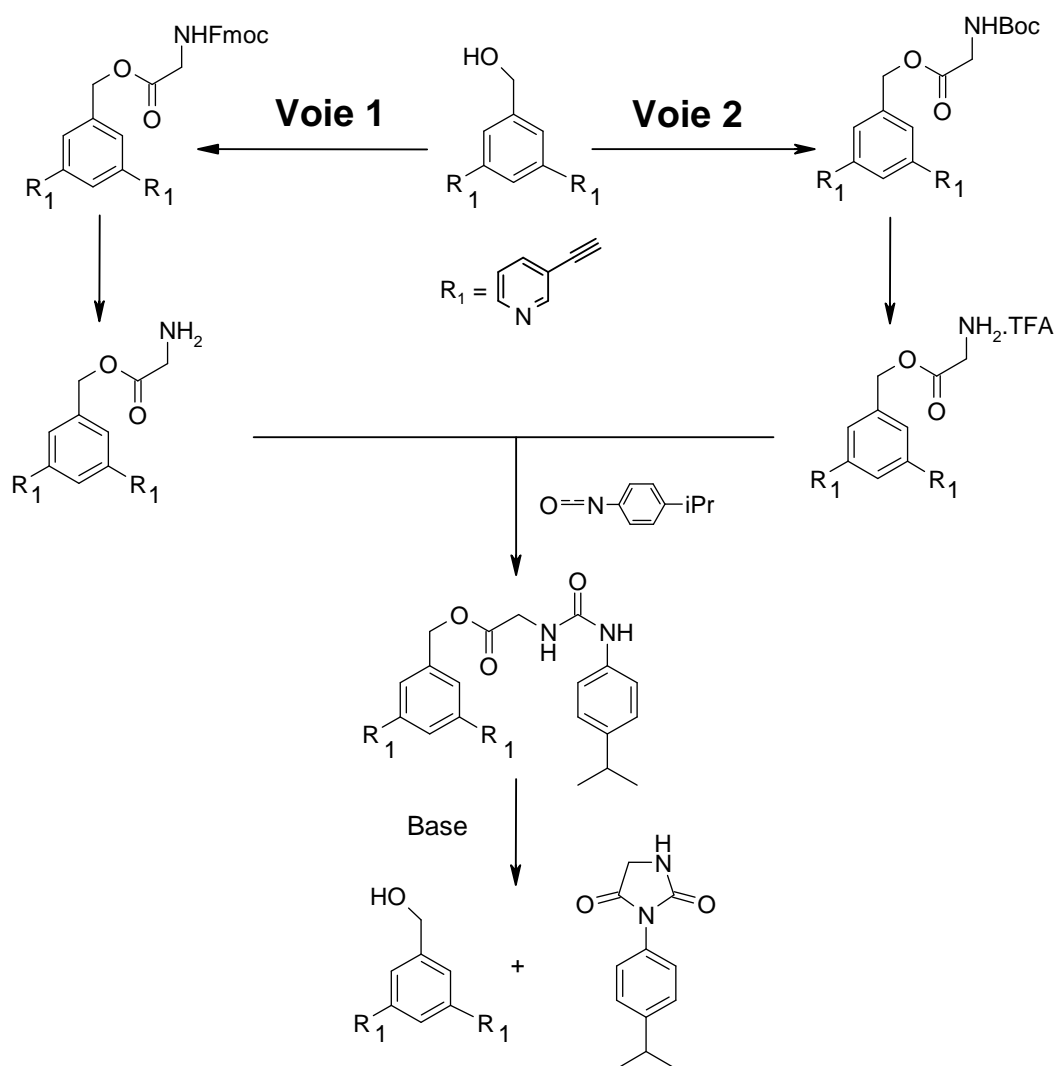


Figure 68 : Présentation des deux voies de synthèse envisagées.

#### IV.1 - Protection par le Fmoc

Cette voie consiste à passer par une amine protégée par le Fmoc (Figure 69). Malheureusement, après plusieurs tentatives de déprotection dans les conditions utilisant la pipéridine nous n'avons pas arrivé à isoler l'amine **92**. Le problème que nous avons rencontré est qu'après déprotection de **91** en milieu basique, l'amine libre **92** est instable produisant le tag **90** et un composé peu soluble **97** provient probablement d'une réaction intermoléculaire entre deux amines **92** suivi d'une cyclisation intramoléculaire. La protection Boc a donc été envisagée.

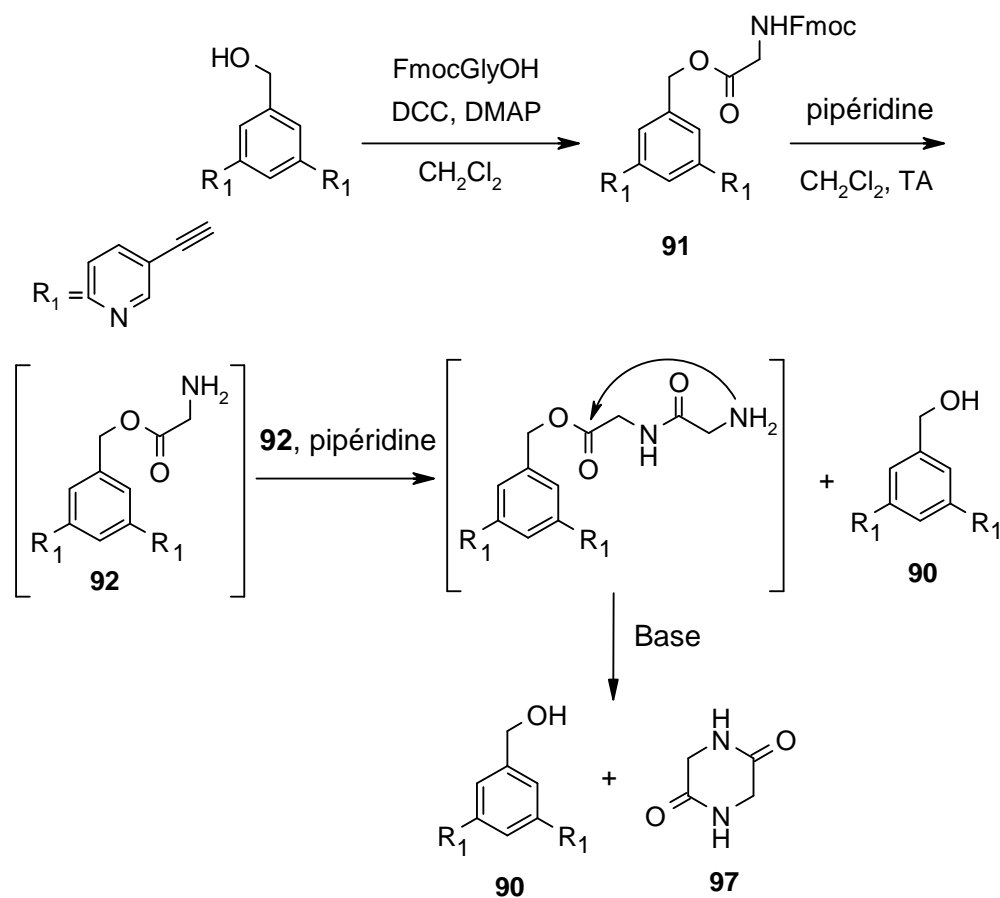


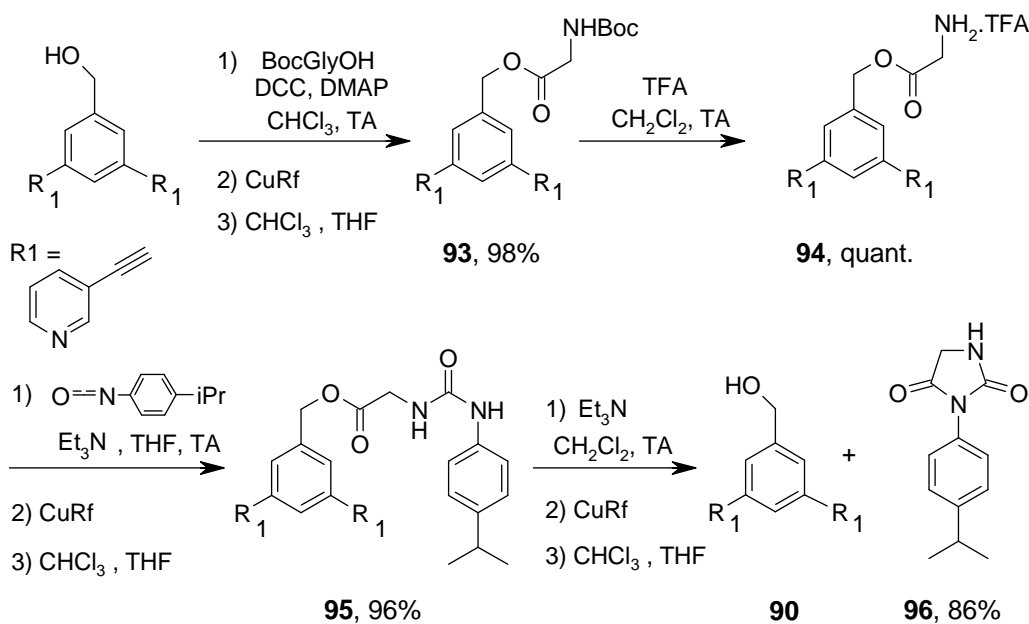
Figure 69 : Stratégie Fmoc.

## IV.2 - Protection par le Boc (Voie 2)

La synthèse de l'hydantoïne **96** est effectuée en quatre étapes (Figure 70).<sup>91</sup>

### Chapitre 3

#### Application de la méthodologie d'extraction-relargage à la synthèse d'une Hydantoïne



**Figure 70** : Synthèse de l'hydantoïne **96**.<sup>91</sup>

La première étape de la synthèse est l'acylation du tag *bis*-monopyridyle **90** par la glycine protégée en utilisant des conditions de couplage usuelles DCC/DMAP dans le chloroforme à température ambiante. A la fin de la réaction le précipité de dicyclohexylurée (DCU) formé est éliminé par filtration. Le filtrat est ensuite placé sur une solution de perfluorodécane contenant 2,5 équivalents de **76** par rapport à **90**. Après agitation le composé **93** est extrait quantitativement dans la phase fluoreuse, et après décantation (environ 30 min) la phase organique est éliminée. La phase fluoreuse est lavée (3 fois par du chloroforme), puis l'ajout d'une solution  $\text{CHCl}_3/\text{THF}$  ( $\text{THF}/\text{76} = 400$ ) permet le relargage quantitatif de **93** dans la phase organique. Il faut signaler que l'extraction et le relargage peut être suivi par chromatographie sur couche mince. Après décantation (environ 3h) la phase organique ( $\text{CHCl}_3/\text{THF}$ ) est récupérée et le solvant évaporé sous pression réduite pour donner le produit désiré **93** avec un rendement de 98% et une pureté supérieure à 95% déterminée par RMN  $^1\text{H}$ .

La figure 71 présente le spectre RMN  $^1\text{H}$  du produit **93**. L'élargissement observé des signaux des protons en position ortho et para de la pyridine est probablement dû à la présence de traces d'ions  $\text{Cu(II)}$  paramagnétiques qui s'échangent facilement entre les groupes pyridyles monodentates. Le spectre UV-visible de la phase organique après le relargage de **93** n'a cependant pas permis de mettre en évidence la présence de cuivre (II).

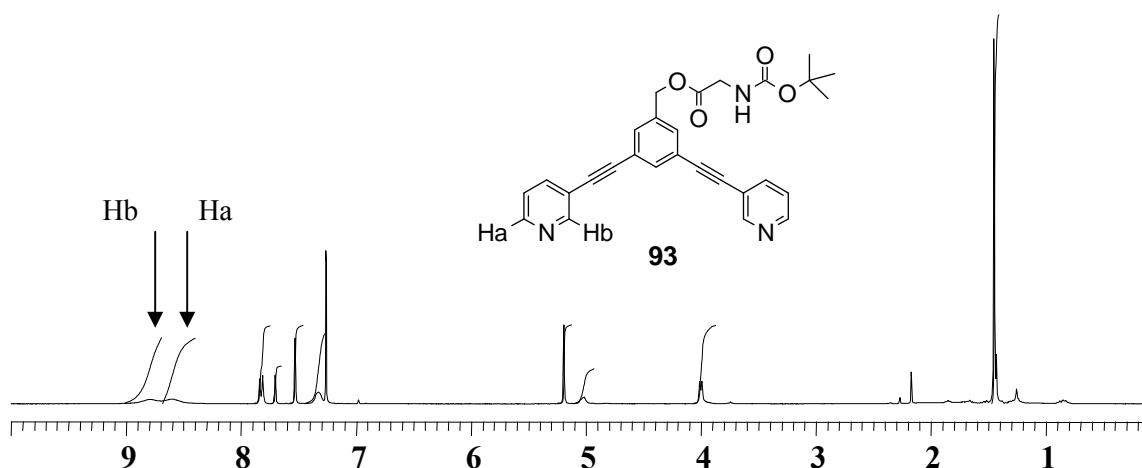


Figure 71 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  de **93** dans  $\text{CDCl}_3$ .

La phase fluoreuse est « réactivée » par un lavage au chloroforme qui élimine l'excès de THF dissous dans celle-ci, et est réutilisée pour les prochaines étapes de la synthèse.

Le sel **94** est obtenu quantitativement après un traitement de **93** par l'acide trifluoroacétique dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ . L'excès d'acide est éliminé par évaporation sous pression réduite. L'addition de **94** à une solution de THF contenant le 4-isopropylisocyanate (1,1 éq) et la triéthylamine  $\text{NEt}_3$  (3 éq) conduit à la formation rapide de l'urée **95**. Après l'évaporation du THF le résidu est repris dans  $\text{CHCl}_3$  et **95** est extrait en utilisant la phase fluoreuse « réactivée » utilisée lors de la première étape. Après lavage de la phase fluoreuse avec  $\text{CHCl}_3$ , l'addition de THF (THF/**76** = 400) permet de relarguer le produit **95** dans la phase organique avec un rendement de 96% et une pureté supérieure à 95% déterminée par RMN  $^1\text{H}$  (Figure 72).

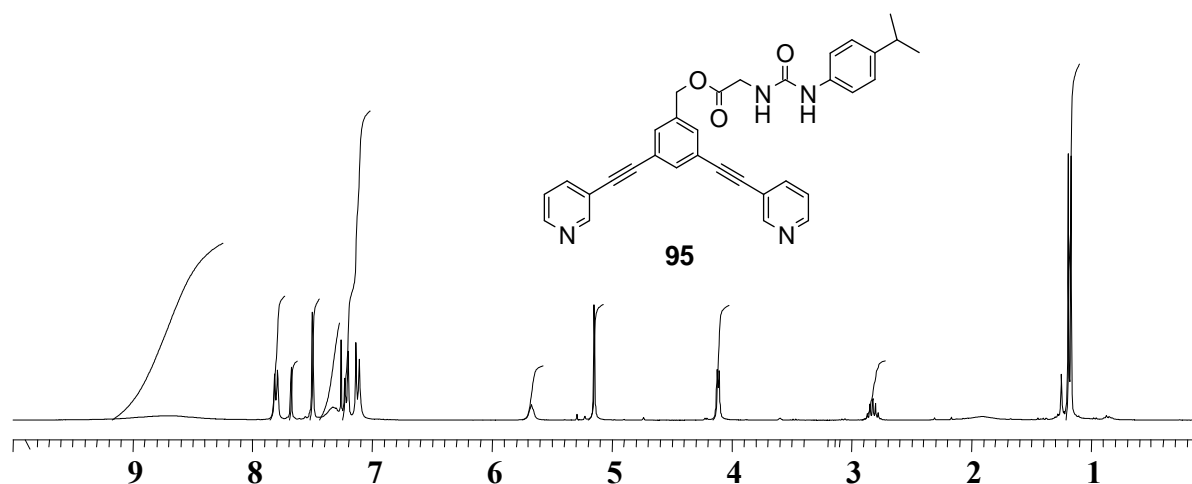


Figure 72 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  de **95** dans  $\text{CDCl}_3$ .

### Chapitre 3

#### Application de la méthodologie d'extraction-relargage à la synthèse d'une Hydantoïne

La dernière étape consiste en une cyclisation intramoléculaire en présence de triéthylamine dans  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  produisant un mélange équimolaire du tag **90** et du produit désiré, l'hydantoïne **96**. L'élimination du tag **90** est effectuée par addition au milieu réactionnel de la phase fluoreuse contenant le complexe **76**. Après décantation (30 min), la phase organique est récupérée et évaporée. Le lavage au pentane du résidu obtenu produit l'hydantoïne **96** avec un rendement de 86% et une pureté supérieure à 95% (Figure 73). Le rendement global des quatre étapes est de 81%.

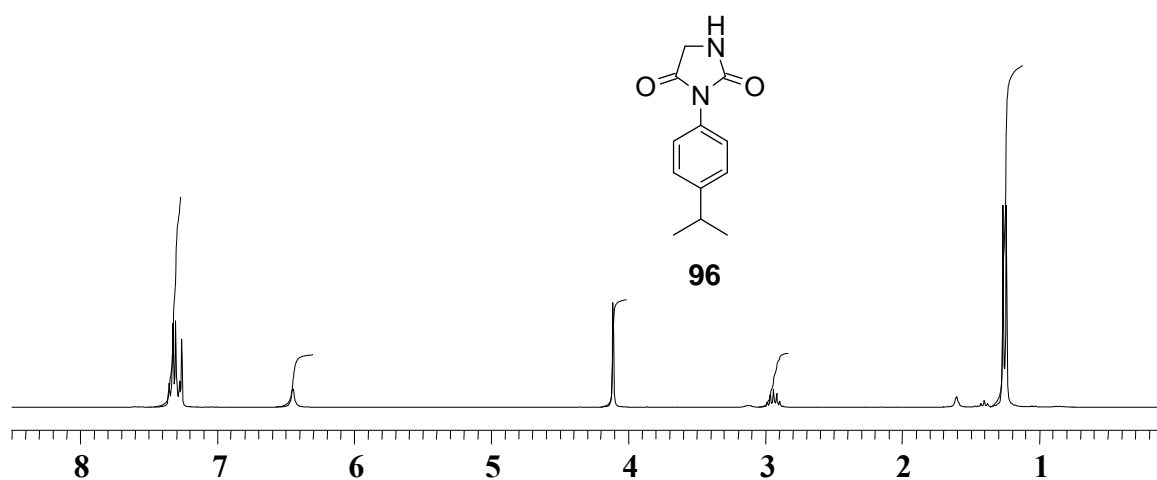


Figure 73 : Spectre RMN  $^1\text{H}$  de **96** dans  $\text{CDCl}_3$ .

Comme nous l'avons déjà signalé auparavant, les tags à substituant pyridines développés par Yoshida et *coll.* présentent des exemples prototypiques des tags masqués puisqu'ils permettent au produit de voyager entre une phase aqueuse et une phase organique par réaction acide/base.<sup>75-78</sup>

Le tag **90** possédant deux groupes pyridines qui peuvent être activés par un acide de Brønsted, on peut s'attendre à une extraction efficace dans la phase aqueuse.

Malheureusement, après des tentatives dans les conditions utilisant l'acide ( $\text{HCl}$  1N) nous ne sommes pas arrivés à extraire quantitativement l'intermédiaire **93** de la phase organique vers la phase aqueuse acide. De plus, la présence du groupement Boc sensible en conditions acides conduit à la formation de l'amine **92** qui est instable.

## V - Conclusion

En utilisant les conditions usuelles en terme de solvant et température, chaque étape de la synthèse de l'hydantoine a pu être réalisée avec d'excellents rendements. L'efficacité d'extraction et de relargage de ce système de « switch » liquide-liquide semble donc supérieure au système solide-liquide décrit par Ley, Pritchard et *coll.*<sup>90</sup>

L'efficacité du système couplée à l'utilisation d'une décantation lors de l'étape de séparation permet de réaliser la synthèse de manière performante sur des petits volumes de solvant (typiquement 1 mL) et faible quantité de réactifs (10-15 mg de glycine).

Parmi les limitations pour les applications en synthèse, il y'a bien sur l'utilisation de solvants coordinants qui devront être éliminés avant l'extraction. Les réactions au cours desquelles des sous-produits fortement coordinants seront formés devront également être évitées.

Du fait de ces limitations notre système de « switch » ne pourra sans doute pas concurrencer la « chimie fluoreuse légère » pour des applications en synthèse. Néanmoins, pour des synthèses itératives comme les synthèses peptidiques, le système de « switch » pourrait représenter une alternative intéressante à la synthèse supportée, particulièrement pour la préparation rapide de petits peptides (3-5 acides aminés).



## **CONCLUSION / PERSPECTIVES**



### Conclusion

Des méthodologies originales, simples d'utilisation et performantes pour le recyclage de catalyseurs et pour la purification de produits de réaction et réactifs se sont largement développées dans cette dernière décennie avec l'utilisation des perfluorocarbures.

Notre travail a consisté à développer une nouvelle méthodologie de « switch » réversible liquide-liquide de molécules non fluoreuses entre phases hydrocarbure et perfluorocarbure basée sur des interactions non covalentes.

L'ensemble des résultats présentés dans ce mémoire atteste de la grande efficacité de cette nouvelle méthodologie pour l'extraction et le relargage dans des conditions très douces.

La première partie de cette étude a porté sur la synthèse du complexe de cuivre (II) **76** hautement fluorophile et son application au « switch » réversible entre phases HC et PFC de molécules à tags pyridines telles que des porphyrines, des métalloporphyrines et un fullerène. Nous avons montré qu'au moins deux groupements pyridines sont nécessaires pour avoir une extraction efficace supérieure à 90%. De plus, nous avons pu montrer que le relargage quantitatif des molécules extraites est réalisé par l'ajout d'un excès de THF et que la phase fluoreuse pouvait être recyclée.

Nous avons pu par la suite démontrer l'efficacité du système de « switch » en l'appliquant aux étapes de purification d'une synthèse multi-étapes.

Ce travail a donc permis d'ouvrir de nombreuses perspectives en ce qui concerne les applications potentielles de ce système de « switch » réversible HC/PFC.

Parmi les applications envisagées, nous allons maintenant présenter brièvement celles qui sont à l'étude au laboratoire.

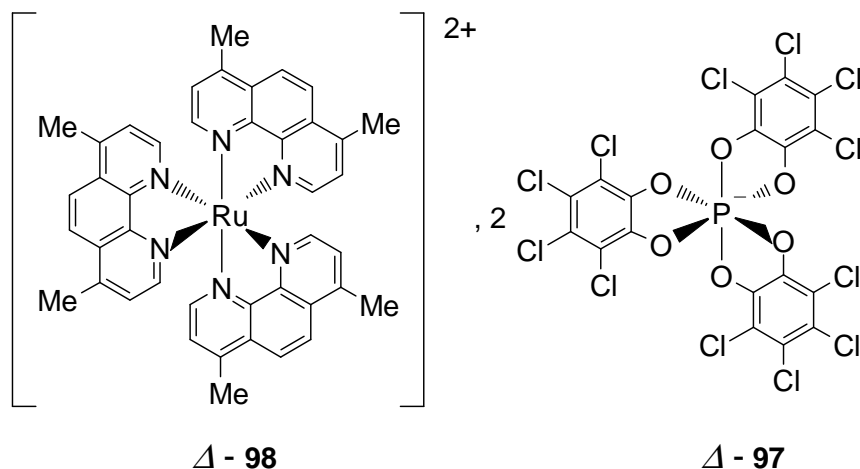
### Perspectives

L'idée directrice est le développement d'applications utilisant la chimie supramoléculaire dans les PFCs. En effet, les PFCs étant les solvants les plus apolaires et aprotiques, on peut s'attendre à renforcer les interactions non covalentes (liaisons hydrogènes, les interactions ioniques ou de Van der Waals) mises en jeu dans les édifices supramoléculaires.

Voici deux exemples d'applications actuellement étudiées au laboratoire :

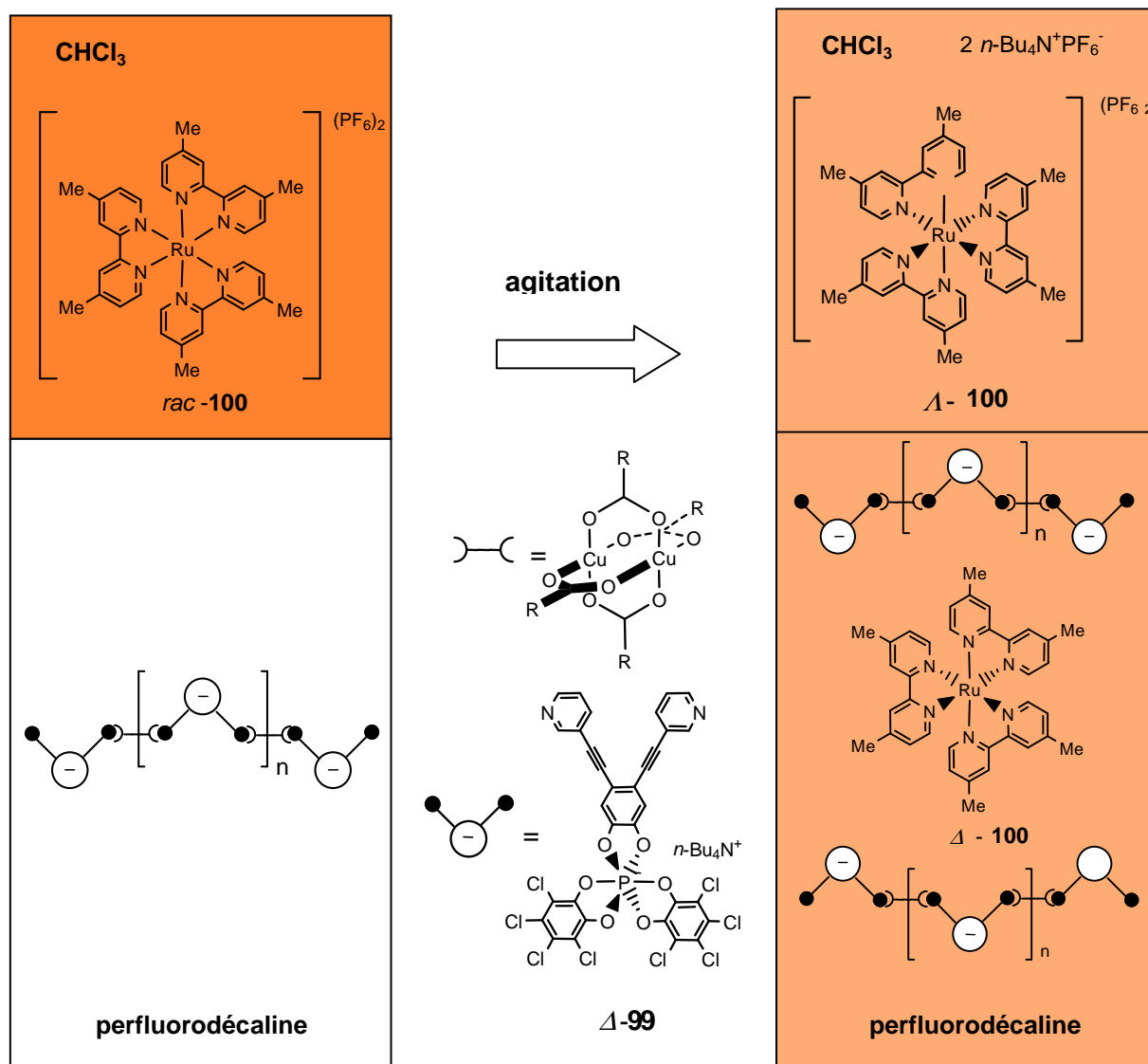
- **Extraction énantiosélective de complexes métalliques cationiques chiraux.**

Les complexes tris(diimine) de ruthénium(II) sont parmi les complexes de coordination les plus étudiés du fait de leurs propriétés photophysiques, photochimiques et biologiques.<sup>94</sup> Ces complexes cationiques chiraux, généralement synthétisés sous forme racémique, sont obtenus énantiomériquement purs par des techniques de résolution séparant les énantiomères  $\Lambda$  et  $\Delta$ . Typiquement, la résolution de complexes cationiques chiraux s'effectue par formation de paires d'ions diastéréoisomères avec des anions chiraux, suivie par une cristallisation sélective ou une chromatographie. Récemment, J. Lacour et *coll.* ont développé une méthode de résolution de complexes  $[\text{Ru}(\text{diimine})_3]\text{Cl}_2$  solubles dans l'eau, par extraction énantiosélective dans un solvant organique contenant un anion lipophile chiral, le *tris*-(tetrachlorobenzenediolato)phosphate(V) (TRISPHAT) **97**.<sup>95</sup> Par exemple, lorsque un système biphasique composé du sel  $[\text{tri}(n\text{-butyl})\text{ammonium}][\Delta\text{-97}]$  en solution dans  $\text{CHCl}_3$  est agité avec une solution du complexe racémique **98** en solution dans l'eau (1 équivalent), l'extraction énantiosélective du complexe de configuration  $\Delta$  est observée en quelques minutes. Le complexe homochiral  $[\Delta\text{-97}]_2[\Delta\text{-98}]$  est ainsi isolé dans la phase organique avec un rapport diastéréoisomérique de 49:1. Dans la phase aqueuse le complexe  $[\text{Cl}_2][\Lambda\text{-98}]$  est obtenu avec un rapport énantiomérique de 35:1, ce qui est remarquable pour une extraction énantiosélective. Dans la plupart des cas précédemment rapportés, un excès du substrat racémique est utilisé, conduisant à une pureté énantiomérique du substrat restant dans la phase aqueuse faible même si la diastéréosélectivité de l'extraction est élevée.



Nous proposons de développer une nouvelle famille d'anions TRISPHAT modifiés par des tags pyridyls. Ce travail sera réalisé en collaboration avec Jérôme Lacour. L'extraction énantiosélective est actuellement limitée au système biphasique eau/hydrocarbure et donc à l'extraction de cations chiraux hydrophiles. Notre objectif sera de développer, grâce à un anion phosphate modifié par des tags pyridyls, un système efficace à la fois pour l'extraction de cations chiraux hydrophiles avec le système biphasique eau/hydrocarbure mais également efficace pour l'extraction asymétrique de cations chiraux lipophiles par un système biphasique hydrocarbure/perfluorocarbure. En plus de l'avantage de pouvoir extraire à la fois des cations hydrophiles ou lipophiles on peut s'attendre, du fait de la très faible polarité des perfluorocarbures, à renforcer les paires d'ions dans ces milieux et donc améliorer les diastéréosélectivités. La synthèse de l'anion phosphate **99** (PYRPHAT) qui possède deux ligands tétrachloropyrocatechol et un catéchol avec deux tags pyridyls est en cours (R. Luguia, Post-doc).

Le principe général du système que nous souhaitons développer est présenté sur la figure 74.



**Figure 74:** Principe de l'extraction énantiosélective dans un perfluorocarbure.

Nous pourrions par exemple solubiliser l'énantiomère  $\Delta$  du PYRPHAT  $\Delta-99$  dans la perfluorodécane par coordination au complexe de cuivre puis, déposer sur la phase perfluorée le complexe  $\text{rac-100}[(\text{PF}_6)_2]$  (1 équivalent / PYRPHAT) en solution dans le chloroforme. Par agitation magnétique, l'énantiomère  $\Delta-100$  devrait pouvoir être extrait dans la phase perfluorée en formant 2 équivalents de sels d'hexafluorophosphate de tributylammonium et laissant dans le chloroforme l'énantiomère  $\Delta-100$ . Le *d.e.* pourra être directement mesuré par RMN  $^1\text{H}$  de la phase perfluorée en présence d'un solvant deutéré comme référence externe (tube à double enveloppe). Le *e.e.* du complexe restant dans la

phase organique sera mesuré de manière usuelle par RMN  $^1\text{H}$  dans  $\text{CDCl}_3$  en utilisant le TRISPHAT ou le PYRPHAT comme agent de dédoublement. Evidemment, le complexe  $[\Delta\text{-99}]_2[\Delta\text{-100}]$  que nous espérons obtenir diastéréoisomériquement pur pourra être « relargué » dans du chloroforme par ajout de THF. Il sera alors intéressant de comparer les valeurs de *d.e.* et *e.e.* obtenues avec les différents systèmes afin d'évaluer l'apport que peut représenter l'utilisation des perfluorocarbures pour les extractions énantiosélectives de tels composés.

Si les résultats sont probants, d'autres applications pourront être envisagées, par exemple avec les complexes  $[\text{Cu}(\text{diimine})_2]^+$  qui sont configurationnellement labiles, les énantiomères  $\Lambda$  et  $\Delta$  étant en équilibre en solution. Alors qu'avec les complexes  $[\text{Fe}(\text{bpy})_3]^{2+}$  également configurationnellement labiles, la présence du contre-anion TRISPHAT  $\Delta\text{-97}$  permet de déplacer l'équilibre vers la formation quasi-exclusive du complexe homochiral  $[\Delta\text{-Fe}(\text{bpy})_3][\Delta\text{-97}]_2$  (*d.e.* > 96%),<sup>96</sup> les *d.e.* obtenus jusqu'à présent avec les complexes du cuivre(I) ne dépassent pas 16%.<sup>97</sup> La polarité du solvant jouant un rôle crucial pour l'obtention de *d.e.* élevés avec les complexes  $[\text{Fe}(\text{bpy})_3]^{2+}$ ,<sup>96</sup> l'utilisation des perfluorocarbures pourrait s'avérer très intéressante pour la formation diastéréosélective de paires d'ions avec les complexes  $[\text{Cu}(\text{diimine})_2]^+$ .

- **Détection et titration d'analytes en milieu triphasique Eau/HC/PFC.**

Une des applications à l'étude est la détection du monoxyde d'azote NO, qui joue un rôle important en milieu physiologique.

Récemment, Lippard et *coll.*<sup>98</sup> ont développé un système de détection basé sur la coordination de NO sur une porphyrine de Ru(II) à laquelle est coordonnée un fluorophore dont la fluorescence est quenchée par le métal. Le déplacement du fluorophore par NO rétablit la fluorescence. Ce système qui fonctionne en milieu organique n'est pas compatible avec l'eau car l'eau déplace le fluorophore.

Nous avons montré que l'eau, même en excès relarguait très peu la porphyrine extraite. Le système triphasique basé sur la mesure de l'absorption de TPyP relarguée dans la phase organique ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ) (Figure 75).

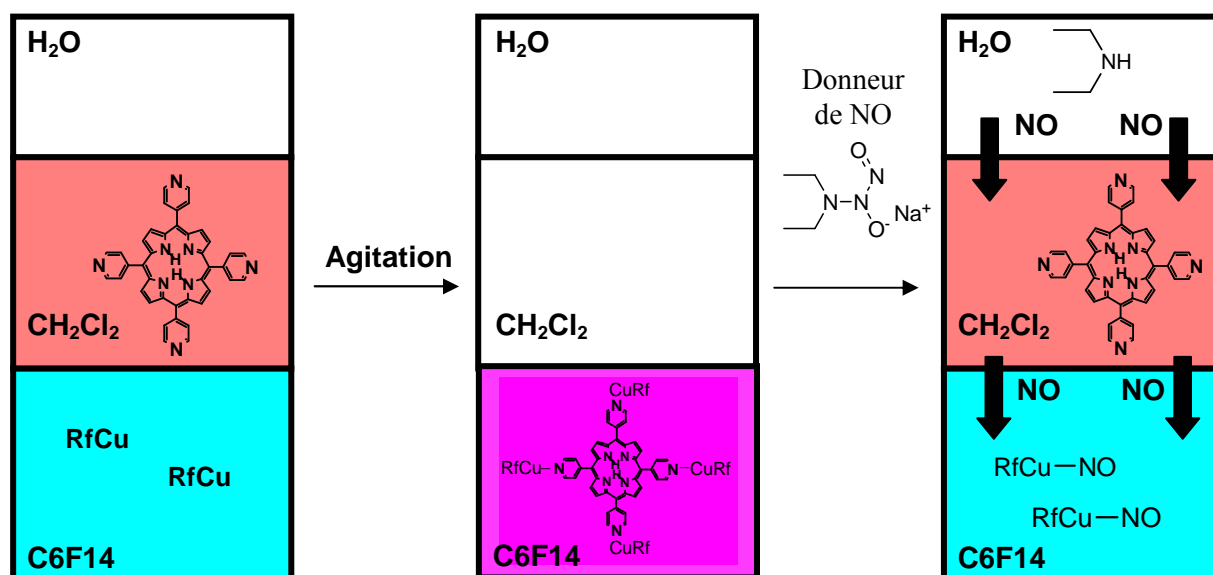


Figure 75 : Principe de détection et titration de NO.

Les avantages possibles par rapport au système de Lippard pour la détection et le dosage de NO :

- ❖ Détection par mesure de l'absorption possible, le chromophore étant relargué dans une phase distincte de celle où il est coordonné au complexe métallique. Néanmoins, l'utilisation d'une porphyrine ou métalloporphyrine permettra d'utiliser également la fluorescence comme méthode de détection pour des concentrations d'analytes très faibles ( $< 10^{-6}$  M).
- ❖ Utilisation d'une phase aqueuse possible.



## **CHAPITRE IV**

### **PARTIE EXPERIMENTALE**



## **I - Appareillages et techniques utilisés**

### **Solvants et Réactifs**

Les produits commerciaux proviennent pour la plupart des sociétés Aldrich, Acros et Lancaster et ont été utilisés sans purification préalable sauf mention particulière dans le mode opératoire. Les solvants de synthèse ont été séchés et distillés avant utilisation selon les procédés classiques : l'éther diéthylique, le tétrahydrofurane (THF) et le toluène sur sodium/benzophénone; l'acétonitrile ( $\text{CH}_3\text{CN}$ ), le chloroforme ( $\text{CHCl}_3$ ), le dichlorométhane ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), le pentane sur  $\text{CaH}_2$ . Le diméthylformamide (DMF) anhydre provient de chez SDS. Les solvants d'éluion commerciaux sont utilisés sans autre purification (SDS, pur pour synthèse) excepté l'éther diéthylique et l'éther de pétrole (distillés).

### **Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)**

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton RMN  $^1\text{H}$  et du carbone RMN  $^{13}\text{C}$  ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker AC200 (200 MHz pour le proton et 50 MHz pour le carbone) et Bruker AC250 (250 MHz pour le proton et 62,5 MHz pour le carbone) ou DPX 300. La nature des solvants deutérés utilisés est précisée pour chaque produit et les déplacements chimiques sont donnés en ppm par rapport au tétraméthylsilane (TMS,  $\delta=0$  ppm). Les constantes de couplage (J) sont exprimées en Hertz (Hz) et les abréviations employées pour définir les multiplets en RMN  $^1\text{H}$  sont : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), m (multiplet complexe) et s\* (singulet élargi).

### **Points de Fusion**

Les points de fusion ont été mesurés à l'aide d'un appareil électrothermique digital.

### **Analyses Centésimales**

Les analyses centésimales des produits ont été réalisées au Service Central d'Analyse du C.N.R.S à Vernaison (France).

### **Spectrométrie de Masse**

Les études de spectroscopie de masse ont été réalisées au Centre d'Etude Structural et d'Analyse des Molécules Organiques (CESAMO) à Bordeaux.

Les spectres par impact électronique (EI) ( $E = 70$  eV) et LSIMS<sup>+</sup> ( $E = 35$  eV) ont été effectués sur un spectromètre VG Autospec-Q Micromass. Dans le cas de spectres enregistrés par méthode LSIMS<sup>+</sup>, la matrice utilisée est l'alcool *m*-nitrobenzylique (NBA).

### **Chromatographie en phase gazeuse (CPG)**

La CPG est utilisée pour déterminer la pureté des produits, pour suivre l'avancement des réactions et effectuer les dosages nécessaires lors des suivis de réactions.

L'appareil est un VARIAN 3800 avec un détecteur à ionisation de flamme (F.I.D) connecté à un intégrateur. La colonne capillaire utilisée est une colonne semi-polaire de type DB5MS de 30m de longueur, 0,25mm de diamètre et dont l'épaisseur du film de la phase stationnaire est de 0,1  $\mu\text{m}$ . Le gaz vecteur utilisé est l'azote dont la pression en tête de colonne est de 15 psi. La température de l'injecteur est de 220°C et celle du détecteur de 220°C.

Le cycle thermique de la colonne est adapté selon la nature des composés analysés et les 2 programmations suivantes ont été utilisées :

Méthode 1 : 70°C à 200°C par 8°C/min, puis maintient à 200°C.

Méthode 2 : 70°C à 280°C par 10°C/min, puis maintient à 280°C.

### **Chromatographie sur couche mince (CCM) et sur colonne**

Les chromatographies analytiques sur plaques (CCM) ont été réalisées sur plaque de silice Merck 60F254 ou plaque d'alumine Merck 150F254 (neutre de type T).

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées sur gel de silice SDS 60 (granulométrie 60-200 microns) ou d'alumine Acros activée neutre (50-200 microns).

Les conditions d'élution sont précisées dans chaque cas.

### **Infrarouge**

Les spectres IR ont été enregistrés à partir de pastilles de KBr sur un spectromètre à transformée de Fourier Perkin-Elmer Paragon 1000.

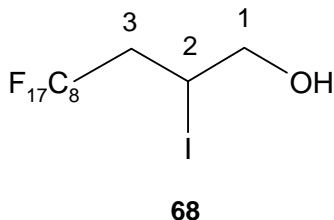
### **Spectrométrie d'absorption électronique**

Les spectres UV-Visible ont été enregistrés sur un spectrophotomètre Hewlett Packard 8453 et un spectrophotomètre Hitachi U-3300.



## II - Synthèse du monoacide 73

### II.1 - 2-iodo-3-perfluorooctyl-1-propanol 68



L'iodure de perfluorooctyle (28 g ; 51,2 mmol), l'alcool allylique (3.4 g ; 58,8 mmol), et l'AIBN (336 mg ; 2,04 mmol) sont mélangés dans un tricol de 100 ml sous atmosphère inerte puis portés au reflux (70-75°C) pendant 14h. Toutes les deux heures, une portion d'AIBN (336 mg ; 2,04 mmole) est additionnée au milieu réactionnel. Après recristallisation dans l'hexane, un solide jaune est obtenu (25,8 g).

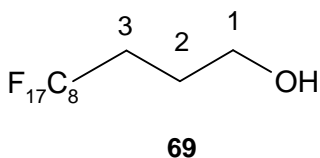
Rdt : 83%.

PF = 93-94°C.

RMN <sup>1</sup>H (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm) : 2,09 (s ; 1H ; O-H) ; 2,88 (m ; 2H ; H-3) ; 3,82 (m ; 2H ; H-1) ; 4,44 (m ; 1H ; H-2).

GC / Méthode 1 (temps de rétention) : 6,3 min.

### II.2 - 3-perfluorooctyl-1-propanol 69



Le 2-iodo-3-perfluorooctyl-1-propanol (20 g ; 33 mmol) et l'AIBN (88 mg ; 0,7 mmol) sont solubilisés dans le trifluorotoluène sec (100 mL), puis Bu<sub>3</sub>SnH (11 mL ; 40 mmol) est ajouté sous atmosphère inerte. Le mélange réactionnel est alors placé à 85°C pendant 4h. Le solvant est ensuite évaporé, puis le résidu est recristallisé dans un minimum d'hexane (50 mL). Le 3-perfluorooctyl-1-propanol est récupéré par filtration, on obtient une poudre blanche (14 g).

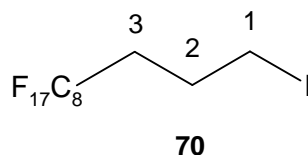
Rdt : 89%.

PF = 46-47°C.

RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta ppm$ ) : 1,57 (s ; 1H ; O-H) ; 1,88 (m ; 2H ; H-2) ; 2,20 (m ; 2H ; H-3) ; 3,75 (m ; 2H ; H-1).

GC / Méthode 1 (temps de rétention) : 3,1 min.

### II.3 - 3-perfluorooctyl-1-iodopropane 70



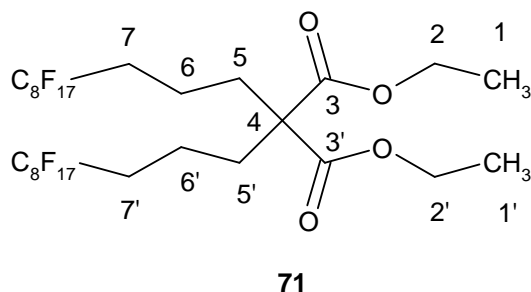
L'acide phosphorique 85% (48 mL) et  $P_2O_5$  (23 g) sont mélangés à 0°C (réaction exothermique). Après retour à température ambiante, on ajoute l'iodure de potassium (12 g ; 72,3 mmol) immédiatement suivi du 3-perfluorooctyl-1-propanol (10 g ; 20,9 mmol). Le milieu réactionnel est agité pendant une heure à température ambiante, puis il est chauffé à 110°C pendant 4 heures. Après retour à température ambiante, le milieu est dilué avec de l'eau permutée (70 mL) puis extrait trois fois à l'éther diéthylique (170 mL). La phase organique est lavée deux fois avec une solution de thiosulfate ( $Na_2S_2O_3$  ; 0,1 M) puis séchée sur  $MgSO_4$  et filtrée. Après évaporation du solvant, un solide blanc est obtenu (10,4 g).

Rdt : 85%.

RMN  $^1H$  (250 MHz,  $CDCl_3$ ,  $\delta ppm$ ) : 2,1 (m, 4H, H-2-3) ; 3,2 (t, 2H, H-1).

GC / Méthode 2 (temps de rétention) : 4,9 min.

### II.4 - 2,2-di(3'-perfluorooctyl propyl) malonate de diéthyle 71



L'hydrure de sodium 95% (324 mg ; 13,5 mmol) est dissout dans du DMF anhydre (30 mL) à 0°C. On ajoute le malonate d'éthyle (720 mg ; 687  $\mu L$  ; 4,5 mmol) dissous dans du DMF anhydre (15 mL). On maintient l'agitation à 0°C jusqu'à la fin du dégagement gazeux. Après



retour à température ambiante, l'agitation est maintenue 1h. On ajoute alors le 3-perfluorooctyl-1-iodopropane (6 g ; 10,2 mmol) dissous dans du DMF anhydre (15 mL) et on porte le mélange réactionnel à 80°C (12h). Après retour à température ambiante, **71** est extrait par du perfluorohexane (20 mL). Après évaporation du solvant, **71** est isolé sous forme d'une huile orange (3,8 g).

*Rdt* : 78%.

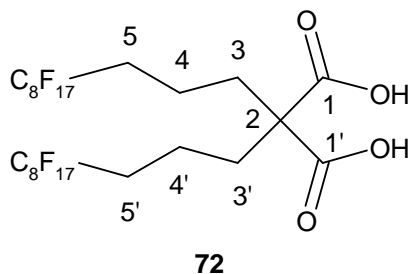
*RMN*  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ) : 1,23 (t ; 6H ; H-1/1') ; 1,50-1,53 (m ; 4H ; H-7/7') ; 1,91-2,05 (m ; 8H ; H-6/6', 5/5') ; 4,2 (q ; 4H ; H-2/2').

*RMN*  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ) : 13,5 (C-1) ; 15,2 (C-7) ; 30,7 (C-6) ; 31,9 (C-5) ; 56,9 (Cq-4) ; 61,3 (C-2) ; 100-130 (C-8) ; 170,6 (C-3).

*EI/MS* ( $m/z$  ; intensité relative en %,  $M-X$ ) : 1080, <1,  $M$  ; 1061, 2,  $M-19$  ; 1035, 4,  $M-45$  ; 1007, 23,  $M-83$  ; 620, 39,  $M-460$ .

*GC / Méthode 2 (temps de rétention)* : 14,4 min.

## II.5 - Acide 2,2-di(3'-perfluorooctyl propyl) malonique **72**



Dans un ballon sont placés de l'éthanol absolu (70 mL) et une solution aqueuse d'hydroxyde de potassium 50 % (70 mL). Le 2,2-di (3'-perfluorooctyl propyl) malonate de diéthyle **71** (7g ; 6,5 mmol) est alors ajouté au milieu réactionnel. Le tout est placé sous agitation au reflux (95°C) pendant 6h. Après retour à température ambiante, le milieu réactionnel est refroidi à -5°C puis acidifié jusqu'à pH = 2-3 à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 35%, un précipité se forme. Le milieu est alors filtré, une poudre jaune est obtenue (5,3 g).

*Rdt* : 80%.

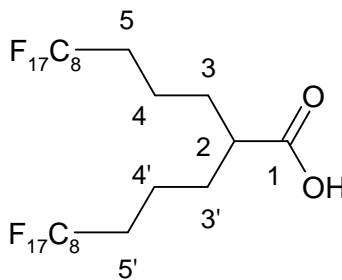
*PF* = 150-151°C.

*RMN*  $^1\text{H}$  (250 MHz,  $\text{THF}d_8$ ,  $\delta\text{ppm}$ ) : 1,55-1,65 (m ; 4H ; H-3/3') ; 1,92-2,00 (m ; 4H ; H-4/4') ; 2,08-2,35 (m ; 4H ; H-5/5').

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz, THF $d_8$ ,  $\delta\text{ppm}$ ) : 16,5 ; 33,1 ; 57,3 ; 172,3.

LSIMS/MS (m/z ; intensité relative en %) : 1025 (MH $^+$  ; 100).

## II.6 - Acide 2-(3'-perfluorooctyle propyle)-5-perfluorooctyle pentanoïque **73**



L'acide 2,2-di(3'-perfluorooctyle propyle) malonique **72** est chauffé sans solvant à 180°C sous atmosphère inerte, jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux (CO $_2$ ). Le monoacide est recristallisé deux à trois fois dans le toluène jusqu'à obtention d'un solide cristallin blanc.

Rdt : 84%.

PF = 91-92°C.

RMN  $^1\text{H}$  (250 MHz, THF $d_8$ ,  $\delta\text{ppm}$ ) : 1,55-1,72 (m ; 8H ; H-3/3', 4/4') ; 2,1-2,4 (m ; 5H ; H-2, 5/5').

RMN  $^{13}\text{C}$  (62,9 MHz, THF $d_8$ ,  $\delta\text{ppm}$ ) : 19,0 ; 31,4 ; 32,2 ; 45,3 ; 170,3.

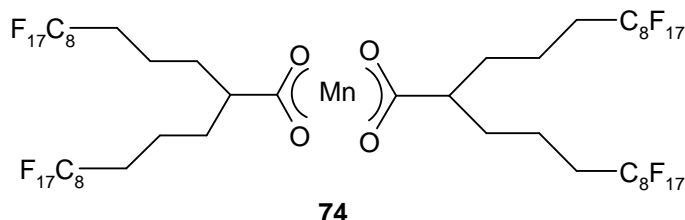
EI/MS (m/z, intensité relative en %, M-X) : 980, <1, M ; 961, 1, M-19 ; 520, 31, M-460.

Analyse élémentaire : C $_{24}$ H $_{14}$ O $_2$ F $_{34}$       Calculée : %C (29,39) ; %H (1,43).

Mesurée : %C (29,31) ; %H (1,50).

### III - Synthèse des complexes

#### III.1 - [Mn(II)/(73)<sub>2</sub>] 74



Une solution contenant l'acide 2-(3'-perfluorooctyle propyle)-5-perfluorooctyle pentanoïque **73** (200 mg ; 0,2 mmol), la triéthylamine (28  $\mu$ L ; 0,2 mmol) et le THF (5 mL) est additionnée à une solution de perchlorate de manganèse  $\text{Mn}(\text{ClO}_4)_2$  (36,2 mg ; 0,1 mmol) dans le THF (2 mL) sous agitation. L'agitation est maintenue 12 heures. Le produit est récupéré par filtration sous forme d'une poudre rose pâle (104 mg).

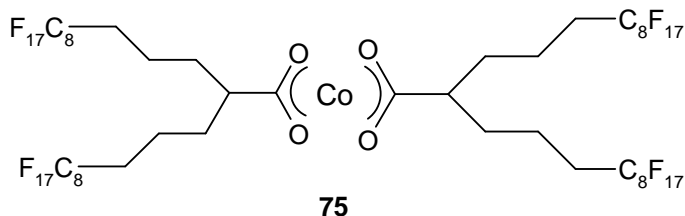
*Rdt* : 52%

*Analyse élémentaire* :  $\text{C}_{48}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{F}_{68}\text{Mn}$  *Calculée* : %C (28,61) ; %H (1,29) ; %Mn (2,73)

*Mesurée* : %C (28,63) ; %H (1,35) ; %Mn (2,75)

#### III.2 - [Co(II)/(73)<sub>2</sub>] 75

Le complexe du Cobalt est préparé selon le mode opératoire décrit pour la préparation du complexe du manganèse en partant de (0,2 mmol) du **73** et de  $\text{Co}(\text{ClO}_4)_2$  (0,05 mmol).



Le complexe obtenu est un solide violet (81 mg).

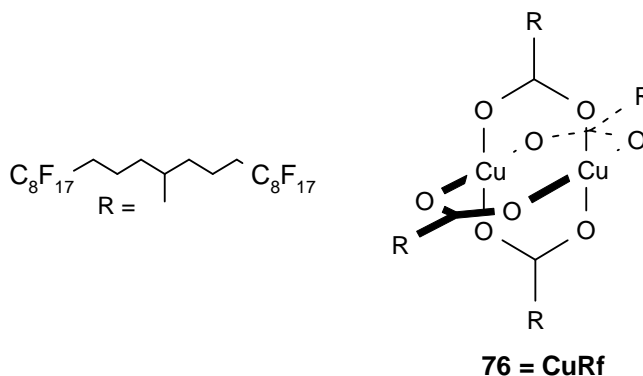
*Rdt* : 81%.

*PF* = 170-172°C.

Analyse élémentaire :  $C_{48}H_{26}O_4F_{68}Co$     Calculée : %C (28,57) ; %H (1,29) ; %Co (2,92).

Mesurée : %C (28,39) ; %H (1,29) ; %Co (3,15).

### III.4 - Complexe de Cuivre [Cu(II)/(73)<sub>2</sub>] **76**



Une solution d'acide carboxylique **73** (0,2 g ; 0,2 mmol) et de triéthylamine (28  $\mu$ L ; 0,2 mmol) dans l'acétone (5 mL) est additionnée à une solution du  $Cu(OTf)_2$  (36,9 mg ; 0,1 mmol) dans l'acétone (2 mL). Après 3 heures d'agitation une huile bleue insoluble est formée. Après élimination de l'acétone, l'huile est lavée 3 fois par de l'acétone à 0°C. L'huile est ensuite solubilisée à chaud dans un mélange toluène/trifluorotoluène puis placée à -18°C. Après 24h le complexe **76** attendu précipite et est collecté par filtration et lavé par du toluène. On obtient 0,194 g d'un solide de couleur vert-turquoise.

Rdt : 96%.

Analyse élémentaire :

$C_{96}H_{52}O_8F_{136}Cu$  :    Calculée : %C (28,50) ; %H (1,29) ; %F (63,90) ; %Cu (3,14).

Mesurée : %C (28,29) ; %H (1,21) ; %F (62,57) ; %Cu (3,14).

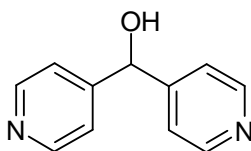
FTIR ( $cm^{-1}$ , KBr) : 1420 ( $\nu_{sym}CO_2$ ) ; 1592 ( $\nu_{assym}CO_2$ ).

UV-Visible (perfluorodécaline)  $\lambda_{max}$  (nm) , [ $\epsilon$  ( $M^{-1} cm^{-1}$ )] : 680 [300].

## IV - Synthèse du fullerène

Cette synthèse est réalisée en quatre étapes à partir du 4-bromopyridine selon le protocole décrit par Diederich et *coll.*<sup>85</sup> excepté la première étape décrite par Quéguimer et *coll.*<sup>87</sup>

### IV.1 - Di(4-pyridyle) méthanol **83**



**83**

Le sel hydrochlorure de 4-bromopyridine (1,9 g ; 10 mmol) est traité avec une solution aqueuse de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> à 5% (50 mL). Après une extraction à l'éther (3 x 20 mL), les phases organiques sont récupérées et séchées sur MgSO<sub>4</sub>. Après évaporation du solvant la 4-bromopyridine est immédiatement placée avec *i*PrMgCl (10 mL) dans du THF anhydre (10 mL). Après 1h30 d'agitation, la 4-formylpyridine est additionnée à température ambiante. Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 18h, puis de l'eau est ajoutée (50 mL). Le milieu est extrait au CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 x 20 mL) et les phases organiques sont récupérées et séchées sur MgSO<sub>4</sub> puis le solvant est évaporé. On obtient solide.

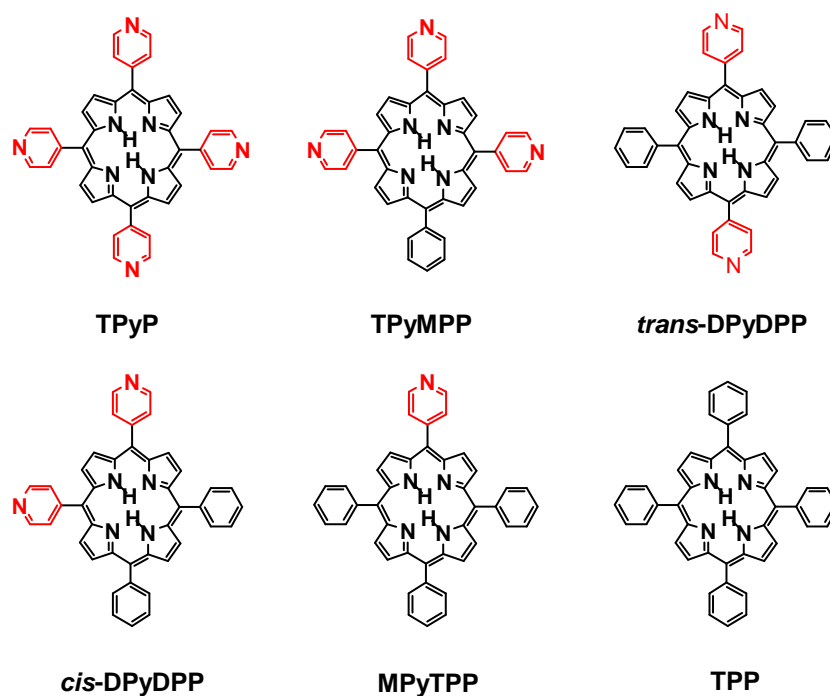
Rdt : 60%.

PF = 184-186°C.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, Me<sub>2</sub>SO d<sub>6</sub>, δppm) : 8,45 (d ; 4H ; H-2/2', 6/6') ; 7,32 (d ; 4H ; H-3/3', 5/5') ; 6,29 (d ; 1H ; C-H) ; 5,68 (d ; 1H ; O-H).

## V - Synthèse des porphyrines

Cette synthèse est réalisée en une seule étape et dans un seul pot selon un protocole établi dans la littérature.<sup>80</sup> Nous avons cependant modifié les conditions d'élution pour la séparation sur gel de silice. Nous avons également modifié le ratio entre le pyrrole, la 4-pyridine-carboxaldéhyde et le benzaldéhyde afin d'augmenter les rendements en TPyMPP, *trans*-DPyDPP et la *cis*-DPyDPP.



Le pyrrole (7,0 mL ; 100 mmol), le benzaldéhyde (5,08 mL ; 50 mmol) et la 4-pyridine-carboxaldéhyde (7,15 mL ; 75 mmol) sont placés à reflux dans (200 mL) d'acide propionique (99%) pendant 1h. Après réaction, le mélange réactionnel est laissé pendant 14 heures à température ambiante. Le précipité qui s'est formé est récupéré par filtration et lavé au méthanol, on obtient une poudre pourpre cristalline. Les porphyrines sont séparées par chromatographie sur colonne de silice (éluant : CHCl<sub>3</sub> / EtOH : 99,5 / 0,5 ; 99,1 / 0,9 ; 98,8 / 1,2 ; 97 / 3 ; 96 / 4).

Les facteurs de rétention  $R_f$  de ces six porphyrines (éluant : CHCl<sub>3</sub> / EtOH : 98 / 2) sont : 0,88 (TPP), 0,60 (MPyTPP), 0,42 (*trans*-DPyDPP), 0,22 (*cis*-DPyDPP), 0,12 (TPyMPP), 0,08 (TPyP).

## Partie Expérimentale

Synthèse des Porphyrines : TPyP, TPyMPP, *trans*-DPyDPP, *cis*-DPyDPP, MPyTPP

---

### ❖ TPyP

UV-Visible ( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$  (nm) , [ $\epsilon \times 10^{-4}$  ( $M^{-1} cm^{-1}$ )] : 418 [25] ; 512 [1,3] ; 546 [0,37] ; 588 [0,40] ; 646 [0,14].

RMN  $^1H$  (300 MHz ;  $CDCl_3$ ) : 9,04 (8 H, d, 2,6-pyridyl) ; 8,82 (8 H, m, pyrrole  $\beta$ ) ; 8,18 (8 H, m, 3,5-pyridyl) ; -2,95 (2 H, s, N-H pyrrole).

### ❖ TPyMPP

UV-Visible ( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$  (nm) , [ $\epsilon \times 10^{-4}$  ( $M^{-1} cm^{-1}$ )] : 418 [23] ; 514 [1,6] ; 548 [0,5] ; 590 [0,5] ; 644 [0,2].

RMN  $^1H$  (300 MHz ;  $CDCl_3$ ) : 9,07 (6 H, d, 2,6-pyridyl) ; 8,86 (8 H, m, pyrrole  $\beta$ ) ; 8,18 (8 H, m, *o*-phényl et 3,5-pyridyl) ; 7,80 (3 H, m, *m*- et *p*-phényl) ; -2,90 (2 H, s, N-H pyrrole).

### ❖ *trans*-DPyDPP

UV-Visible ( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$  (nm) , [ $\epsilon \times 10^{-4}$  ( $M^{-1} cm^{-1}$ )] : 418 [23] ; 514 [1,7] ; 548 [0,4] ; 590 [0,3] ; 644 [0,2].

RMN  $^1H$  (300 MHz ;  $CDCl_3$ ) : 9,06 (4 H, d, 2,6-pyridyl) ; 8,90 (8 H, d, pyrrole  $\beta$ ) ; 8,22 (8 H, m, *o*-phényl et 3,5-pyridyl) ; 7,79 (6 H, m, *m*- et *p*-phényl) ; -2,86 (2 H, s, N-H pyrrole).

### ❖ *cis*-DPyDPP

UV-Visible ( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$  (nm) , [ $\epsilon \times 10^{-4}$  ( $M^{-1} cm^{-1}$ )] : 416 [22] ; 514 [1,8] ; 548 [0,7] ; 590 [0,6] ; 646 [0,3].

RMN  $^1H$  (300 MHz ;  $CDCl_3$ ) : 9,06 (4 H, d, 2,6-pyridyl) ; 8,86 (8 H, h, pyrrole  $\beta$ ) ; 8,20 (8 H, m, *o*-phényl et 3,5-pyridyl) ; 7,81 (6 H, m, *m*- et *p*-phényl) ; -2,84 (2 H, s, N-H pyrrole).

### ❖ MPyTPP

UV-Visible ( $CHCl_3$ )  $\lambda_{max}$  (nm) , [ $\epsilon \times 10^{-4}$  ( $M^{-1} cm^{-1}$ )] : 418 [25] ; 516 [1,7] ; 550 [0,7] ; 590 [0,6] ; 646 [0,4].

## Partie Expérimentale

*Synthèse des Porphyrines : TPyP, TPyMPP, trans-DPyDPP, cis-DPyDPP, MPyTPP*

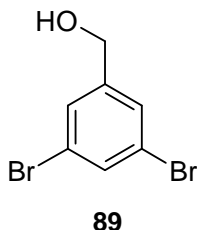
---

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz ;  $\text{CDCl}_3$ ) : 9,04 (2 H, d, 2,6-pyridyl) ; 8,86 (8 H, m, pyrrole  $\beta$ ) ; 8,22 (8 H, m, *o*-phényl et 3,5-pyridyl) ; 7,77 (9 H, m, *m*- et *p*-phényl) ; -2,83 (2 H, s, N-H pyrrole).



## VI - Synthèse du (3,5-Bis-pyridin-3-yléthynyle-phényle)-méthanol 90

### VI.1 - (3,5-Dibromo-phényle)-méthanol 89



Dans un ballon contenant le 3,5-dibromobenzaldéhyde (1g ; 3,78 mmol) en solution dans un mélange du  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (17 mL) / EtOH (17 mL) est additionné  $\text{NaBH}_4$  (143 mg ; 3,78 mmol) en petites portions et la réaction est agitée pendant 3 heures à température ambiante. Le milieu réactionnel est versé lentement dans de l'eau (35 mL), puis extrait par l'acétate d'éthyle. La phase organique récupérée est lavée à l'eau, séchée sur  $\text{MgSO}_4$  puis concentrée sous vide. Après une recristallisation dans le toluène, on obtient une poudre incolore (926 mg).

Rdt : 93%.

PF = 108-109°C.

RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ) : 7,58 (t,  $J = 1,89$  Hz, 1H) ; 7,45 (d,  $J = 1,50$  Hz, 2H) ; 4,66 (d,  $J = 6,0$  Hz, 2H) ; 1,79 (t,  $J = 6,03$  Hz, 1H).

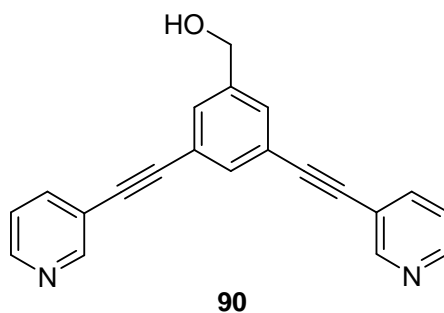
RMN  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ) : 144,85 ; 133,28 ; 128,61 ; 123,27 ; 63,93.

Analyse élémentaire :  $\text{C}_7\text{H}_6\text{O}_1\text{Br}_2$      Calculée : %C (31,61) ; %H (2,27) ; %Br (60,09).

Mesurée : %C (31,55) ; %H (2,42) ; %Br (59,35).

EI/MS ( $m/z$  ; intensité relative en %) :  $\text{M}^+$  (61) ; 185 (55) ; 157 (44) ; 77 (100).

### VI.2 - (3,5-Bis-pyridin-3-yléthynyl-phényl)-méthanol 90



**Partie Expérimentale**  
*Synthèse du Tag bis-monopyridyle*

---

Une solution de **89** (500 mg ; 1,88 mmol) dans Et<sub>3</sub>N (25 mL) est placée sous un courant d'argon pendant 20 min. Ensuite [PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] (264 mg ; 0,376 mmol), CuI (89,5 mg, 0,47 mmol) et la 3-Ethynylpyridine (775 mg ; 7,52 mmol) sont ajoutés puis le milieu réactionnel est agité pendant 35 heures à 90°C. Le mélange est filtré, le solide est lavé au chloroforme. Le filtrat est récupéré et évaporé à sec, le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle / éther de pétrole : 95 / 5), puis recristallisé dans le toluène. On obtient 473 mg d'un solide incolore.

Rdt : 81%.

PF = 134-135°C.

RMN <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm) : 8,74 (s, 2H) ; 8,54 (d, *J* = 4,14 Hz, 2H) ; 7,80 (d, *J* = 7,53 Hz, 2H) ; 7,64 (s, 1H) ; 7,55 (s, 2H) ; 7,31-7,27 (m, 2H) ; 4,74 (s, 2H) ; 2,79 (s, 1H).

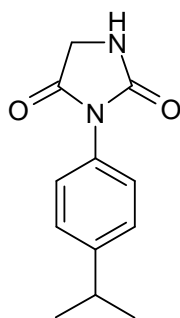
RMN <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm) : 152,40 ; 148,93 ; 142,29 ; 138,77 ; 133,83 ; 130,33 ; 123,38 ; 123,35 ; 120,37 ; 91,78 ; 86,86 ; 64,29.

Analyse élémentaire : C<sub>21</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O      Calculée : %C (81,26) ; %H (4,54) ; %N (9,03).

Mesurée : %C (81,24) ; %H (4,20) ; %N (8,83).

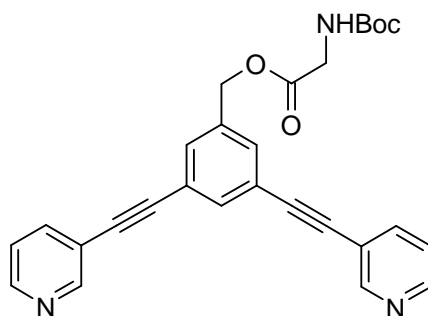
EI/MS (m/z ; intensité relative en %) : M<sup>+</sup> (100) ; 281,0 (17).

## VII - Synthèse de l'hydantoïne 96



**96**

### VII.1 - *tert*-Butoxycarbonylamino-acetic acid 3,5-bis-pyridin-3-ylethynyl-benzyle ester 93



**93**

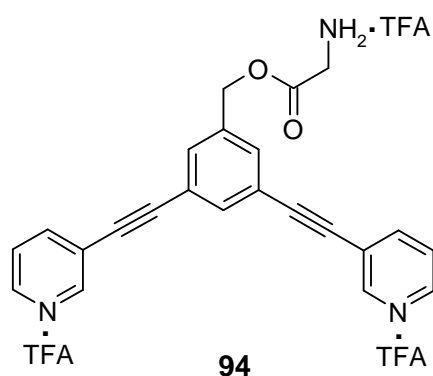
Dans du chloroforme (1 mL) sont mélangés le (3,5-Bis-pyridin-3-ylethynyl-phenyl)-méthanol **90** (20 mg ; 64,4  $\mu\text{mol}$ ), la N-*tert*-butoxycarbonylglycine (13,54 mg ; 77,0  $\mu\text{mol}$ ), le dicyclohexylcarbodiimide (DCC) (15,90 mg ; 77,0  $\mu\text{mol}$ ) et la 4-diméthylaminopyridine (156,4  $\mu\text{g}$  ; 1,3  $\mu\text{mol}$ ). La réaction est maintenue sous agitation à température ambiante. Après 1 heure, le DCU formé au cours de la réaction est éliminé par filtration. Du chloroforme (4 mL) et une solution de perfluorodécane (6 mL) contenant le complexe de cuivre **76** (0,651 g ; 0,16 mmol) sont ajoutés. Le système biphasique est maintenu sous forte agitation pendant 15 min. Après 30 min de décantation, la phase organique est éliminée et la phase fluoreuse est lavée 3 fois au chloroforme (3 x 4 mL). A la phase fluorée, une solution constituée de chloroforme (3 mL) et de THF (5,2 mL) est ajoutée puis une forte agitation est maintenue pendant 15 min. Après décantation (3 h), la phase organique est récupérée puis le solvant évaporé. On obtient un solide jaune pâle (29,5 mg).

*Rdt* : 98%.

*RMN*  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ) : 8,79 (s\*, 2H) ; 8,59 (s\*, 2H) ; 7,82 (d,  $J = 7,89$  Hz, 2H) ; 7,70 (s, 1H) ; 7,53 (s, 2H) ; 7,32 (s\*, 2H) ; 5,19 (s, 2H) ; 5,02 (s\*, 1H) ; 3,99 (d,  $J = 5.28$  Hz, 2H) ; 1,45 (s, 9H).

*RMN*  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta\text{ppm}$ ) : 170,38 ; 155,92 ; 152,47 ; 149,10 ; 138,80 ; 136,56 ; 134,76 ; 131,62 ; 123,73 ; 123,35 ; 120,19 ; 91,32 ; 87,35 ; 80,39 ; 66,00 ; 42,7 ; 28,49.

## VII.2 - Amino-acetic acid 3,5-bis-pyridin-3-ylethynyle-benzyle ester **94**

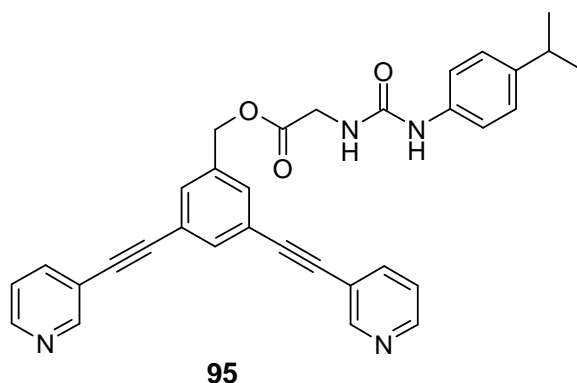


On place le composé **93** (63  $\mu\text{mol}$ ) dans un mélange TFA/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:1, 1 mL), puis le milieu réactionnel est maintenu sous agitation à température ambiante pendant 45 min. Le mélange réactionnel est évaporé à sec, et les traces de TFA sont éliminées par évaporations azéotropiques successives par du méthanol, du benzène et de l'éther. Le produit **94** est obtenu quantitativement et utilisé sans autre purification.

*RMN*  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{THFd}_8$ ,  $\delta\text{ppm}$ ) : 8,82 (s, 2H) ; 8,64 (s, 2H) ; 7,97 (d,  $J = 7,92$  Hz, 2H) ; 7,80-7,79 (m, 1H) ; 7,72-7,71 (m, 2H) ; 7,49-7,44 (m, 2H) ; 5,36 (s, 2H) ; 4,09 (s, 2H).

*RMN*  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{THFd}_8$ ,  $\delta\text{ppm}$ ) : 168,72 ; 151,12 ; 148,17 ; 141,47 ; 138,14 ; 135,41 ; 132,72 ; 125,29 ; 124,29 ; 121,70 ; 92,57 ; 87,30 ; 67,11 ; 41,22.

VII.3 - 3-(4-Isopropyle-phenyle)-ureido-acetic acid 3,5-bis-pyridin-3-ylethynyl-benzyl ester **95**



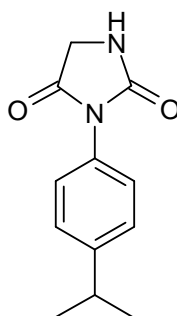
Une solution de **94** (44,7 mg ; 0,0631 mmol) dans le THF (2 mL) est additionnée goutte à goutte sur une solution contenant Et<sub>3</sub>N (26,3 μL ; 0,189 mmol) et le 4-isopropylphényle isocyanate (11,07 μL ; 0,0694 mmol) dans le THF (2 mL). Après 3h d'agitation à température ambiante, le solvant est éliminé sous pression réduite. Le résidu est solubilisé dans le chloroforme (8 mL) auquel est ajouté la solution de perfluorodécane (6 mL) contenant le complexe de cuivre **76** (0,651 g ; 0,16 mmol). Le système biphasique est maintenu sous forte agitation pendant 15 min. Après décantation (30 min), la phase organique est éliminée et la phase fluoreuse est lavée 3 fois au chloroforme (3 x 4 mL). A la phase fluorée, un mélange de chloroforme (3 mL) et de THF (5,2 mL) est ajouté, puis une forte agitation est maintenue pendant 15 min. Après décantation (2 h), la phase organique est récupérée puis évaporée. On obtient un solide jaune pâle.

*Rdt* : 98%.

*RMN* <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm) : 8,67 (s\*, 4H) ; 7,80 (d, *J* = 7,92 Hz, 2H) ; 7,67 (s, 1H) ; 7,49 (s, 2H) ; 7,32 (s\*, 2H) ; 7,22-7,10 (m, 5H) ; 5,67 (s\*, 1H) ; 5,14 (s, 2H) ; 4,11 (d, *J* = 5,28 Hz, 2H) ; 2,89-2,75 (m, 1H) ; 1,18 (d, *J* = 6,78 Hz, 6H).

*RMN* <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm) : 171,01 ; 156,30 ; 145,38 ; 138,70 ; 136,53 ; 135,82 ; 134,74 ; 131,54 ; 127,46 ; 123,69 ; 122,20 ; 91,36 ; 66,03 ; 42,31 ; 33,72 ; 24,17.

VII.4 - 3-(4-Isopropyl-phenyl)-imidazolidine-2,4-dione **96**



**96**

Dans le dichlorométhane (1 mL) sont mélangés **95** (31,68 mg ; 0,06 mmol) et Et<sub>3</sub>N (167,2 μL ; 1,20 mmol). Après 24 heures d'agitation à 40°C, le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> et Et<sub>3</sub>N sont évaporés et le résidu obtenu est dissous dans le chloroforme (8 mL). A cette solution est ajoutée la solution de perfluorodécane (6 mL) contenant le complexe de cuivre **76** (0,651 g ; 0,16 mmol). Le système biphasique est maintenu sous forte agitation pendant 15 min. Après décantation (30 min), la phase organique est récupérée et évaporée à sec. Le résidu obtenu est lavé trois fois au pentane, on obtient un solide jaune pâle (11 mg).

*Rdt* : 86%.

*RMN* <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm) : 7,35-7,27 (m, 4H) ; 6,44 (s, 1H) ; 4,11 (s, 2H) ; 2,98-2,87 (m, 1H) ; 1,25 (d, *J* = 6,78 Hz, 6H).

*RMN* <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>, δppm) : 170,46 ; 157,85 ; 149,53 ; 128,97 ; 127,56 ; 126,30 ; 46,66 ; 34,13 ; 24,08.

*EI/MS* (*m/z* ; intensité relative en %) : M<sup>+</sup> (58) ; 203 (100) ; 146 (59).

*EI/MS*(high resolution) : M<sup>+</sup>(218,1053).

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**





- <sup>1</sup> a) Numéro spécial *Tetrahedron* consacré à la “Chimie Fluoreuse” *Tetrahedron* **2002**, 58, 20 ;  
b) Handbook WILEY, Juillet **2004**, éditeurs Curran, D. P.; Gladysz, J. A.; Horváth, I. T.
- <sup>2</sup> a) Scott, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 4090 ; b) Dorset, D. L. *Macromolecules* **1990**, 23, 894 ; c) Zhu, D. W. *Synthesis* **1993**, 953.
- <sup>3</sup> Barthel-Rosa, L. P.; Gladysz, J. A. *Coordination Chemistry Reviews.* **1999**, 190-192, 587.
- <sup>4</sup> Freed, B. K.; Biesecker, J.; Middleton, W. J. *J. Fluorine Chem.* **1990**, 48, 63.
- <sup>5</sup> a) Horváth, I.T.; Rabai, J. *Science* **1994**, 266, 72 ; b) Horváth, I. T.; Kiss, G.; Cook, R. A.; Bond, J. E.; Stevens, P. A.; Rábai, J.; Mozeleski, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3133 ; c) Vogt, M. Ph.D. Dissertation, Technische Hochschule Aachen, August 26, **1991** ; d) Keim, W.; Vogt, M.; Wasserscheid, P.; Drießen-Hölscher, B. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical.* **1999**, 139, 171.
- <sup>6</sup> Klement, I.; Lütjens, H.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, 36, 1454.
- <sup>7</sup> Hildebrand, J. H.; Cochran, D. R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 22.
- <sup>8</sup> a) Riess, J. G.; LeBlanc, M. *Pure Appl. Chem.* **1982**, 54, 23883.
- <sup>9</sup> Revue : Zhang, W. *Tetrahedron* **2003**, 59, 4475.
- <sup>10</sup> Chen, W.; Xu, L.; Xiao, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 4275.
- <sup>11</sup> Mathivet, T.; Monflier, E.; Castanet, Y.; Mortreux, A.; Couturier, J. L. *Tetrahedron* **2002**, 58, 3877.
- <sup>12</sup> Rutherford, D.; Juliette, J. J. J. ; Rocaboy, C.; Horvath, I. T.; Gladysz, J. A. *Catal. Today*, **1998**, 42, 381.
- <sup>13</sup> a) Juliette, J. J. J.; Rocaboy, C.; Horvath, I. T.; Gladysz, J. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, 36, 1610 ; b) Juliette, J. J. J.; Rutherford, D.; Horvath, I. T.; Gladysz, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 2696.
- <sup>14</sup> Tian, Y.; Chan, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 8813.
- <sup>15</sup> Pozzi, G.; Cinato, F.; Montanari, F.; Quici, S. *Chem. Commun.* **1998**, 877.
- <sup>16</sup> Maillard, D.; Pozzi, G.; Quici, S.; Sinou, D. *Tetrahedron* **2002**, 58, 3971.
- <sup>17</sup> Betzemeier, B.; Cavazzini, M.; Quici, S.; Knochel, P. *Tetrahedron* **2000**, 41, 4343.
- <sup>18</sup> Pozzi, G.; Montari, F.; Quici, S. *J. Chem. Soc, Chem. Commun.* **1997**, 69.
- <sup>19</sup> Vincent, J.-M.; Rabion, A.; Yachandra, V. K.; Fish, R. H. *Angew. Chem. Int., Ed.* **1997**, 36, 2346.
- <sup>20</sup> De Campo, F.; Lastécouères, D.; Vincent, J.-M.; Verlhac, J.-B. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4969.
- <sup>21</sup> Haddleton, D. M.; Jackson, S. G.; Bon, S. A. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1542.

- <sup>22</sup> Curran, D. P. *Synlett* **2001**, 1488.
- <sup>23</sup> Berendsen, G. E.; Galan, L. D. J. *Liquid Chromatogr.* **1978**, *1*, 403.
- <sup>24</sup> Nakamura, Y.; Takeuchi, S.; Ohgo, Y.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 351.
- <sup>25</sup> Nakamura, Y.; Takeuchi, S.; Okumura, K.; Ohgo, Y. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5565.
- <sup>26</sup> Tzschucke, C. C.; Market, C.; Glatz, H.; Bannwarth, W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4500.
- <sup>27</sup> Wende, M.; Meier, R.; Gladysz, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11490.
- <sup>28</sup> Nakamura, H.; Linclau, B.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10119.
- <sup>29</sup> Luo, Z.; Swaleh, S. M.; Theil, F.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2585.
- <sup>30</sup> Theil, F.; Sonnenschein, H. *Pharma Chem* **2003**, *2*, (5), 32.
- <sup>31</sup> Revue : Zhang, W. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2531.
- <sup>32</sup> a) Ryu, L.; Matsubara, H.; Yasuda, S.; Nakamura, H.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12946 ; b) Matsubara, H.; Yasuda, S.; Ryu, L. *Synlett* **2003**, 247.
- <sup>33</sup> Nakamura, H.; Usui, T.; Kuroda, H.; Ryu, L.; Matsubara, H.; Yasuda, S.; Curran, D. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1167.
- <sup>34</sup> Curran, D. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1175.
- <sup>35</sup> a) Curran, D. P. *Chemtracts-Org. Chem.* **1996**, *9*, 75 ; b) Studer, A.; Hadida, S.; Ferrito, S. Y.; Kim, P. Y.; Jeger, P.; Wipf, P.; Curran, D. P. *Science* **1997**, *275*, 823 ; c) Curran, D. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1175 ; d) Curran, D. P. *Med. Res. Rev.* **1999**, *19*, 432 ; e) Curran, D. P. *Pure Appl. Chem*, **2000**, *72*, 1649. (h) Curran, D. P.; Luo, Z. *Green Chem.* **2001**, *3*, G3.
- <sup>36</sup> Curran, D. P.; Hadida, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2531.
- <sup>37</sup> Curran, D. P.; Hadida, S.; Kim, S. Y.; Luo, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6607.
- <sup>38</sup> Curran, D. P.; Hoshino, M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6480.
- <sup>39</sup> Hoshino, M.; Degenkolb, P.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8341.
- <sup>40</sup> Curran, D. P.; Hadida, S.; Kim, S. Y. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8997.
- <sup>41</sup> Crich, D.; Barba, G. R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 989.
- <sup>42</sup> Lindsey, C. W.; Zhao, Z.; Newton, R. C.; Leister, W.; Strauss, K. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4467.
- <sup>43</sup> Dandapani, S.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3855.
- <sup>44</sup> Dobbs, A. P.; McGregor-Johnson, C. *Tetrahedron. Lett.* **2002**, *43*, 2807.
- <sup>45</sup> Curran, D. P.; Amatore, M.; Guthrie, D.; Campbell, M.; Go, E.; Luo, Z. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4643.

- <sup>46</sup> Hadida, S.; Super, M. S.; Beckman, E. J.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7406.
- <sup>47</sup> Wipf, P.; Reeves, J. T.; Balachandran, R.; Giuliano, K. A.; Hamel, E.; Day, B. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9391.
- <sup>48</sup> Linclau, B.; Singh, A. K.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2835.
- <sup>49</sup> Zhang, W.; Curran, D.P.; Chen, C. H.-T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 3871.
- <sup>50</sup> Zhang, W.; Chen, C. H.-T.; Nagashima, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2065.
- <sup>51</sup> Lindsey, C. W.; Zhao, Z.; Leister, W. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4225.
- <sup>52</sup> Lindsey, C. W.; Zhao, Z.; Leister, W. H. Strauss K. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6319.
- <sup>53</sup> Werner, S.; Curran, D.P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3293.
- <sup>54</sup> a) Studer, A.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 6681 ; b) Studer, A.; Jeger, P.; Wipf, P.; Curran, D. P. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2917
- <sup>55</sup> Schwinn, D.; Bannwarth, W. *Helv. Chim. Acta.* **2002**, *85*, 255.
- <sup>56</sup> Revue : Tzschucke, C. C.; Markert, C.; Bannwarth, W.; Roller, S.; Hebel, A.; Haag, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3964.
- <sup>57</sup> a) Varki, A. *Glycobiology* **1993**, *3*, 97 ; b) Dwek, R. A. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 683 ; c) Blithe, D. L. *Trends Glycosi. Glycotechnol.* **1993**, *5*, 81.
- <sup>58</sup> Miura, T.; Hirose, Y.; Ohmae, M.; Inazu, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3947.
- <sup>59</sup> Miura, T.; Inazu, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1819.
- <sup>60</sup> Miura, T.; Goto, K.; Hosaka, D.; Inazu, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2047.
- <sup>61</sup> Mizuno, M.; Goto, K.; Miura, T.; Hosaka, D.; Inazu, T. *Chem. Commun.* **2003**, 972.
- <sup>62</sup> Zhang, W.; Lu, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2555.
- <sup>63</sup> Luo, Z.; Zhang, Q.; Oderaotoshi, Y.; Curran, D. P. *Science* **2001**, *291*, 1766.
- <sup>64</sup> Zhang, W.; Luo, Z.; Chen, C. H.-T.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10443.
- <sup>65</sup> Zhang, W. *Chim. Oggi* **2003**, *21*, (3-4), 22.
- <sup>66</sup> Vincent, J.-M.; Rabion, A.; Yachandra, V. K.; Fish, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1997**, *36*, 2346.
- <sup>67</sup> Loiseau, J.; Fouquet, E.; Richard, H. F.; Vincent, J.-M.; Verlhac, J.-B. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *108*, 195.
- <sup>68</sup> a) Contel, M.; Izuel, C.; Laguna, M.; Villuendas, P. R.; Alonso, P. J.; Fish, R. H. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4168 ; b) Vincent, J.-M.; Rabion, A.; Yachandra, V. K.; Fish, R. H. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 888.
- <sup>69</sup> Kitora, M.; Hajek, M.; Ameduri, B.; Boutevin, B. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *68*, 85.
- <sup>70</sup> Pozzi, G.; Cavazzini, M.; Quici, S.; Fontana, S. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 7605.

- <sup>71</sup> Calderazzo, F.; Englert, U.; Pampaloni, G.; Passarelli, V.; Serni, G.; Wang, R. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 495.
- <sup>72</sup> Harcourt, R. D.; Skrezenek, F. L.; Maclagan, R. G. A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5403.
- <sup>73</sup> a) Stephens, J. C.; Khan, M. A.; Houser, R. P. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5064 ; b) Lah, N.; Giester, G.; Lah, J.; Segedin, P.; Leban, I. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 753.
- <sup>74</sup> EL Bakkari, M.; McClenaghan, N.; Vincent, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12942.
- <sup>75</sup> a) Yoshida, J.; Itami, K.; Mitsudo, K.; Suga, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3403 ; b) Itami, K.; Mitsudo, K.; Nishino, A.; Yoshida, J. *Chem. Lett.* **2001**, 1088 ; c) Itami, K.; Mitsudo, K.; Nishino, A.; Yoshida, J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 2645 ; d) Itami, K.; Mitsudo, K.; Yoshida, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5533 ; e) Itami, K.; Mitsudo, K.; Yoshida, J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5537 ; f) Itami, K.; Mitsudo, K.; Yoshida, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2337 ; g) Itami, K.; Mitsudo, K.; Yoshida, J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8709 ; h) Itami, K.; Nokami, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5600 ; i) Itami, K.; Koike, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6957 ; j) Suga, S.; Manabe, T.; Yoshida, J. *Chem. Commun.* **1999**, 1237.
- <sup>76</sup> Revues : a) Yoshida, J.; Itami, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2001**, *59*, 1086 ; b) Itami, K.; Mitsudo, Nokami, T.; K.; Kamei, T.; Koike, T.; Yoshida, J. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 105 ; c) Yoshida, J.; Itami, K. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3693.
- <sup>77</sup> Itami, K.; Mitsudo, K.; Kamei, T.; Koike, T.; Nokami, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12013.
- <sup>78</sup> Itami, K.; Nokami, T.; Ishimura, Y.; Mitsudo, K.; Kamei, T.; Yoshida, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11577
- <sup>79</sup> Pozzi, G.; Montanari, F.; Quici, S. *Chem. Commun.* **1997**, 69.
- <sup>80</sup> DiMagno, S. G. ; Dussault, P. H. ; Schultz, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5312
- <sup>81</sup> Fleischer, E. B.; Shachter, A. M. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 3763.
- <sup>82</sup> Smith, K. M. *Porphyrins and Metalloporphyrins.* **1975**, ELSEVIER SCIENTIFIC PUBLISHING COMPANY. AMSTERDAM.
- <sup>83</sup> Robert, A.; Loock, B.; Momenteau, M.; Meunier, B. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 706.
- <sup>84</sup> Jensen, A. W.; Wilson, S. R.; Schuster, D. I. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 767
- <sup>85</sup> Habicher, T.; Nierengarten, J. F.; Gramlich, V.; Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1916.

- <sup>86</sup> Wilson, S. R.; Yurchenko, M. E.; Schuster, D. I.; Yurchenko, E. N.; Sokolova, O.; Braslavsky, S. E.; Klihm, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1977.
- <sup>87</sup> Trécourt, F.; Breton, G.; Bonnet, V.; Mongin, F.; Marsais, F.; Quéguiner, G. *Tetrahedron*. **2000**, *56*, 1349.
- <sup>88</sup> Curran, D. P. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1175.
- <sup>89</sup> Luo, Z.; Zhang, Q.; Oderaotoshi, Y.; Curran, D. P. *Science* **2001**, *291*, 1766.
- <sup>90</sup> Ley, V. S.; Massi, A.; Rodriguez, F.; Horwell, D. C.; Lewthwaite, R. A.; Pritchard, M. C.; Reid, A. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1053.
- <sup>91</sup> El Bakkari, M.; Vincent, J.-M. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2765.
- <sup>92</sup> Zhang, W.; Lu, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2555.
- <sup>93</sup> Exemples de synthèses d'hydantoine sur support solide : (a) Soza, A. C. B.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4498. (b) Park, K.-H.; Kurt, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7409. (c) Matthews, J.; Rivero, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6090. (d) Charton, J.; Delarue, S.; Vendeville, S.; Debreu-Fontaine, M.-A.; Girault-Mizzi, S.; Sergheraert, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 7559. (e) DeWitt, S. H.; Kiely, J. S.; Stankovic, C. J.; Schroeder, M. C.; Cody, D. M. R.; Pavia, M. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1993**, *90*, 6909
- <sup>94</sup> a) Von Zelewsky, A.; Belser, P.; Hayoz, P.; Dux, R.; Hua, X.; Suckling, A.; Stoeckli-Evans, H. *Coord. Chem. Rev.* **1994**, *132*, 75 ; b) Barton, J. K.; *Science* **1986**, *233*, 727 ; c) Ortmans, I.; Moucheron, C.; Kirsch-De Mesmaeker, A. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *168*, 233.
- <sup>95</sup> Lacour, J.; Goujon-Ginglinger, C.; Torche-Haldimann, S.; Jodry, J. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3695.
- <sup>96</sup> Lacour, J.; Jodry, J. J.; Goujon-Ginglinger, C.; Torche-Haldimann, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2379.
- <sup>97</sup> Desvergnès-Breuil, V.; Hebbe, V.; C. Dietrich-Bucheker, C.; Sauvage, J. P.; Lacour, J. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 255.
- <sup>98</sup> Lim, M. H.; Lippard, S. J. *Inorg. Chem.* **2004**, *43*, 6366.



## **PUBLICATIONS**





## The Pyridyl-Tag Strategy Applied to the Hydrocarbon/Perfluorocarbon Phase-Switching of a Porphyrin and a Fullerene

Mounir El Bakkari, Nathan McClenaghan, and Jean-Marc Vincent\*

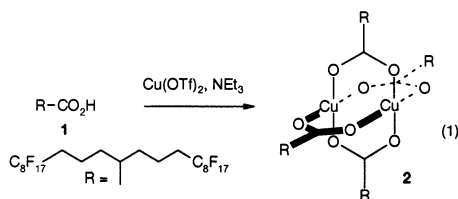
Laboratoire de Chimie Organique et Organométallique (UMR-CNRS 5802), Université Bordeaux I, 351 cours de la Libération, 33405 Talence Cedex, France

Received July 23, 2002

The use of perfluorocarbons as reaction media to perform catalytic reactions, or as a labeling phase for reactants, substrates, and products, is receiving considerable interest.<sup>1</sup> The so-called “fluorous techniques” are now considered as powerful tools for the rapid, simple, and efficient purification of complex reaction mixtures.<sup>2</sup> Fluorophilic ligands and reactants are obtained by the irreversible and covalent attachment of a fluororous domain, for example, at least one lipophobic perfluoroalkyl chain ( $-C_nF_{2n+1}$ ,  $n > 5$ ). In “fluorous synthesis” techniques, substrates and/or products were first attached to cleavable “heavy fluororous” tris-(perfluoroalkyl-alkyl)-tin or -silyl tags through Sn–N, Sn–C, or Si–O bonds.<sup>3</sup> “Light fluororous tags” such as fluororous acyl groups or a fluororous Boc group with fewer fluorine atoms were also developed.<sup>4</sup>

Recently, Ley and co-workers reported a new substrate phase-switch method using bipyridine-tagged substrates that could be immobilized on a copper(II)-carboxylate resin through reversible metal coordination.<sup>5</sup> For a long time, we have been interested in the use of fluorinated carboxylates as ligating counteranions to favor the solubilization of transition metal complexes in perfluorocarbons.<sup>6</sup> We recently reported that Mn(II)- and Co(II)-carboxylate complexes of bis-perfluorooctylpropyl carboxylic acid **1** were highly fluorophilic.<sup>7</sup> It was then anticipated that perfluorocarbon solutions of metal-carboxylate could represent a new labeling phase for pyridyl-tagged molecules. Herein we report the preparation of the copper(II)-carboxylate complex **2** and its application to the hydrocarbon/perfluorocarbon phase-switching of a porphyrin and a fullerene.

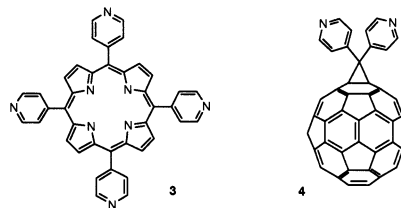
Copper(II) carboxylates are a well-known family of air-stable complexes formed by two  $Cu^{2+}$  ions bridged symmetrically by four carboxylate ligands.<sup>8</sup> This rigid and well-defined “paddle-wheel” structure (eq 1) possesses two accessible axial coordination sites for ligands such as pyridine derivatives.



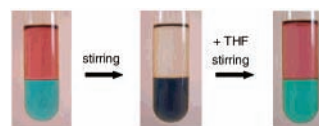
Copper(II)-carboxylate complex **2** thus appeared as a good candidate for a heavy fluororous inorganic phase-switch. Complex **2** was prepared in high yield (>95%) by reacting 2 equiv of the triethylammonium salt of **1** with  $Cu(OTf)_2$  in acetone.<sup>9</sup> Complex **2**, with eight perfluorooctyl fragments and a 63.9% fluorine content, is highly fluorophilic and dissolves readily in perfluorocarbons

under gentle heating to break the crystal packing forces. Once dissolved, the partition coefficient is 100% in favor of the fluororous phase whatever the organic solvent employed, as checked by UV–vis spectroscopy.

To demonstrate the efficiency of our phase-switching strategy, we choose as pyridyl-tagged molecules the commercially available 5,10,15,20-tetra(4-pyridyl)porphyrin **3** and the  $C_{60}$  fullerene dipyridyl monoadduct **4** recently reported by Diederich and co-workers.<sup>10</sup> Porphyrins and fullerenes are prototypical examples of molecules for which solubilization in perfluorocarbons is really challenging because of their size and relatively high polarity. Moreover, due to their excellent  $O_2$  photosensitizing properties, they represent important target molecules for which solubilization in perfluorocarbons could find useful applications such as in photodynamic therapy (PDT)<sup>11</sup> or in oxidation reactions. To date, only two examples of perfluorosoluble porphyrins,<sup>12</sup> and one example of perfluorosoluble fullerene,<sup>13</sup> have been reported. The solubilization of a *meso*-aryl-substituted porphyrin was achieved by covalently linking eight perfluorooctyl chains (seven steps, 3% overall yield), whereas six perfluorooctyl chains were required in the case of the fullerene.



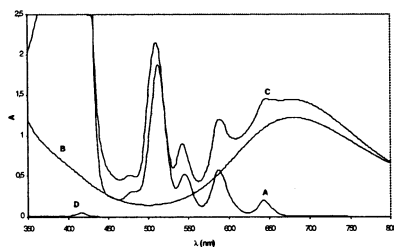
When a chloroform solution of the porphyrin **3** (0.1 mM, 2 mL) is layered on a perfluorodecalin solution of complex **2** (3.25 mM, 1.5 mL), a red and blue biphasic system is formed (Figure 1). Upon stirring, rapid bleaching of the upper phase is observed, while the perfluorocarbon phase turns to a homogeneous dark blue solution (Figure 1).



**Figure 1.** Photographs of a phase-switching experiment between a chloroform solution of **3** (upper phase) and a perfluorodecalin solution of **2** (lower phase).

After the mixture was stirred for 30 min at 1250 rpm, almost complete extraction (99.9%) of the porphyrin into the fluororous layer is achieved as evidenced by the UV–vis absorption spectra (Figure 2). The visible spectrum of the fluororous phase corresponds to the superimposition of the porphyrin and complex **2** spectra recorded before the extraction. Clearly, under these conditions (2/pyridyl

\* To whom correspondence should be addressed. E-mail: jm.vincent@lcoo.u-bordeaux.fr.



**Figure 2.** Absorption spectra: chloroform before (A) and after (D) extraction; perfluorodecalin before (B) and after the extraction (C).

group ratio of 6), pyridine coordination to complex **2** occurs at the solvent interface leading to perfluorosoluble [porphyrin-dicopper] supramolecular assembly. For a phase-switching technique to be synthetically useful, the release of the immobilized molecule has to be simple, rapid, and efficient. We were pleased to find that by simply adding an excess of THF (500  $\mu\text{L}$ , 7700 equiv/pyridyl group) to the biphasic system, the porphyrin is quantitatively released into the hydrocarbon phase, whereas **2**, with coordinating THF ligands, is quantitatively recovered in the fluororous phase as checked accurately by UV-vis spectroscopy.<sup>14</sup> Thus, no leaching or decomposition of **2** is observed during the recycling process. The THF acts as a pyridine-competing ligand, the ability of THF to coordinate transition metal-carboxylate complexes being previously evidenced.<sup>15</sup> Interestingly, due to the high lability of the THF ligands, the perfluorocarbon solution can be reused for another “catch and release” experiment with the same efficiency, after washing the perfluorodecalin layer three times with chloroform to remove the excess solubilized THF.<sup>16</sup> After being washed, THF molecules are still coordinated to **2** as evidenced by UV-vis spectroscopy.<sup>14</sup>

We then evaluated the maximum loading capacity of a perfluorodecalin solution of complex **2** by studying a biphasic system with equimolar amounts (1  $\mu\text{mol}$ ) of **2** (1 mM, 1 mL of perfluorodecalin) and **3** (0.1 mM, 10 mL of chloroform). Following the disappearance of the 512 nm absorption band of the porphyrin in the chloroform phase, we found that a maximum of 0.5  $\mu\text{mol}$  of **3** can be extracted, that is, 0.5 mol of porphyrin per mole of complex **2**. Under these experimental conditions (2/pyridyl group ratio of 0.25), the formation of a red precipitate suspended in the perfluorodecalin with the concomitant complete decoloration of the fluororous phase is observed. Even from the precipitate in suspension in the perfluorodecalin, **2** (1  $\mu\text{mol}$ ) and **3** (0.5  $\mu\text{mol}$ ) are still released and recovered quantitatively by addition of THF (1.3 mL). The precipitate that contains **2** and **3** can be isolated by filtration, the red powder obtained being totally insoluble in both organic solvents and perfluorocarbons, even upon heating. From the structural features of **2** and **3**, one could expect that polymeric supramolecular assemblies of low solubility are formed, formation that should be particularly favored when using equimolar amount of **3** and **2**. Further work is in progress to get insights into the structures of the supramolecular assemblies formed when varying the 2/3 ratio used and will be reported in due course. Preliminary experiments have shown that the 5-pyridyl-10,15,20-triphenylporphyrin,<sup>17</sup> which cannot form polymeric assemblies, is not extracted even in the presence of 100 equiv of **2**. Thus, at least a “bis-monopyridyl” tag is required to get an efficient extraction (see below with the fullerene), the poly-monopyridyl tags allowing the formation of oligomeric or polymeric assemblies.

The hydrocarbon/perfluorocarbon phase-switching of a nonfluorinated fullerene was conducted using the C<sub>60</sub> fullerene dipyrindyl monoadduct **4**. As demonstrated with **3**, the fullerene **4** in solution in chloroform (0.13 mM, 1 mL) is efficiently extracted (90%) into a perfluorodecalin solution of **2** (20 mM, 0.5 mL) after 30 min of

stirring (1250 rpm), the extraction being quantified by following the disappearance of the 325 nm absorption band of **4** in the chloroform phase.<sup>18</sup> A larger amount of **2** was required for a good extraction of the dipyrindyl-substituted fullerene **4** (40 equiv/pyridyl group) as compared to the tetrapyrindyl porphyrin. Precipitation was never observed with the fullerene. As with **3**, the release of **4** is quantitative upon addition of THF (200  $\mu\text{L}$ , 10 550 equiv/pyridyl group) to the biphasic system.

To conclude, we have shown that coordination chemistry at the dicopper complex **2** is a powerful hydrocarbon/perfluorocarbon phase-switching strategy for polypyridyl-substituted molecules. Of particular interest is the ease of both the release of the immobilized molecules and the recovery of the phase-switch **2**, just by using THF. We believe that this strategy could be applied to a large variety of copper coordinating tags, with many other types of tagged molecules, and thus should find useful applications in, for example, combinatorial synthesis. Moreover, the chemical or photophysical properties of the pyridyl-tagged molecule can potentially be studied either in organic solvents or in perfluorocarbons. The approach presented here can therefore be considered as a more general strategy than the covalent attachment of perfluoroalkyl chains, where the molecule obtained is only soluble in perfluorocarbons.

**Acknowledgment.** We thank the University of Bordeaux 1, the C.N.R.S., and la Région Aquitaine for financial support.

**Supporting Information Available:** Detailed preparation of **2**, UV-vis spectra of **2** + THF and of the extraction of **4** in the fluororous phase (PDF). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

## References

- (1) For leading references and reviews, see: (a) Horváth, I. T.; Rábai, J. *Science* **1994**, *266*, 72. (b) Juliette, J. J. J.; Rutherford, D.; Horváth, I. T.; Gladysz, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2696. (c) Klement, I.; Lütjens, H.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1454. (d) Curran, D. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1175. (e) Curran, D. P. *Green Chem.* **2001**, G3. (f) Fish, R. H. *Chem.-Eur. J.* **1999**, *5*, 1677. (g) Cavazzini, M.; Montanari, F.; Pozzi, G.; Quici, S. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *94*, 183.
- (2) For recent developments on fluororous chemistry, see the special Tetrahedron issue, guest editors: Gladysz, J. A.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **1998**, *58*, 20, 3823.
- (3) Studer, A.; Hadida, S.; Ferritto, R.; Kim, S. Y.; Jeger, P.; Wipf, P.; Curran, D. P. *Science* **1997**, *275*, 823.
- (4) Curran, D. P.; Luo, Z. Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9069.
- (5) Ley, S. V.; Massi, A.; Rodriguez, F.; Horwell, D. C.; Lewthwaite, M. C.; Reid, M. R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1053.
- (6) (a) Vincent, J.-M.; Rabion, A.; Yachandra, V. K.; Fish, R. H. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2346. (b) Vincent, J.-M.; Rabion, A.; Yachandra, V. K.; Fish, R. H. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 888.
- (7) Loiseau, J.; Fouquet, E.; Fish, R. H.; Vincent, J.-M.; Verlhac, J.-B. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *108*, 195.
- (8) (a) Harcourt, R. D.; Skrezenek, F. L.; MacLagan, R. G. A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 5403. (b) Stephens, J. C.; Khan, M. A.; Houser, R. P. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 5064. (c) Lah, N.; Giester, G.; Lah, J.; Segedin, P.; Leban, I. *New J. Chem.* **2001**, *25*, 753.
- (9) See Supporting Information for the detailed preparation of **2**.
- (10) Habicher, T.; Nierengarten, J.-F.; Gramlich, V.; Diederich, F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1916.
- (11) Jensen, A. W.; Wilson, S. R.; Schuster, D. I. *Bioorg. Med. Chem.* **1996**, *4*, 767.
- (12) (a) DiMagno, S. G.; Dussault, P. H.; Schultz, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5312. (b) Pozzi, G.; Montanari, F.; Quici, S. *Chem. Commun.* **1997**, 69.
- (13) Wilson, S. R.; Yurchenko, M. E.; Schuster, D. I.; Yurchenko, E. N.; Sokolova, O.; Braslavsky, S. E.; Kllim, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1977.
- (14) UV-vis spectra given in Supporting Information.
- (15) Calderazzo, F.; Englert, U.; Pampaloni, G.; Passarelli, V.; Semi, G.; Wang, R. *Can. J. Chem.* **2001**, *79*, 495.
- (16) By comparison, the releasing of the bipyridyl tag of the copper-carboxylate resin reported by Ley and co-workers requires 8 h of stirring in the presence of a strongly coordinating ligand (*N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine). This could be attributed to the chelating effect of the bidentate bipyridyl coordination as compared to a monodentate pyridyl coordination in our case. Moreover, the problem of the recovery of the copper-carboxylate resin has not been addressed.
- (17) Fleischer, E. B.; Shachter, A. M. *Inorg. Chem.* **1991**, *30*, 3763.
- (18) UV-vis spectra given in Supporting Information.

JA027815N

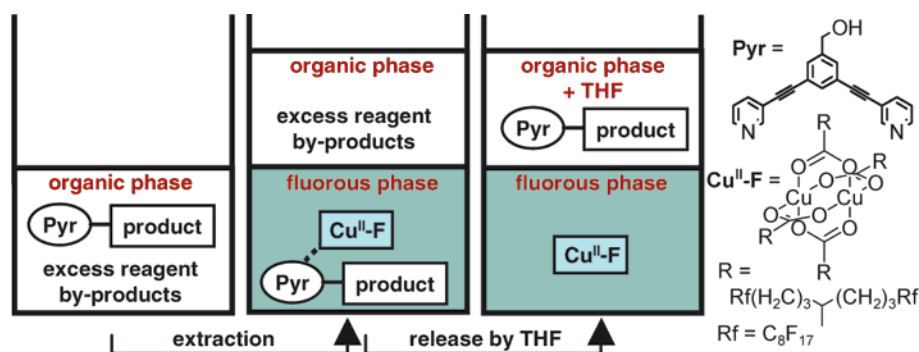
Fluorous Phase-Switching of  
Pyridyl-Tagged Substrates/Products

Mounir El Bakkari and Jean-Marc Vincent\*

Laboratoire de Chimie Organique et Organométallique (UMR-CNRS 5802),  
Université Bordeaux 1, 351 cours de la Libération, 33405 Talence Cedex, France  
jm.vincent@lcoo.u-bordeaux1.fr

Received June 1, 2004

## ABSTRACT



A bis-monopyridyl Wang-type tag was prepared for application in the hydrocarbon/perfluorocarbon phase-switching of substrates/products. This “catch-and-release” strategy relies on the reversible coordination of the tag to a fluoruous copper(II)–carboxylate complex. A hydantoin was prepared in high yield and purity by a four-step protocol where the intermediates were purified by the straightforward liquid/liquid phase-switching process.

The search for rapid and efficient protocols for the purification of organic compounds is a major concern of modern chemistry.<sup>1</sup> Homogeneous “molecular approaches” have been developed in which the phase separation is driven by a small functional group called a phase tag.<sup>2</sup> Among the various tags developed to favor aqueous-phase extraction, the dimethyl-(2-pyridyl)silyl tag developed by Yoshida and co-workers is the prototypical example of a masked phase tag, which allows products to be switched between organic solvents and aqueous solution.<sup>2,3</sup> Pyridine-containing ligands were also used as masked phase tags for substrates.<sup>4</sup> In that case, a

resin functionalized with iminodiacetic groups and loaded with copper(II) ions was employed as a solid support to trap substrates/products linked to a 4,4′-bis(hydroxymethyl)-2,2′-bipyridine tag.

In a previous report we described an unprecedented example of hydrocarbon/perfluorocarbon phase-switching of pyridyl-tagged porphyrin and C<sub>60</sub> fullerene.<sup>5</sup> This “catch-and-release” approach took advantage of both pyridyl and fluoruous tags, the latter being widely used in phase separation

(5) El Bakkari, M.; McClenaghan, N.; Vincent, J.-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12942–12943.

(6) Selected examples: (a) Zhang, W.; Lu, Y. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2555–2558. (b) Manzoni, L. *Chem. Commun.* **2003**, 2930–2931. (c) Chen, C. H.-T.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1015–1017. (d) Zhang, W.; Luo, Z.; Chen, C. H.-T.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10443–10450. (e) Zhang, Q.; Lu, H.; Richard, C.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 36. (f) Luo, Z. Y.; Zhang, Q.; Oderaotoshi, Y.; Curran, D. P. *Science* **2001**, *291*, 1766–1769. (g) Studer, A.; Hadida, S.; Ferritto, R.; Kim, S.-Y.; Jeger, P.; Wipf, P.; Curran, D. P. *Science* **1997**, *275*, 823–826. (h) Curran, D. P.; Ferritto, R.; Hua, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4937–4940. (i) Röver, S.; Wipf, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5667–5670. (j) Wipf, P.; Reeves, J. T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 5139–5142. (k) Wipf, P.; Reeves, J. T. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4649–4652. (l) Wipf, P.; Reeves, J. T.; Balachandran, R.; Giuliano, K. A.; Hamel, E.; Day, B. W. *J. Am.*

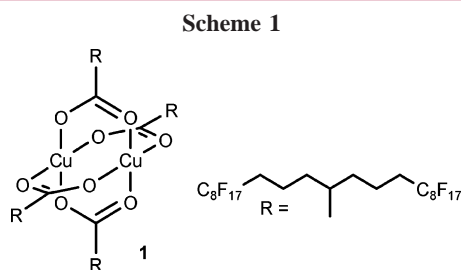
(1) Reviews: (a) Curran, D. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1174–1196. (b) Tzschucke, C. C.; Markert, C.; Bannwarth, W.; Roller, S.; Hebel, A.; Haag, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3964–4000. (c) Curran, D. P. *Synlett* **2001**, 1488–1496. (d) Zhang, W. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 2531–2556.

(2) Yoshida, J.-I.; Itami, K. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3693–3716.

(3) Reviews: Yoshida, J.-I.; Itami, K. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2001**, *59*, 1086–1094. (b) Itami, K.; Mitsudo, K.; Nokami, T.; Kamei, T.; Koike, T.; Yoshida, J.-I. *J. Organomet. Chem.* **2002**, *653*, 105–113.

(4) Ley, V. L.; Massi, A.; Rodriguez, F.; Horwell, D. C.; Lewthwaite, R. A.; Pritchard, M. C.; Reid, A. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 1053–1055.

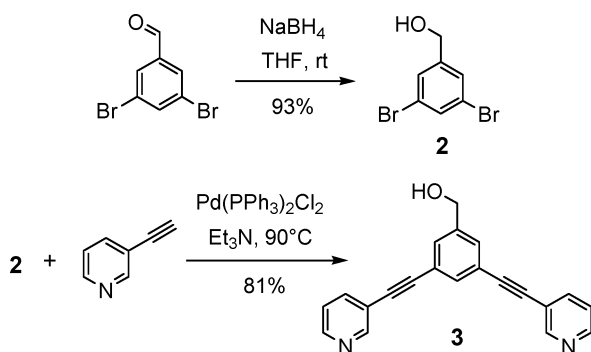
procedures for substrates.<sup>6</sup> Pyridyl tag activation was realized by pyridine coordination to the “heavy” fluororous copper(II)–carboxylate complex **1** (Scheme 1). Due to the high



lability of monopyridyl ligands, porphyrin release was carried out by simply adding THF in excess to the biphasic system, a competitive pyridine ligand for copper. As previously described, the use of THF as an unmasking agent allowed recycling of the copper(II)–fluororous phase for subsequent catch-and-release experiments with the same efficiency.<sup>5</sup>

On the basis of our previous results, we assumed that a bis-monopyridyl benzyl alcohol Wang-type tag such as **3** could be used in association with a perfluorocarbon solution of **1** for the separation and recovery of substrates/products (Scheme 2). Acetylenic groups were introduced as rigid

**Scheme 2.** Synthesis of Bis-monopyridyl Benzyl Alcohol Tag **3**



spacers between the pyridines to ensure minimum steric hindrance upon coordination of **3** with two bulky copper(II) complexes. The moderate reactivity of the acetylenic bonds toward a rather wide range of reaction conditions and the facile formation of ethylenic–aromatic carbon–carbon bonds appeared as additional attractive features. The bis-monopyridyl benzyl alcohol tag **3** was prepared by a two-step procedure in 75% overall yield from commercially available 3,5-dibromobenzaldehyde and 3-ethynylpyridine (Scheme 2).

*Chem. Soc.* **2000**, 122, 9391–9395. (l) Miura, T.; Hirose, Y.; Ohmae, M.; Inazu, T. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3947–3950. (m) Miura, T.; Inazu, T. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1819–1821. (n) Miura, T.; Goto, K.; Hosaka, D.; Inazu, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, 42, 2047–2051. (o) Mizuno, M.; Goto, K.; Miura, T.; Hosaka, D.; Inazu, T. *Chem. Commun.* **2003**, 972–973.

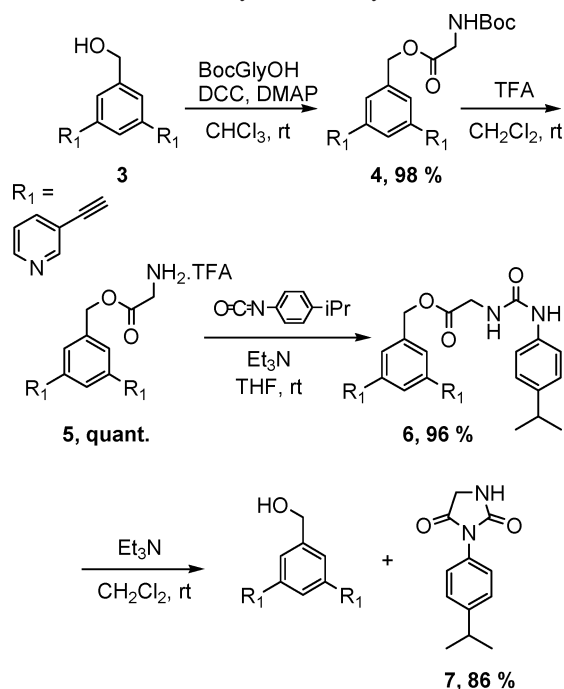
The alcohol **2**, obtained in 93% yield by reduction with sodium borohydride, was subjected to Sonogashira coupling conditions, affording the desired pyridyl-tagged benzyl alcohol in 81% yield.

The efficiency of the hydrocarbon/perfluorocarbon phase-switching of **3** was then evaluated accurately by UV–visible spectroscopy. Aliquots of complex **1** (from 0.50 to 1.50 equiv with respect to **3** in solution in perfluorodecalin) were added successively to a chloroform solution of **3** (12.4 mM). Upon stirring of the biphasic system, the extraction of **3** was followed by the disappearance in the chloroform phase of its characteristic 286 nm absorption band ( $\epsilon_{286} = 49\,300\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$ ). It was found that only 1.1 equiv of complex **1** was necessary to quantitatively extract **3** into the fluororous phase. Quantitative recovery of the tag into the chloroform was achieved under stirring of the biphasic system, by adding ~200 equiv of THF with respect to **3**. This demonstrates the high efficiency of the phase-switching procedure using such a bis-monopyridyl tag.

The preparation of hydantoin **7** was chosen to evaluate the efficiency of the fluororous phase-switching procedure for synthetic application.<sup>6a,7</sup> It also gave the opportunity to compare the fluororous homogeneous approach to the previously reported nonfluorous homogeneous/heterogeneous method.<sup>4</sup> A limitation of the latter system is associated to the release of the strongly coordinating bipyridine-linker-product moiety from the support. This was achieved by shaking the suspension of the beads for 8 h in the presence of TMEDA ligand (*N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine). Moreover, the problem of the recovery of the copper–carboxylate resin was not addressed. The hydantoin **7** was prepared by the four-step procedure described in Scheme 3. In the first step, the bis-monopyridyl Wang type tag **3** was acylated in chloroform using a classic amide coupling procedure. After removal of the poorly soluble dicyclohexylurea (DCU) byproduct by filtration, compound **4** was extracted quantitatively in a few minutes into the perfluorodecalin phase containing 2.5 equiv of complex **1** with respect to **3** under stirring of the biphasic system. After decantation (~30 min), removal of the organic layer, and washing the fluororous phase (three times with chloroform), compound **4** was released almost instantaneously into chloroform by addition of THF (400 equiv with respect to **1**). Both the uptake and release of **4** could be easily monitored by thin-layer chromatography or UV–visible spectroscopy. Evaporation of the chloroform/THF mixture afforded **4** in 98% yield and >95% purity, as evidenced by its <sup>1</sup>H NMR spectrum (see Supporting Information). A significant broadening of the ortho and para protons of the pyridine ring was noticed on the <sup>1</sup>H NMR spectrum of **4**. This was attributed to the leaching in the chloroform phase of traces of paramagnetic copper(II) ions that should form highly labile

(7) Examples of hydantoin synthesis on solid-support: (a) Soza, A. C. B.; Yakushijin, K.; Horne, D. A. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4498–4500. (b) Park, K.-H.; Kurt, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7409–7413. (c) Matthews, J.; Rivero, A. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6090–6092. (d) Charton, J.; Delarue, S.; Vendeville, S.; Debreu-Fontaine, M.-A.; Girault-Mizzi, S.; Sergheraert, C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 7559–7561. (e) DeWitt, S. H.; Kiely, J. S.; Stankovic, C. J.; Schroeder, M. C.; Cody, D. M. R.; Pavia, M. R. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **1993**, 90, 6909–6913.

**Scheme 3.** Synthesis of Hydantoin **7**



coordination bonds with the monodentate pyridyl groups. Notice that the leaching represents a very small amount of copper, as titration of **1** in the fluorous phase monitored by UV–visible spectroscopy after release of **4** revealed no detectable loss. The fluorous phase was reactivated by washing with chloroform to remove the excess THF solubilized in the perfluorodecalin and was then reused in the next steps with the same efficiency. This clearly demonstrates the high recovery of complex **1** in an active form for further pyridyl tag activation. The tris-TFA salt of **5** was obtained quantitatively by treatment of **4** with TFA in dichloromethane and removal of the excess reagent and solvent under reduced pressure. Addition of 4-isopropylphenyl isocyanate (1.1 equiv) to a THF solution of **5** and  $\text{Et}_3\text{N}$  (3 equiv) led to the rapid formation of **6**. After evaporation of the THF and redissolution of the residue in chloroform, the urea derivative **6** was extracted using the copper–fluorous phase recovered from the first step. After washing the fluorous phase, addition of THF (400 equiv), **6** was released into chloroform in 96%

yield and >95% purity (Figure 5). As noticed for **4**, a significant broadening of the proton resonances of the pyridines was observed. The urea derivative **6** was then treated with triethylamine in dichloromethane to produce an equimolar mixture of the bis-monopyridyl tag **3** and the expected hydantoin **7**. Removal of the tag was achieved by addition of the perfluorodecalin solution of **1** recovered from the previous step. After phase separation and solvent evaporation followed by washings of the solid residue with pentane, the hydantoin **7** was isolated in 86% yield and purity higher than 95%. The overall yield for the four-step reaction sequence was 81%.

From the results presented above, a set of attractive features emerged that should favor the development of the fluorous phase-switching approach to other synthetic applications: (1) Only two pyridyl groups separated by a rigid spacer was sufficient to ensure a very efficient extraction of rather large and polar molecules into the fluorous phase. (2) By the use of a masked phase tag, reactions were carried out in usual organic solvents. There was no requirement for mixed organic/fluorinated solvent mixture for a reaction to proceed,<sup>6m-o</sup> not for limitation, as could be the case when using solid-supports, to solvents that will favor the swelling of the beads (such as DMF).<sup>4</sup> (3) The advancement of reactions and the phase-switching procedures may be monitored by thin-layer chromatography and/or UV–visible spectroscopy. (4) Both the extraction and release process were shown to occur effectively and rapidly using a small excess of complex **1** with respect to the tag compounds. (5) The purified product was recovered in an organic solvent, not in a perfluorocarbon as it could be the case when employing fluorous tags; moreover, it has been demonstrated that the perfluorocarbon–complex **1** couple can be recovered almost quantitatively in an active form making this approach “fluorous low consuming”.

**Acknowledgment.** Financial support from the CNRS, la Région Aquitaine, and the French Ministry of Research (ACI Jeunes Chercheurs) is gratefully acknowledged.

**Supporting Information Available:** Experimental procedures and characterization for all new compounds and  $^1\text{H}$  NMR spectra for compounds **4**, **6**, and **7**. This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

OL048994B

## RESUME

Une méthodologie originale de switch réversible de molécules non-fluorées entre un hydrocarbure et un perfluorocarbure a été développée. Cette technique repose sur la coordination réversible de tags pyridines sur un complexe de cuivre(II)-carboxylate soluble uniquement dans les perfluorocarbures.

L'efficacité de ce système d'extraction-relargage liquide-liquide a été étudiée en utilisant des porphyrines comme molécules modèles puis, nous l'avons appliqué à la synthèse multi-étapes d'une hydantoïne, une molécule active biologiquement.

## MOTS CLES

- ❖ Extraction-relargage
- ❖ Perfluorocarbure
- ❖ Tag pyridine
- ❖ Porphyrine
- ❖ Chimie de coordination
- ❖ Hydantoïne

## SUMMARY

An original Hydrocarbon/Perfluorocarbon reversible phase-switching strategy for non-fluorinated molecules was developed. This technique relies on the reversible coordination of pyridyl-tags to a fluorous copper(II)-carboxylate complex.

In order to demonstrate the efficiency of the liquid-liquid phase-switching technique, we have studied the catch-and-release process of polypyridyl-substituted porphyrins and applied this methodology to a multi-step synthesis of a hydantoin (biologically active molecule).

## KEY WORDS

- ❖ Catch-and-release
- ❖ Perfluorocarbon
- ❖ Pyridyl-tag
- ❖ Porphyrin
- ❖ Coordination chemistry
- ❖ Hydantoin