



HAL
open science

Immobilisation de ligands par voie sol-gel pour l'arylation de nucléophiles oxygénés catalysée au cuivre

Sofia Benyahya

► **To cite this version:**

Sofia Benyahya. Immobilisation de ligands par voie sol-gel pour l'arylation de nucléophiles oxygénés catalysée au cuivre. Chimie organique. Université Montpellier II - Sciences et Techniques du Languedoc, 2009. Français. NNT: . tel-00690537

HAL Id: tel-00690537

<https://theses.hal.science/tel-00690537>

Submitted on 23 Apr 2012

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**UNIVERSITE SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH
ACADEMIE DE MONTPELLIER**

Faculté des Sciences
Et Techniques de Fès

Université Montpellier II
Sciences et Techniques
du Languedoc.
ENSC Montpellier

THESE

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
ET DE L'UNIVERSITE MONTPELLIER II**

Spécialité: Chimie Organique, Minérale et Industrielle
Formation Doctorale : Chimie et Physicochimie des matériaux
Ecole Doctorale : Sciences Chimiques

Immobilisation de ligands par voie sol-gel pour l'arylation de nucléophiles oxygénés catalysée au cuivre

Présentée et soutenue publiquement

Par

Sofia BENYAHYA épouse BOUAYAD

Le 16 juin 2009

Devant le Jury composé de:

E. EL HADRAMI	Professeur, FST Fès	Président
R. PLEIXATS	Professeur, Université Barcelone	Rapporteur
A. ELACHQAR	Professeur, FSDM Fès	Rapporteur
Y. KANDRI RODI	Professeur, FST Fès	Rapporteur
R. CHAUVIN	Directeur de recherche, LCC Toulouse	Examineur
M. WONG CHI MAN	Directeur de recherche, ENSC Montpellier	Examineur
M. TAILLEFER	Directeur de recherche, ENSC Montpellier	Directeur de thèse
F. OUZZANI CHAHDI	Professeur, FST Fès	Directeur de thèse

**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
ACADEMIE DE MONTPELLIER**

Faculté des Sciences
Et Techniques de Fès

Université Montpellier II
Sciences et Techniques
du Languedoc.
ENSC Montpellier

THESE

Présentée à la faculté des Sciences et Techniques de Fès

Pour obtenir le grade de

**DOCTEUR DE L'UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
ET DE L'UNIVERSITE MONTPELLIER II**

Spécialité: Chimie Organique, Minérale et Industrielle
Formation Doctorale : Chimie et Physicochimie des matériaux
Ecole Doctorale : Sciences Chimiques

Immobilisation de ligands par voie sol-gel pour l'arylation de nucléophiles oxygénés catalysée au cuivre

Présentée et soutenue publiquement

Par

Sofia BENYAHYA épouse BOUAYAD

Le 16 juin 2009

Devant le Jury composé de:

E. EL HADRAMI
R. PLEIXATS
A. ELACHQAR
Y. KANDRI RODI
R. CHAUVIN
M. WONG CHI MAN
M. TAILLEFER
F. OUZZANI CHAHDI

Professeur, FST Fès
Professeur, Université Barcelone
Professeur, FSDM Fès
Professeur, FST Fès
Directeur de recherche, LCC Toulouse
Directeur de recherche, ENSC Montpellier
Directeur de recherche, ENSC Montpellier
Professeur, FST Fès

Président
Rapporteur
Rapporteur
Rapporteur
Examineur
Examineur
Directeur de thèse
Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

J'exprime ma profonde gratitude à mes deux directeurs de thèse: le Pr. F. Ouazzani et le Dr. M. Taillefer. Monsieur F. Ouazzani, cette thèse en co-tutelle a vu le jour grâce à toi. Je salue ta souplesse, ton ouverture d'esprit et ta bonne humeur qui ont su me laisser une large marge de liberté pour mener à bien ce travail de recherche. Je te remercie de m'avoir facilité toutes les démarches administratives pendant mon absence et pour tous les efforts que tu as réalisés afin que je soutienne ma thèse dans les meilleures conditions.

Monsieur Taillefer, je tiens à t'exprimer ma très vive reconnaissance pour la confiance que tu m'as témoignée, pour ta gentillesse inégalée, pour tes qualités humaines et pour tout ce que j'ai appris à tes côtés. Tu as su me laisser la liberté tout en y gardant un œil critique et avisé. Ton aide particulièrement précieuse pendant la rédaction a été constante malgré ton emploi du temps très chargé, tes propositions et corrections ont amélioré significativement la qualité de mon mémoire. Mes presque quatre années de thèse se sont déroulées dans un environnement humain qui m'a permis de mener à bien ma tâche, de faire face aux difficultés et de passer de bons moments. Sincèrement Marc, ce fut un réel bonheur de travailler avec toi.

Je tiens à remercier très sincèrement le Dr. M. Wong Chi Man pour la collaboration nécessaire à l'élaboration de ce travail et pour avoir accepté de faire partie de mon comité de jury. Il m'a fait profiter de son immense connaissance en chimie des matériaux sol-gel, tant sur le plan théorique qu'expérimentale. Les discussions ont été parfois longues, mais très fructueuses. Je le remercie pour le temps consacré aux réunions qui ont rythmé les différentes étapes de mon doctorat. Les bonnes relations que j'ai pu entretenir avec son équipe en particulier avec C. Bied et X. Cattoen, ont contribué pour une large part au fait que ces quatre années de thèse me laisseront de très bons souvenirs, merci à toute l'équipe!

J'exprime toute ma gratitude au Dr. F. Monnier, maître de conférences au sein de l'équipe de M. Taillefer, et mon encadrant direct tout au long de ces années de doctorat. Un grand merci Florian pour les précieux conseils que tu m'as donnés, pour ta bienveillance, pour ton assistance sans faille et pour l'ambiance amicale et passionnée qui a rendu ces années de thèse aussi agréables. Les discussions que nous avons partagées ont permis d'orienter mes recherches de manière pertinente. Je te remercie beaucoup pour l'aide précieuse que tu m'as donnée pendant la rédaction des publications, pour ton soutien quasi inconditionnel et pour m'avoir aidé et encouragé aux moments opportuns.

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude au Pr. E. El Hadrami qui m'a honoré en acceptant d'être président de ce jury mais aussi pour ses cours de maîtrise et DESA précieux pour ma formation doctorale. Je remercie le Pr. A. Elachqar, le Dr. R. Pleixats, et le Pr Y. Kandri Rodi pour avoir accepté la charge souvent lourde et difficile de rapporter ce mémoire de thèse et pour le temps consacré à ce travail. Je suis heureuse de pouvoir compter parmi les membres de jury le Dr R. Chauvin qui a accepté de faire ce long voyage pour participer au jury de cette thèse.

Merci à tous mes camarades de l'équipe (Ambra, Anis, Jinane, Hamid, Marie-Agnès, Ning) et particulièrement à ma copine Ilham pour l'ambiance chaleureuse, amicale et passionnée, pour les rires, la gentillesse et la consolidation. Je garderai un excellent souvenir des discussions diverses

qu'on a eues ensemble. Je tiens à ce vous sachiez que votre amitié compte et comptera beaucoup pour moi. Je tiens à remercier également David Virieux, Jean-Luc Pirat, Jean-Noël Volle, Ludovic Clarion... sans être exhaustive.

Je dédie cette thèse à mon mari bien aimé de m'avoir toujours encouragé à aller plus loin et d'avoir partagé avec moi ce parcours de combattant depuis onze années. Ma réussite était grâce à son amour, à sa patience inégalée et à son irremplaçable et inconditionnel soutien moral et financier. La réalisation de cette thèse a demandé une longue période d'éloignement envers mes engagements en tant que femme et maman. Il a pourtant su attendre, suivre et aimer étape après étape mon travail de recherche dans sa durée et surtout il m'a supporté (dans tous les sens du terme!) pendant la phase de rédaction.

Je dédie également ce travail à mes enfants Myriam et les jumeaux Sara et Youssef nés peu de temps avant la fin de cette thèse. Mes petits ont contribué énormément à la réalisation de cette thèse en acceptant de rester seuls au moment de mes recherches au laboratoire ou pendant que je m'enfermais dans mon bureau, à la maison ou à l'ENSCM. Je crois enfin que je vais reprendre la vie sociale entière avec eux sans toutefois faire une priorité pour la thèse comme c'était le cas.

Je clos enfin ces remerciements en dédiant cette thèse à mes parents sans lesquels je n'en serai pas là aujourd'hui, et à mes très chers frères et sœurs.

SOMMAIRE

INTRODUCTION GENERALE.....	1
-----------------------------------	----------

CHAPITRE I : BIBLIOGRAPHIE

A. ARYLATION DE PHENOLS PAR DES HALOGENURES D'ARYLES : SYNTHESE DES DIARYLETERS.....	3
I. INTERET DES DIARYLETERS.....	3
II. PRINCIPALES VOIES D'ACCES AUX DIARYLETERS.....	4
II.1. METHODES D'ARYLATION CONDUITES EN L'ABSENCE DE METAL DE TRANSITION.....	5
II.2. CATALYSE PAR LE PALLADIUM.....	6
II.3. CATALYSE PAR LE NICKEL.....	10
II.4. CATALYSE PAR LE FER.....	10
II.5. CATALYSE PAR LE CUIVRE EN MILIEU HOMOGENE.....	11
II.5.1. <i>Condensation d'Ullmann et conditions catalytiques sans ligand.....</i>	<i>11</i>
II.5.2. <i>Catalyse par le cuivre en présence de ligands.....</i>	<i>12</i>
II.5.3. <i>Autres agents d'arylation.....</i>	<i>20</i>
II.6. CATALYSE PAR LE CUIVRE EN MILIEU HETEROGENE.....	21
III. CONCLUSION.....	24
B. LA CATALYSE SUPPORTEE : MATERIAUX SOL-GEL.....	26
I. SYNTHESE DES MATERIAUX HYBRIDES ORGANIQUES-INORGANIQUES DE TYPE II PAR GREFFAGE SUR SILICE ACTIVEE ET PAR VOIE SOL-GEL.....	28
I.1. SYNTHESE PAR GREFFAGE SUR SILICE ACTIVEE.....	28
I.2. SYNTHESE PAR VOIE SOL-GEL.....	29
I.2.1. <i>Voie sol-gel : généralités et illustration dans le cas de l'alcoxyde de silicium $Si(OR)_4$.....</i>	<i>29</i>
I.2.1.1. L'hydrolyse.....	29
I.2.1.2. La condensation.....	31
I.2.1.3. Principaux états du système lors de la transition sol-gel: illustration dans le cas de la silice.....	32
I.2.2. <i>Synthèse de matériaux hybrides par voie sol-gel à partir de précurseurs mono-silylés $R'Si(OR)_3$ et de précurseurs poly-silylés $R'(Si(OR)_3)_n$.....</i>	<i>34</i>
I.2.2.1. Synthèse de matériaux hybrides à partir de précurseurs mono-silylés $R'Si(OR)_3$	34
I.2.2.2. Synthèse de matériaux hybrides à partir de précurseurs poly-silylés $R'Si((OR)_3)_n$	34
II. COMPARAISON ENTRE LA METHODE SOL-GEL ET LA METHODE PAR GREFFAGE.....	35
III. MATERIAUX HYBRIDES OBTENUS PAR VOIE SOL-GEL APPLIQUES EN CATALYSE.....	36
III.1. MATERIAUX APPLIQUES EN CATALYSE ENANTIOSELECTIVE.....	36
III.2. MATERIAUX APPLIQUES EN COUPLAGE DE HECK.....	38
III.3. MATERIAUX APPLIQUES EN COUPLAGE DE SUZUKI.....	39
III.4. MATERIAUX APPLIQUES EN METATHESE.....	40
III.5. MATERIAUX POLYVALENTS.....	41
III.6. MATERIAUX APPLIQUES EN HYDROGENATION D'OLEFINES.....	44
III.7. MATERIAUX APPLIQUES EN ACYLATION.....	45
III.8. MATERIAUX APPLIQUES EN HYDROFORMYLATION.....	45
III.9. MATERIAUX APPLIQUES EN EPOXYDATION.....	46
III.10. MATERIAUX APPLIQUES EN OXYDATION.....	46
III.11. MATERIAUX APPLIQUES EN SYNTHESE DE DIPHENYLES.....	47

IV. CONCLUSION.....	47
---------------------	----

CHAPITRE II : 2,2'-BIPYRIDINE SUPPORTEE SUR SILICE HYBRIDE: SYNTHÈSE ET APPLICATION POUR L'ARYLATION DES PHÉNOLS CATALYSEE AU CUIVRE

I. CHOIX DU LIGAND : LA 2,2'-BIPYRIDINE.	49
II. SYNTHÈSE DES BIPYRIDINES SUPPORTÉES SUR SILICE (MATERIAUX M ₁ ET M ₂).....	51
II.1. PRINCIPE GÉNÉRAL DE SYNTHÈSE DES MATERIAUX M ₁ ET M ₂	51
II.2. PRÉPARATION DU MATERIAU M ₁	54
II.2.1. Synthèse du précurseur bi-silylé P ₁	54
II.2.1.1. Fonctionnalisation de la 2,2'-bipyridine : Synthèse de la 2,2'-bipyridine-4,4'-diamine (3').	54
II.2.1.2. Introduction des groupements Si(OEt) ₃ sur la structure 2,2'-bipyridine-4,4'-diamine (3').	55
II.2.2. Hydrolyse sol-gel du précurseur P ₁ : Synthèse du matériau M ₁	57
II.3. PRÉPARATION DU MATERIAU M ₂	58
II.3.1. Synthèse du précurseur bi-silylé P ₂	58
II.3.1.1. Fonctionnalisation de la 2,2'-bipyridine : Synthèse de la 2,2'-bipyridine-5,5'-diamine (12').	58
II.3.1.2. Introduction des groupements Si(OEt) ₃ sur la structure 2,2'-bipyridine-5,5'-diamine (12').	60
II.3.2. Hydrolyse sol-gel du précurseur P ₂ : Synthèse du matériau M ₂	61
III. CARACTÉRISATIONS CHIMIQUES DES SILICES HYBRIDES.....	62
III.1. SPECTROSCOPIE INFRAROUGE À TRANSFORMÉE DE FOURIER (IRTF).	63
III.2. RMN CP-MAS DU ¹³ C EN PHASE SOLIDE.	63
III.3. RMN CP-MAS DU ²⁹ Si EN PHASE SOLIDE.	64
IV. APPLICATION EN CATALYSE AU CUIVRE DES BIPYRIDINES SUPPORTÉES SUR SILICE (M ₁ ET M ₂) : COUPLAGE C-O ENTRE DES PHÉNOLS ET DES DÉRIVÉS AROMATIQUES HALOGENÉS.....	65
IV.1. ÉVALUATION DES PERFORMANCES DU MATERIAU M ₁ EN ARYLATION DES PHÉNOLS À PARTIR DE L'IODOBENZÈNE.	66
IV.1.1. Choix du système catalytique et premiers résultats.	66
IV.1.2. Efficacité de différents précurseurs de M ₁ dans l'arylation du 3,5-diméthylphénol par l'iodobenzène : Etude comparative.	68
IV.1.3. Comparaison de l'efficacité des différents précurseurs après recyclage.	70
IV.2. ÉVALUATION DES PERFORMANCES DU MATERIAU M ₂ EN ARYLATION DES PHÉNOLS PAR PHI : COMPARAISON AVEC LES RÉSULTATS DE M ₁	74
IV.3. ARYLATION DE PHÉNOLS VARIÉS PAR DIVERS IODURES D'ARYLES À PARTIR D'UN SEUL SYSTÈME CATALYTIQUE M ₁ /Cu RECYCLÉ PLUSIEURS FOIS.	74
IV.4. EXTENSION DU CHAMP D'APPLICATION DE LA MÉTHODE AUX BROMURES AROMATIQUES VIA UNE RÉACTION D'ÉCHANGE D'HALOGENE.....	78
IV.5. MÉCANISME PROPOSÉ AU LABORATOIRE POUR L'ARYLATION DES PHÉNOLS CATALYSEE AU CUIVRE.....	83
IV.5.1. Cas de l'arylation des phénols par les iodures d'aryles.	83
IV.5.2. Cas de l'arylation des phénols par les bromures d'aryles via une réaction d'échange d'halogène en présence de KI.....	84
V. CONCLUSION.....	85

CHAPITRE III: LIGANDS β-DICARBONYLES SUPPORTÉES SUR SILICE HYBRIDE: SYNTHÈSE ET APPLICATION POUR L'ARYLATION DES PHÉNOLS CATALYSEE AU CUIVRE

A. LA 2,2,6,6-TETRAMETHYLHEPTANE-3,5-DIONE.....	87
---	----

I. CHOIX DU LIGAND : LA 2,2,6,6-TETRAMETHYLHEPTANE-3,5-DIONE.	87
II. SYNTHÈSE DE LA 2,2,6,6-TETRAMETHYLHEPTANE-3,5-DIONE SUPPORTÉE SUR SILICE.	88
II. 1. PRINCIPE GÉNÉRAL.	88
II.2. PRÉPARATION DES PRÉCURSEURS P ₃ ET P ₄ .	89
II.2.1. Synthèse du 4-allyl-2,2,6,6-tetramethylheptane-3,5-dione 13'.	91
II.2.2. Hydrosilylation du 4-allyl-2,2,6,6-tetramethylheptane-3,5-dione 13'.	92
II.3. HYDROLYSE-CONDENSATION SOL-GEL DES PRÉCURSEUR P ₃ ET P ₄ : SYNTHÈSE DU MATÉRIAU M ₃ .	93
III. ÉVALUATION DES PERFORMANCES DU MATÉRIAU M₃ EN ARYLATION DES PHÉNOLS PAR LE BROMOBENZÈNE.	94
IV. CONCLUSION.	96
B. LA B-DIAMIDE.	97
I. CHOIX DU LIGAND : LA β-DIAMIDE.	97
II. SYNTHÈSE DE LA β-DIAMIDE SUPPORTÉE SUR SILICE (MATÉRIAU M₅).	97
II.1. PRINCIPE GÉNÉRAL DE SYNTHÈSE DU MATÉRIAU M ₅ .	97
II.2. PRÉPARATION DU MATÉRIAU M ₅ .	98
II.2.1. Préparation du précurseur bi-silylé P ₅ : N,N'-di(triéthoxysilylpropyl)-1,3-propanediamide.	98
II.2.2. Hydrolyse sol-gel du précurseur P ₅ : Synthèse du matériau M ₅ .	99
III. ÉVALUATION DES PERFORMANCES DU MATÉRIAU M₅ EN ARYLATION DES PHÉNOLS PAR LE BROMOBENZÈNE, CATALYSÉE AU CUIVRE.	100
III.1. APPLICATION DU MATÉRIAU M ₅ EN ARYLATION DES PHÉNOLS PAR LES BROMURES D'ARYLES, CATALYSÉE AU CUIVRE : ÉTUDE DE PARAMÈTRES.	101
III.2. COMPARAISON DES PERFORMANCES DU SYSTÈME HOMOGÈNE CU/P ₅ ET DU SYSTÈME HÉTÉROGÈNE CU/M ₅ : EFFICACITÉ APRÈS RECYCLAGE ET QUANTITÉ DE CUIVRE RELARGUÉE DANS LES PRODUITS DE COUPLAGE.	104
III.3. ARYLATION DE PHÉNOLS VARIÉS PAR DIVERS BROMURES D'ARYLES À PARTIR D'UN SEUL SYSTÈME CATALYTIQUE M ₅ /CU RECYCLÉ PLUSIEURS FOIS.	109
IV. CONCLUSION.	113
CONCLUSION GÉNÉRALE.	113

PARTIE EXPERIMENTALE

I. TECHNIQUES ANALYTIQUES.	116
II. MÉTHODES GÉNÉRALES.	117
II.1. QUALITÉ ET CONSERVATION DES RÉACTIFS.	117
II.2. MISE EN ŒUVRE DES RÉACTIONS ET PURIFICATION DES PRODUITS.	118
III. DÉTAILS DES SYNTHÈSES.	119
III.1. SYNTHÈSE ET CARACTÉRISATION DES LIGANDS.	119
III.2. SYNTHÈSE DES DIARYLETHERS EN UTILISANT LE MATÉRIAU M ₁ .	129
III.2.1. Mode opératoire A ₁ : procédure générale des réactions de couplage entre phénols et halogénures d'aryles en utilisant le matériau M ₁ non recyclé.	129
III.2.2. Traitement des réactions, recyclage et réutilisation du système catalytique.	129
III.2.3. Synthèse et caractérisation des diaryléthers en utilisant le matériau M ₁ .	130

III.3. SYNTHÈSE DES DIARYLETHERS EN UTILISANT LE MATÉRIAU M_5	138
III.3.1. Mode opératoire A_2 : procédure générale des réactions de couplage entre phénols et halogénures d'aryles en utilisant le matériau M_5 non recyclé.	138
III.3.2. Traitement des réactions, recyclage et réutilisation du système catalytique.....	138
III.3.3. Synthèse et caractérisation des diaryléthers en utilisant le matériau M_5	139

ANNEXES

LISTE DES ABRÉVIATIONS – DÉFINITIONS – STRUCTURE DES COMPOSÉS

LISTE DES ABRÉVIATIONS

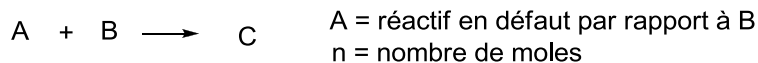
acac	acétylacétonate (2,4-pentadione)
AO	Addition Oxydante
Ar	aryle
ArX	halogénure aromatique (X = I, Br, Cl)
Boc	t-butyloxy-carbonyle
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyl
bipy	2,2'-bipyridine
Bu	butyle
cat.	catalyseur
Chxn-diamine	<i>trans</i> -1,2-diaminocyclohexane
DMA	diméthylacétamide
DME	diméthoxyéthane
DMF	diméthylformamide
DMSO	diméthylsulfoxyde
DBM	dibenzoylméthane
DPM	dipivalylméthane
DPPF	1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène
ER	élimination réductrice
éq	équivalent molaire
FAB	Fast Atom Bombardment
G _A	Groupement électroattracteur
G _D	Groupement électrodonneur
GC	Chromatographie gazeuse
GC/MS	Chromatographie gazeuse couplée à un Spectromètre de Masse
h	heure
HRMS	Spectrométrie de Masse à haute résolution
Me	méthyle
MET	Microscopie électronique à transmission
MIBK	méthylisobutylcétone
m-	méta
Min	minute
MP	melting point (point de fusion)
MS	spectrométrie de masse
NMP	N-méthylpyrrolidone
Nu	nucléophile
o-	ortho
Ph	phényle
PPAPM	Pyrrolidine-2-phosphorique acide phényle monoester
p-	para
Rdt	rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
rt	Temps de rétention
Salen	Salicylaldéhyde éthylènediimine
Salox	Salicylaldoxime

SNAr	Substitution nucléophile aromatique
T	Température
<i>t</i> Bu	tertiobutyle
TA	Température ambiante
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TF	Taux de Formation
TFA	L'acide trifluoroacétique
THF	Tétrahydrofurane
TMHD	2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione
TEOS	tétraéthoxysilane
TMOS	tétraméthoxysilane
1,10-Phén	1,10-Phénanthroline
[18-C-6]	1,4,7,10,13,16-hexaoxacyclooctadécane

Le TT (taux de transformation) représente le pourcentage de réactif consommé (voir schéma ci dessous).

Le TF (taux de formation) représente la quantité de produit formé rapportée à la quantité de réactif introduit en défaut. Il est également exprimé en %.

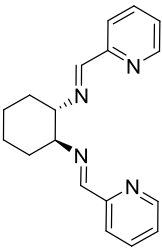
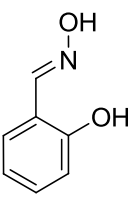
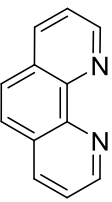
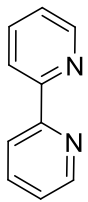
DEFINITIONS



$$TT(A) = \frac{n(A) \text{ en fin de réaction}}{n(A) \text{ initial}} \times 100 \quad TF(C) = \frac{n(C) \text{ en fin de réaction}}{n(A) \text{ initial}} \times 100$$

$$RT(A) = \frac{TT}{TF} = \frac{n(C) \text{ en fin de réaction}}{n(A) \text{ qui ont été transformés}} \times 100$$

STRUCTURES DES COMPOSES

Chxn-Py-Al	Salox	1,10-Phén	Bipy
			

<i>acac</i>	TMHD	DBM	Fe(acac) ₃
Salen Jacobsen	Chxn-Salen	DPPF	BINAP
TEOS	TMOS		

INTRODUCTION GENERALE

Cette thèse a été initiée par le souhait de mettre en commun les compétences scientifiques des groupes M. Wong Chi Man, M. Taillefer et F. Ouazzani. Les trois groupes sont spécialisés en autre dans les matériaux de type sol-gel, la catalyse d'arylation par les métaux de transition et la synthèse organique. Le travail a été réalisé à l'institut Charles Gerhardt (UMR 5253-AM2N) de l'école Normale Supérieure de Chimie de Montpellier. Il est le fruit d'une co-tutelle Franco-Marocaine entre l'Université des Sciences et techniques du Languedoc Montpellier II (équipes M. Taillefer et M. Wong Chi Man) et la Faculté des Sciences et Techniques de l'Université Sidi Mohamed Ben Abdellah de Fès (équipe F. Ouazzani).

Plus particulièrement, l'objectif de cette thèse a consisté à mettre au point des réactions d'arylation de nucléophiles à l'aide de systèmes catalytiques au cuivre fixés sur support solide, à la fois récupérables et réutilisables. L'intérêt de systèmes possédant ce type de propriétés réside dans le fait qu'ils sont en général moins coûteux que leurs homologues à usage unique et qu'ils sont par ailleurs moins polluants (moins de déchets organiques et inorganiques) et moins toxiques. Ce dernier point, qui correspond en fait au piégeage strict du catalyseur métallique dans un matériau, est particulièrement important dans le cadre d'une utilisation des molécules obtenues dans l'industrie pharmaceutique.

La réaction que nous avons choisie est l'arylation de phénols (le nucléophile) par couplage croisé entre un dérivé halogéné aromatique et un dérivé phénolique. La famille de produits obtenus est la famille des diaryléthers, qui sont extrêmement importantes au niveau de leurs applications dans l'industrie pharmaceutique.

Le système catalytique pour lequel nous avons opté fait appel à un catalyseur au cuivre, qui est un métal peu toxique et très peu coûteux. Les ligands choisis sont de type bipyridine ou incorporent le motif β -dicarbonyle. Ils sont supportés sous la forme d'un matériau silylé hybride organique-inorganique obtenus par voie sol-gel.

Ce manuscrit comporte une partie bibliographique dédié aux phénols et en particulier à leurs synthèses, ainsi qu'à la technique sol-gel, sa mise en œuvre et ses applications en catalyse. Viennent ensuite deux parties décrivant respectivement:

- L'immobilisation de ligand bipyridine par voie sol-gel et l'étude du matériau correspondant obtenu pour réaliser l'arylation de phénols catalysée au cuivre.

- L'immobilisation de ligands incorporant le motif β -dicarbonyle à savoir la β -dicétone et la β -diamide, et l'étude de leur efficacité pour le même type de réaction.

CHAPITRE BIBLIOGRAPHIQUE

Le chapitre bibliographique comporte une première partie dédiée à l'intérêt des diaryléthers et surtout aux méthodes de synthèse permettant de les obtenir. Une deuxième partie fait ensuite le point sur la technique sol-gel et sur ses applications pour fabriquer des matériaux et les utiliser en catalyse hétérogène.

A. ARYLATION DE PHENOLS PAR DES HALOGENURES D'ARYLES : SYNTHÈSE DES DIARYLTHERS.

I. Intérêt des diaryléthers.

Sur le plan industriel, les éthers de diaryle sont principalement utilisés dans le secteur agrochimique,^{1,2} où ils constituent une grande famille d'herbicides et d'insecticides (Figure 1). Les polyaryléthers forment en outre une catégorie importante de polymères thermoplastiques (Figure 1).³ Le motif éther de diaryle est également présent dans la structure de nombreux produits naturels biologiquement actifs, tels que ceux de la famille de l'isodityrosine⁴ et de ses dérivés, dont les représentants les plus célèbres sont les antibiotiques de la classe de la Vancomycine^{5,6} et les peptides macrocycliques K-13 (Figure 1), Bouvardin et déoxyBouvardin (activité antitumorale).⁷ Enfin, les éthers de diaryle servent d'intermédiaires dans la synthèse de xanthones, de *p*-dibenzofuranes ou de *p*-dibenzodioxines.⁸

¹ A. Becker, *Inventory of Industrial Fluoro-Biochemicals*; Editions Eyrolles: Paris, **1996**.

² C. Tomlin, *The Pesticide Manual, Tenth Edition*, Ed. Crop Protection Publications, **1994**.

³ F. Theil, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 2345-2347.

⁴ M. E. Jung, L. S. Starkey, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 8815-8824.

⁵ J. Zhu, *Synlett* **1997**, 133-144.

⁶ A. V. Rama Rao, M. K. Gurjar, L. Reddy, A. S. Rao, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 2135-2167.

⁷ a) D. L. Boger, M. A. Patane, J. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8544-8556; b) D. L. Boger, D. Yohannes, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1763-1767 ; c) D. L. Boger, D. Yohannes, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 6000-6017.

⁸ R. F. Pellon, R. Carrasco, V. Milian, L. Rodés, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 1077-1083.

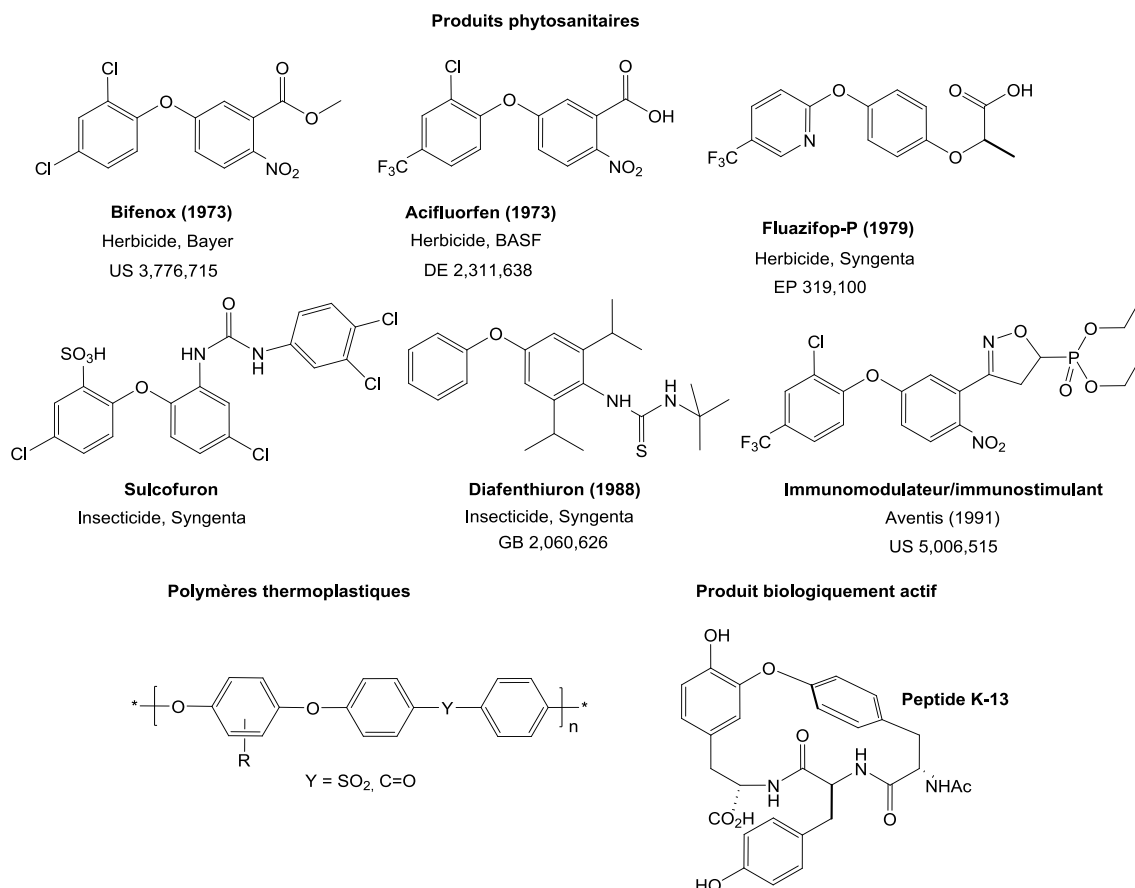


Figure 1. Exemples de produits phytosanitaires, de polymères thermoplastiques et de produits biologiquement actifs incorporant le motif diaryléther.

II. Principales voies d'accès aux diaryléthers.

Dans un premier temps, nous nous intéresserons brièvement aux méthodes de synthèse des diaryléthers par arylation de phénols, conduites en l'absence de catalyseurs. Par la suite, nous détaillerons les méthodes de synthèse correspondant à l'arylation de phénols à partir de dérivés halogénés aromatiques, réalisée en présence d'un catalyseur métallique. D'une manière générale, ce dernier type de réactions est concurrencé par la formation du produit d'hydrodésalogenation de l'halogénure d'aryle. Par ailleurs, les arylations métallo-catalysées sont plus rapides lors de l'utilisation de phénols enrichis électroniquement. En revanche, lorsque les phénols sont substitués par des groupes fortement électroattracteurs (CN, CHO, NO₂), ces réactions sont difficiles,⁹ à tel point qu'elles ne sont bien souvent, pas observées.^{10,11}

⁹ A. A. Moroz, M. S. Shvartsberg, *Russ. Chem. Rev.* **1974**, *43*, 679-689.

¹⁰ E. Buck, Z. J. Song, D. Tschäen, P. G. Dormer, R. P. Volante, P. J. Reider, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1623-1626.

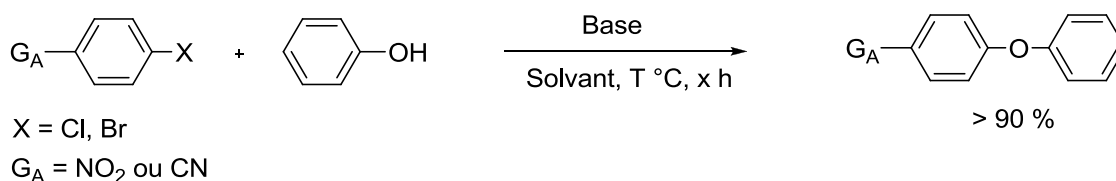
¹¹ R. K. Gujadhur, D. Venkataraman, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2865-2879.

II.1. Méthodes d'arylation conduites en l'absence de métal de transition.

Un grand nombre de travaux concernant l'arylation de phénols par substitution nucléophile aromatique a été publié au cours des dernières années, principalement dans le cadre de la synthèse totale de produits naturels par macrocyclisation.⁵ Ces méthodes sont limitées à des halogénures d'aryle de nature fluorés,^{8,12} chlorés,¹³ voire bromés,¹¹ activés électriquement par un ou plusieurs groupements attracteurs.

Les S_NAr impliquant des halogénés aromatiques activés simples (monosubstitués par un groupe électroattracteur) sont apparemment moins nombreuses. Une centaine d'articles environ, concernant essentiellement des dérivés chlorés et bromés substitués principalement par les groupements NO₂ ou CN, ont été reportés. Les systèmes les plus performants sont indiqués dans le Tableau 1 (avec des rendements quantitatifs). Les conditions opératoires, relativement dures, sont parfois relativement adoucies par l'utilisation de micro-ondes. Nous n'avons pas trouvé d'exemple de S_NAr réalisé à partir d'un dérivé aromatique iodé monosubstitué (un seul cas répertorié en électrochimie).¹⁴

Tableau 1. S_NAr impliquant des halogénés aromatiques monosubstitués par un groupe électroattracteur : meilleurs systèmes de la littérature.



Substrat	Base	Température °C	Temps	Solvant	Autres conditions
p-NO ₂ chlorobenzène ¹⁵	K ₂ CO ₃	100	10 h	DMF	
p-NO ₂ chlorobenzène ¹⁶	KOH	92	3 min	H ₂ O	micro-ondes
p-NO ₂ bromobenzène ¹⁷	K ₂ CO ₃	de 110 à 150	5-20 h	DMF	
p-CN chlorobenzène ¹⁸	KOH	de 130 à 140		DMF	
p-CN bromobenzène ¹⁹	K ₂ CO ₃	190	10 min	DMSO	micro-ondes

¹² G. W. Yeager, D. N. Schissel, *Synthesis* **1995**, 28-30.

¹³ T. Eicher, M. Walter, *Synthesis* **1991**, 469-473.

¹⁴ T. Fuchigami, T. Awata, T. Nonaka, M. M. Baizer, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 2873-2879.

¹⁵ Y. Shao, Y. F. Li, X. L. Wang, S. J. Zhang, X. Zhao, T. Ma, *Chin. Chem. Lett.* **2006**, 17, 5, 635-636.

¹⁶ G. L. Rebeiro, B. M. Khadilkar, *Synthetic Communications* **2003**, 33, 8, 1405-1410.

¹⁷ V. Y. Orlov, E. N. Moroshkina, A. D. Kotov, T. N. Orlova, N. V. Konovalova, *Izvestiya Vysshikh Uchebnykh Zavedenii, Khimiya i Khimicheskaya Tekhnologiya* **2005**, 48, 3, 109-112.

¹⁸ J. Dai, X. S. Duan, P. Nie, *Jingxi Huagong Zhongjianti*, **2005**, 35, 6, 35-36.

Les réactions de S_NAr peuvent être réalisées dans des conditions plus douces et avec une plus grande variété de substrats en utilisant comme base le fluorure de potassium adsorbé sur alumine en présence de l'éther couronne [18-C-6],^{20,21} ou bien par π -complexation des halogénures d'aryle (essentiellement chlorés) avec le manganèse (Schéma 1),²² le fer²³ ou le ruthénium.²⁴ Cette dernière technique consomme une quantité stœchiométrique de métal et nécessite deux étapes supplémentaires, dont une décomplexation accomplie de façon photolytique ou sous l'action d'un oxydant.

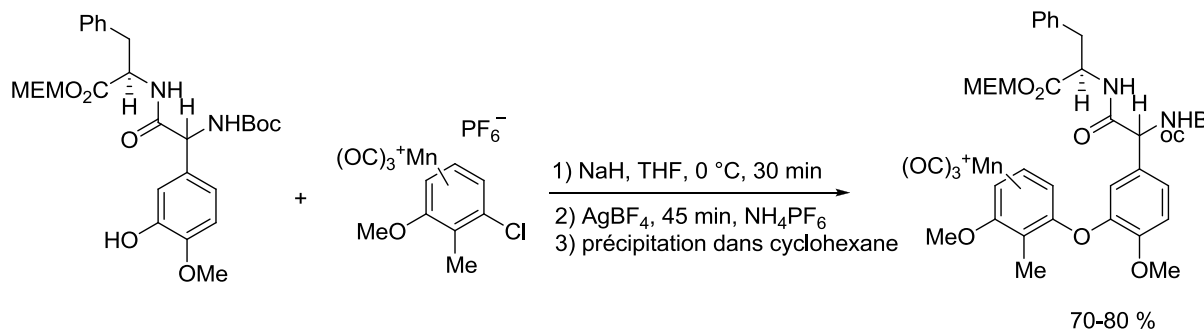


Schéma 1. Réaction de S_NAr réalisée par π complexation d'un chlorure d'aryle avec un complexe carbonyle du manganèse.

Des arylations par des sels de diaryliodonium²⁵, le pentaphénylantimoine (220 °C)²⁶ et des arylplombiques²⁷ ont également été décrites.

II.2. Catalyse par le palladium.

Hartwig a donné en 1997 les premiers exemples d'arylations de phénols par des halogénures d'aryle catalysées par le palladium.²⁸ Les réactions sont relativement délicates en raison de la faible nucléophilie des ligands phénates, qui forment des complexes du type $L_nPdAr(OAr')$ stables, peu enclins à subir l'étape d'élimination réductrice.^{28,29}

Hartwig, pour accélérer ce processus final, a tout d'abord envisagé une diminution de la densité électronique sur le centre métallique par appauvrissement électronique des phosphines classiques, qui a débouché sur l'utilisation du ligand CF₃-DPPF (Schéma 2). Ceci est globalement bénéfique mais la vitesse est seulement augmentée d'un facteur deux : CF₃-DPPF permet uniquement

¹⁹ F. Li, Q. Meng, H. Chen, Z. Li, Q. Wang, F. Tao, *Synthesis* **2005**, 8, 1305-1313.

²⁰ J. S. Sawyer, E. A. Schmittling, J. A. Palkowitz, W. J. Smith III, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6338-6343.

²¹ E. A. Schmittling, J. S. Sawyer, *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3229-3230.

²² A. J. Pearson, K. Lee, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2314-2323.

²³ A. J. Pearson, J. G. Park, P. Y. Zhu, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3583-3589.

²⁴ a) S. Venkatraman, F. G. Njoroge, V. Girijavallabhan, A. T. McPhail, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 3152-3155; b) J. W. Janetka, D. H. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6488-6495; c) J. W. Janetka, D. H. Rich, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 6488-6495; d) A. J. Pearson, K. Lee, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 2304-2313.

²⁵ M. J. Crimmin, A. G. Brown, *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 2017-2020.

²⁶ V. V. Sharutin, O. K. Sharutina, P. E. Osipov, V. V. Zhidkov, D. V. Muslin, *Russ. J. Gen. Chem.* **1997**, 67, 973-974.

²⁷ R. A. Abramovitch, D. H. R. Barton, J. P. Finet, *Tetrahedron* **1988**, 44, 3039-3071.

²⁸ J. F. Hartwig, *Synlett* **1997**, 329-340.

²⁹ A. Aranyos, D. W. Old, A. Kiyomori, J. P. Wolfe, J. P. Sadighi, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 4369-4378.

l'arylation de phénates de sodium non désactivés par des bromures d'aryle électrodéficients, à 120 °C (51-92 %) (Schéma 2).³⁰

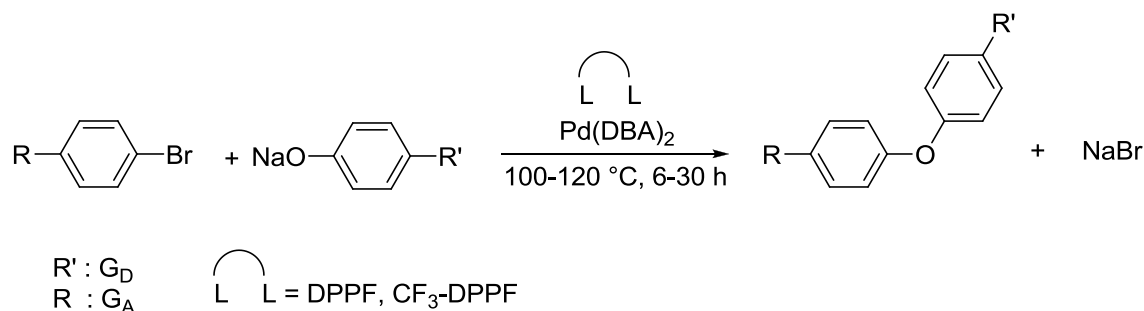


Schéma 2. Arylation des phénates de sodium en utilisant le ligand CF₃-DPPF selon Hartwig.

Une solution à ce problème a été apportée par un encombrement stérique des ligands, combiné à leur enrichissement électronique.³¹ L'utilisation de la di-*t*-butyl ferrocénylphosphine FcP(*t*-Bu)₂ (Schéma 3) ou de la tri-*t*-butylphosphine accélère les deux processus fondamentaux du cycle catalytique et rend possible l'utilisation de bromures et chlorures d'aryle appauvris ou légèrement enrichis électroniquement. Les éthers de diaryle correspondants sont obtenus à des températures comprises entre 80 et 110 °C. Une ultime optimisation du système catalytique a consisté en l'utilisation de la ferrocénylphosphine perphénylée Q-phos³² (Schéma 3), qui permet l'utilisation des bromures d'aryle à plus basse température.³³

³⁰ G. Mann, J. F. Hartwig, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8005-8008.

³¹ G. Mann, C. Incarvito, A. L. Rheingold, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 3224-3225.

³² N. Kataoka, Q. Shelby, J. P. Stambuli, J. F. Hartwig, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5553-5566.

³³ Q. Shelby, N. Kataoka, G. Mann, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 10718-10719.

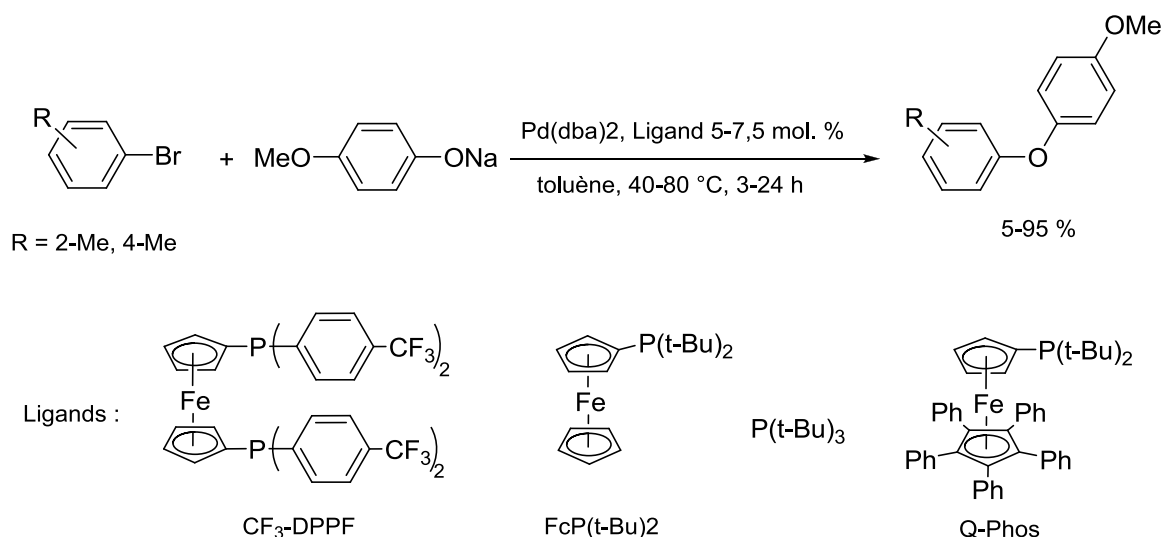


Schéma 3. Ligands utilisés pour les arylations de phénols catalysées par le palladium (Hartwig).

En 2000, Buchwald a développé une méthode générale d'arylation de phénols enrichis ou neutres d'un point de vue électronique, encombrés stériquement ou non, par des bromures, chlorures et triflates d'aryle, enrichis ou appauvris électroniquement (Schéma 4).³⁴ Le succès des différentes réactions repose sur le choix d'un ligand approprié parmi les quatre proposés qui sont de nature *o*-biaryldialkylphosphine. Les phénols *o*-substitués sont plus réactifs que leurs analogues *m*- ou *p*-substitués.

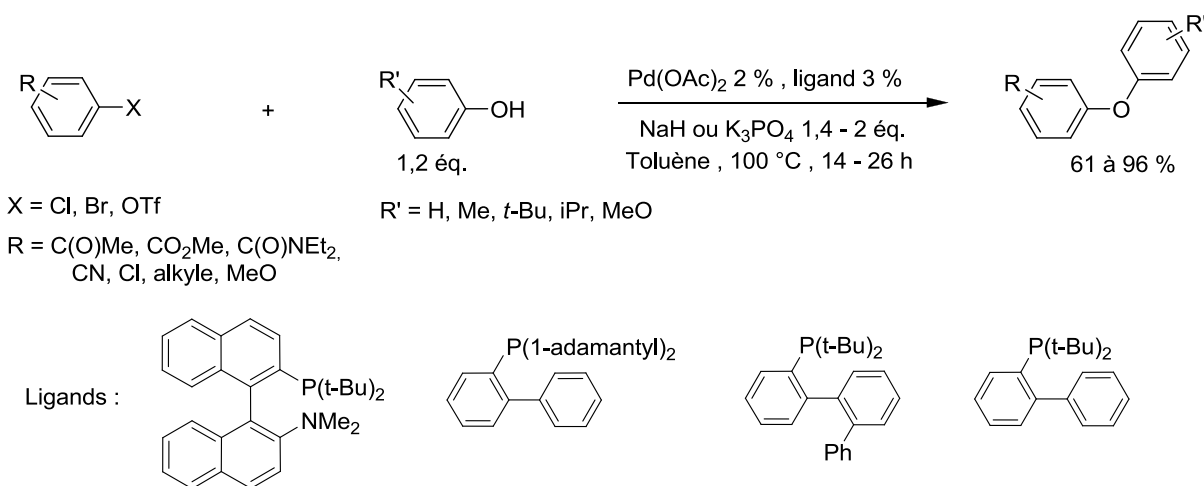


Schéma 4. Méthodes d'arylation de phénols développées par Buchwald.

En 2006, Buchwald a synthétisé deux nouveaux ligands de type diaryle dialkyl phosphine (Schéma 5). Ces systèmes ont donné de bonnes performances en O-arylation en utilisant des

³⁴ a) S. L. Buchwald, D. W. Old, J. P. Wolfe, M. Palucki, K. Kamikawa, A. Chieffi, J. P. Sadighi, R. A. Singer, J. Ahman, WO 00/02887, Massachusetts Institute of Technology, **2000**. *Chem. Abstr.* 132:108101.b) C. H. Burgos, T. E. Barder, X. Huang, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4321-4326.

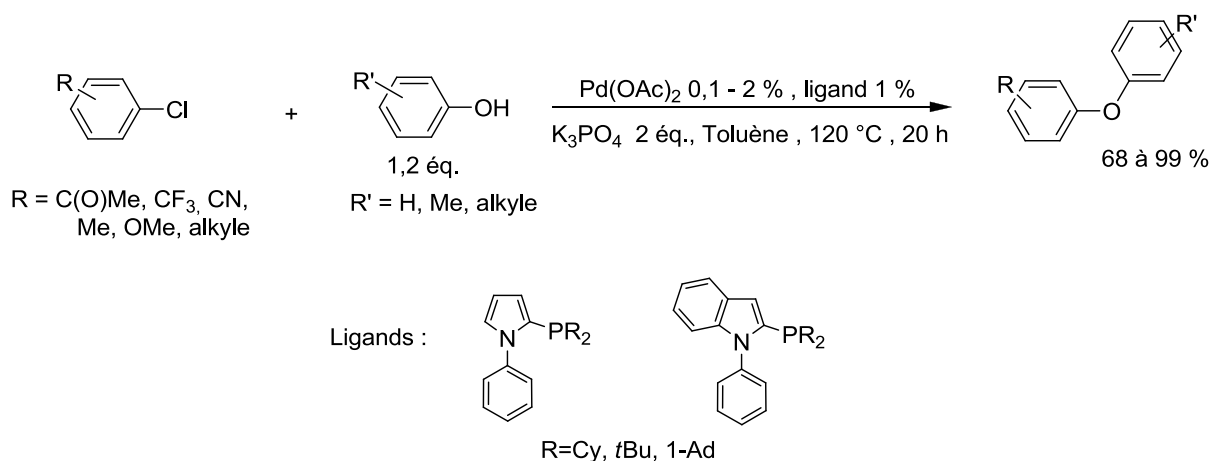


Schéma 6. Méthodes d'arylation de phénols développées par Beller en 2005

II.3. Catalyse par le nickel.

L'arylation d'un phénol catalysée par un complexe de nickel n'a à notre connaissance, été décrite qu'une seule fois (Schéma 7). Cramer a réalisé la condensation du phénate de sodium avec le bromobenzène. Un faible taux de formation a été obtenu 210 °C, en présence de Ni(PPh₃)₂(CO)₂.³⁸

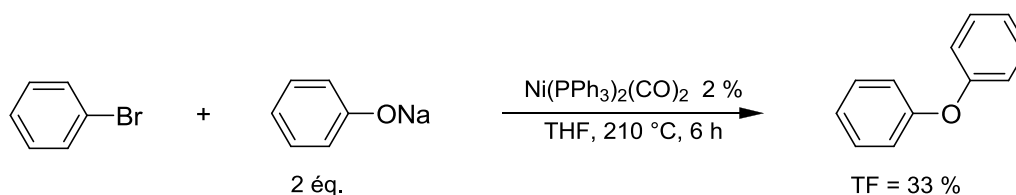


Schéma 7. Arylation du phénate de sodium catalysée par un complexe de nickel.

Récemment, Xia a développé un système co-catalytique associant un alliage nickel de Raney-aluminium à de l'iodure de cuivre, apte à promouvoir l'arylation de phénols par les iodures et bromures avec de bons rendements (Schéma 8). Le chlorobenzène est quant à lui moins réactif.³⁹

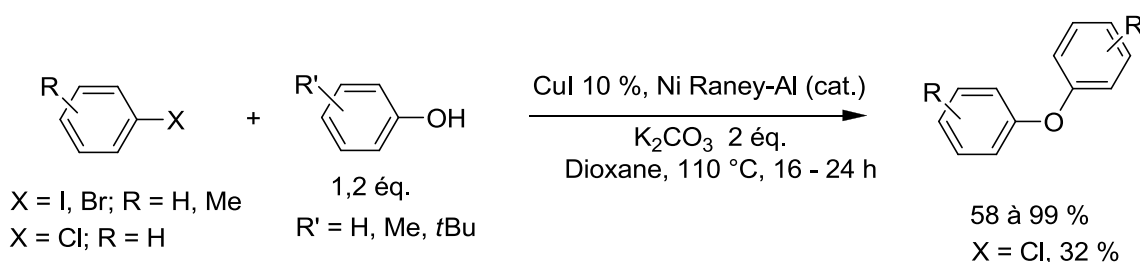


Schéma 8. Arylation de phénols catalysée par le système Ni Raney-Al-CuI

II.4. Catalyse par le fer.

Le développement de méthodes utilisant des catalyseurs moins coûteux et plus respectueux de l'environnement est un objectif majeur pour la chimie organique. A cet égard, la synthèse des éthers

³⁸ R. Cramer, D. R. Coulson, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2267-2273.

³⁹ L.-W. Xu, C.-G. Xia, J.-W. Li, X.-X. Hu, *Synlett* **2003**, 2071-2073.

de diaryles catalysée au fer présente un grand intérêt pour l'industrie mais reste toujours un domaine de recherche très difficile. Parmi les métaux de transition, Le fer est bon candidat en raison de son faible coût et de sa faible toxicité.

Les deux premiers exemples de catalyseur au fer pour l'*O*-arylation des phénols ont parallèlement été reportés par notre groupe⁴⁰ et par celui de Bolm⁴¹. Le FeCl₃ a été utilisé à hauteur de 10 % mol. en présence de 2,2,6,6-tétraméthyl-3,5-heptanedione (TMHD) comme ligand, ce système catalytique a permis la synthèse des éthers de diaryles avec de bons rendements à partir d'halogénures iodés dans le DMF à 135°C après 20 h de réaction (Schéma 9).

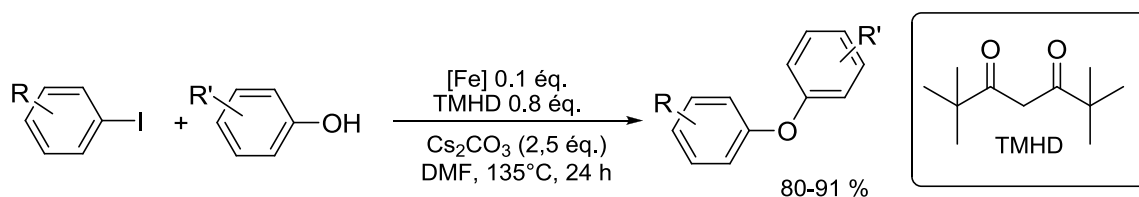


Schéma 9. Arylation de phénols en présence de fer et du TMHD comme ligand développée par Taillefer.

Le premier exemple d'une catalyse associant le fer et le cuivre a été reporté par notre groupe en utilisant la 2,2,6,6-tétraméthyl-3,5-heptanedione comme ligand. Ce système a été appliqué pour la synthèse chemiosélective d'un polyéther disymétrique en "one-pot" à partir du 1-chloro-4-iodobenzène (schéma 7).⁴²

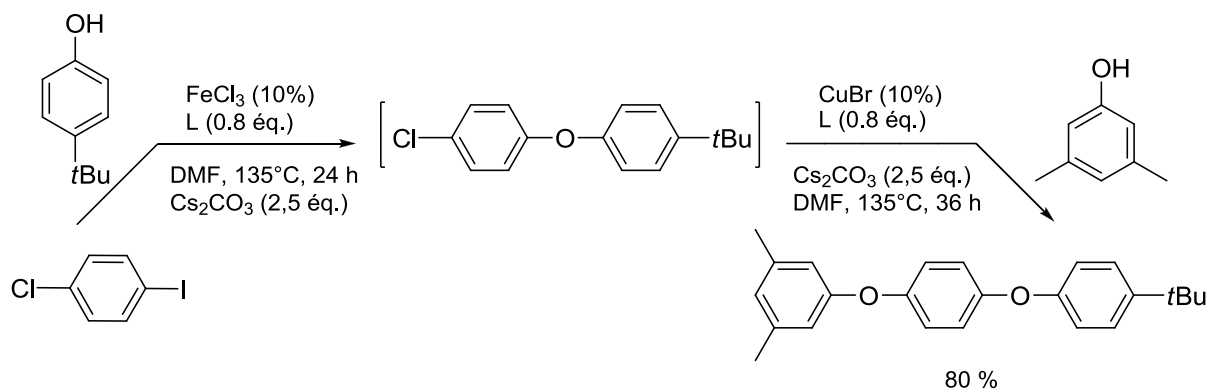


Schéma 10. Catalyse associant fer et cuivre pour la synthèse de polyaryléthers.

II.5. Catalyse par le cuivre en milieu homogène.

II.5.1. Condensation d'Ullmann et conditions catalytiques sans ligand.

La formation d'éthers de diaryle activée par le cuivre, par réaction d'un halogénure d'aryle avec un dérivé phénolique en présence d'une base, est connue depuis les travaux d'Ullmann publiés au

⁴⁰ M. Taillefer, N. Xia, A. Ouali, US PATENT 60/818,334, 2006.

⁴¹ O. Bistri, A. Correa, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 586-588.

⁴² N. Xia, M. Taillefer, *Chem. Eur. J.* 2008, 14, 6037-6039.

début du siècle dernier. La réaction est généralement réalisée à haute température^{7,43,44,45,46,47} (150 - 300 °C), dans des solvants de haut point d'ébullition, parfois complexants (pyridine, quinoléine),^{47,48,49} ou dans le phénol lui-même, en présence d'un iodure ou d'un bromure d'aryle et de quantités importantes de cuivre à divers degrés d'oxydation⁵⁰ (jusqu'à 10 équivalents⁷). Les chlorures d'aryle ont été employés à quelques occasions, à une température généralement supérieure à 150 °C.^{43a,51,52,67}

Dans quelques cas particuliers, les condensations ont pu être réalisées à une température réduite (75 - 100 °C), grâce à la présence de groupes activants en *ortho* de l'atome d'halogène (I, Br, Cl), tels que le groupe carboxyle,⁸ le groupe triazène,^{53,54} ou le groupe azo.⁵⁵ Pour le cas des deux derniers groupes, un large excès de cuivre (2,5-5 éq.) a été utilisé.

Nous avons montré en 2005 que l'arylation de phénol à partir d'iodures d'aryles est possible en employant une catalyse au cuivre sans ligand additionnel dans l'acétonitrile à 82 °C.⁵⁶ Deux autres exemples ont récemment été reportés par Van Koten⁵⁷ et Chan⁵⁸, mais ces méthodes nécessitent des températures élevées (150-160 °C).

II.5.2. Catalyse par le cuivre en présence de ligands.

L'introduction d'additifs ou de ligands a permis de diminuer à la fois la température réactionnelle et la quantité de cuivre utilisée. Le premier exemple remonte à 1964 : Weingarten a constaté que certains esters, tels que le diacétate de l'éthylène glycol, accélèrent la réaction du bromobenzène avec le phénate de potassium.⁴⁶

⁴³ a) F. Ullmann, P. Sponagel, *Justus Liebig's Ann. Chem.* **1906**, 350, 83-107; b) F. Ullmann, H. Kipper, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1905**, 38, 2120-2126; c) F. Ullmann, P. Sponagel, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1905**, 38, 2211-2212; d) F. Ullmann, *Ber. dtsh. chem. Ges.* **1904**, 37, 853-854.

⁴⁴ a) S. Chowdhury, P. E. Georghiou, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6257-6262; b) K. Smith, D. Jones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I* **1992**, 407-408; c) D. L. Oger, S. M. Sakya, D. Yohannes, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 4204-4207; d) D. A. Evans, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 1063-1072; e) M. E. Jung, D. Jachiet, J. C. Rohloff, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4211-4214; f) M. Nogradi, B. Vermes, M. Kajtar-Peredy, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 2899-2900; g) T. Yamamoto, Y. Kurata, *Can. J. Chem.* **1983**, 61, 86-91; h) V. V. Litvak, S. M. Shein, *J. Org. Chem. USSR* **1975**, 11, 92-96; i) M. Tomita, K. Fujitani, Y. Aoyagi, *Chem. Pharm. Bull.* **1965**, 13, 1341-1345; j) P. A. Sartoretto, F. J. Sowa, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 603-606.

⁴⁵ H. Weingarten, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 977-978.

⁴⁶ H. Weingarten, *J. Org. Chem.* **1964**, 29, 3624-3626.

⁴⁷ R. G. R. Bacon, H. A. O. Hill, *J. Chem. Soc.* **1964**, 1108-1112.

⁴⁸ A. Afzali, H. Firouzabadi, A. Khalafi-nejad, *Synth. Commun.* **1983**, 13, 335-339.

⁴⁹ A. L. Williams, R. E. Kinney, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 2501-2505.

⁵⁰ J.-F. Marcoux, S. Doye, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10539-10540.

⁵¹ K. Sugii, JP 59-134743, Toray Industries Inc., **1984**.

⁵² P. A. T. Hoye, GB 2,025,403, Albright & Wilson Ltd., **1979**.

⁵³ K. C. Nicolaou, C. N. C. Boddy, S. Natarajan, T.-Y. Yue, H. Li, S. Bräse, J. M. Ramanjulu, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 3421-3422.

⁵⁴ K. C. Nicolaou, S. Natarajan, H. Li, N. G. Jain, R. Hughes, M. E. Solomon, J. M. Ramanjulu, C. N. C. Boddy, M. Takayanagi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2717-2719.

⁵⁵ N. A. Rozanel'skaya, B. I. Stepanov, *J. Gen. Chem. USSR* **1961**, 31, 695-700.

⁵⁶ M. Taillefer, H. J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, A. Ouali, WO **2005** 023731.

⁵⁷ E. Sperotto, J. G. de Vries, G. P. M. van Klink, G. van Koten, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 47, 7366.

⁵⁸ J. W. W. Chang, S. Chee, S. Mak, P. Buranaprasertsuk, W. Chavarisi, P. W. H. Chan, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2018.

D'autres améliorations ont également permis d'assurer une meilleure solubilisation du phénate dans le milieu, soit en remplaçant les bases traditionnellement employées dans les condensations d'Ullmann (Na_2CO_3 , K_2CO_3 , KOH) par des bases plus performantes (Cs_2CO_3 par exemple), soit en introduisant un catalyseur de transfert de phase.

Ainsi, en 1985, Soula a utilisé les catalyseurs de transfert de phase solide/liquide tridentés TDA-1 et TDA-2, créés par Rhône-Poulenc, pour favoriser la solubilisation des phénates de sodium (activation anionique) et des sels de cuivre.⁵⁹ L'utilisation de quantités catalytiques de CuCl permet alors l'arylation des phénates à haute température par des chlorures d'aryle activés (150-180 °C, solvant anisole ou éther de diphenyle), ou faiblement désactivés (133-180 °C, solvant ArCl , (Schéma 11). Les taux de formation sont inférieurs à 15 % en l'absence de TDA sur la même durée.

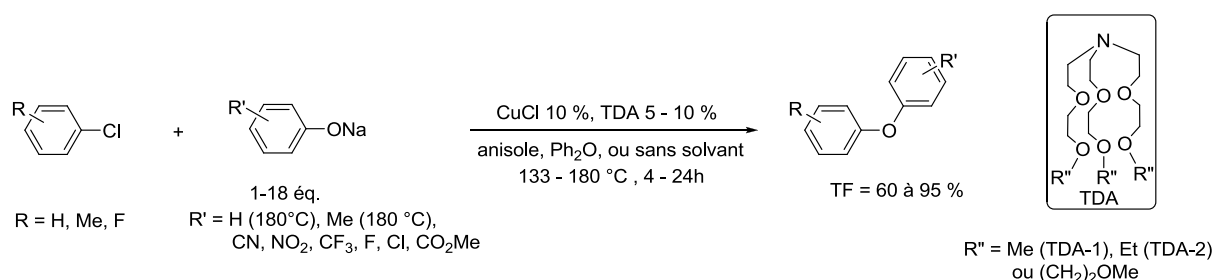


Schéma 11. Arylation de phénates catalysée par le cuivre en présence de TDA.

Palomo a décrit une méthode d'arylation de phénols par les iodures d'aryle (Schéma 12), dont l'innovation est l'utilisation de la base de Schwesinger $\text{P}_4\text{-}t\text{Bu}$ ($\text{pK}_a = 15$).⁶⁰ Elle permet de travailler en conditions essentiellement homogènes et d'obtenir des anions phénates particulièrement nucléophiles. La réaction est réalisée en présence d'un excès de bromure cuivreux à 110 °C mais peut être conduite avec succès dans quelques cas avec 20 % de catalyseur. Deux exemples d'arylation de bromures d'aryle électrodéficients sont également donnés (61 - 80 %).

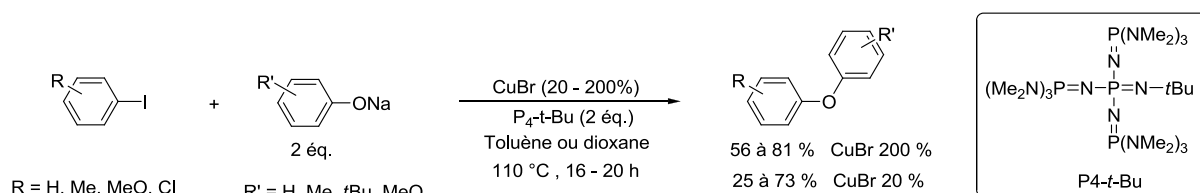


Schéma 12. Arylation de phénates en présence de cuivre et de $\text{P}_4\text{-}t\text{-Bu}$.

En 1997, Buchwald a apporté deux contributions importantes à la condensation d'Ullmann⁶¹ : (i) l'utilisation du carbonate de césium comme base, (ii) l'utilisation d'un nouveau ligand additionnel,

⁵⁹ a) G. Soula, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3717-3721; b) G. Soula, L. Linguenheld, EP 21,868, Rhône-Poulenc Industries, S.A., **1979**. Extension US 4,288,386, **1981**.

⁶⁰ C. Palomo, M. Oiarbide, R. Lopez, E. Gomez-Bengoia, *Chem. Commun.* **1998**, 2091-2092.

⁶¹ J.-F. Marcoux, S. Doye, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10539-10540.

l'acétate d'éthyle. Ce dernier est introduit en quantité catalytique et son rôle serait de solubiliser les complexes de cuivre (I). Dans ces conditions, l'arylation de phénols activés ou faiblement désactivés électroniquement, par des bromures et des iodures d'aryle peut être réalisée dans le toluène à 110 °C (Schéma 13).

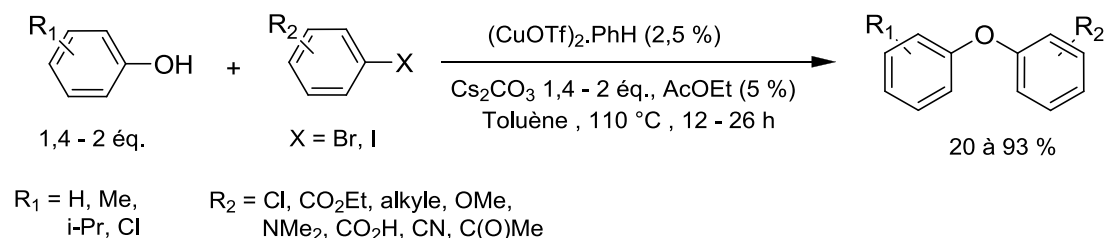


Schéma 13. Méthode générale d'arylation des phénols catalysée par le cuivre.

Pour cette dernière réaction, l'utilisation d'acide 1-naphtoïque (1,4 - 2 équ.) en tant que ligand additionnel est indispensable dans le cas de condensations impliquant des halogénures d'aryle non activés et des phénols dépourvus de groupes électrodonneurs ou présentant une faible solubilité dans le milieu réactionnel. Les chlorures et triflates d'aryle ne réagissent pas dans ces conditions.

En 1999, deux dérivés stables à l'air du catalyseur employé par Buchwald, $(\text{CuPF}_6(\text{MeCN})_4)$,^{62,63} ont été proposés par Snieckus.⁶² En raison de leur meilleure solubilité dans le toluène, les systèmes utilisés ont permis l'extension de la réaction d'arylation aux *o*-halogénoamides dans des temps réactionnels plus courts par rapport aux précurseurs de cuivre (I) traditionnelles.

Egalement en 1999, Pellon et Docampo⁶⁴ ont utilisé les ultrasons pour la préparation des éthers de diaryles à partir de phénols et d'iodures d'aryles dans le système pyridine/ K_2CO_3 .

En 2000, des chercheurs de DuPont ont optimisé une réaction de phénoxylation en testant une bibliothèque d'environ 150 ligands potentiels de type pyridinique (Schéma 14).⁶⁵ Ces essais ont conduit à l'emploi de la 8-hydroxyquinoléine (déjà utilisée par le passé au cours de condensations d'Ullmann^{66,67}), et à l'isolement du produit de couplage avec un rendement honorable. Son taux de formation est inférieur à 5 % en l'absence de ligand.

⁶² V. Snieckus, A. V. Kalinin, J. F. Bower, P. Riebel, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2986-2987.

⁶³ C. Dietrich-Buchecker, N. Geum, A. Hori, M. Fujita, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, J. P. Sauvage, *Chem. Commun.* **2001**, 1182-1183.

⁶⁴ a) R. F. Pellón, M. L. Docampo, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 921; b) R. F. Pellón, M. Docampo, U. Jáuregui, *Rev. CNIC Cienc. Quim.* **1999**, *30*, 55.

⁶⁵ P. J. Fagan, E. Hauptman, R. Shapiro, A. Casalnuovo, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5043-5051.

⁶⁶ J.-P. Gillet, EP 521,796, Elf Atochem S.A., **1992**. *Chem. Abstr.* 118:212690.

⁶⁷ R. Oi, C. Shimakawa, S. Takenaka, *Chem. Lett.* **1988**, 899-900.

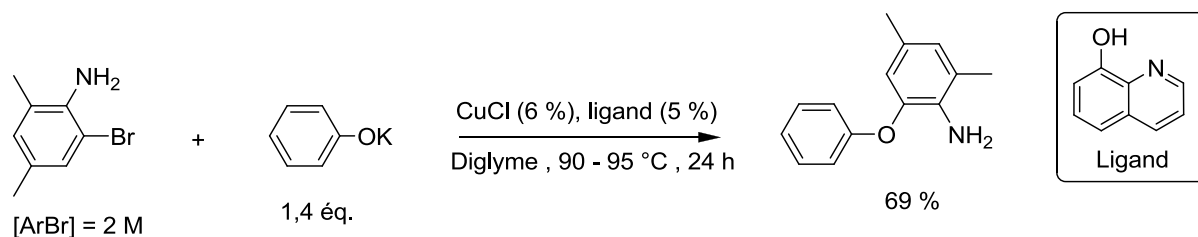


Schéma 14. Arylation des phénols catalysée par le système CuCl/8-hydroxyquinoléine

Au laboratoire, des ligands de type base de Schiff ont été développés en 2001.⁶⁸ Ils ont été utilisés pour l'arylation de phénols par des iodures et bromures d'aryles en présence de cuivre dans des conditions douces (60-80 °C) (Schéma 15). Le bromobenzène a été utilisé comme agent d'arylation en augmentant la température réactionnelle à 110 °C.⁶⁹ Cette méthode a été améliorée en 2006, en remplaçant la base habituellement utilisée Cs₂CO₃, par le phosphate de potassium K₃PO₄. D'excellents rendements sont obtenus à partir des bromures aromatiques dans des conditions douces (82 °C) en utilisant l'acétonitrile comme solvant.⁷⁰

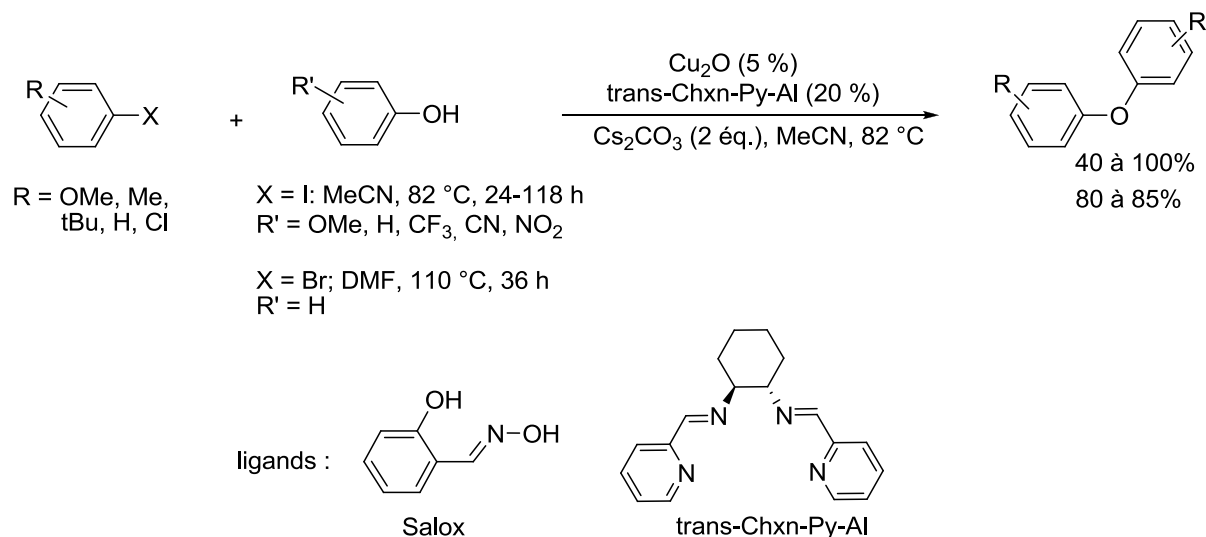


Schéma 15. Arylation des phénols en présence de ligands de type base de Schiff développés au laboratoire.

Egalement en 2001, Venkataraman a utilisé le complexe préformé CuBr^I/triphénylphosphine, stable à l'air, en tant que précurseur catalytique.¹¹ Il a obtenu des rendements modérés d'arylation de l'*o*- et du *p*-crésol par des bromures d'aryle enrichis ou appauvris électroniquement, en présence de Cs₂CO₃ dans la NMP (Schéma 16). Les phénols appauvris électroniquement ne sont pas arylés dans ces conditions.

⁶⁸ a) M. Taillefer, H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, patents **2001**, WO0353225; b) M. Taillefer, H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, A. Ouali **2003**, WO03101966.

⁶⁹ H.-J. Cristau, P. P. Cellier, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Org. Lett.* **2004**, 6, 913-916.

⁷⁰ A. Ouali, J.-F. Spindler, H.-J. Cristau, M. Taillefer, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 499-505.

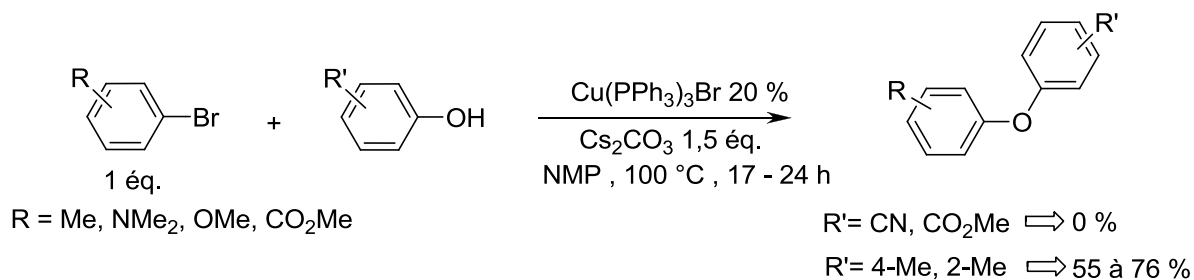


Schéma 16. Arylation des phénols catalysée par le système Cu(PPh₃)₃Br.

Venkataraman a également utilisé les complexes cuivre(I)-phénanthroline ou cuivre(I)-bipyridine comme précurseurs catalytiques (Schéma 17).⁷¹ Ces complexes sont stables à l'air et à l'humidité et sont solubles dans le toluène utilisé comme solvant. La réaction d'arylation de phénols par des bromures d'aryle non activés procède à 110 °C (Schéma 17). Une *o*-substitution sur le phénol l'affecte peu alors qu'une *o*-substitution sur le bromure d'aryle diminue considérablement les taux de formation.

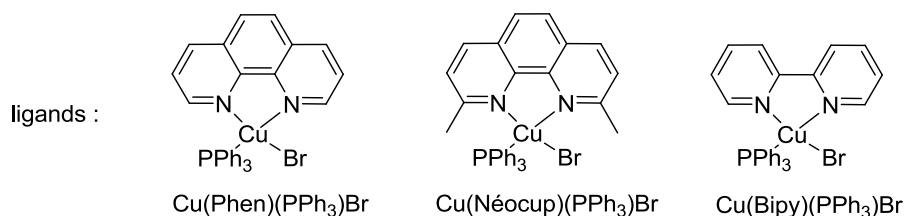
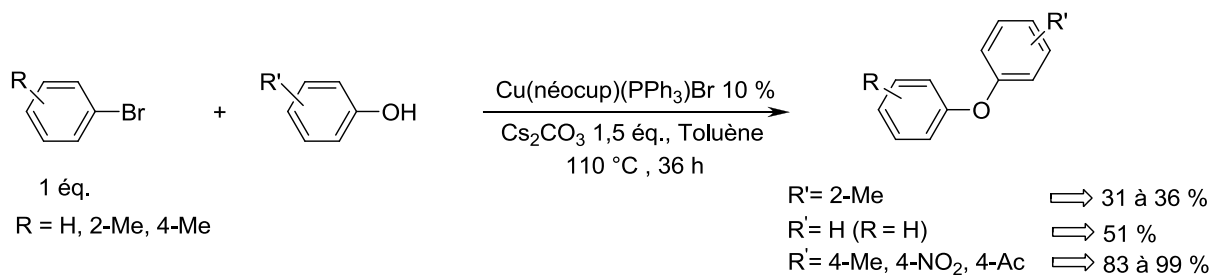


Schéma 17. Arylation des phénols catalysée par le système Cu(neocup)(PPh₃)Br.

Des chercheurs de Merck & Co. ont montré, en 2002, que l'introduction de 2,2,6,6-tetraméthyl-3,5-heptanedione (THMD) en présence d'une quantité importante de catalyseur (50 % mol.), accélérât significativement les réactions de O-arylation d'Ullmann (Schéma 18).¹⁰ Dans leurs conditions, ce ligand est plus efficace que la 1,10-phénanthroline et la 8-hydroxyquinoléine. Plus récemment, le ligand THMD a été associé à l'iodure de cuivre pour promouvoir le couplage entre phénols et iodofercènes à 110 °C dans la NMP en présence de Cs₂CO₃.⁷²

⁷¹ R. K. Gujadhur, C. G. Bates, D. Venkataraman, *Org. Lett.* **2001**, 3, 4315-4317.

⁷² M. R. an der Heiden, G. D. Frey, H. Plenio, *Organometallics* **2004**, 23, 3548-3551.

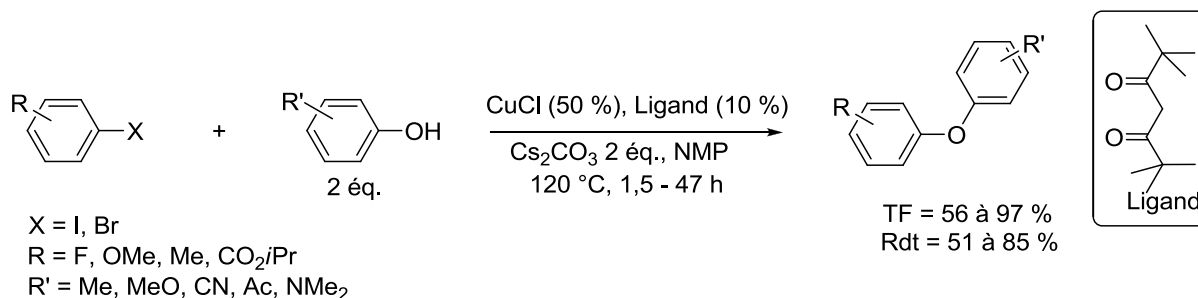


Schéma 18. Arylation de phénols en présence de TMHD réalisée par Merck & Co.

L'utilisation des bromures aromatiques pour promouvoir l'arylation de phénols dans des conditions douces a été étudiée par Ma en 2003.⁷³ Les éthers de diaryle sont obtenus en présence du système catalytique CuI/N,N-diméthylglycine à des températures comprises entre 90 et 105 °C. (Schéma 19).

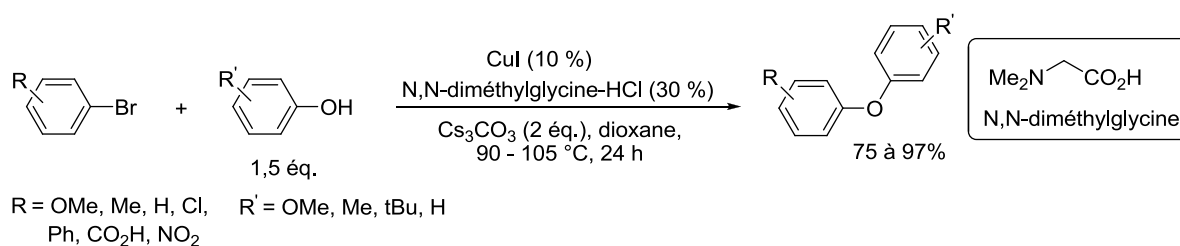


Schéma 19. Arylation des phénols en présence du système CuI/N,N-diméthylglycine-HCl.

Afin d'adapter les conditions réactionnelles pour la synthèse de peptides ayant le motif diaryle, Ma⁷⁴ en 2006 a décrit des conditions dans lesquelles l'arylation de phénols peut se faire, pour la première fois, à température ambiante (Schéma 20). En effet, l'auteur a montré que le couplage entre des dérivés de la L-tyrosine et des bromures aromatiques substitués en ortho par des groupes de type NHCOR peut se faire à 25 °C. La réaction se déroule en présence de 30 % de CuI, 1 équivalent de la N,N-diméthylglycine comme ligand, le Cs₂CO₃ comme base et dans le 1,4-dioxane.

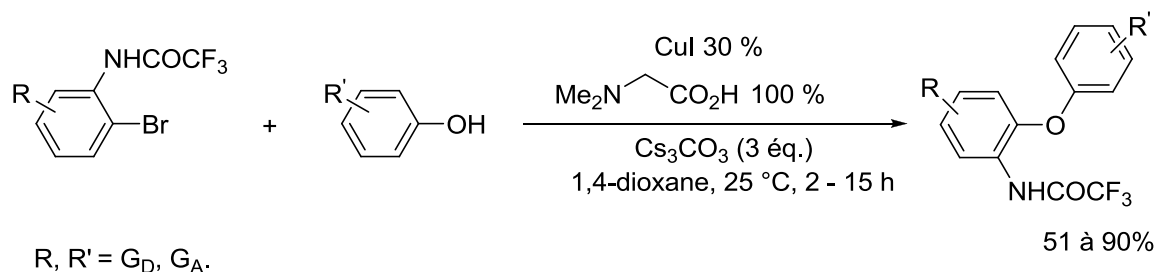


Schéma 20. Arylation des phénols par des bromures d'aryles en présence du système CuI/diméthylglycine réalisée à température ambiante.

⁷³ D. Ma, Q. Cai, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3799-3802.

⁷⁴ Q. Cai, B. Zou, D. Ma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1276.

Un analogue de la proline (PPAPM) a été synthétisé par Fu⁷⁵ en 2006. Le nouveau ligand est efficace pour des arylations de type O-, C-, et P- en présence de cuivre. Le couplage des phénols avec différents iodures et bromures d'aryles a été réalisé en utilisant 20 % de ligand en présence de 10 % d'iodure cuivreux dans le DMF à 110 °C. Les rendements en produits de couplage sont compris entre 71 et 98 %.

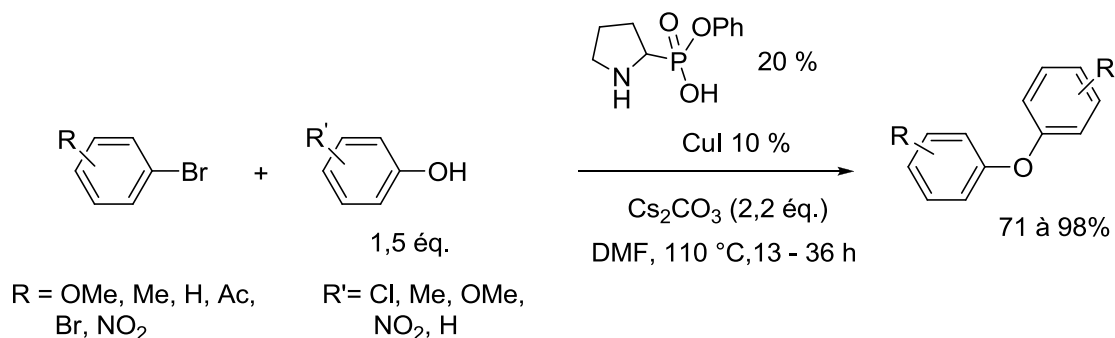


Schéma 21. Arylation des phénols en présence du système CuI/PPAPM.

Buchwald⁷⁶ a reporté en 2007 le couplage d'hydroxypyridines et hydroxyquinoléines avec des halogénures d'aryles bromés en présence de cuivre et de 2,2,6,6-tetraméthyl-3,5-heptanedione comme ligand (Schéma 22). Dans le cas de substituants nitrile et esters, une baisse de la température réactionnelle jusqu'à 80 °C permet de prévenir l'hydrolyse de ces groupements. Le couplage de 3-hydroxypyridine avec le 3,5-diméthyle bromobenzène a eu lieu avec 1 % de CuI à 120 °C. La méthode a été appliquée pour la synthèse de l'éther de 3-pyridyl-3'-(iso)quinolinyll, structure qui n'a jamais pu être obtenue à partir de substrats non activés par S_NAr ou bien en utilisant la catalyse au palladium.

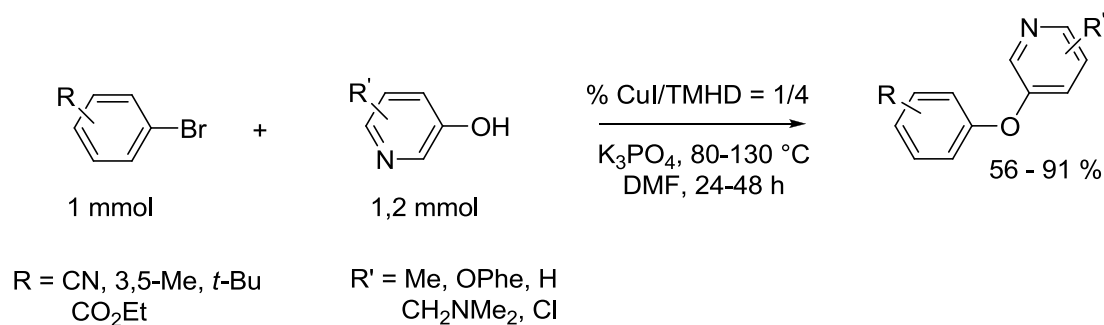


Schéma 22. Arylation des phénols en présence de 2,2,6,6-tetraméthyl-3,5-heptanedione.

En 2007, Bao⁷⁷ a testé une série de nouveaux ligands de type β-céto esters pour l'arylation catalysée au cuivre de plusieurs types de nucléophiles dont les phénols (Schéma 23). L'éthyle 2-oxocyclohexancarboxylate s'est montré le plus efficace pour tous les couplages. Ainsi, le couplage de

⁷⁵ H. Rao, Y. Jin, H. Fu, Y. Jiang, Y. Zhao, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3636-3646.

⁷⁶ A. Ryan, L. Altman, S. L. Buchwald, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 643-646.

⁷⁷ X. Lv, W. Bao, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3863-3867.

bromures aromatiques non activés avec différents phénols a été réalisé à des températures comprises entre 60 et 80 °C dans le DMSO en utilisant 10 % de bromure cuivreux et 20 % de ligand. De bons rendements isolés ont été obtenus dans ces nouvelles conditions.

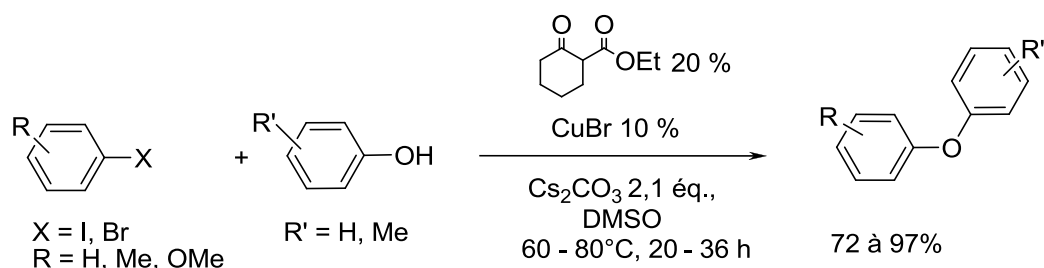


Schéma 23. Arylation des phénols en présence de cuivre développé par Bao en 2007.

L'*O*-arylation d'une variété de phénols substitués et d'alcools aliphatiques avec des iodures d'aryles en l'absence de ligands a dernièrement fait l'objet d'un travail réalisé par le groupe de Chan.⁷⁸ L'iodure cuivreux utilisé en présence du Bu₄NBr comme agent de transfert de phase a permis l'obtention des éthers de diaryles avec des rendements de 40 à 95 % (Schéma 24).

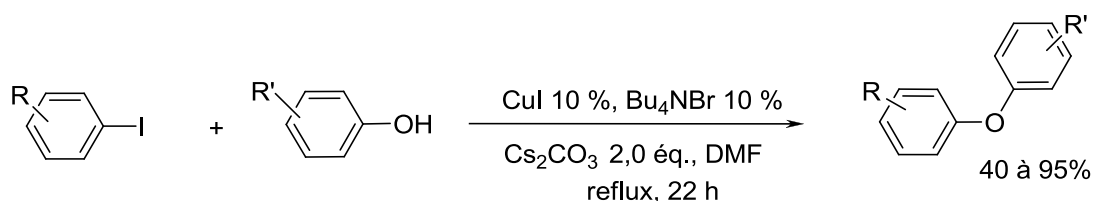
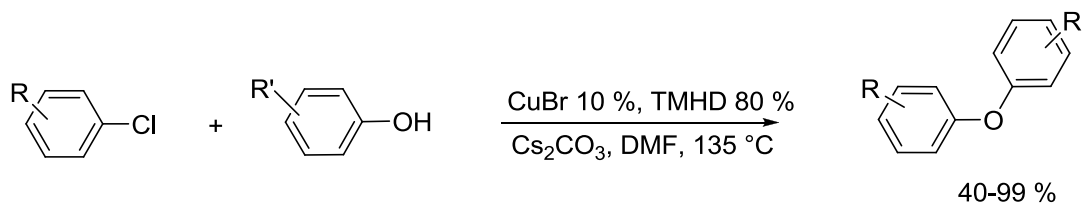


Schéma 24. Arylation des phénols en présence du système CuI/N,N-diméthylglycine-HCl.

Récemment notre groupe a publié une méthode très efficace permettant l'arylation de phénols à partir de dérivés aromatiques chlorés. Le ligand 2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione TMHD associé au bromure de cuivre en présence de Cs₂CO₃ dans le DMF à 135 °C a permis d'aryler efficacement une variété de phénols substitués par différents chlorures d'aryles activés et désactivés (Schéma 25).⁴²



$R = \text{H, 4-Me, 4-OMe, 4-COMe, 4-NO}_2, 4\text{-CN}$
 $R' = \text{H, 4-Me, 4-OMe, 4-tBu, F, 3,5-Me}_2$

Schéma 25. Arylation des phénols par des halogénures d'aryles chlorés.

⁷⁸ J. W. W. Chang, S. Chee, S. Mak, P. Buranaprasertsuk, W. Chavasiri, P. Wai Hong Chan, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 2018-2022.

Cette méthode est la seule connue dans la littérature permettant l'arylation à partir d'aromatiques chlorés non activés, ces derniers étant bien plus intéressants économiquement que leurs homologues bromés ou iodés.

II.5.3. Autres agents d'arylation.

Evans⁷⁹ et un groupe de chercheurs de DuPont⁸⁰ ont montré en 1998 que les phénols pouvaient être arylés par des acides arylboroniques à température ambiante, en présence de triéthylamine ou de pyridine, de tamis moléculaire, de quantités stœchiométriques de diacétate cuivrique et sous atmosphère d'air. Cette nouvelle méthode,⁸¹ utilisée à maintes reprises au cours de synthèses totales de produits naturels, présente plusieurs avantages : des conditions très douces, l'obtention de hauts rendements dans le cas général et la compatibilité avec de nombreux groupes fonctionnels sur les deux fragments (Schéma 26). Elle est cependant handicapée par les quantités importantes de cuivre nécessaires et le coût des acides arylboroniques, qui doivent de plus être utilisés en excès (généralement deux équivalents). Le phénol peut également être généré *in situ* par hydrolyse du dérivé boronique en présence d'eau, cette voie donne accès à des diaryléthers symétriques.⁸² Lam a cependant montré sur un exemple (couplage entre l'acide styrylboronique et le 3,5- di *t*Bu- phénol) que si la réaction était conduite sous atmosphère d'oxygène, la teneur en cuivre pouvait être abaissée à 20 %.⁸³

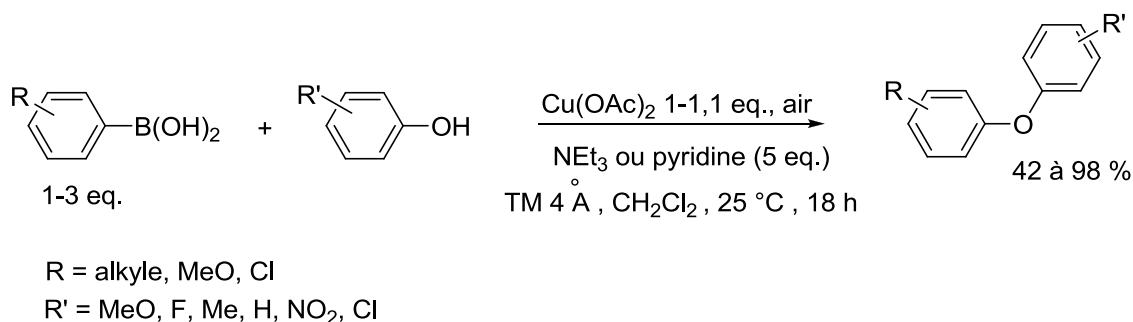


Schéma 26. Arylation des phénols par les acides arylboroniques selon Evans.⁷⁹

Les phénols enrichis ou appauvris électroniquement peuvent être arylés par divers dérivés du bismuth pentavalents en présence de quantités catalytiques de cuivre^{84,85} (Schéma 27), ou trivalents en présence de quantités stœchiométriques de cuivre.⁸⁶ Une *o*-substitution de l'arylbismuthane abaisse les

⁷⁹ D. A. Evans, J. L. Katz, T. R. West, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2937-2940.

⁸⁰ D. M. T. Chan, K. L. Monaco, R.-P. Wang, M. P. Winters, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2933-2936.

⁸¹ a) P. J. Krenitsky, D. L. Boger, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 407-410; b) Y.-C. Wang, P. E. Georghiou, *Org. Lett.* **2002**, 4, 2675-2678; c) C. P. Decicco, Y. Song, D. A. Evans, *Org. Lett.* **2001**, 3, 1029-1032; d) D. A. Evans, J. L. Katz, G. S. Peterson, T. Hintermann, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 12411-12413; e) J. Simon, S. Salzbrunn, G. K. S. Prakash, N. A. Petasis, G. A. Olah, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 633-634; f) M. E. Jung, T. I. Lazarova, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 2976-2977.

⁸² A. D. Sagar, R. H. Tale, R. N. Adude, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 7061-7063.

⁸³ P. Y. S. Lam, G. Vincent, C. G. Clark, S. Deudon, P. K. Jadhav, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 3415-3418.

⁸⁴ D. H. R. Barton, J.-P. Finet, J. Khamsi, C. Pichon, *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 3619-3622.

⁸⁵ S. Combes, J.-P. Finet, *Tetrahedron* **1999**, 55, 3377-3386.

⁸⁶ D. H. R. Barton, J.-P. Finet, J. Khamsi, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 887-890.

rendements à moins de 20 %.⁸⁷ En l'absence de cuivre, la condensation peut ainsi être observée mais elle est plus lente et sa régiosélectivité est plus difficilement contrôlable.⁸⁸ Elle dépend notamment de la nature de l'agent d'arylation et du pH du milieu réactionnel.⁸⁹

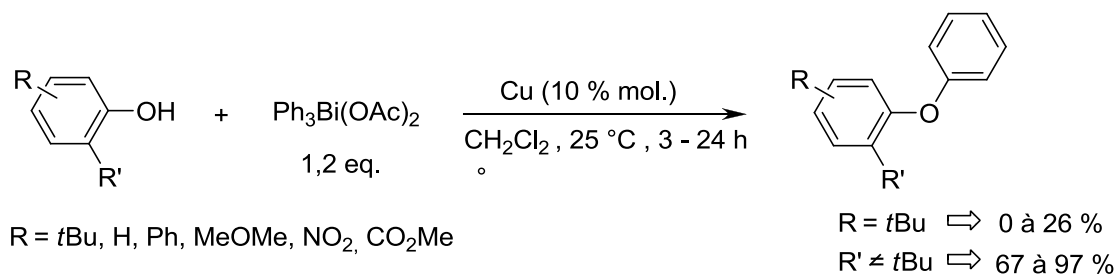


Schéma 27. Arylation des phénols par les dérivés du bismuth.⁸⁶

II.6. Catalyse par le cuivre en milieu hétérogène.

Dans le cadre de la recherche de systèmes catalytiques plus respectueux de l'environnement et plus économiques, de nouveaux processus utilisant des systèmes hétérogènes recyclables ont été développés ces dernières années pour promouvoir l'arylation des phénols catalysée au cuivre.

En 2003, Ren a réalisé l'arylation de phénols par des iodures aromatiques en milieu liquide ionique en présence d'une base forte (*t*-BuONa) (Schéma 28).⁹⁰ L'ajout d'un ligand additionnel n'est pas nécessaire et l'iodure de cuivre introduit en quantités catalytiques, peut être recyclé. Enfin, les diaryléthers sont facilement isolés par extraction. Les bromures et chlorures aromatiques peuvent également être utilisés dans des conditions analogues à condition d'utiliser le cuivre en quantités stœchiométriques ce qui est de moindre intérêt.⁹¹ Par ailleurs, l'extrapolation de ces méthodes à grande échelle paraît peu réaliste en raison du coût des liquides ioniques, utilisés ici en tant que solvants. L'utilisation de micro-ondes pour promouvoir le couplage entre iodures d'aryle et phénols a également été décrite par les mêmes auteurs.⁹²

⁸⁷ A. Fedorov, S. Combes, J.-P. Finet, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 1341-1352.

⁸⁸ D. H. R. Barton, J.-C. Blazejewski, B. Charpiot, D. J. Lester, W. B. Motherwell, M. T. B. Papoula, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 827-829.

⁸⁹ D. H. R. Barton, B. Charpiot, W. B. Motherwell, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3365-3368.

⁹⁰ Y. Luo, J. Xin Wu, R. X. Ren, *Synlett.* **2003**, *11*, 1734-1736.

⁹¹ S. M. S. Chauhan, N. Jain, A. Kumar, K. A. Srinivas, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 3607-3614.

⁹² H. He, Y.-J. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 3445-3446.

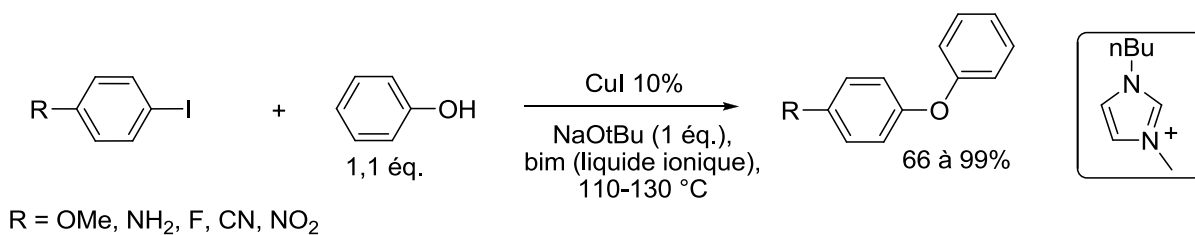


Schéma 28. Arylation des phénols en milieu liquide ionique.

Une méthode simple et efficace pour des couplages d'iodures d'aryle avec des phénols et aussi avec des alcools aliphatiques a été proposée par Hosseinzadeh en 2005⁹³. Le système catalytique est une combinaison de 1,10-phenanthroline (20 %) avec l'iodure cuivreux utilisé à raison de 10 %. 5 équ. de fluorure de potassium (KF) supporté sur alumine (Al₂O₃) ont été utilisés comme base en présence d'un large excès de nucléophile (30 équivalents) servant aussi de solvant à une température comprise entre 100 et 110 °C (Schéma 29). Un excellent rendement a été obtenu lors du couplage de l'iodobenzène avec le phénol (92 %), cependant, la réaction entre un aryle iodé *o*-substitué avec un phénol n'a donné qu'un rendement de 30 % après 15 h.

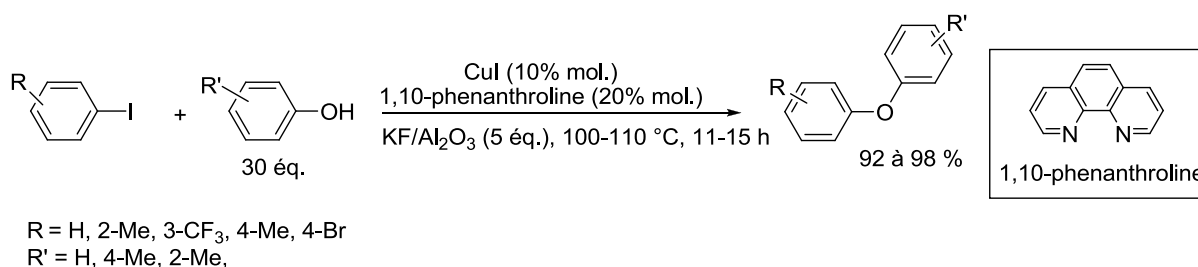


Schéma 29. Arylation des phénols en présence du système CuI/1,10-phenanthroline, de KF/Al₂O₃ comme base et un large excès de nucléophile.

L'*O*-arylation du 3,5-diméthylphénol catalysée au cuivre a également été réalisée en utilisant un ligand bidenté de type imino-pyridine supporté sur dendrimère phosphoré.⁹⁴ Un effet dendritique très important a été constaté. En effet, ce ligand supporté a permis d'obtenir un rendement de 72 % alors qu'en état libre, ce rendement était de seulement 24 % dans les mêmes conditions (Schéma 30). On peut noter que cet effet est encore plus spectaculaire dans le cas de nucléophiles azotés (comme par exemple le pyrazole).

⁹³ R. Hosseinzadeh, M. Tajbakhsh, M. Mohadjerani, M. Alikarami, *Synlett*. **2005**, 7, 1101-1104.

⁹⁴ A. Ouali, R. Laurent, A. M. Caminade, J. P. Majoral, M. Taillefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 15990-15991

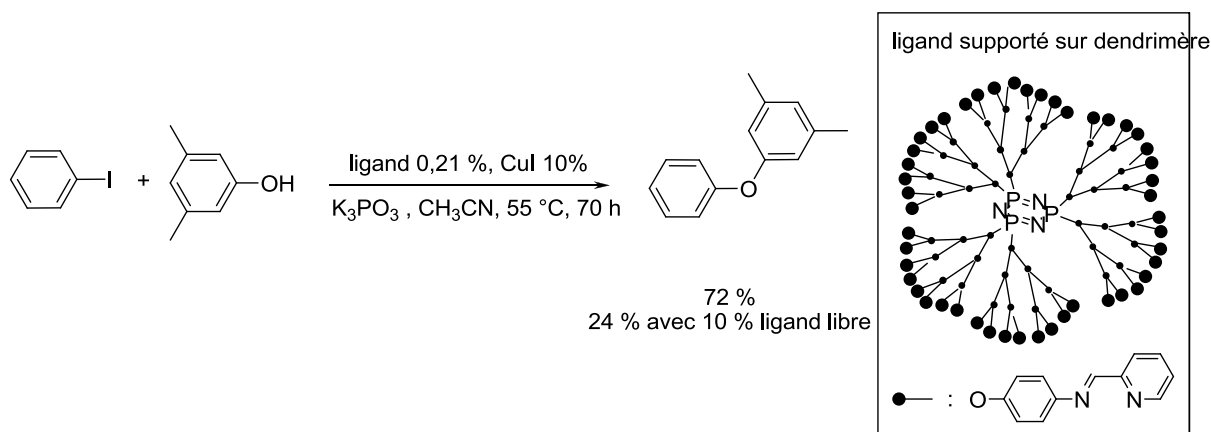


Schéma 30. Arylation des phénols en présence du système dendrimère impliquant un ligand imino-pyridine/CuI

En 2007, Wang⁹⁵ a greffé sur silice activée des groupements 3-(2-aminoéthylamino) propyltriméthoxysilanes. Le matériau obtenu a été traité avec de l'acétate de cuivre $\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CO}_2)_2$ donnant ainsi lieu à un complexe de cuivre II immobilisé sur silice activée. Ce dernier, impliqué dans des arylations de phénols par des iodures, bromures et chlorures d'aryles, a permis d'obtenir de bons rendements en diaryléthers et aussi d'effectuer plusieurs recyclages (10 fois) sans aucune perte significative (schéma 31). Des aryles iodés différemment substitués ont donné de bons rendements en couplant avec le phénol. Des rendements moyens ont été obtenus lors des couplages du phénol avec des aryles bromés substitués par des groupements neutres. Avec des chlorés électro-déficieux, le couplage du phénol a eu lieu avec de bons rendements. En revanche, pour des bromés et chlorés inactivés, de faibles rendements ont été obtenus. Pour les phénols substitués, le couplage avec les aryles bromés et chlorés activés a eu lieu avec de bons rendements.

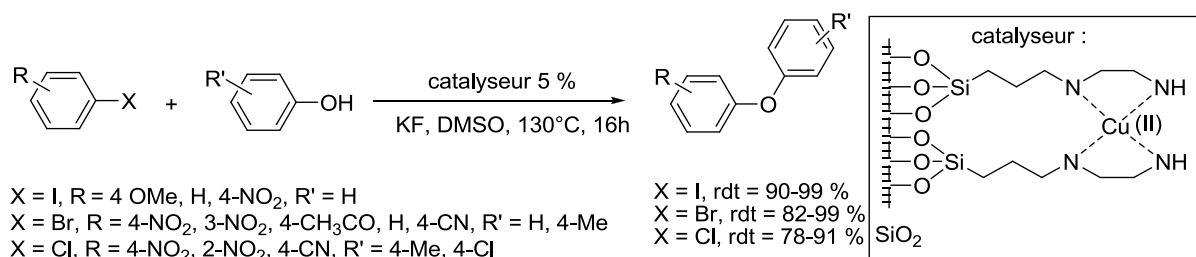


Schéma 31. Arylation de phénols en présence du catalyseur hétérogène de Lei Wang.

Plusieurs groupes de chercheurs se sont mis à l'étude de ce type d'arylation dans des conditions sans ligands. Ainsi, en 2007 le groupe de Kidwai⁹⁶ a décrit un catalyseur aux nanoparticules de cuivre pour l'arylation de phénols par des iodures d'aryles dans des conditions douces (Schéma 32).

⁹⁵ T. Miao, L. Wang. *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 95-99.

⁹⁶ M. Kidwai, N. Kumar Mishra, V. Bansal, A. Kumar, S. Mozumdar, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 8883-8887.

De bons rendements en diaryléthers ont été obtenus (68-95 %). Cependant, une baisse d'efficacité du système a été observée lors des différents recyclages (rdt = 63 % pour le cycle 4 après 12 h).

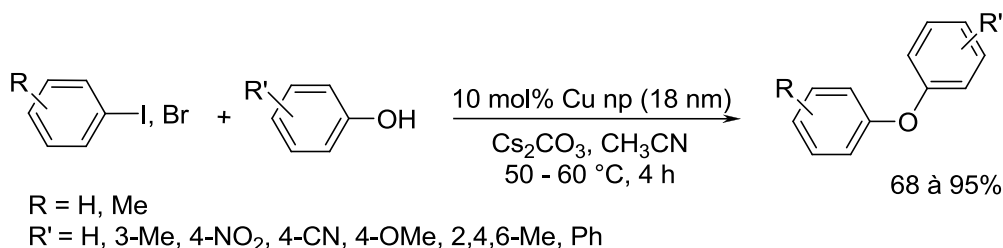
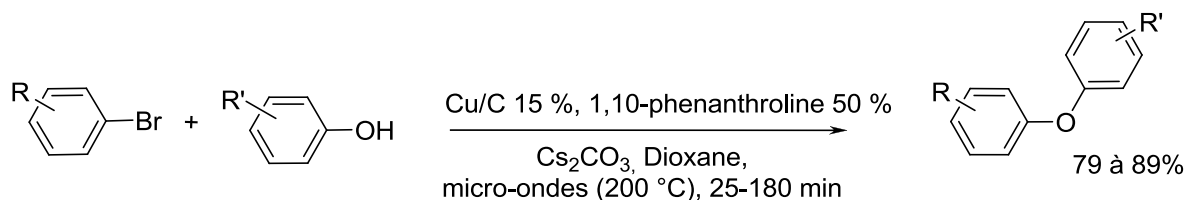


Schéma 32. Méthode d'arylation des phénols développée par Kidawi en 2007.

Lipshutz⁹⁷ a combiné l'hétérogénéisation du cuivre en le supportant sur du charbon (Cu/C) et l'utilisation des irradiations micro-ondes pour la synthèse des éthers de diaryles. Le couplage d'une série de bromures d'aryles avec différents phénols substitués a été effectué en présence d'un ligand bidenté de type 1,10-phenanthroline, le cuivre supporté sur charbon est utilisé à hauteur de 15 % et les réactions ont été menées dans le dioxane à 200 °C pendant 25 à 180 minutes (Schéma 33). Egalement, le Cu/C a été recyclé (l'auteur n'a pas précisé le nombre de fois) et réutilisé en augmentant la quantité de la base, les rendements obtenus sont similaires avant et après le recyclage.



R = COMe, COH, 2-Me et 4-NO₂, 2-CF₃, 4-SMe, 2-(1,3-diméthoxybenzène), 3-Py, 3,5-Py
R' = 4-OMe, 2,3-Me, 4-*t*Bu, 4-F,

Schéma 33. Arylation des phénols en présence du Cu/C, 1,10-phenanthroline et des irradiations micro-ondes.

III. Conclusion.

Les méthodes de synthèse de diaryléthers sont variées et présentent toutes un certain nombre de caractéristiques.

Les couplages S_NAr fonctionnent bien mais uniquement sur des halogénures aromatiques activés par des groupements électroattracteurs. Par ailleurs, les exemples de la littérature (au moins dans le cas de la présence d'un seul substituant activant sur le noyau aromatique) semblent indiquer

⁹⁷ B. H. Lipshutz, J. B. Unger, B. R. Taft, *Org. Lett.*, **2007**, 9, 1089-1092.

que la réaction est limitée aux aromatiques fluorés et chlorés (quelques cas avec les bromés). Les conditions expérimentales sont relativement dures.

Les arylations catalysées par le palladium sont efficaces, en particulier pour activer les chlorures d'aryles, mais leur intérêt est quelque peu limité soit par le coût du métal, soit par la nature peu commune des ligands qui doivent être employés.

Le couplage catalysé au fer avec un phénol constitue une méthode très attractive du point de vue économique et écologique. L'utilisation du fer n'en est que début de son développement.

Enfin, les arylations catalysées au cuivre sont générales, rentables économiquement, et offrent les diaryléthers dans des conditions opératoires douces. Il faut cependant noter que les méthodes d'arylations à partir de dérivés chlorés aromatiques restent à améliorer.

Pour ces méthodes au cuivre, la plupart des systèmes catalytiques connus opèrent en conditions homogènes. Nous avons vu qu'il existe quelques exemples très peu nombreux permettant l'arylation des phénols catalysée au cuivre en milieu hétérogène. Par ailleurs, à notre connaissance, aucun exemple de ligand supporté sur silice hybride et synthétisé par procédé sol-gel permettant l'arylation de phénols en présence d'un catalyseur au cuivre n'a été rapporté. C'est vers cette voie que nous avons dirigé nos efforts. En effet, nous avons mis au point un système catalytique récupérable et réutilisable basé sur le cuivre, permettant de réaliser l'arylation des phénols par catalyse hétérogène. Les ligands du métal permettant cette réaction, étant immobilisés par voie sol-gel, nous allons tout d'abord faire un point bibliographique sur ce procédé dans la deuxième partie du chapitre bibliographique qui suit.

B. LA CATALYSE SUPPORTEE : MATERIAUX SOL-GEL.

Cette seconde partie bibliographique concerne essentiellement les matériaux silylés hybrides organiques-inorganiques.

Après une brève présentation des matériaux obtenus par greffage sur silice activée, nous avons mis plus particulièrement l'accent sur les matériaux silylés obtenus par voie sol-gel. La synthèse de ces matériaux organiques inorganiques par hydrolyse-condensation est décrite dans un premier temps. Nous faisons ensuite le point sur toutes les applications connues en catalyse organométallique des ligands organiques supportés par voie sol-gel.

Dans le but de développer des nouveaux procédés efficaces et qui peuvent réaliser simultanément la protection de l'environnement et un profit économique, la recherche actuelle dans le domaine de la catalyse s'est orientée vers l'hétérogénéisation des catalyseurs par leur immobilisation sur supports. La catalyse supportée est une méthode qui répond bien à ces attentes. Elle offre non seulement des intérêts économiques et écologiques très attractifs à l'échelle industrielle grâce à la possibilité de recycler les catalyseurs hétérogènes insolubles, mais aussi un gain de temps grâce à la facilité de purification et de séparation des produits d'arrivée. L'obtention de molécules d'une grande pureté vis-à-vis des résidus de métaux utilisés dans la catalyse est également un atout de cette technique notamment en chimie pharmaceutique.

Les catalyseurs peuvent être immobilisés sur des polymères organiques ou bien sur des supports inorganiques comme par exemple la silice ou l'alumine.

L'immobilisation de réactifs sur des supports organiques polymériques est connue depuis les années 60 pour la synthèse de peptides. Le support organique utilisé était le copolymère styrène/divinylbenzène connue sous le nom de résine de Merrifield.⁹⁸ Par la suite, d'autres polymères organiques comme le polyvinyl,⁹⁹ le polyacrylate,¹⁰⁰ et la cellulose¹⁰¹ ont été utilisés.

Au début des années 70, les premières tentatives ont été réalisées pour lier de manière covalente des groupements organiques sur des supports inorganiques. Allum a greffé le [2-

⁹⁸ A. D. Pomogailo, D. Wöhrle in *Macromolecule Metal Complexes*, (Eds.: F. Ciardelli, E. Tsuchida, D. Wöhrle), Springer, Berlin, **1996**, pp. 11-129.

⁹⁹ a) A. J. Moffat, *J. Catal.* **1970**, *18*, 193-199; b) A. J. Moffat, *J. Catal.* **1970**, *19*, 322-329; c) L. D. Rollmann, *Inorg. Chim. Acta* **1972**, *6*, 137-140; d) K. G. Allum, R. D. Hancock, I. V. Howell, R. C. Pitkethly, P. J. Robinson, *J. Organomet. Chem.* **1975**, *87*, 189-201.

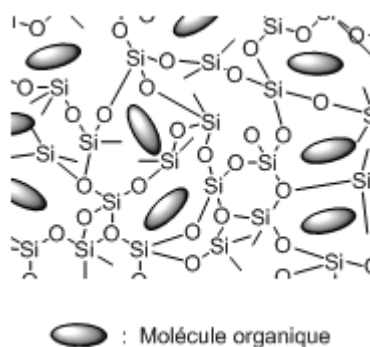
¹⁰⁰ a) M. Capka, P. Svoboda, M. Kraus, J. Hetflejš, *Chem. Ind.* **1972**, 650-651; b) N. Takaishi, H. Imai, C. A. Bertelo, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5400-5402; c) N. Takaishi, H. Imai, C. A. Bertelo, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 264-268.

¹⁰¹ a) H. Pracejus, M. Bursian, East German patent 92031, **1972** [Chem. Abstr. **1973**, *78*, 72591b]; b) K. Kaneda, T. Imanaka, *Trends Org. Chem.* **1991**, *2*, 109-126.

(diphenylphosphanyl)éthyl]triéthoxysilane sur silice.¹⁰² Capka et Hetflejs ont greffé plusieurs types de ligands sur d'autres supports inorganiques ayant des groupes hydroxyles de surface comme l'alumine, les zéolites (tamis moléculaire) et le verre.¹⁰³ Contrairement aux polymères organiques, les supports minéraux présentent plusieurs avantages. En effet, grâce à leur inertie chimique, ils permettent d'éviter les réactions indésirées avec le milieu réactionnel. De plus, ils sont mécaniquement stables et résistent au vieillissement, aux solvants et aux hautes températures.¹⁰⁴ Jusqu'à présent, parmi tous les matériaux inorganiques, la silice est la matrice la plus utilisée^{99d,105} grâce à ses propriétés de surface,¹⁰⁶ à la stabilité de la liaison Si-C.¹⁰⁷ et aux possibilités bien explorées de la modifier.¹⁰⁸ Par ailleurs, l'immobilisation de catalyseurs sur supports de silice a permis la formation de matériaux hybrides organiques inorganiques largement utilisés en catalyse hétérogène.¹⁰⁹

Ces matériaux hybrides sont distingués en deux classes selon la nature des interactions entre les parties organiques et inorganiques:¹¹⁰

-La première classe correspond aux systèmes dans lesquels aucune liaison covalente ou iono-covalente n'existe entre la phase organique et la phase inorganique.¹¹¹ Dans ces matériaux, les seules interactions existant entre les deux phases sont des interactions faibles (liaisons hydrogènes, Van der Waals, électrostatiques). Dans ce cas, la répartition de ces entités organiques n'est pas homogène (Figure 2).



¹⁰² K. G. Allum, R. D. Hancock, S. McKenzie, R. C. Pitkethly in *Catalysis, Vol. 1* (Ed.: J. W. Hightower), North-Holland, Amsterdam, **1973**, 477.

¹⁰³ M. Capka, J. Hetflejs, *Collect. Czech. Chem. Commun.* **1974**, 39, 154-166.

¹⁰⁴ P. Panster, S. Wieland, In *Applied Homogeneous Catalysis with organometallic Compounds*, VCH, Weinheim (Eds.: B. Cornib, W.A. Hermann), **1996**, 2, 605.

¹⁰⁵ a) R. A. Komoroski, A. J. Magistro, P. P. Nicholas, *Inorg. Chem.* **1986**, 25, 3917-3925; b) M. G. L. Petrucci, A. K. Kakkar, *Adv. Mater.* **1996**, 8, 251-253; c) O. Gürtler, W. Miethe, H. Seidel, A. Saus, *J. Prakt. Chem.* **1993**, 335, 47-54; d) K. D. Behringer, J. Blümel, *Chem. Commun.* **1996**, 653-654; e) J. Blümel, *Inorg. Chem.* **1994**, 33, 5050-5056; f) J. Blümel, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2112-2113.

¹⁰⁶ a) G. Engelhardt, D. Michel, *High Resolution Solid State NMR of Silicates and Zeolites*, Wiley, Chichester, **1987**; b) G. E. Maciel, D. W. Sindorf, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7606-7607; c) G. E. Maciel, D. W. Sindorf, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 1487-1493.

¹⁰⁷ Clark, J. H.; Macquarrie, D. J. *Chem. Commun.* **1998**, 853

¹⁰⁸ a) J. D. Mackenzie, *J. Non-Cryst. Solids.* **1982**, 41, 1-8. b) I. S. Khatib, R. V. Parish, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 369, 9-16; c) R. V. Parish, D. Habibi, V. Mohammadi, *J. Organomet. Chem.* **1989**, 369, 17-28.

¹⁰⁹ Gladysz, *J. A. Chem. Rev.* **2002**, 102, 3215-3216.

¹¹⁰ C. Sanchez, F. Ribot, *New. J. Chem.* **1994**, 18, 1007.

¹¹¹ D. Avnir, L. C. Klein, D. Levy, U. Schubert, A. B. Wojcik, In *The Chemistry of Organic Silicon Compounds*; ed; Z. Rappoport and Y. Apeloig; John Wiley & Sons Ltd ; Chichester ; **1998**; 2; 2317.

Figure 2. Molécules organiques encapsulées dans la matrice inorganique de silice.

Cette approche a notamment été utilisée pour introduire des propriétés organiques dans des réseaux silicates, par exemple, dans le domaine des biomatériaux¹¹². Elle consiste en l'encapsulation d'anticorps, d'enzymes ou encore de bactéries dans un réseau de silice tout en maintenant leur activité biologique.

-Dans la seconde classe de matériaux hybrides, les composantes organiques et inorganiques sont liées par des liaisons fortes (covalentes, iono-covalentes). Pour cette deuxième famille de matériaux, on distingue deux voies de synthèse : la synthèse par greffage sur silice et la synthèse par voie sol-gel. Après une brève description de la méthode de synthèse par greffage sur silice activée, le paragraphe suivant sera dédié à détailler cette deuxième voie de synthèse.

I. Synthèse des matériaux hybrides organiques-inorganiques de type II par greffage sur silice activée et par voie sol-gel.

I.1. Synthèse par greffage sur silice activée.

Le greffage est une voie de fonctionnalisation qui consiste à faire réagir les hydroxyles de surface d'un support de silice constituant une matrice inorganique et un précurseur organique silylé de type $R'-Si(OR)_3$. Suite à une condensation d'un ou plusieurs groupements alcoyles (OR) sur les groupements silanols (Si-OH) de surface de la silice, le groupement organique R' est lié à la matrice inorganique par une liaison Si-C, très stable (Schéma 34).

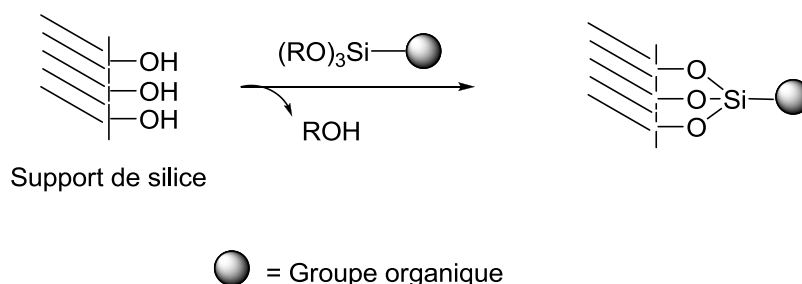


Schéma 34. Fonctionnalisation d'une silice par greffage.

¹¹² a) N. Nassif, C. Roux, T. Coradin, M. -N. Rager, O. M. N. Bouvet, J. Livage, *J. Mater. Chem.* **2003**, *13*, 203-208. b) N. Nassif, C. Roux, T. Coradin, O. M. N. Bouvet, J. Livage, *J. Mater. Chem.* **2004**, *14*, 2264-2268.

I.2. Synthèse par voie sol-gel.

I.2.1. Voie sol-gel : généralités et illustration dans le cas de l'alcoxyde de silicium $\text{Si}(\text{OR})_4$.

Le procédé sol-gel est une des méthodes les plus utilisées pour la préparation des matériaux inorganiques, comme la silice ou les matériaux hybrides organiques-inorganiques.^{110,113} Il s'agit d'une méthode douce qui consiste à former un réseau d'oxyde par hydrolyse et condensation d'espèces moléculaires, le plus souvent, des alcoxydes métalliques $\text{M}(\text{OR})_n$ ($\text{M} = \text{Si}, \text{Ti}, \text{Zr}, \text{Al} \dots$; $\text{OR} = \text{OC}_n\text{H}_{2n+1}$).

Le mécanisme chimique de la transformation sol-gel se décompose en deux étapes :

i) L'hydrolyse de la molécule $\text{M}(\text{OR})_n$ qui correspond à la réaction d'activation. Les molécules résultantes sont de formule générale $\text{M}(\text{OH})_n$.

ii) La condensation des molécules $\text{M}(\text{OH})_n$ entre elles, ceci correspond à l'étape de formation du réseau. Les molécules sont alors liées entre elles par des ponts métalloxanes (M-O-M).

La suite de cette étude sera consacrée au cas de l'alcoxyde de silicium $\text{Si}(\text{OR})_4$: le tétraalcoxysilane.

Avant l'hydrolyse, une dissolution complète de l'alcoxyde de silicium (ou tétraalcoxysilane) visant l'obtention d'une solution homogène est nécessaire. En effet, du fait de leur nature hydrophobe, ces alcoxydes de silicium ne sont pas miscibles avec l'eau. Le solvant le plus couramment employé est l'alcool correspondant au groupement alcoxyde du précurseur, ceci permet d'éviter d'éventuelles réactions de trans éthérification entre les différentes composantes ce qui est susceptibles de modifier les cinétiques de la réaction. La solution de départ est donc généralement une solution alcoolique.

I.2.1.1. L'hydrolyse.

L'hydrolyse est définie par l'équation-bilan suivante :

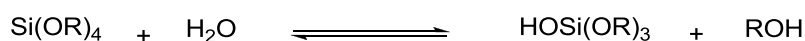


Schéma 35. Réaction d'hydrolyse du tétraalcoxysilane.

Il s'agit d'une substitution nucléophile sur l'atome de silicium avec transfert de proton et départ du groupe OR. Le mécanisme de l'hydrolyse est représenté sur le Schéma 36.

¹¹³ a) C. J. Brinker, G. W. Scherer, *Sol-Gel Science* ; Academic Press: London, **1990**. b) K. J. Shea, J. J. E. Moreau, D. A. Loy, R. J. P. Corriu, B. Boury, In *Functional Hybrid Material* ; c) P. Gomez-Romeo, C. Sanchez, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**, 50.

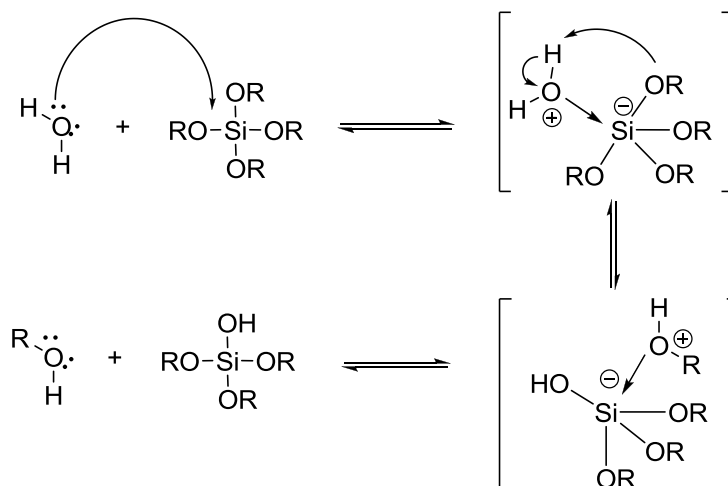


Schéma 36. Mécanisme d'hydrolyse du tétraalcoxysilane en milieu neutre.

La réaction d'hydrolyse est fortement accélérée par l'ajout d'un catalyseur de nature acide, basique ou nucléophile.

L'hydrolyse par catalyse acide.

Dans le cas de la catalyse acide (Schéma 37), un groupe alcoxyde OR, portant une charge partielle négative, est facilement protoné. La densité électronique du centre métallique est alors diminuée ce qui le rend encore plus électrophile pour une substitution nucléophile. La protonation augmente le caractère nucléofuge du groupe partant OR.

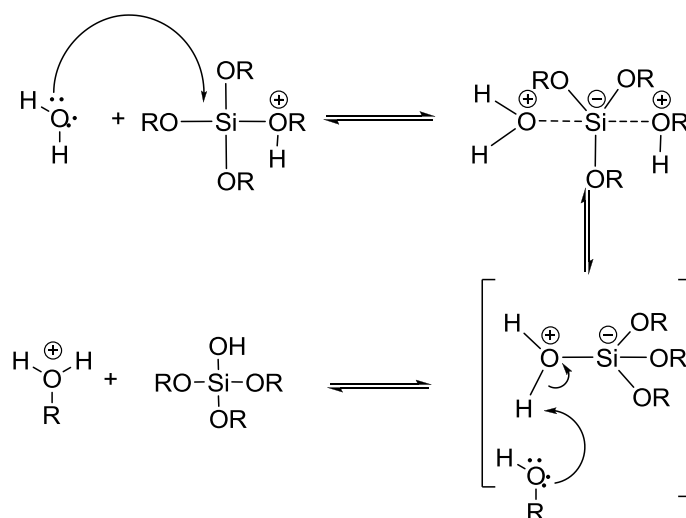


Schéma 37. Mécanisme d'hydrolyse par catalyse acide du tétraalcoxysilane.

L'hydrolyse par catalyse basique.

Pour les catalyses basiques (Schéma 38), l'ion hydroxyde remplace l'eau comme agent nucléophile car il est bien plus réactif. La première étape d'hydrolyse s'en trouve accélérée.

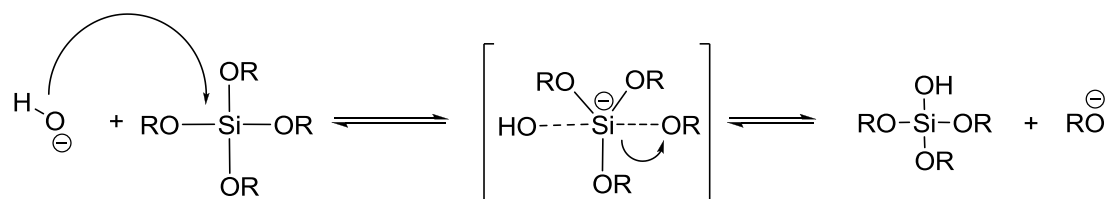


Schéma 38. Mécanisme d'hydrolyse par catalyse basique du tétraalcoxysilane.

L'hydrolyse par catalyse nucléophile.

Enfin, la catalyse peut être nucléophile grâce à des fluorures (comme l'acide fluorhydrique (HF) ou les fluorures alcalins (KF, NaF...)) (Schéma 39). L'effet catalytique du fluorure accélère le déplacement d'un alcoolate *via* un mécanisme nucléophile bimoléculaire (SN₂) dans lequel le nucléophile (F⁻) attaque l'atome de silicium suivi d'une hydrolyse de la liaison Si-F. La première étape est la formation rapide et réversible d'un intermédiaire pentacoordiné où la liaison Si-OR est étirée et fragilisée. La seconde étape, qui est cinétiquement déterminante, est l'attaque nucléophile de l'eau sur le silicium pour une substitution nucléophile, transfert de proton et élimination d'alcool.

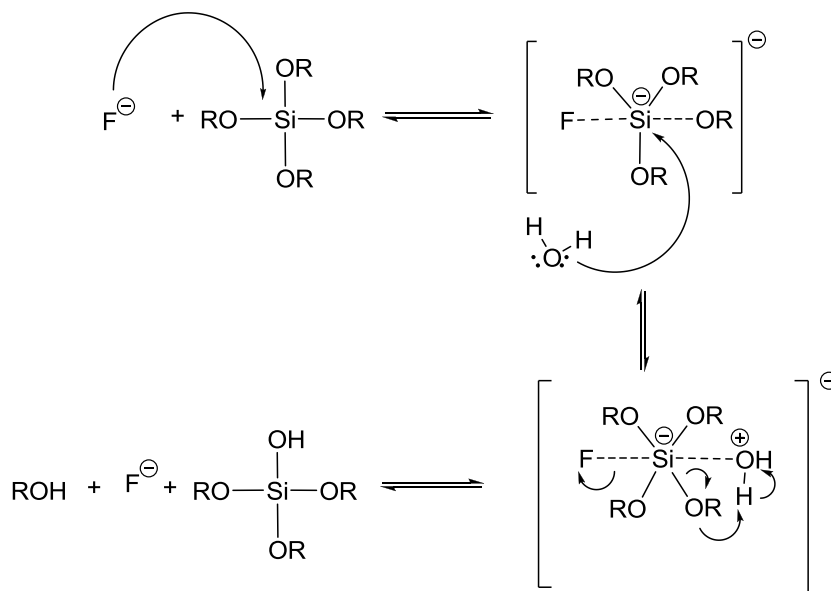


Schéma 39. Mécanisme d'hydrolyse par catalyse nucléophile du tétraalcoxysilane.

L'hydrolyse décrite ci-dessous génère donc des précurseurs partiellement ou totalement hydrolysés (Si(OH)_n(OR)_{n-1}) qui vont réagir simultanément par un processus de condensation.

I.2.1.2. La condensation.

Le caractère nucléophile du groupe hydroxyle OH (ou les groupes hydroxyles) porté par le précurseur hydrolysé de l'alcoxyde de silicium lui permet de réagir avec un autre précurseur par substitution nucléophile selon un mécanisme analogue à l'hydrolyse. Il va se former un pont "métalloxane" (M-O-M) avec une augmentation provisoire de la coordinence du métal. Deux mécanismes entrent en concurrence durant l'étape de condensation: l'alcoxolation et l'oxolation.

L'alcoxolation (Schéma 40) est la réaction de condensation entre deux alcoxydes de silicium dont l'un seulement a été partiellement hydrolysé.

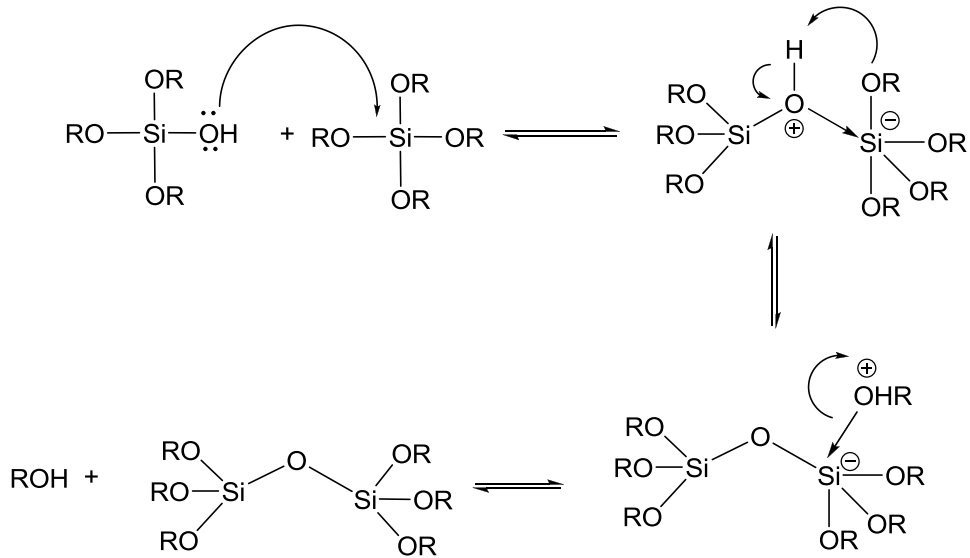


Schéma 40. Mécanisme d'alcoxolation.

Par ailleurs, l'oxolation (Schéma 41) a lieu entre deux alcoxydes de silicium partiellement hydrolysés.

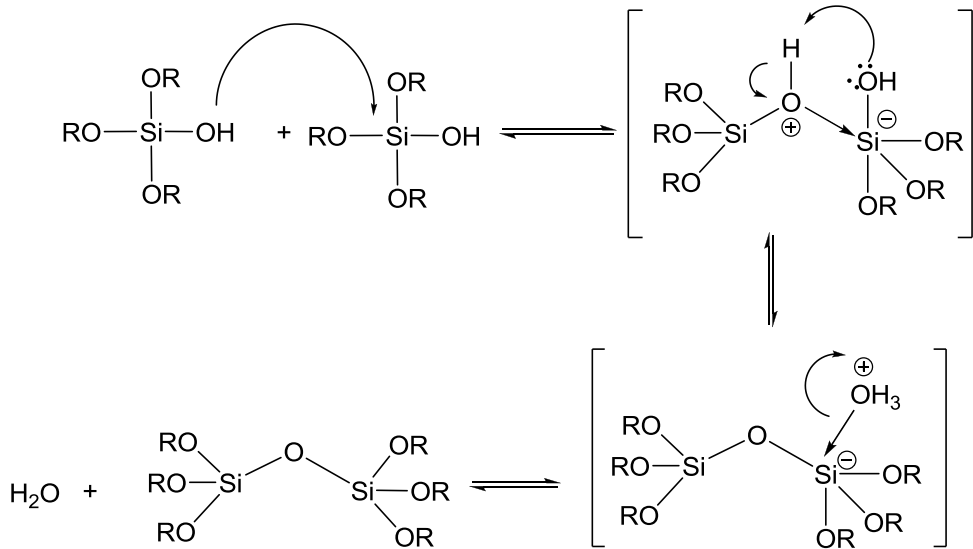


Schéma 41. Mécanisme d'oxolation.

Lorsque les réactions d'hydrolyse et de condensation sont achevées, on obtient un gel. La transformation de la solution en un amas polymérique solide est alors généralement appelée la transition sol-gel. Durant tout ce processus, la solution de départ évolue et passe par divers états.

I.2.1.3. Principaux états du système lors de la transition sol-gel: illustration dans le cas de la silice.

Des matériaux tels que les silices sont synthétisés à partir de précurseurs de type tétraalcoxydes de silicium ($\text{Si}(\text{OR})_4$) (Figure 3). Ces derniers sont tout d'abord solubilisés dans un solvant. Ce

premier état correspond alors à d'une solution homogène d'alcoxydes de silicium dissous dans un solvant (a). L'hydrolyse de ces derniers en présence d'eau et d'un catalyseur (1) conduit à des silanols. Ces composés intermédiaires réagissent entre eux ou avec des groupes alcoyles pour former des ponts siloxanes en libérant des molécules d'eau ou d'alcool (2). Dans un premier temps, des particules colloïdales se forment, c'est l'état "sol" (b). Ces entités réagissent entre elles par réactions de condensation. Au fur et à mesure que ce processus se poursuit, la viscosité de la solution augmente jusqu'à l'obtention d'un réseau tridimensionnel infini piégeant le solvant qu'on appelle "gel" (c). Le maillage correspondant à cet état est très souple, et les espèces non encore liées au gel peuvent continuer à diffuser et à réagir (par condensation). Ainsi, le gel vieillit (3) et son maillage devient plus dense (d). Cette période peut durer plusieurs jours (vieillessement) durant lesquels on observe une expulsion du solvant (synérèse). Le solvant est ensuite éliminé (4) pour donner le matériau final sous forme de poudre qu'on appelle xérogel (e).

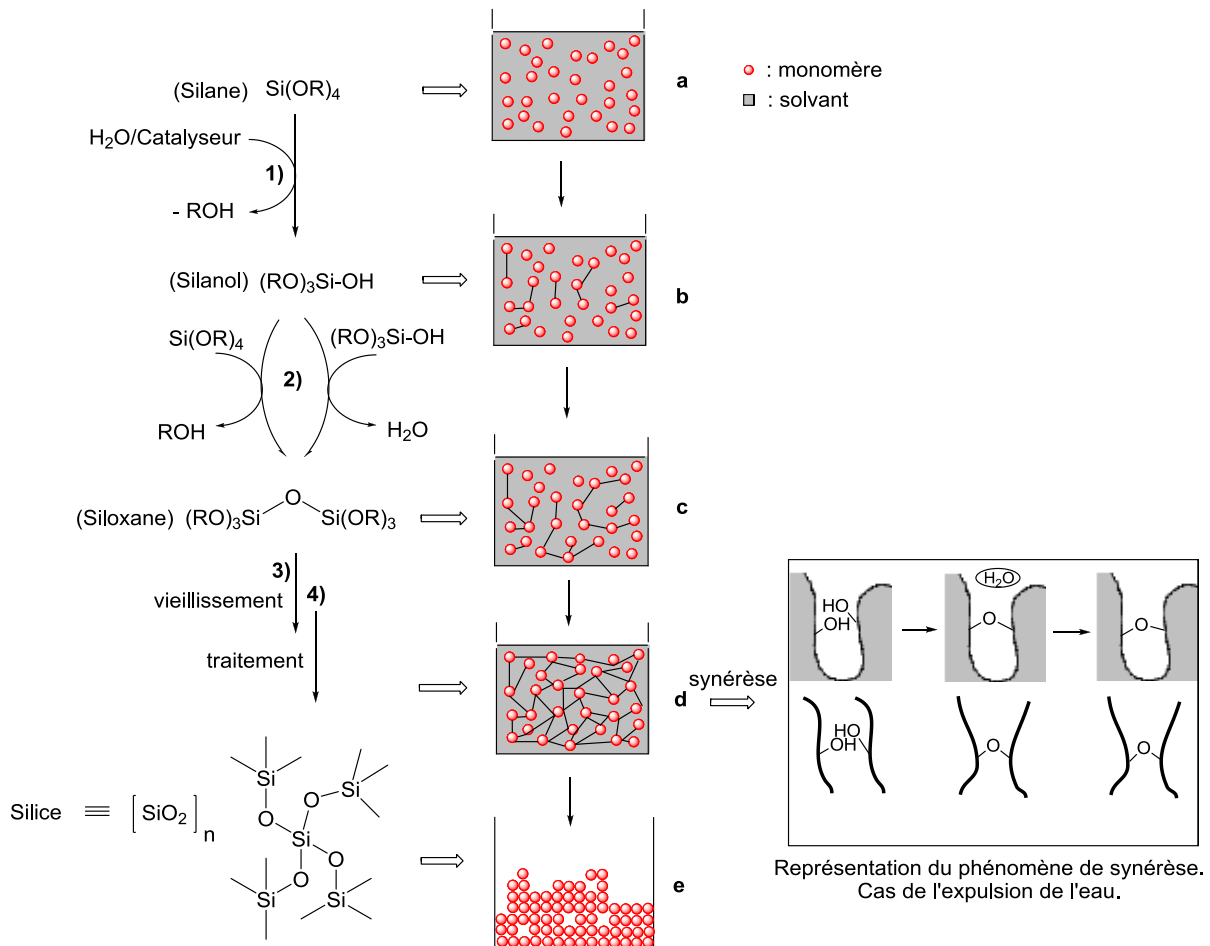


Figure 3. Les principaux états de système lors de la transformation sol-gel du tétraalcoxyasilane.

Ce procédé peut être étendu aux matériaux hybrides organiques-inorganiques. Ainsi un précurseur de type organosilane $\text{R}'\text{Si}(\text{OEt})_3$, comportant une liaison Si-C non hydrolysable et des groupements alcoyles hydrolysables et polycondensables, peut conduire par hydrolyse-

polycondensation sol-gel à un gel hybride organique-inorganique de formule brute $(R'SiO_{1.5})_n$ appelé silsesquioxane. A noter que la formule $R'SiO_{1.5}$ n'est rigoureusement valable que dans le cas où la condensation du réseau est complète, ce qui est rarement le cas. Par commodité, cette notation sera adoptée dans toute la suite de l'étude même si le réseau n'est pas complètement condensé.

1.2.2. Synthèse de matériaux hybrides par voie sol-gel à partir de précurseurs mono-silylés $R'Si(OR)_3$ et de précurseurs poly-silylés $R'(Si(OR)_3)_n$.

Selon la nature du précurseur silylé utilisé (mono ou polysilylés), la technique de synthèse des matériaux hybrides par processus sol-gel est différente.

1.2.2.1. Synthèse de matériaux hybrides à partir de précurseurs mono-silylés $R'Si(OR)_3$.

Il est à noter que l'hydrolyse-polycondensation de ce type de précurseur avec un seul groupement trialcoxysilylé lié au fragment organique principal, ne conduit pas toujours à un gel. Il faut souvent l'addition d'un précurseur de silice sous forme de tétra-alcoxysilane pour aboutir à la formation d'un matériau hybride solide et insoluble. La co-condensation de précurseurs monosilylés $RSi(OEt)_3$ avec le TEOS ($Si(OEt)_4$) ou le TMOS ($Si(OMe)_4$) conduit à des co-gels hybrides de silice (Schéma 42). Suivant le rapport $x=TEOS/RSi(OEt)_3$, cette méthode permet non seulement de contrôler la composition moléculaire du matériau (dilution x du groupement organique dans la matrice minérale) mais aussi de moduler sa morphologie.^{114,115} L'encombrement du silicium et l'effet inductif donneur du groupement organique diminue les cinétiques d'hydrolyse et de condensation de l'organotriéthoxysilane, par rapport au tétraéthoxysilane, et favorise ainsi la localisation des groupements organiques en surface.

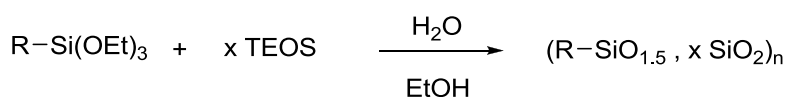


Schéma 42. Co-gel hybride de silice synthétisé par voie sol-gel.

1.2.2.2. Synthèse de matériaux hybrides à partir de précurseurs poly-silylés $R'(Si(OR)_3)_n$.

Des polysilsesquioxanes issus de précurseurs polysilylés ont été développés durant les vingt dernières années (Schéma 43).^{113c,116} Ce type de précurseurs présente de multiples directions de

¹¹⁴ a) H. Schmidt, *J. Non Cryst. Solids*, **1985**, 73, 681. b) G. L. Wilkes, B. Orlor, H. Huang, *Polym. Prep.*, **1985**, 26, 300.

¹¹⁵ S. Bourg, J. C. Broudic, O. Conocar, J. J. E. Moreau, D. Meyer, M. Wong Chi Man, *Chem. Mater.* **2001**, 13, 491-499

¹¹⁶ a) R. J. P. Corriu, J. J. E. Moreau, P. Thépot, M. Wong Chi Man, *Chem. Mater.* **1992**, 4, 1217-1224. b) R. J. P. Corriu, D. Leclercq, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, 35, 1420-1436. c) R. J. P. Corriu, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 1376-1398. d) B. Boury, R. J. P. Corriu, *Chem. Commun.* **2002**, 795-802. e) K. J. Shea, D. A. Loy, O. W. Webster, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, 114, 6700-6710. f) D. Loy, L. Shea, *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1431-1442. g) K. J. Shea, D. A. Loy, *Acc. Chem. Res.*, **2001**, 34, 707-716. h) K. J. Shea, D. A. Loy, *Chem. Mater.*, **2001**, 19, 3306-3319. i) J. J. E. Moreau, M. Wong Chi Man, *Coord. Rev.* **1998**, 178-180, 1073-1084.

condensation et permet ainsi une gélification nettement plus rapide sans ajout de TEOS ou de TMOS.^{116e}

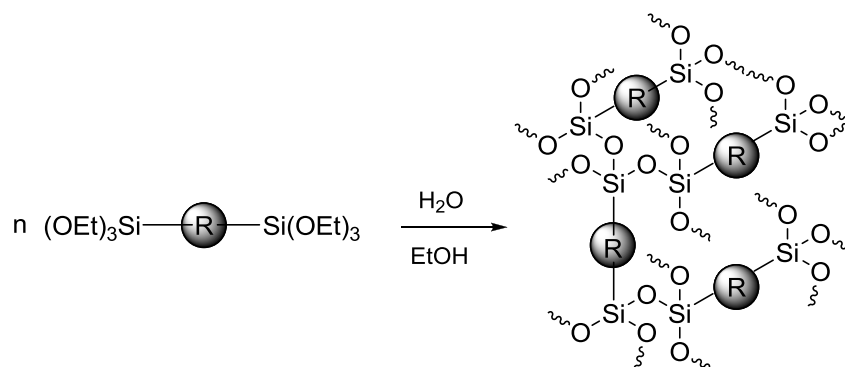


Schéma 43. Préparation d'un polysilsesquioxane par voie sol-gel.

Plusieurs facteurs interviennent de façon importante dans la structure finale du matériau : le solvant, la température, la concentration du précurseur, la quantité d'eau utilisée (taux d'hydrolyse), les conditions de vieillissement du gel ainsi que le traitement thermique apporté.¹¹⁵

La formation de cette matrice inorganique influence donc la disposition spatiale des motifs organiques déterminant les propriétés des matériaux. Le nombre important de paramètres régissant la synthèse des silices hybrides rend difficile le contrôle de leur organisation et conduit donc à des structures souvent amorphes.

II. Comparaison entre la méthode sol-gel et la méthode par greffage.

Les propriétés des matériaux hybrides obtenus par greffage sur silice activée et ceux obtenus par voie sol-gel diffèrent considérablement. En effet, le greffage ne permet ni le contrôle du taux de charge des groupes organiques incorporés ni la distribution régulière dans la matrice de silice. De plus, les catalyseurs obtenus par greffage sont moins stables et perdent souvent de leur activité lors du recyclage. Ceci a été observé par exemple lors de la réaction d'hydrosilylation catalytique du 1-hexène en milieu hétérogène.¹¹⁷

Par ailleurs, le procédé sol-gel permet d'ajuster la quantité du catalyseur dans le matériau hybride, en jouant sur les proportions du précurseur silylé (complexe organométallique silylé) et d'agent co-gélifiant (TMOS ou TEOS). En effet, des matériaux hybrides obtenus par hydrolyse-polycondensation ont contenu jusqu'à 12% (en masse) de rhodium¹¹⁸ contre seulement 1,2% en réalisant leur synthèse par greffage.¹¹⁷

¹¹⁷ U. Schubert, C. Egger, K. Rose, C. Alt, *J. Mol. Catal.*, **1989**, 55, 330.

¹¹⁸ U. Schubert, K. Rose, H. J. Schmidt, *Non-Cryst. Solids*, **1988**, 105, 165.

Le procédé sol-gel permet aussi d'ajuster les propriétés de porosité du solide. Un contrôle de la structure poreuse de la matrice peut pallier aux problèmes d'accessibilité des centres actifs.

III. Matériaux hybrides obtenus par voie sol-gel appliqués en catalyse.

La facilité de préparation des matériaux ainsi que les vastes possibilités de mise en œuvre offertes par le procédé sol-gel, ont conduit à l'élaboration de solides hybrides présentant des propriétés très diverses et des applications potentielles dans des domaines variés (l'optique, l'électrochimie, les capteurs...) ^{115,119} et particulièrement en catalyse. ¹²⁰ La description de ces systèmes fait l'objet de ce paragraphe.

III.1. Matériaux appliqués en catalyse énantiosélective.

Des matériaux catalytiques énantiosélectifs préparés par hydrolyse-codensation sol-gel de complexes de rhodium diamine chiraux silylés ont été reportés par le groupe de Moreau (Figure 4). ^{120b} ¹²¹ Le groupement organique immobilisé est de type trans-(1R,2R)-diaminocyclohexane. L'activité catalytique du catalyseur hétérogène a été évaluée dans la réaction de réduction asymétrique de cétones prochirales par transfert d'hydrures (HTR) catalysée au Rhodium. Les performances des catalyseurs supportés A et B en termes d'excès énantiomérique sont meilleures que celles des même catalyseurs A' et B' utilisé en milieu homogène. Il faut noter que le catalyseur supporté C a été recyclé et réutilisé deux fois pour la même réaction sans aucune perte d'activité.

¹¹⁹ a) A. Walcarius, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 3351. b) G. Schottner, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 3422. c) C. Sanchez, B. Lebeau, F. Chaput, J. -P. Boilot, *Adv. Mater.* **2003**, *15*, 1969. d) E. Ruiz-Hitzky, *Chem. Rec.* **2003**, *3*, 88. e) R. J. P. Corriu, A. Mehdi, C. Reyé, *J. Org. Chem.* **2004**, *689*, 4437. f) N. Brun, B. Julián-López, P. Hesemann, G. Laurent, H. Deleuze, C. Sanchez, M.-F. Achard, R. Backov, *Chem. Mater.* **2008**, *20*, 7117-7129.

¹²⁰ a) U. Schubert, *New J. Chem.* **1994**, *18*, 1048-1058. b) A. Adima, J. J. E. Moreau, M. Wong Chi Man, *J. Mater. Chem.* **1997**, *7*, 2331-2333. c) J. Y. Ying, C. P. Mehnert, M. S. Wong, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 56-77. d) E. Lindner, T. Schneller, F. Auer, H. A. Mayer, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2154-2174. e) A. P. Wight, M.E. Davis, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3589-3613. f) Z. Lu, E. Lindner, H. A. Mayer, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3543-3578. g) D. E. De Vos, M. Dams, B. F. Sels, P. A. Jacobs, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3615-3640. h) R. Abu-Reziq, D. Avnir, J. Blue, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 4132-4134. i) R. Abu-Reziq, D. Avnir and J. Blum, *J. Mol. Catal. A., Chem.* **2002**, *187*, 277-281. j) R. Duchateau, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3225-3542.

¹²¹ a) A. Adima, J.J.E. Moreau, M. Wong Chi Man, *Chirality*, **2000**, *12*, 411-420. c) P. Hesemann, J.J.E. Moreau, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 2183-2194. d) A. Brethon, P. Hesemann, J.J.E. Moreau, L. Réjaud, M. Wong Chi Man, *J. Organomet. Chem.* **2001**, *627*, 239-248. e) C. Bied, D. Gauthier, J.J.E. Moreau and M. Wong Chi Man, *J. Sol-Gel Sci. Technol.* **2001**, *20*, 313-320. f) A. Brethon, J. J. E. Moreau, M. Wong Chi Man, *Tetrahedron Asym*, **2004**, *15*, 495-502.

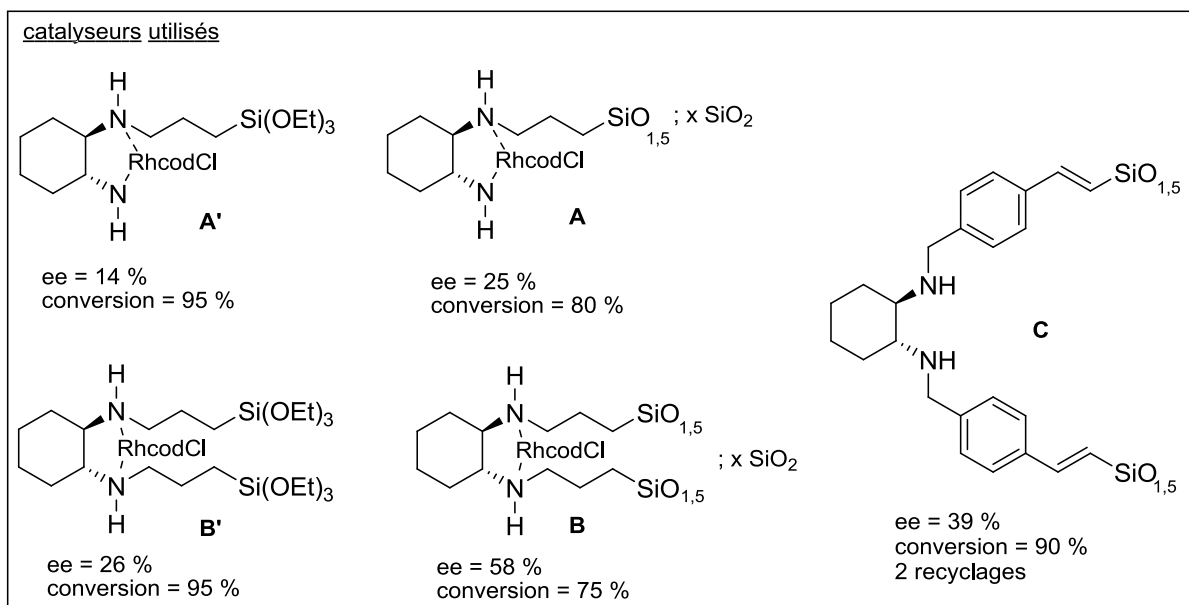
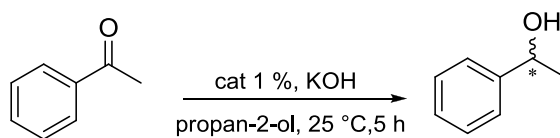


Figure 4. Complexe de rhodium immobilisé sur silices hybrides appliqué en réduction asymétrique d'acétophénone.

La réduction d'acétophénone catalysée au Rhodium a également été réalisée par le même groupe en présence de ligands optiquement purs de type BINOL immobilisés sur silice hybride par voie sol-gel.¹²² Ces ligands supportés se sont montrés très efficaces pour promouvoir cette réaction (Schéma 44), alors qu'en présence du ligand précurseur silylé non supporté, cette réaction n'a pas bien fonctionné (ee = 7 %, conversion = 13 %).

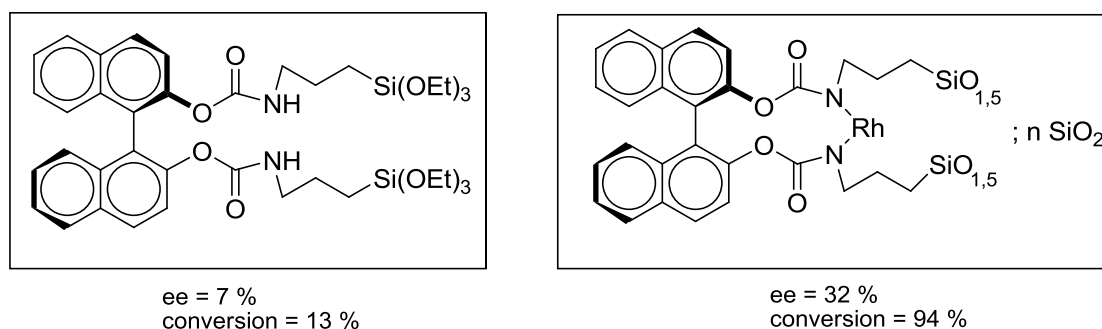
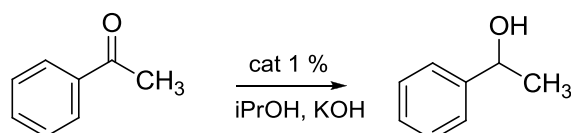


Schéma 44. Réduction énantiosélective d'acétophénone catalysée au Rh en présence d'un ligand BINOL supporté sur silice.

¹²² P. Hesemann, J. J. E. Moreau, *C. R. Chimie*, **2003**, *6*, 199–207.

Un complexe chiral Salen/Manganèse (III) de type Jacobson–Katsuki supporté sur silice selon le procédé sol-gel (Figure 5) a été récemment reporté par Amarasekara.¹²³ Le nouveau catalyseur a été appliqué en époxydation énantiosélective des alcènes et ses performances ont été comparées avec celles du catalyseur non immobilisé. Les performances en termes de conversion des systèmes homogène et hétérogène sont comparables en présence de 2,5 % de catalyseur. Par contre, le catalyseur immobilisé a permis d'obtenir une énantiosélectivité (ee = 54-86 %) supérieure à celle obtenus en utilisant le catalyseur homogène (ee = 40-65 %). Par ailleurs, le catalyseur hétérogène s'est montré capable de bien piéger le manganèse en fin de réaction et demeure toujours efficace pour promouvoir cette réaction après six recyclages.

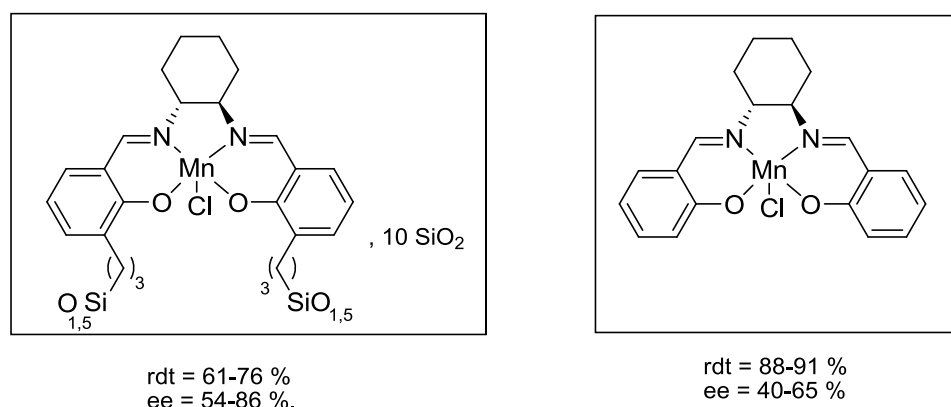


Figure 5. Catalyseur Salen-Mn immobilisé sur silice utilisé en époxydation assymétrique des alcènes.

III.2. Matériaux appliqués en couplage de Heck.

Blum¹²⁴ a supporté le complexe $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ sur silice hybride par le processus sol-gel. Le nouveau catalyseur hétérogène a été utilisé pour réaliser la vinylation d'iodures d'aryles par couplage de Heck catalysée au palladium (Schéma 45). Les rendements sont moyens à bons selon l'agent de vinylation utilisé avec possibilité de réaliser *one pot* la photocyclisation (hv) intramolécule du produit obtenu. Le catalyseur a également été régénéré et réutilisé trois fois sans aucune baisse d'activité.

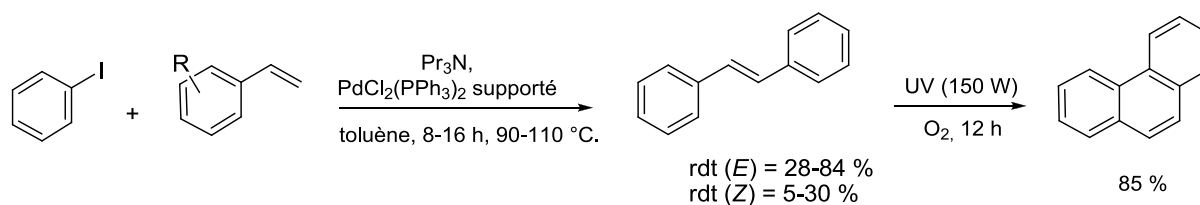


Schéma 45. Couplage de Heck réalisé en présence d'un catalyseur au Pd supporté sur silice par sol-gel.

¹²³ A. S. Amarasekara, I. McNeal, J. Murillo, D. Green, A. Jennings, *Catal Commun*, **2008**, 9, 2437–2440.

¹²⁴ K. Hamza, R. Abu-Reziq, D. Avnir, J. Blum, *Org. Lett.* **2004**, 6, 925.

III.4. Matériaux appliqués en métathèse.

Toujours dans le cadre de synthèse de matériaux catalytiques par voie sol-gel, un ligand bisilylé de type Hoveyda a été tout d'abord supporté sur matériau par voie sol-gel (Schéma 47), ensuite traité avec le catalyseur de Grubbs de la seconde génération afin de réaliser la réaction de métathèse des oléfines.¹²⁷ Le système catalytique supporté s'est montré très efficace pour promouvoir cette réaction (98 %), mais une baisse d'activité a été constatée à partir du quatrième recyclage pour la métathèse du N,N-diallyl-4-méthylbenzènesulfonamide. La synthèse d'une oléfine tétra substituée est un challenge pour ce type de couplage. En utilisant ce système supporté, la synthèse du 3,4-diméthyl-1-tosyl-2,5-dihydro-1H-pyrrole a eu lieu avec un rendement de 77 % ce qui présente le meilleur résultat cité dans la littérature. Par contre, le seul recyclage réalisé pour ce cas a donné un rendement de 3 %.

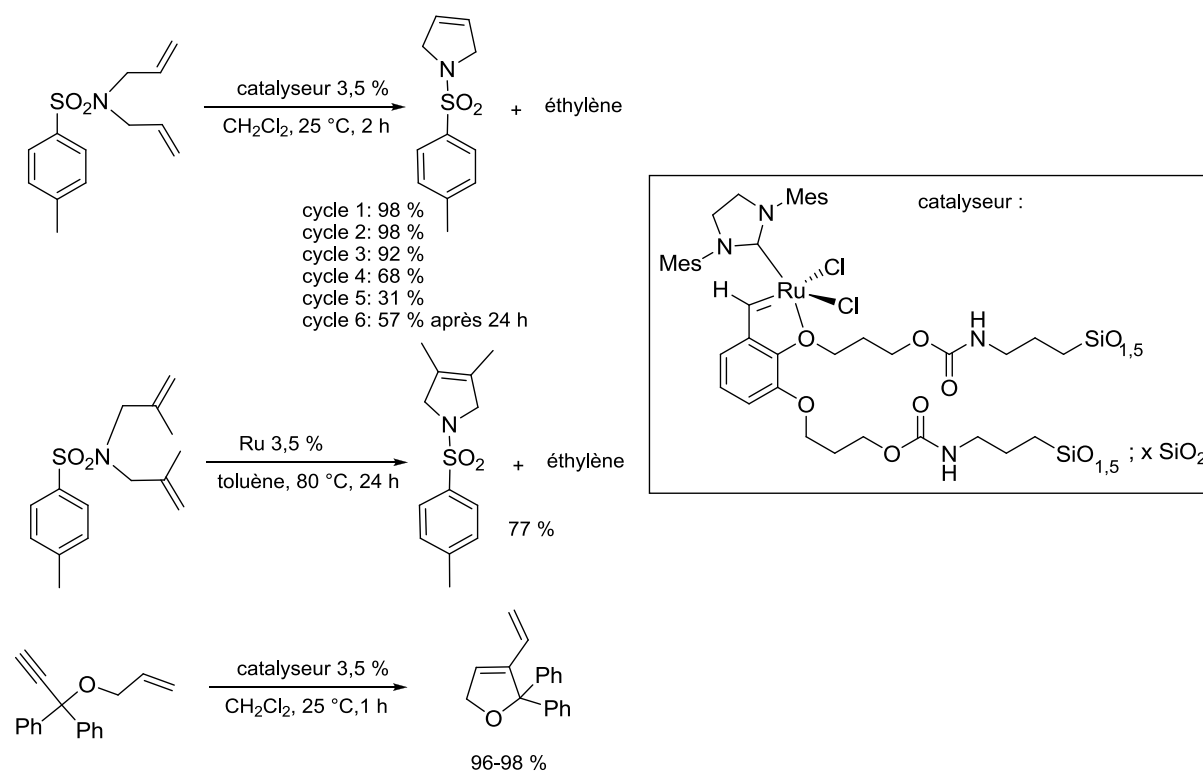


Schéma 47. Catalyseur au ruthénium de type Hoveyda supporté sur matériau par voie sol-gel : application en métathèse.

Egalement, Pleixats a reporté la synthèse d'une série de ligands supportés sur silice hybride par voie sol-gel puis complexés au catalyseur de Grubbs. L'un de ces ligands possède un groupement nitro en position para du groupement alcoxy. Ce ligand s'est avéré le plus efficace en termes d'activité et recyclabilité lors de la réaction de métathèse (Schéma 48).¹²⁸ En présence 3,5 % de Ru et à 25 °C

¹²⁷ X. Elias, R. Pleixats, M. Wong Chi Man, J.J.E. Moreau, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 751-762.

¹²⁸ X. Elias, R. Pleixats, M. Wong Chi Man, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 6770-6781.

dans le toluène ou le dichlorométhane, d'excellents rendements (87-98 %) en été obtenus. Par contre, une baisse d'activité a été signalée lors du recyclage. Ce problème n'a pas eu lieu dans le cas de la métathèse du (1-(allyloxy)prop-2-yne-1,1-diyl)dibenzène pendant les recyclages (6 recyclages).

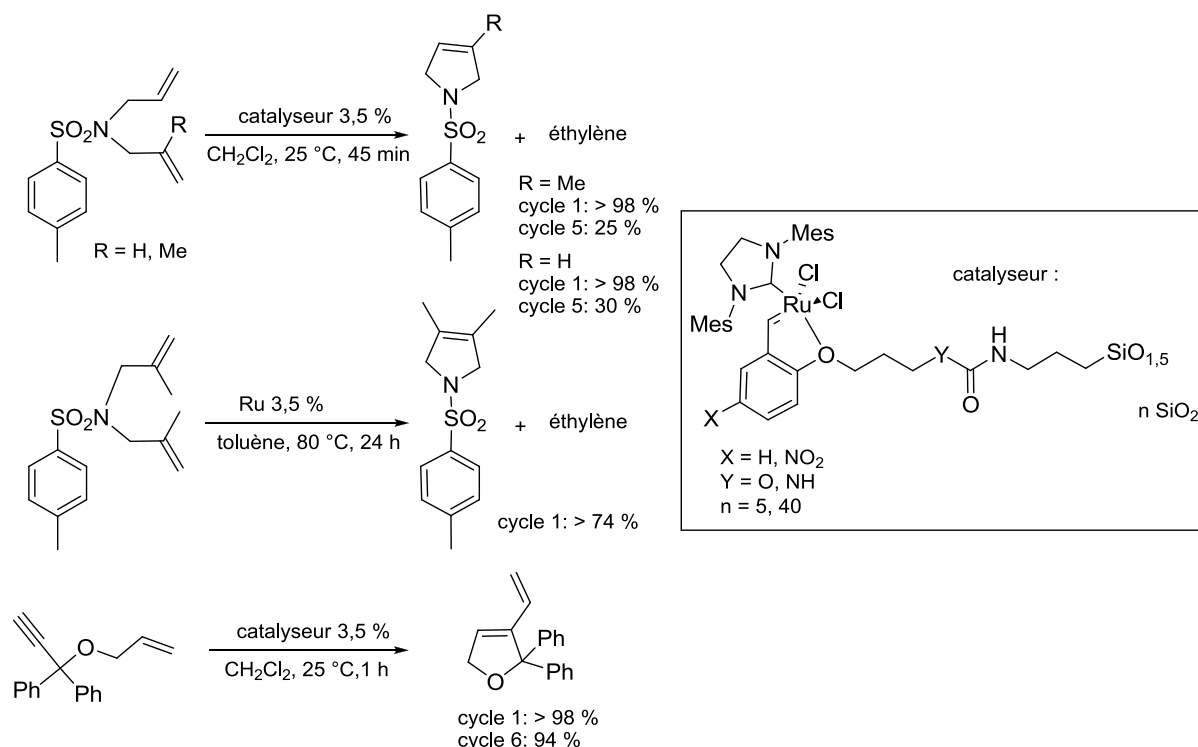


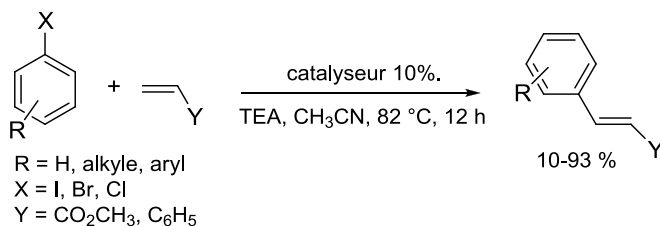
Schéma 48. Complexe au Ru immobilisé sur silice.

III.5. Matériaux polyvalents.

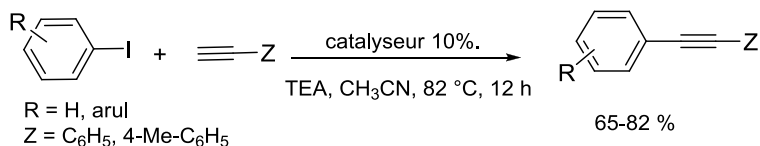
Hesemann¹²⁹ a élaboré un complexe au palladium Pd-NHC supporté sur silice hybride par transformation sol-gel à partir d'un précurseur ionique triéthoxysilylés de type iodure d'ammonium *N,N*-diméthyl-pyridin-4-yl-(3-triéthoxysilyl-propyl). Après traitement avec l'acétate de palladium, le matériau obtenu a été appliqué comme catalyseur hétérogène pour des couplages de Heck, Sonogashira, et pour des réactions de cyanuration (Schéma 49). Le catalyseur a été également recyclé et réutilisé cinq fois sans aucune perte d'activité pour la réaction de Heck (88-90 %). Cependant, une baisse d'activité a été observée lors de la quatrième réutilisation en cyanuration (32 %), probablement en raison des conditions dures utilisées dans cette réaction. Un taux de 0,08 % de Pd introduit au départ a été relargué dans le cas de la réaction de Heck.

¹²⁹ V. Polshettiwar, P. Hesemann, J.J.E. Moreau, *Tetrahedron Lett*, **2007**, 48, 5363-5366.

Réaction de Heck:



Réaction de Sonogashira:



Réaction de cyanuration:

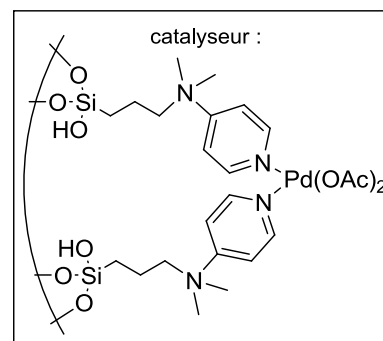
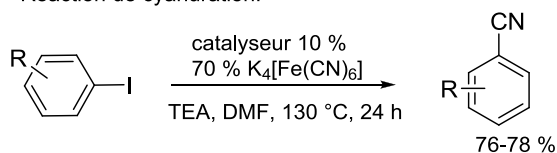
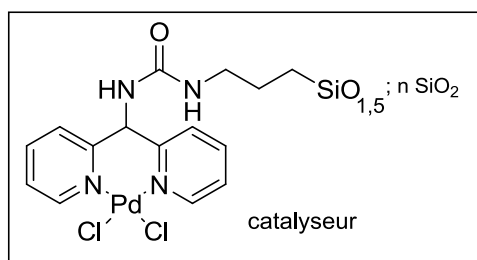


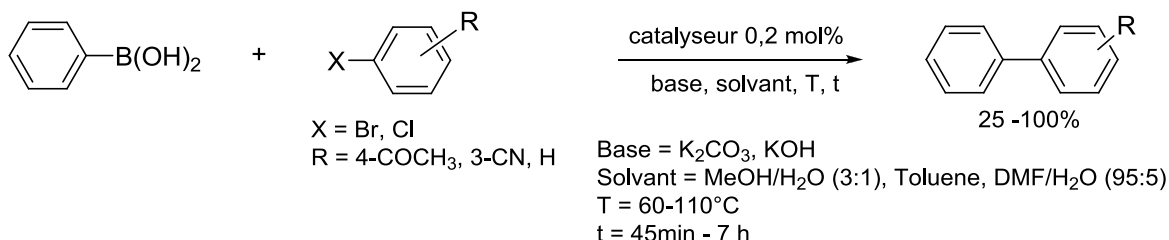
Schéma 49. Catalyseur hétérogène développé par Hesemann.¹²⁹

Des matériaux hybrides préparés par processus sol-gel en présence de tétra-alcoxysilane (TEOS) contenant le complexe dichlorure di-(2-pyridyl) methyl-amine-palladium et destinés à catalyser des réactions de couplage C-C (Suzuki, Heck et Sonogashira) ont été développés par les groupes de Pleixats et Wong Chi Man.¹³⁰ Ces silices hybrides, utilisées en quantités catalytiques (0,2 %) se sont montrées aptes à promouvoir les trois types de réactions étudiées avec l'obtention de bons rendements en produits de couplage (Schéma 50). Le recyclage des matériaux hybrides utilisés a également été étudié. Pour le couplage de Suzuki entre l'acide phénylboronique et le *p*-bromoacétophénone, le matériau a été réutilisé 10 fois sans aucune perte d'activité (du cycle 2 au cycle 10, le rdt = 94-100 %). Une baisse d'activité a été observée (0-16 %) lors de la réutilisation du système pour la réaction de Heck (5 fois). Enfin, pour la réaction de Sonogashira, le recyclage du catalyseur a été réalisé en utilisant le dérivé *p*-bromoacétophénone (85-96 %). On peut noter la génération de nanoparticules de palladium (0) par le système catalytique utilisé lors des réactions de Suzuki et Heck. Ceci n'a pas eu lieu lors de la réaction de Sonogashira. L'influence de la formation de ces nanoparticules sur les performances de la catalyse n'est pas précisée.

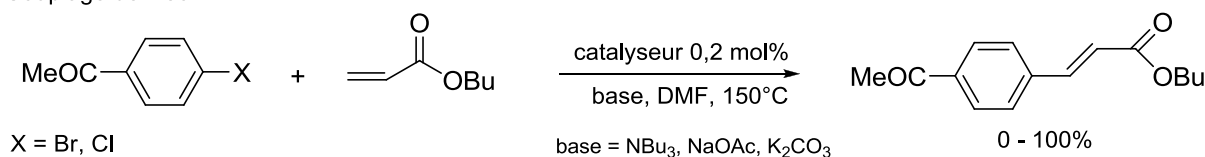
¹³⁰ a) M. Trilla, R. Pleixats, M. Wong Chi Man, C. Bied, J.J.E. Moreau, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 2399-2403. b) M. Trilla, R. Pleixats, M. Wong Chi Man, C. Bied, J.J.E. Moreau, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, 350, 577-590.



Couplage de Suzuki :



Couplage de Heck :



Couplage de Sonogashira :

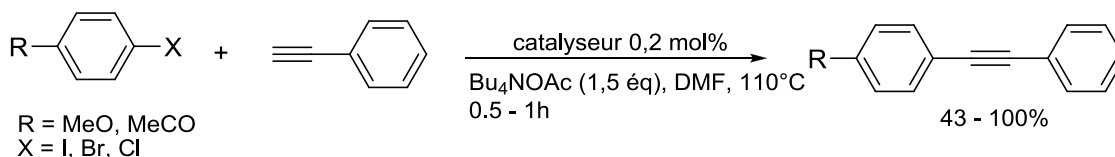


Schéma 50. Complexe dichlorure di-(2-pyridyl) methyl-amine-palladium supporté sur silice.

Récemment,¹³¹ des précurseurs mono-silylés de type imidazolium et bi-silylés de type dihydroimidazolium ont été hydrolysés et condensés selon le processus sol-gel. Les matériaux hybrides obtenus ont été ensuite complexés au palladium [Pd(OAc)_2]. En couplage de Suzuki, les nouveaux catalyseurs hétérogènes ont donné d'excellents rendements avec les bromures d'aryles activés, ces résultats restent modestes dans le cas des chlorures d'aryles (Schéma 51). Les catalyseurs sont recyclables (5 recyclages) avec la formation in situ de nanoparticules de palladium au cours des différents recyclages (observation par microscopie électronique à transmission MET).

¹³¹ M. Trilla, G. Borja, R. Pleixats, M. Wong Chi Man, C. Bied, J. J. E. Moreau, *Adv. Synth, Catal*, **2008**, 350, 2566-2574.

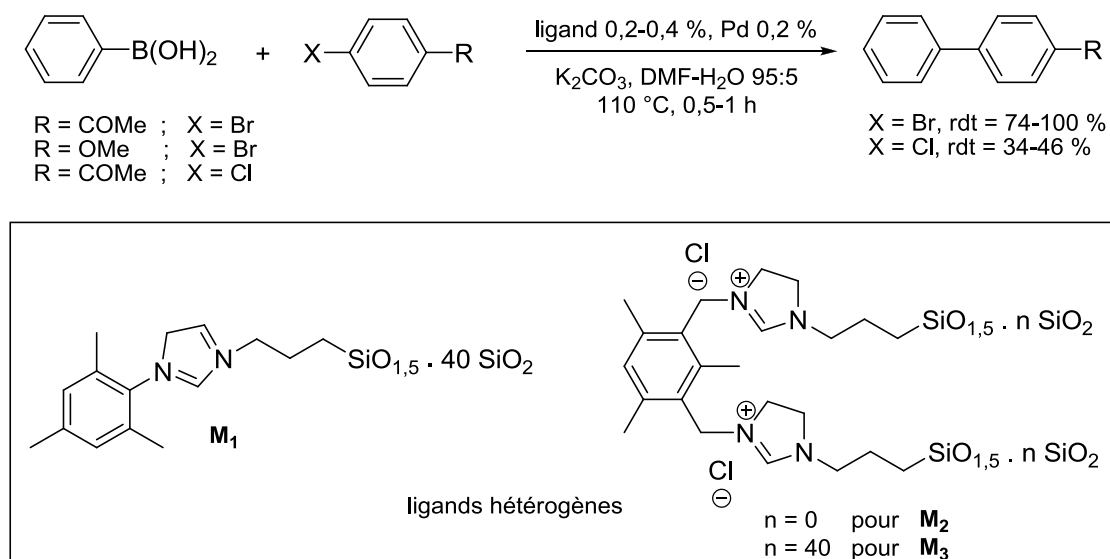


Schéma 51. Couplage de Suzuki catalysé par des complexes de palladium immobilisés sur silice hybride.

III.6. Matériaux appliqués en hydrogénation d'oléfines.

Un complexe carbène hétérocyclique/Au a été hétérogénéisé par immobilisation sur support de silice selon le procédé sol-gel.¹³² D'excellents rendements ont été obtenus en hydrogénation des oléfines (rdt = 95-100 %) (Schéma 52). L'activité du catalyseur a également été comparée avec celle du ligand (PPh_3AuCl) en phase homogène. Le catalyseur supporté a permis l'obtention d'un rendement de 60 % après 1 h de réaction, alors que ce rendement était inférieur à 5 % dans le cas du catalyseur non supporté. Le recyclage du matériau (4 cycles) a été réalisé dans le cas du diéthyl citraconate sans aucune baisse d'activité (90 %).

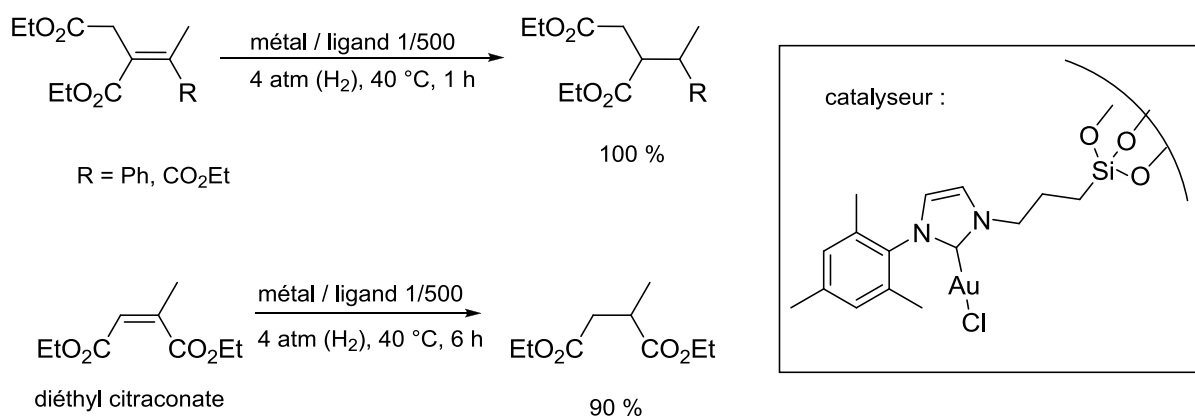


Schéma 52. Catalyseur à l'or supporté sur silice appliqué en hydrogénation d'oléfines.

¹³² A. Corma, E. Gutiérrez-Puebla, M. Iglesias, A. Monge, S. Pérez-Ferreras, F. Sanchez, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1899-1907.

III.7. Matériaux appliqués en acylation.

Des acides de Lewis type $\text{La}(\text{OTf})_3$ (Lanthanide trifluorométhanesulfonate), *tert*-butyldimethylsilyl trifluorométhanesulfonate (BDMST) et l'acide triflique (HOTf) (Figure 6) ont été supportés sur matériau de silice par voie sol-gel par De Vos et Pârvulescu en 2006.¹³³ Les nouveaux matériaux ont été utilisés comme catalyseurs de Lewis hétérogènes pour la synthèse du 1-acetyl-2-méthoxynaphthalène *via* une réaction d'acylation du 2-méthoxynaphthalène par l'anhydride acétique dans des conditions sans solvant. En particulier, le BDMST supporté sur silice a permis d'obtenir de bons rendements après 4 h à 50 °C (rdt = 88,6 %). Un éventuel recyclage n'a pas été mentionné.

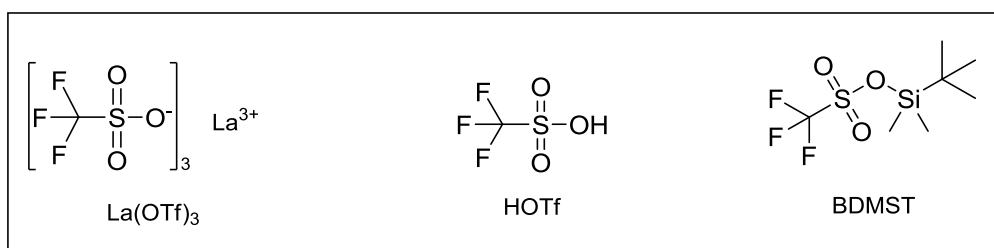


Figure 6. Acides de Lewis de type triflate.

III.8. Matériaux appliqués en hydroformylation.

Un complexe de rhodium sous forme carbonyle en vue d'une application catalytique en hydroformylation d'oléfines a été supporté sur silice en procédant par une copolymérisation du 3-aminopropyltriéthoxysilane avec du tétraéthoxysilane (TEOS) selon la méthode sol-gel (Figure 7).¹³⁴ L'activité du catalyseur hétérogène a été évaluée en hydroformylation du 1-hexène catalysée au rhodium (1,34 %) et réalisée dans le toluène à 100 °C, sous pression de monoxyde de carbone ($P(\text{CO}/\text{H}_2) = 5 \text{ MPa}$). D'excellents rendements en aldéhyde en été obtenus (98,8 % de conversion et 99,6 % de sélectivité). De plus le recyclage du matériau (sept fois) a eu lieu sans aucune perte d'activité. Les mesures du leaching en Rh au niveau du catalyseur avant et après le recyclage ont été effectuées (Figure 7).

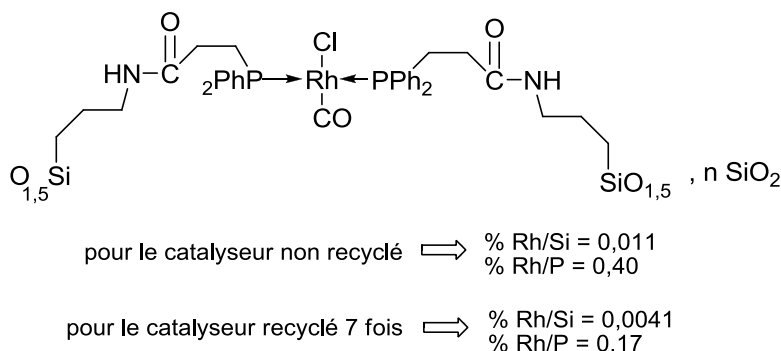


Figure 7. Complexe de rhodium sous forme carbonyle supporté sur silice appliqué en hydroformylation.

¹³³ A.N. Pârvulescu, B.C. Gagea, V.I. Pârvulescu, D. De Vos, P.A. Jacobs, *Appl. Catal. A: General*, **2006**, 306, 159-164.

¹³⁴ J. Zhao, Y. Zhang, J. Han, Y. Jiao, *J. Mol. Catal. A: Chemical*, **2005**, 241, 238-243.

III.9. Matériaux appliqués en époxydation.

Zhao ¹³⁵ a publié un complexe [Mn(III)/alanine-salicyladéhyde] (Sal-Ala-Mn) supporté sur silice par simple greffage sur silice d'une part et par processus sol-gel d'une autre part (Figure 8). Les deux types de matériaux hybrides ont été utilisés comme catalyseurs au manganèse pour l'époxydation aérobie de cyclohexène, ils ont montré tous les deux une meilleure activité par rapport au complexe homogène. Par ailleurs, le matériau obtenu par processus sol-gel a donné une meilleure conversion et sélectivité après six recyclages. Egalement plus efficace pour piéger le métal utilisé que le matériau greffé (Tableau 2).

Tableau 2. Performances comparées des différents catalyseurs.

Catalyseur	Conversion %	Sélectivité en époxyde %	Mn %
Homogène	89	73	
Greffé sur silice activée	88 (75)*	80 (79)*	0,25 (0,16)*
Ancré par sol-gel	99 (98)*	88 (88)*	0,33 (0,33)*

* après 6 recyclages.

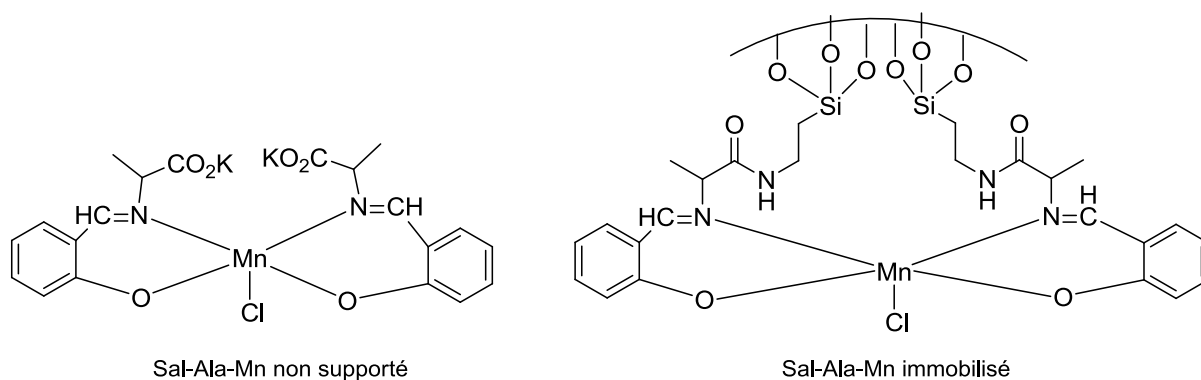


Figure 8. Complexe de Mn(III)/alanine-salicyladéhyde supporté sur silice.

III.10. Matériaux appliqués en oxydation.

Le ligand TEMPO a été supporté sur matrice de silice selon le procédé sol-gel et utilisé comme catalyseur hétérogène en oxydation sélective du méthyl D-méthylglucose (alcool primaire) en uronate correspondant (acide carboxylique). Cette réaction a été réalisée dans l'eau en présence de quantité catalytique de bromure et du NaOCl comme agent oxydant (Schéma 53).¹³⁶ Le catalyseur est resté toujours actif après 4 recyclages. Aucun relargage de radicaux nitroxyl dans la solution n'a été observé.

¹³⁵ J. Zhao, J. Han, Y. Zhang, *J. Mol. Catal A: Chemical*, **2005**, 231, 129-135.

¹³⁶ R. Ciriminna, J. Blum, D. Avnir, M. Pagliaro, *Chem. Comm.*, **2000**, 1441-1442.

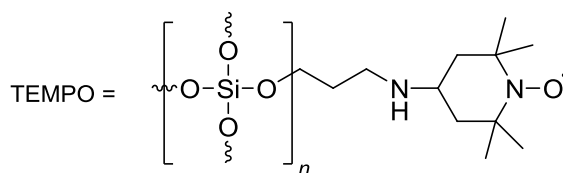
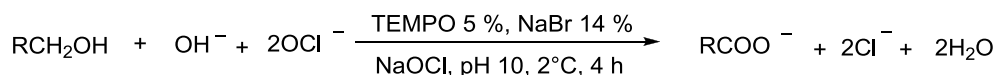


Schéma 53. Ligand TEMPO supporté sur silice par voie sol-gel ; appliqué en oxydation sélective.

III.11. Matériaux appliqués en synthèse de diphényles.

Un exemple de ligand pyridinique supporté sur silice selon le procédé sol-gel (Figure 9) a été publié par Li en 2006.¹³⁷ Le ligand hétérogène, associé au palladium et en présence de Cu_2O , a été testé dans la synthèse de diphényles par carbonylation oxydative de phénols. La réaction étant réalisée en présence de 3 % de ligand supporté, 0,1 % de palladium et 0,6 % de Cu_2O dans le THF à 110°C pendant 5 h (rdt = 13,7 %). Le catalyseur a également été recyclé (4 fois) et le relargage du palladium a été mesuré dans la solution (4 %).

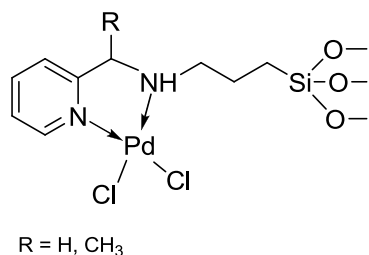


Figure 9. Catalyseur au palladium hétérogène pour la synthèse de diphényles.

IV. Conclusion.

Dans ce chapitre bibliographique, nous avons vu que la synthèse de diaryléthers par couplage catalysé au cuivre entre les phénols et les dérivés aromatiques halogénés connaît depuis quelques années un regain d'intérêt significatif. La très grande majorité des systèmes catalytiques décrits dans ce cadre, fait appel à des conditions réactionnelles homogènes. Nous avons vu également que la technique sol-gel appliquée à la synthèse hétérogène, bien que testée dans de nombreuses grandes réactions de la catalyse, n'avait jamais été testée pour effectuer l'arylation des phénols catalysée au cuivre. Nous avons donc décidé de tenter de réaliser cette réaction en faisant appel à des ligands et/ou systèmes catalytiques immobilisés sur silice par voie sol-gel. Le but consiste à disposer de systèmes catalytiques efficaces, récupérables et réutilisables. C'est ce travail que nous allons décrire dans les chapitres suivants.

¹³⁷ G.Z. Fan, T. Li, G. X. Li, *Appl. Organometal. Chem.* **2006**, 20, 656–662.

***CHAPITRE I : 2,2'-BIPYRIDINE SUPPORTEE SUR SILICE
HYBRIDE: SYNTHESE ET APPLICATION POUR
L'ARYLATION DES PHENOLS CATALYSEE AU CUIVRE.***

La première partie de mon travail de thèse a consisté à immobiliser des ligands de type bipyridine par voie sol-gel et à tester les matériaux obtenus correspondants pour la réaction d'arylation des phénols catalysée au cuivre. Avant de décrire les résultats obtenus en catalyse, nous présentons ci-dessous successivement les raisons qui nous ont poussées à choisir ce type de ligand, et les synthèses des matériaux incorporant ce ligand par voie sol-gel.

I. Choix du ligand : La 2,2'-bipyridine.

Nous avons choisi le ligand à immobiliser sur la base de deux critères : tout d'abord, nous avons sélectionné un ligand qui puisse permettre de réaliser de manière satisfaisante la réaction d'arylation de nucléophiles oxygénés catalysée au cuivre. Dans un deuxième temps, nous avons considéré la facilité de fonctionnalisation potentielle du ligand envisagé de telle sorte qu'il soit possible de lui fixer des fonctions alcoxysilylées hydrolysables, condition nécessaire à son hétérogénéisation par voie sol-gel. La stabilité du ligand pendant le processus sol-gel est aussi un facteur que nous avons pris en compte. Ainsi, nous avons choisi un ligand capable de résister aux conditions d'hydrolyse/condensation des fonctions trialkoxysilanes.

Récemment, au laboratoire, une étude de l'arylation du 3,5-diméthylphénol par l'iodobenzène catalysée au cuivre a été réalisée en présence de différents ligands azotés de type imine et bipyridine.¹³⁸ Tous ces ligands se sont révélés être efficaces pour promouvoir ce type de couplage (Tableau 3) mais pour les raisons de stabilité que nous avons mentionnées, notre choix s'est basé sur la bipyridine pour l'immobiliser dans une matrice de silice. Durant cette étude, la 2,2'-bipyridine s'était montrée efficace pour promouvoir ce type de couplage c'est-à-dire pour synthétiser des molécules appartenant à la famille des diaryléthers. En effet, le TF en diaryléther atteint 70 % au bout de 24 h de réaction dans l'acétonitrile porté à sa température de reflux (82 °C) (Tableau 3).

Tableau 3. Arylation du 3,5-diméthylphénol catalysée au cuivre en présence de différents ligands.

entrée	1	2	3	4	5	6
ligand						
TF (%)	78	47	70	68	69	78

¹³⁸A. Ouali, J.-F. Spindler, A. Jutand, M. Taillefer, *Adv. Synth. Cata.* **2007**, 349, 1906-1916.

De plus, ce ligand est très stable et les méthodes de synthèse de ses dérivés résultant d'une fonctionnalisation symétrique du cycle aromatique sont largement décrites dans la littérature.¹³⁹ En revanche, la synthèse de bipyridines dissymétriques à partir de pyridines différemment fonctionnalisées est plus difficile. En principe, ces dérivés sont généralement synthétisés selon deux voies différentes : La monofonctionnalisation de la 2,2'-bipyridine, procédure qui exige plusieurs étapes et des conditions très dures,¹⁴⁰ ou bien le couplage entre deux pyridines déjà fonctionnalisées catalysé par le palladium ou le nickel tels que le couplage de Stille, Suzuki ou Negishi, réactions généralement utilisées pour la synthèse de diaryles.¹⁴¹ Les bromures, iodures ou triflates utilisés pour ces réactions sont difficilement accessibles mais nécessaires pour avoir des rendements satisfaisants.

Par ailleurs, les motifs bipyridiniques font partie des ligands coordinants les plus largement utilisés dans les complexes de métaux de transition¹⁴² et notamment ceux du cuivre (I).¹⁴³ Ces ligands présentent de nombreuses applications en particulier en catalyse.¹⁴⁴

Au niveau de la structure, la 2,2'-bipyridine comporte deux sites azotés potentiellement coordinants de type pyridiniques et sa structure est flexible. Les pinces 1,4-diazotées sont susceptibles de donner lieu à un cycle à 5 chaînons après chélation du cuivre (Schéma 54). Notons que ce type de cycle, dans lequel l'angle NCuN vaut approximativement 86 °, est généralement très stable.¹⁴⁵

¹³⁹ Quelques exemples : a) F. H. Case, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 2574-2577. b) G. Maerker, F. H. Case, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2745-2748. c) G. R. Newkome, W. E. Puckett, G. E. Kieter, V. K. Gupta, Y. Xia, M. Coreil, M. A. Hackney, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4116-4120. d) U. Neumann, F. Vögtle, *Chem. Ber.* **1989**, 122, 589-591. e) L. Della Ciana, W. J. Dressick, A. von Zelewsky, *J. Heterocyclic Chem.* **1990**, 27, 163-165. f) N. Garelli, P. Vierling, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3046-3051. g) K. Nakashima, S. Shinkai, *Chem. Lett.* **1994**, 1267-1270. h) V. Grossshenny, F. M. Romero, R. Ziessel, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1491-1500. i) C. L. Fraser, N. R. Anastasi, J. J. S. Lamba, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 9314-9317. j) V. Penicaud, F. Odobel, B. Bujoli, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3689-3692. k) C. Janiak, S. Deblon, H.-P. Wu, *Synth. Commun.* **1999**, 29, 3341-3352. l) A. El-ghayoury, R. Ziessel, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7757-7763.

¹⁴⁰ Quelques exemples : a) F. Kröhnke, *Synthesis* **1976**, 1-24. b) N. H. Pirzada, P. M. Pojer, L. A. Summers, *Z. Naturforsch., B: Anorg. Chem. Org. Chem.* **1976**, 31B, 115-121. c) G. R. Newkome, V. K. Gupta, F. R. Fronczek, *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 171-174. d) L. Della Ciana, I. Hamachi, T. J. Meyer, *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1731-1735. e) F. M. Romero, R. Ziessel, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 6471-6474. f) G. R. Newkome, J. Gross, A. K. Patri, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 3013-3014. g) R. Ziessel, A. El-ghayoury, *Synthesis*, **2000**, 2137-2140. h) B. M. Bishop, D. G. McCafferty, B. W. Erickson, *Tetrahedron*, **2000**, 56, 4629-4638.

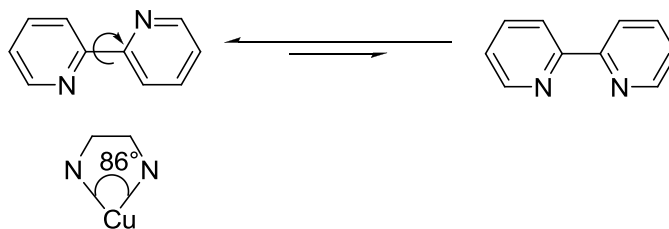
¹⁴¹ a) S. P. Stanforth, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 263-303. b) F. Diederich, P.J. Stang, (Eds.) *Metal-catalysed Cross-Coupling Reactions*, Wiley-VCH, Weinheim, **1998**. c) E.-i. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 1821-1823. d) E.-i. Negishi, T. Takahashi, A.O. King, *Org. Synth.* **1988**, 66, 67-74.

¹⁴² C. Kaes, A. Katz, M. W. Hosseini, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 3553-3590.

¹⁴³ R. J. Meyer, *Gmelins Handbuch der Anorganischen Chemie*, Kupfer, Teil B, Lieferung 4 p. 1458-1461, Verlag Chemie, Weinheim, **1965**.

¹⁴⁴ a) C. J. Elsevier, *Coord. Chem. Rev.* **1999**, 185-186, 809-822. b) A. von Zelewsky, *Coord. Chem Rev.* **1999**, 190-192, 811-825.

¹⁴⁵ a) A. L. Gavrilova, B. Bosnich, *Chem. Rev.*, **2004**, 104, 349-383. b) H. Deng, P. Kerbale, *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 2925-2931.



Cycle à 5 membres

Schéma 54. 2,2'-bipyridine.

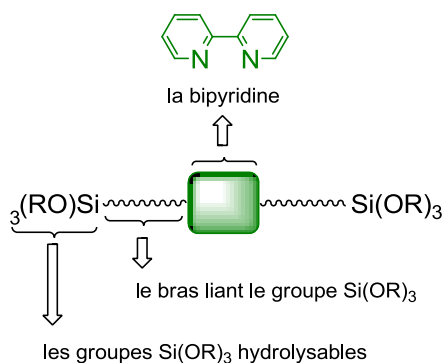
Les bonnes performances pour des couplages de type C-O catalysés au cuivre et la facilité de fonctionnalisation de la 2,2'-bipyridine en utilisant des réactifs accessibles et peu coûteux, ont donc orienté notre choix vers ce ligand pour réaliser son hétérogénéisation.

II. Synthèse des bipyridines supportées sur silice (matériaux M_1 et M_2).

II.1. Principe général de synthèse des matériaux M_1 et M_2 .

En accord avec ce que nous avons vu au chapitre bibliographique, la synthèse de ligands supportés sur silice hybride, appliquée à la bipyridine, passe par deux étapes :

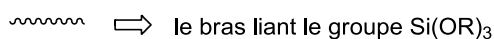
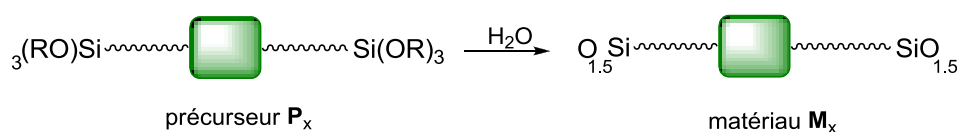
- La première étape consiste à fonctionnaliser la bipyridine afin de l'introduire dans une structure contenant des groupes $\text{Si}(\text{OR})_3$ hydrolysables, reliés au noyau aromatique par des bras. La molécule ainsi obtenue est le précurseur bi-silylé P_x (Schéma 55).



R = alkyle.

Schéma 55. Ligand bipyridine fonctionnalisé par des groupements $\text{Si}(\text{OR})_3$: précurseur P_x .

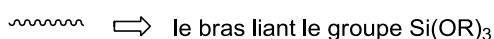
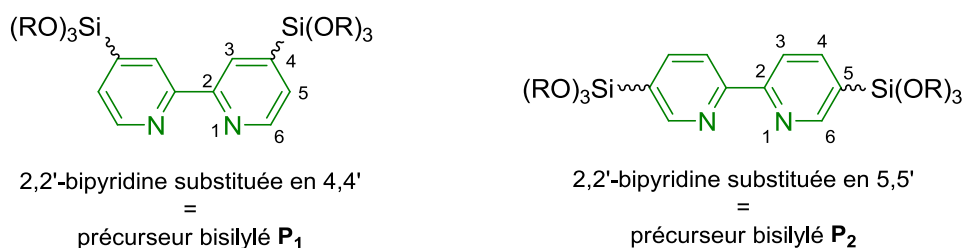
- La deuxième étape consiste à réaliser l'hydrolyse polycondensation par voie sol-gel de ce précurseur, conduisant ainsi à un matériau hybride organique-inorganique M_x (Schéma 56). C'est ce matériau incorporant le motif bipyridine qui sera ensuite testé comme ligand hétérogène supporté dans les réactions de couplage entre phénols et halogénures d'aryles catalysées au cuivre.



R = alkyle.

Schéma 56. Synthèse du matériau \mathbf{M}_x par hydrolyse du précurseur \mathbf{P}_x .

Pour fonctionnaliser la bipyridine, plusieurs possibilités s'offrent à nous. Nous avons choisi tout d'abord de fonctionnaliser la 2,2'-bipyridine en position 4,4' avec des groupes triéthoxysilanes n-propyl urées, le précurseur bi-silylé ainsi obtenu étant dénommé par la suite \mathbf{P}_1 . Le même type de substitution a été ensuite réalisé sur les positions 5,5' de la bipyridine, la molécule synthétisée ou précurseur bi-silylé étant alors notée \mathbf{P}_2 (Figure 10).



R = alkyle.

Figure 10. 2,2'-bipyridines disubstituées en position 4,4' ou 5,5' : précurseurs \mathbf{P}_1 et \mathbf{P}_2 .

Cette fonctionnalisation a été réalisée en faisant réagir une 2,2'-bipyridine-diamine avec un isocyanate *n*-alkyltrialcoxysilane (Schéma 57).

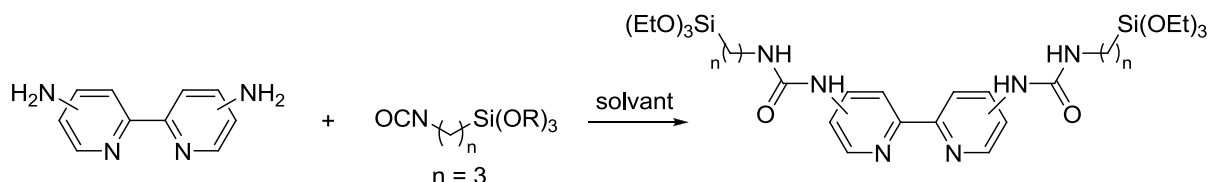


Schéma 57. Réaction entre une 2,2'-bipyridine-diamine et un isocyanate *n*-alkyltrialcoxysilane.

En termes de réactivité du système catalytique, le choix de la position des substituants n'est pas anodin.

D'une part, l'introduction d'un substituant en position para des azotes est susceptible de modifier sensiblement l'activité conférée au cuivre par la pince bipyridinique. Ainsi, un groupement électrodonneur a pour effet d'augmenter la densité électronique au niveau des sites azotés coordinants, et donc à priori de renforcer les interactions cuivre-ligand. A l'inverse, les groupements électroattracteurs introduits en position para des sites chélatants de la bipyridine affaiblissent les propriétés complexantes de cette dernière. A ce stade de la discussion, il n'est pas possible de dire laquelle des options serait favorable ou non, car cela suppose que le mécanisme de l'arylation de nucléophile catalysée au cuivre soit bien identifié, ce qui n'est pas le cas.

Par ailleurs, il faut noter qu'un autre paramètre dépendant également de la position du substituant de la bipyridine doit être pris en compte. Il s'agit de l'organisation de la structure par auto association potentielle des motifs organiques par liaisons hydrogènes intermoléculaires entre les groupements urées, molécules capables d'auto-association. Celle-ci serait favorisée dans le cas d'une substitution en position 5,5', du fait de la symétrie de la molécule. Cette éventuelle auto-association pourrait avoir également un effet (à priori favorable, mais rien n'est sûr) sur l'activité catalytique en arylation au cuivre.

Les substitutions sur les positions 3,3' et 6,6' (Figure 11) bien qu'également envisageables, n'ont pas été réalisées.¹⁴⁶

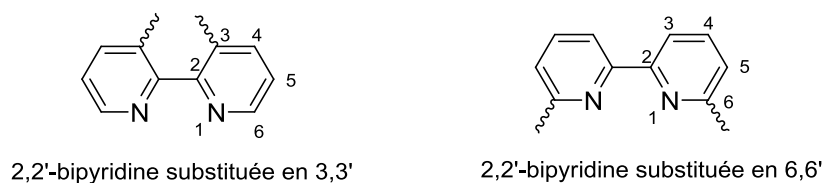


Figure 11. 2,2'-bipyridine Substituées en position 3,3' ou 6,6'.

Après la fonctionnalisation de la bipyridine, l'hydrolyse et la polycondensation des précurseurs **P₁** et **P₂** obtenus ont été effectuées en présence d'un catalyseur nucléophile, le TBAF (fluorure de tétrabutylammonium). Les matériaux ainsi synthétisés et respectivement notés **M₁** et **M₂** (Schéma 58), seront ensuite utilisés pour réaliser l'arylation de phénols par des halogénures d'aryle catalysée au cuivre.

¹⁴⁶ a) C. R. Rice, S. Onions, N. Vidal, J. D. Wallis, M. C. Senna, M. Pilkington, H. Stoeckli-Evans; *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 1985-1997. b) M. E. Thibault, K. L. Luska, M. Schlaf; *Synthesis*, **2007**, 5, 791-794. c) K. Araki, T. Mutai, Y. Shigemitsu, M. Yamada, T. Nakajima, S. Kuroda, I. Shimao; *J. Chem. Soc. Perkin Transactions 2: Physical Organic Chemistry*; **1996**, 4, 613-617. d) J. P. Schneider, R. S. Topgi, J. W. Kelly; *Syn. Comm*, **1992**, 22(7), 1033-7.

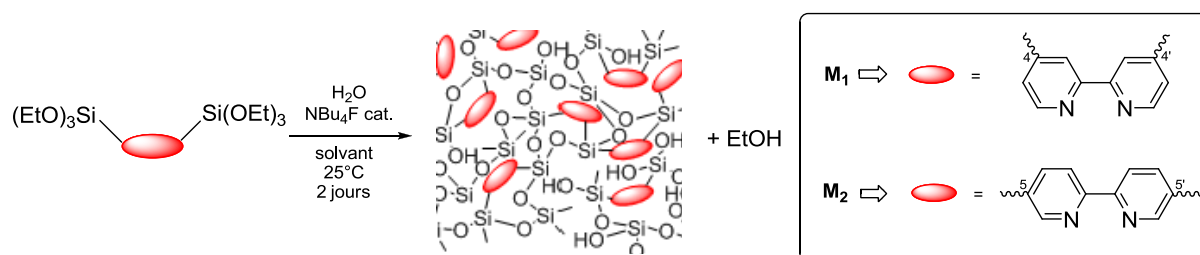


Schéma 58. Hydrolyse-polycondensation des précurseurs P_1 et P_2 : matériaux M_1 et M_2 .

II.2. Préparation du matériau M_1 .

II.2.1. Synthèse du précurseur bi-silylé P_1 .

II.2.1.1. Fonctionnalisation de la 2,2'-bipyridine : Synthèse de la 2,2'-bipyridine-4,4'-diamine ($3'$).

La synthèse du précurseur P_1 nécessite le passage par un ligand intermédiaire: la 2,2'-bipyridine-4,4'-diamine $3'$. Les étapes de synthèse de cette dernière ont été déjà décrites dans la littérature (Schéma 59).¹⁴⁷

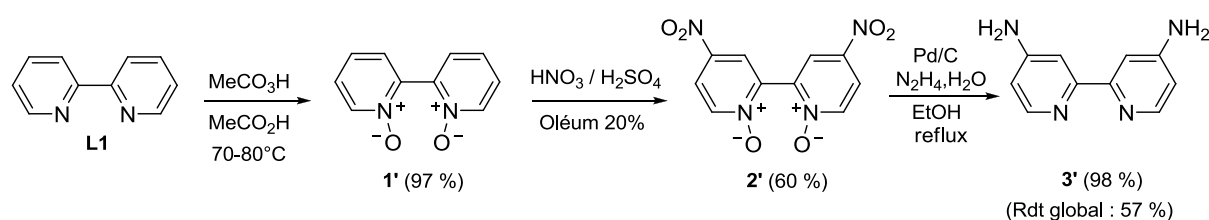


Schéma 59. Synthèse de la 2,2'-bipyridine-4,4'-diamine $3'$.

A partir de la bipyridine L_1 disponible commercialement, le composé $3'$ est synthétisé en trois étapes :

Tout d'abord, l'oxydation de la 2,2'-bipyridine a été réalisée dans l'acide peracétique en présence d'acide acétique glacial en chauffant à 70-80 °C pour donner la 2,2'-bipyridine- N,N' -dioxide $1'$ (rendement 97 %). Cette molécule est capable d'orienter la substitution électrophile aromatique en position para des azotes (4,4').

Ainsi, dans un deuxième temps, la 4,4'-dinitro-2,2'-bipyridine- N,N' -dioxide $2'$ a été synthétisée par nitration de la 2,2'-bipyridine- N,N' -dioxide $1'$ avec un rendement isolé de 60 %. La réaction est mise en œuvre dans un mélange d'oléum et d'acide sulfurique en présence d'acide nitrique

¹⁴⁷ S. Anderson, E. C. Constable, K. R. Seddon, J. E. Trup, J. E. Baggott, M. J. Pilling, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1985**, 2247-2261.

fumant. Cette combinaison permet la formation de l'ion nitronium NO_2^+ qui attaque les électrons π du noyau aromatique pyridinique selon un mécanisme de substitution électrophile aromatique.¹⁴⁸

Enfin, dans une dernière étape, la double réduction de **2'** est réalisée selon une méthode décrite dans la littérature.¹⁴⁹ La méthode consiste en l'utilisation d'un large excès de monohydrate d'hydrazine (5 éq.) en présence de 10 % de palladium sur charbon (Pd/C) dans l'éthanol à reflux (78 °C) pendant 8 heures. Après filtration à chaud du mélange réactionnel sur célite, le solvant est éliminé au rotavapor et le brut est lavé avec de l'éther éthylique froid. La 2,2'-bipyridine-4,4'-diamine **3'** est obtenue sous forme d'un solide jaune cristallin avec un rendement d'étapes de 98 %, soit un rendement général isolé de synthèse de 57 %.

II.2.1.2. Introduction des groupements $\text{Si}(\text{OEt})_3$ sur la structure 2,2'-bipyridine-4,4'-diamine (**3'**).

Afin d'introduire le ligand bipyridine dans une structure contenant les fonctions alcoxysilylées, une condensation du composé **3'** sur le 3-isocyanatopropyltriéthoxysilane utilisé en excès (2,5 éq.) a été effectuée. En une seule étape, réalisée à 60 °C dans la pyridine utilisée comme solvant, le précurseur **P₁** a été obtenu avec un rendement isolé de 70 % (Schéma 60).

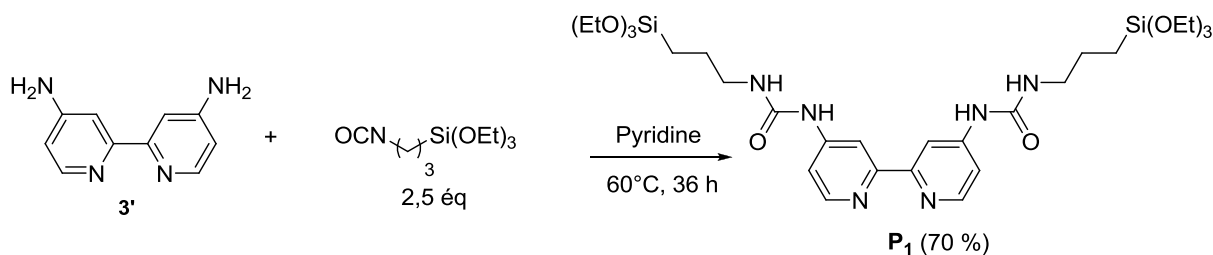


Schéma 60. Synthèse du précurseur bi-silylé **P₁**.

Etant donnée la masse élevée du composé et la présence de fonctions alcoxysilylées facilement hydrolysables, il n'a pas été possible de purifier **P₁** par distillation ou par chromatographie. Dans un premier temps, nous avons éliminé sous vide l'excès d'isocyanate et la pyridine. Cependant, la viscosité du précurseur **P₁** ne nous a pas permis une élimination complète de ces deux molécules ni d'un produit secondaire (le 1,3-bis (3-(triéthoxysilyl)propyl)urée) qui se forme au cours de la réaction (rendement variant autour de 15% selon les essais).

En effet, malgré toutes nos précautions de travail (atmosphère inerte, solvant sec), ce dernier se forme par hydrolyse du 3-isocyanatopropyl-triéthoxysilane. L'acide 3-triéthoxysilyl)propylcarbamique formé subit une décarboxylation donnant ainsi lieu au 3-(triéthoxysilyl)propan-1-amine. La condensation de ce dernier sur une nouvelle molécule d'isocyanate est à l'origine de

¹⁴⁸M. Loudon, Organic Chemistry, Chapitre 16: Chemistry of benzene and its Derivatives: Nitration of benzene, page 708.

¹⁴⁹ A. Hilton, T. Renouard, O. Maury, H. LeBozec, I. Zyss, *Chem. Commun.* **1999**, 2521.

l'impureté produite au cours de cette synthèse : le 1,3-bis (3-(triéthoxysilyl)propyl)urée

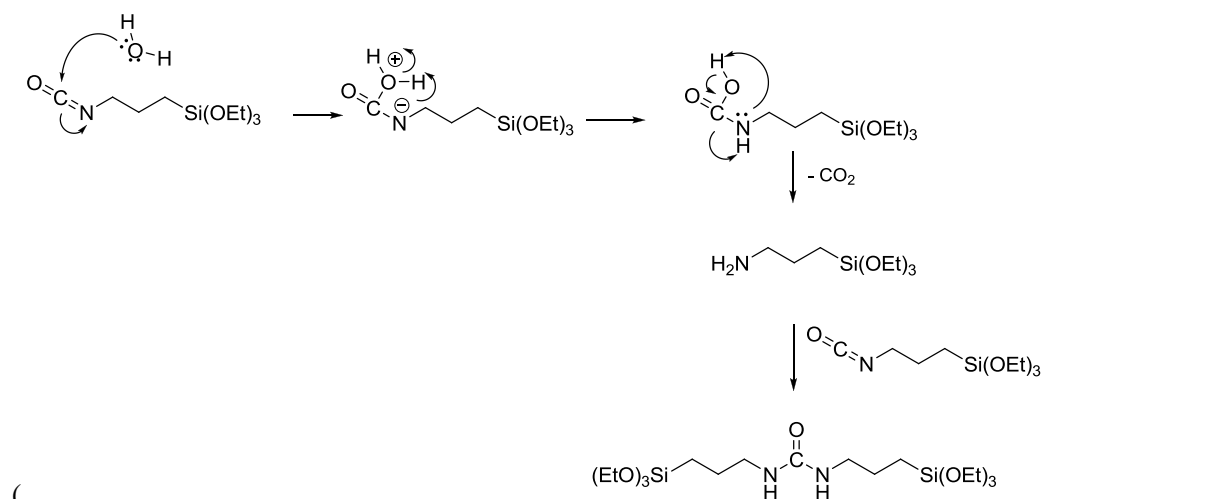


Schéma 61).

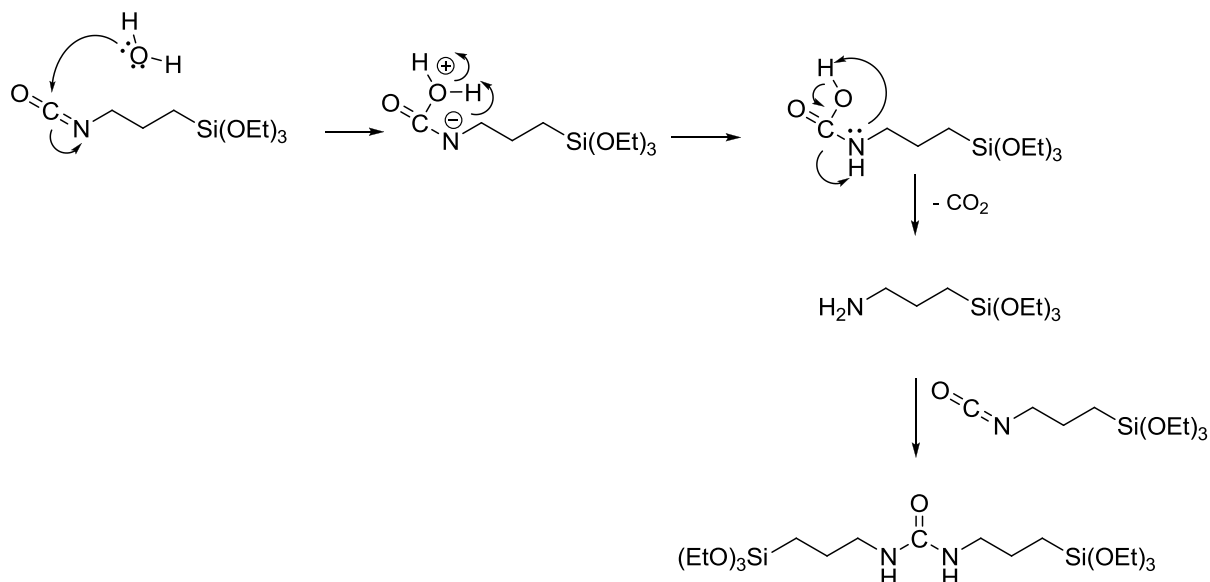


Schéma 61. Formation du 1,3-bis (3-(triéthoxysilyl)propyl)urée lors de la synthèse de P_1 .

Il reste donc des traces de ce composé secondaire détectées par RMN 1H et ^{13}C , qui pourraient être gênantes par la suite. En effet, cela pourrait nous emmener à introduire des quantités éronées de réactifs (sous-estimation de la quantité de P_1) et à surestimer la quantité de cuivre complexée au matériau (coordination parasite avec l'urée). Nous avons alors ajouté du diéthyl éther qui a permis de précipiter le produit P_1 sous forme d'une poudre jaune très fine, difficile à décanter. Après quelques minutes de centrifugation du mélange, plusieurs lavages du précipité récupéré par du pentane ont alors permis de purifier le précurseur P_1 .

Celui-ci est finalement obtenu sous forme d'une poudre blanche très fine avec un rendement global de 70 % et une pureté supérieure ou égale à 97 % (estimée par RMN ^1H). Il est à noter que ce produit étant sensible à l'hydrolyse, il est préférable de le manipuler sous atmosphère inerte.

II.2.2. Hydrolyse sol-gel du précurseur P_1 : Synthèse du matériau M_1 .

Le matériau final M_1 a été préparé par hydrolyse-polycondensation du précurseur P_1 dans le DMSO à température ambiante. Cette condensation est réalisée en présence de 1% molaire du fluorure d'ammonium (NBu_4F) comme catalyseur nucléophile et d'un large excès d'eau (6 éq.) (Schéma 62). Un gel opaque, obtenu immédiatement, est laissé vieillir 48 heures en récipient clos. Durant cette étape, la condensation du réseau se poursuit, permettant ainsi sa réticulation et sa consolidation. Parallèlement, une partie du solvant ainsi que de l'eau sont expulsées sous forme d'un surnageant. Ce phénomène est décrit sous le nom de "synérèse".

Le gel est ensuite broyé, filtré et lavé à l'éthanol et à l'éther de diéthylique, puis séché sous vide à 50 °C (Schéma 62). Le solide obtenu qui correspond au matériau M_1 est broyé au mortier puis analysé par spectroscopie infrarouge, RMN à l'état solide (^{29}Si , ^{13}C), et par analyses élémentaires. Le matériau hybride M_1 ainsi obtenu sera testé dans l'arylation des phénols par les iodures et bromures d'aryles en présence de précurseurs de cuivre pour réaliser la synthèse d'éthers de diaryles.

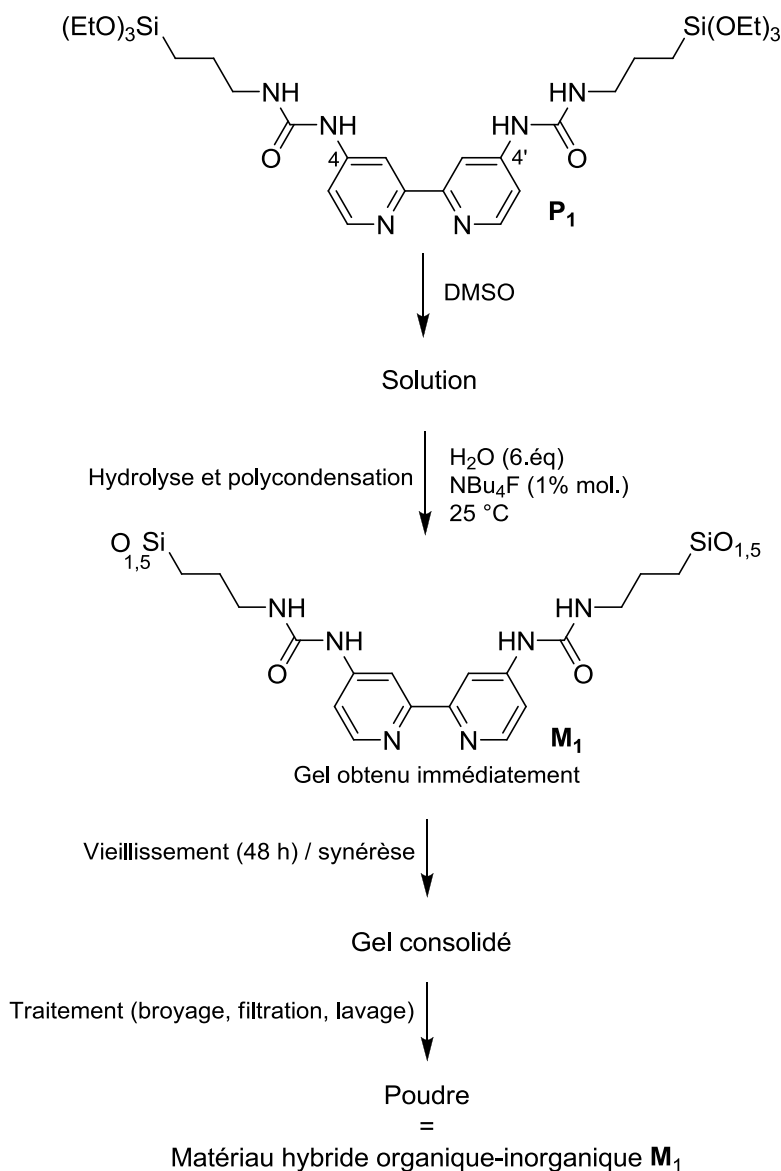


Schéma 62. Préparation du matériau hybride **M₁** par voie sol-gel.

II.3. Préparation du matériau **M₂**.

II.3.1. Synthèse du précurseur bi-silylé **P₂**.

II.3.1.1. Fonctionnalisation de la 2,2'-bipyridine : Synthèse de la 2,2'-bipyridine-5,5'-diamine (**12'**).

La synthèse du précurseur **P₂** a été réalisée en collaboration avec X. Cattoen. Elle nécessite le passage par un ligand intermédiaire: la 2,2'-bipyridine-5,5'-diamine (composé **12'**). Dans la littérature, cette molécule n'est décrite que sous la forme de chlorhydrate **8'** ou bien d'hydrate mais pas sous forme libre.¹⁵⁰

¹⁵⁰ B. Zhang, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1676.

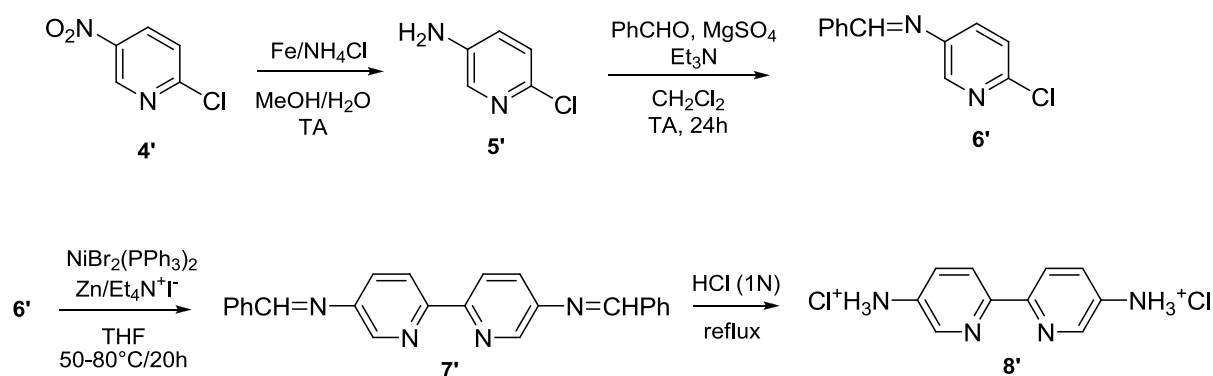


Schéma 63. Méthode de synthèse de la 2,2'-bipyridine-5,5'-diamine chlorure de protonium proposée par Zhang et Breslow.¹⁵⁰

Cette méthode consiste en la réduction de la 2-chloro-5-nitropyridine **4'** par le fer en présence du chlorure d'ammonium dans le mélange MeOH/H₂O à température ambiante. L'amine **5'** ainsi obtenue est protégée par le benzaldéhyde pour former la N-benzylidène-5-amino-2-chloropyridine **6'** qui est homocouplée en présence de Ni(II)-Zn pour donner la bipyridine protégée **7'**. La déprotection de cette dernière par l'acide chlorhydrique permet d'obtenir le produit **8'** sous forme de sel d'ammonium.

Au laboratoire, nous avons synthétisé la 2,2'-bipyridine-5,5'-diamine **12'** en se référant à une méthode plus récente décrite par Albrecht en 2005,¹⁵¹ dans laquelle l'auteur signale la non reproductibilité des résultats en appliquant les conditions décrites précédemment par Zhang et Breslow. Le protocole ainsi proposé est basé sur la protection préalable de l'amine **5'** par le 2,5-diméthyle pyrrole. La procédure permet d'obtenir en quatre étapes la 5,5'-diamino-2,2'-bipyridine **12'** avec un rendement et une pureté satisfaisants (Schéma 64).

La molécule **12'** a été ainsi synthétisée en partant de la 2-chloro-5-aminopyridine **5'**, obtenue par réduction de la 2-chloro-5-nitropyridine **4'** en utilisant le dichlorure d'étain dihydraté (SnCl₂·2H₂O).¹⁵² Ensuite, la protection du groupe amino est réalisée par réaction avec la 2,5-hexanedione, donnant ainsi lieu au composé **9'** avec un rendement de 100 %. Un homocouplage de ce dernier, catalysé par le Ni(PPh₃)₂Br₂ en présence de zinc comme agent réducteur et de l'iodure de tétraéthylammonium a été réalisé (**10'**: 83 %). Dans le but d'obtenir la 2,2'-bipyridine-5,5'-diamine sous forme d'hydrate, nous avons changé la procédure décrite par Albrecht pour la déprotection des groupements amines du composé **10'**. Ainsi le traitement proposé par Janiak pour la même synthèse a été appliqué.¹⁵³ Il consiste en une basification du milieu afin d'obtenir un produit sous forme d'hydrate

¹⁵¹ M. Albrecht, I. Janser, A. Lützen, M. Hapke, R. Fröhlich, P. Weis, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 5742-5748.

¹⁵² C. O. Okafer, *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4383-4386.

¹⁵³ C. Janiak, S. Deblon, H-P. Wu, M. J. Kolm, P. Klüfers, H. Piotrowski, P. Mayer, *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 1507-1521.

11'. Ce dernier, obtenu sous forme de longs cristaux beiges, a été enfin sublimé. Le composé **12'** est obtenu avec un rendement global de 61 % (Schéma 64).

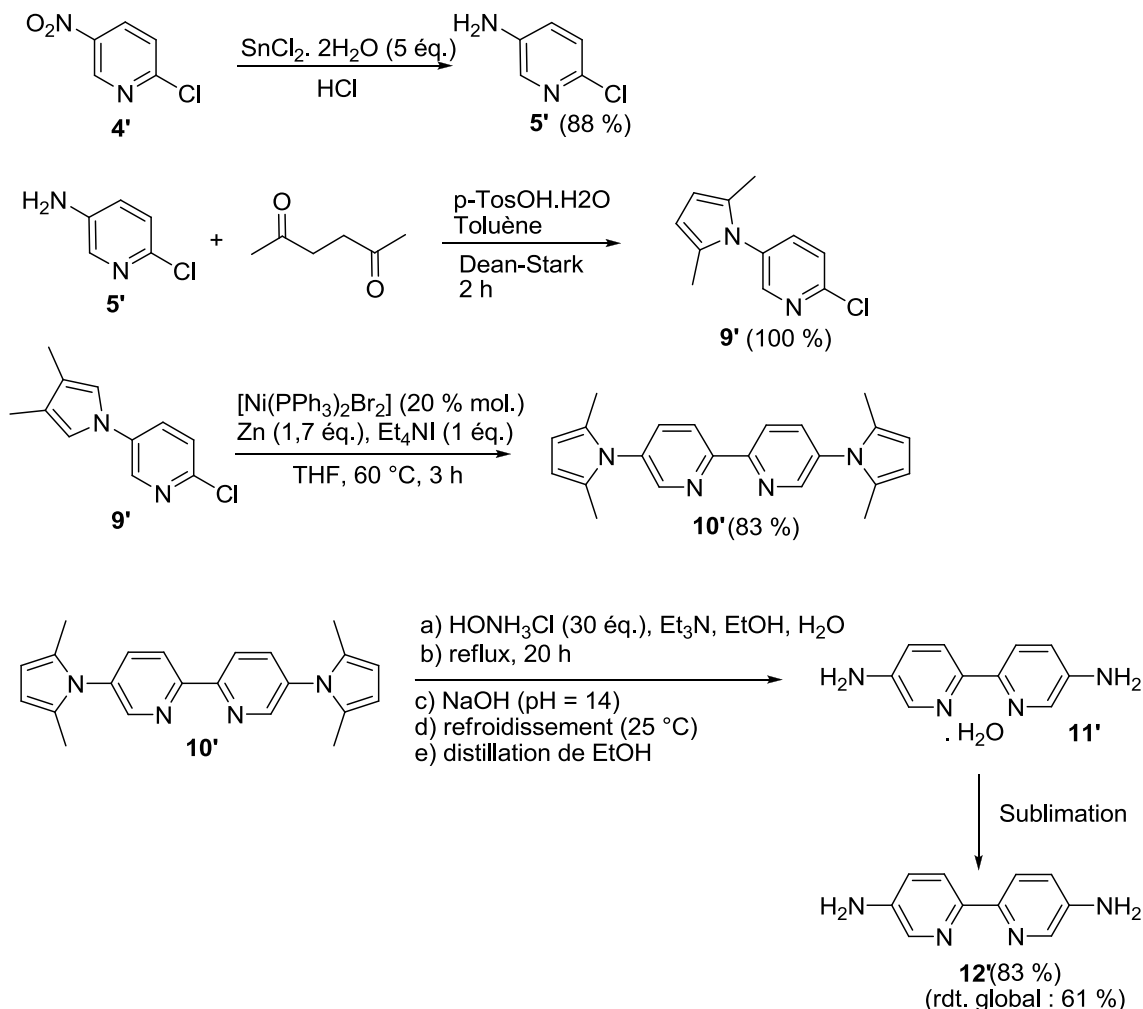


Schéma 64. Synthèse de la 2,2'-bipyridine-5,5'-diamine.

II.3.1.2. Introduction des groupements Si(OEt)₃ sur la structure 2,2'-bipyridine-5,5'-diamine (12').

L'introduction des fonctions triéthoxysilanes a été réalisée en faisant réagir les groupements amines en position 5,5' du composé **12'** avec un excès du triéthoxy(3-isocyanatopropyl)silane distillé. La réaction est réalisée dans la pyridine à 60 °C pendant 60 heures (3 jours) (Schéma 65). A la fin de la réaction, l'ajout du diéthyle éther permet d'obtenir le produit sous forme de précipité. Le solide est alors filtré et lavé trois fois avec de l'éther. Le précurseur **P₂** ainsi obtenu est analysé par ¹H RMN, ¹³C RMN et par ²⁹Si RMN. Il est sensible à l'humidité et à l'air et ne peut être manipulé que sous atmosphère inerte.

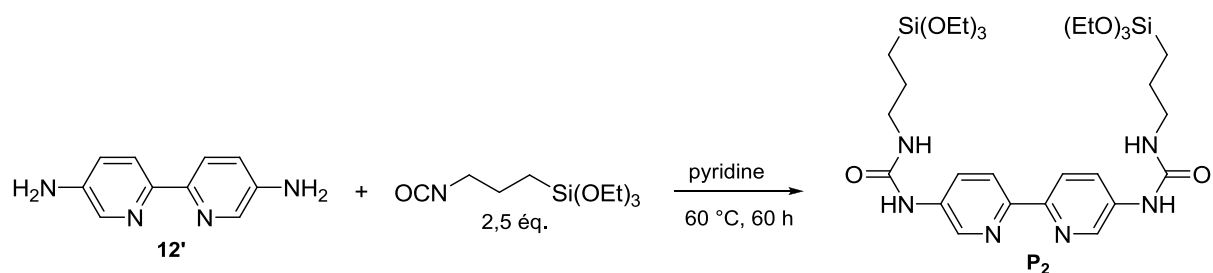


Schéma 65. Synthèse du précurseur bi-silylé P_2 .

Notons bien que la sublimation préalable du composé $12'$ a permis d'éviter la formation du composé secondaire lors de la synthèse du précurseur P_2 . Ce problème a eu lieu lors de la synthèse du précurseur P_1 .

II.3.2. Hydrolyse sol-gel du précurseur P_2 : Synthèse du matériau M_2 .

La synthèse du matériau hybride M_2 a été effectuée à partir du précurseur bi-silylé P_2 comportant le motif 2,2'-bipyridine synthétisé. L'hydrolyse-polycondensation de P_2 a été effectuée dans l'éthanol en présence d'une quantité stœchiométrique d'eau (6 équ.) et de 1% molaire du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) comme catalyseur nucléophile. Le gel obtenu au bout de 24 heures est laissé vieillir pendant 48 heures dans un récipient clos. Durant cette étape, comme pour le matériau M_1 , le phénomène de synérèse a été observé.

Le traitement du gel obtenu consiste à un broyage, une filtration et plusieurs lavages à l'éthanol puis l'acétone et l'éther. Le matériau hybride organique-inorganique M_2 est obtenu sous forme d'une poudre blanche qu'on sèche sous vide à $50\text{ }^\circ\text{C}$ pendant 24 heures (Schéma 66). Le Matériau M_2 a été caractérisé par spectroscopie infrarouge, RMN du solide (^{29}Si , ^{13}C) et par analyses élémentaires.

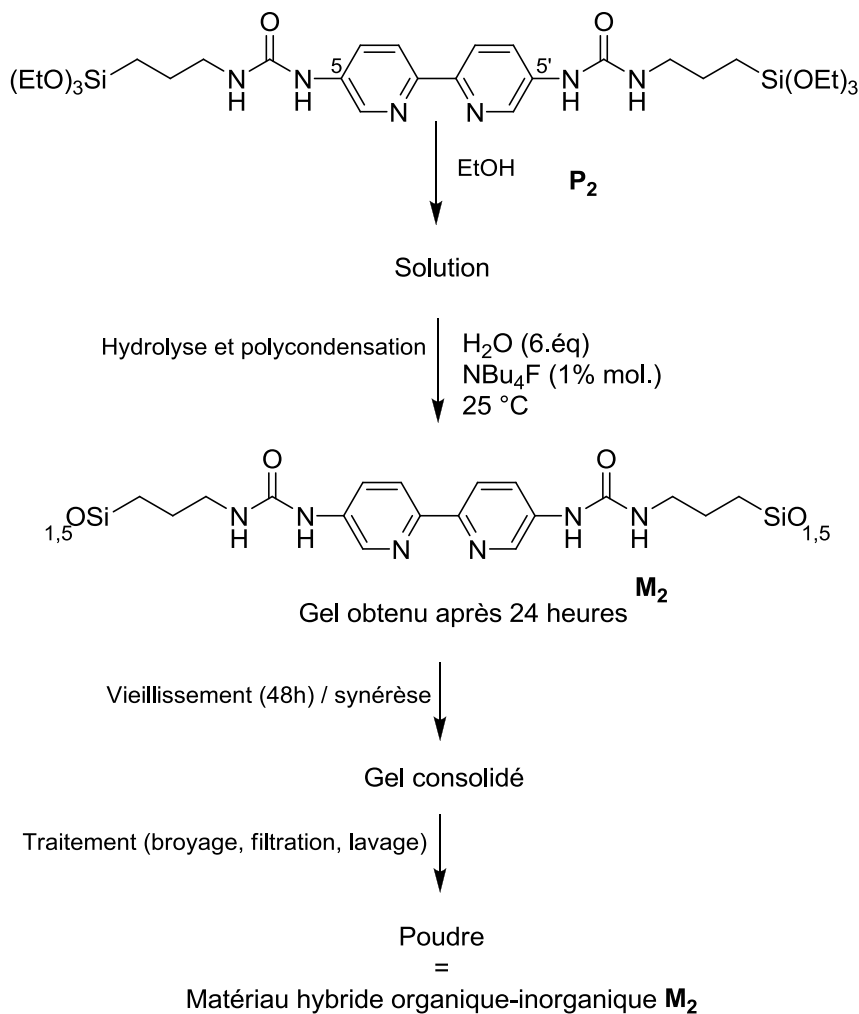


Schéma 66. Préparation du matériau hybride M₂ par voie sol-gel.

Le matériau hybride M₂ ainsi obtenu sera testé dans l'arylation des phénols par les iodures et bromures d'aryles en présence de sels de cuivre pour réaliser la synthèse d'éthers de diaryles.

III. Caractérisations chimiques des silices hybrides.

Elles ont pour but de s'assurer que les groupements organiques sont bien liés à la matrice inorganique par liaison covalente Si-C après hydrolyse. Un autre objectif de ces mesures est d'avoir accès à la quantité de groupements organiques (la bipyridine) intégrée dans la matrice.

Pour caractériser ces matériaux hybrides, diverses techniques de mesure en solide ont été utilisées.

III.1. Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier (IRTF).

Les spectres infrarouges des matériaux M_1 et M_2 ont été enregistrés en transmission dans une pastille de KBr entre 400 et 4000 cm^{-1} . Les bandes caractéristiques du réseau silicate et du groupement organique ont été observées, ce qui prouve la présence de ce dernier dans la matrice. Le spectre infrarouge du matériau M_1 est donné à titre d'exemple (Figure 12). Les bandes caractéristiques du motif organique au sein du réseau inorganique de silice sont observées. Les bandes à 2952 cm^{-1} (ν_{CH}) et 1528 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=C}}$) rendent compte de la présence des aromatiques. La bande à 1616 cm^{-1} peut être attribuée aux vibrations C=C du noyau bipyridinique ($\nu_{\text{C=C}}$). La vibration située à 1638 cm^{-1} ($\nu_{\text{C=O}}$) correspond au groupement carbonyle, celles à 1528 cm^{-1} (ν_{NH}) et à 3416 cm^{-1} (ν_{NH}) correspondent au groupement NH de l'urée. Le spectre présente une bande à 1115 cm^{-1} caractéristique de groupements siloxane Si-O-Si.

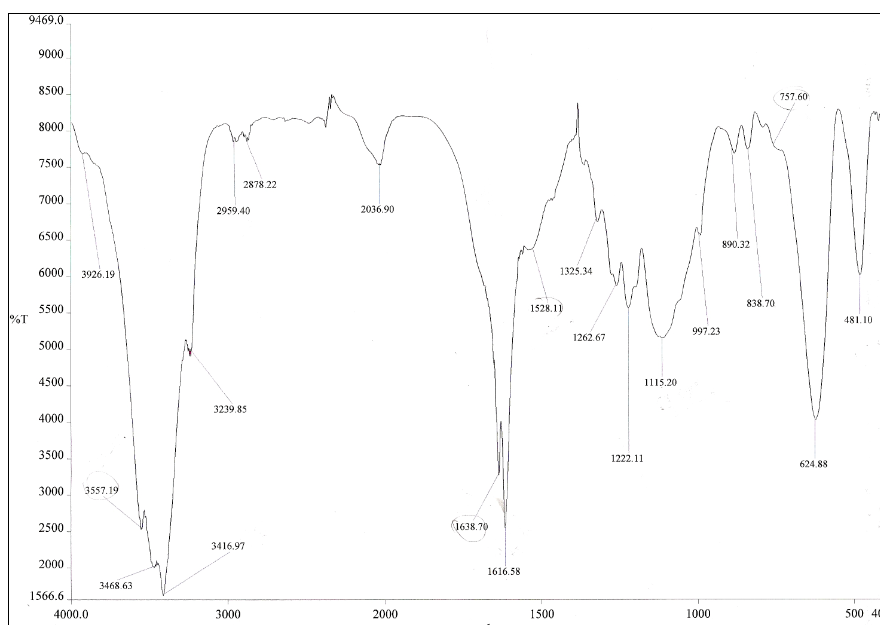


Figure 12 . Spectre infrarouge du matériau M_1 .

III.2. RMN CP-MAS du ^{13}C en phase solide.

Elle permet également de vérifier la présence du groupement organique dans la matrice. En effet, dans tous les cas, les signaux observés dans les spectres des précurseurs se retrouvent dans ceux des silices hybrides.

Le spectre du matériau M_1 est donné à titre d'exemple (Figure 13). Les déplacements chimiques des signaux présents sur le spectre du précurseur avant l'hydrolyse polycondensation n'évoluent pas après celle-ci. Pour le matériau M_1 , nous avons utilisé les mêmes attributions que celles des signaux présents sur le spectre du précurseur P_1 . En effet, on note un signal à 156 ppm correspondant au groupement carbonyle CO (C_8), les signaux correspondants aux carbones $C_{2,3,4}$ du cycle aromatique sont observables à 149 ppm, les pics des carbones aromatique $C_{5,6}$ sont à eux vers

111 ppm. Les carbones de la chaîne propyle donnent des signaux à 42, 24, 10 ppm correspondant respectivement à C₁₀, C₁₁ et C₁₂.

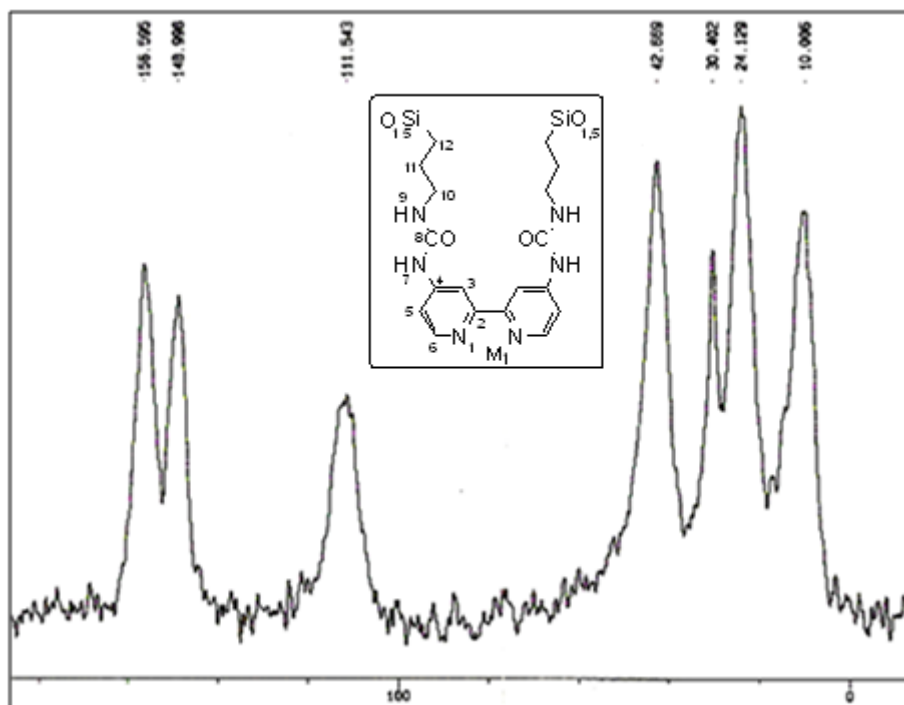


Figure 13. ¹³C RMN solide du matériau M₁.

III.3. RMN CP-MAS du ²⁹Si en phase solide.

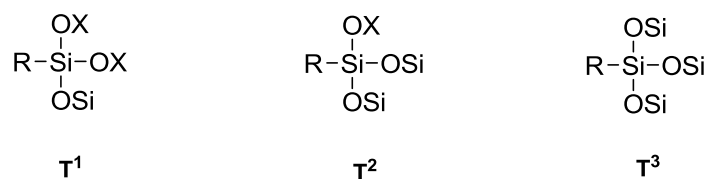
La RMN en phase solide du ²⁹Si permet d'abord de mettre en évidence la présence des liaisons Si-C et d'identifier l'environnement proche de l'atome de Silicium. En fonction de la nature et du nombre de liaisons siloxanes autour de l'atome de Si, son déplacement chimique est différent (Tableau 4).

Tableau 4. Définition de l'environnement des différentes espèces du silicium et de leur déplacement chimique en RMN du ²⁹Si.

Sous structure	structure ^[a]	Déplacement chimique (ppm)
M	Si(OX)C ₃	+10 à -10
D	Si(OX) ₂ C ₂	-10 à -40
T	Si(OX) ₃ C	-40 à -80
Q	Si(OX) ₄	-80 à -120

^[a] X = H, R ou Si

Le groupement organique RSi(OEt)₃ n'apporte que des sous-structures T. Celles-ci permettent d'identifier les différentes espèces condensées (Schéma 67). Cependant, la RMN ²⁹Si CP-MAS ne permet pas la détermination quantitative du degré de condensation du réseau.



X = R ou H

Schéma 67. Sous-structures Tⁱ en RMN du ²⁹Si.

Les matériaux **M**₁ et **M**₂ ont été étudiés par cette technique : La présence des bandes T² (≈ -60 ppm) et T³ (≈ -65 ppm) confirme la présence du motif organique dans le réseau par l'intermédiaire de liaison Si-C. L'absence de sous structures Q (signaux entre -80 et -120 ppm) caractéristiques d'un atome de silicium entouré de 4 atomes d'oxygène qui correspond à de la silice pure montre que les groupements organiques bipyridiniques sont toujours bien liés à la matrice de silice après l'hydrolyse. Le spectre du matériau **M**₁ est donné à titre d'exemple (Figure 14).

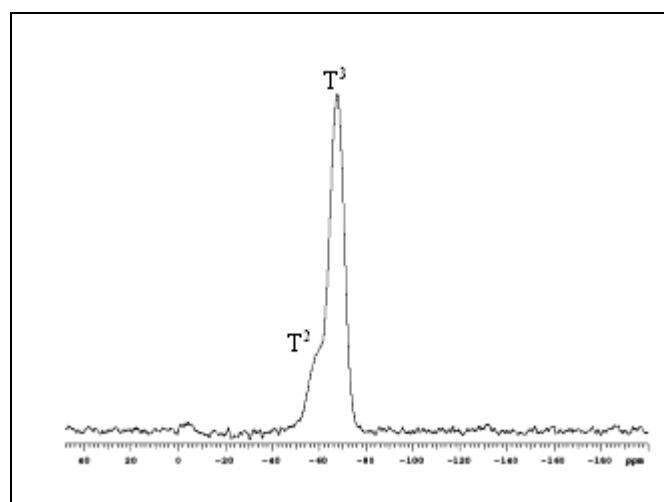


Figure 14 . Spectre RMN ²⁹Si du matériau **M**₁.

IV. Application en catalyse au cuivre des bipyridines supportées sur silice (**M**₁ et **M**₂) : Couplage C-O entre des phénols et des dérivés aromatiques halogénés.

Afin d'évaluer l'intérêt des matériaux hybrides **M**₁ et **M**₂, nous avons testé leur efficacité comme ligands hétérogènes pour l'arylation catalysée au cuivre des phénols réalisée, à partir des halogénures d'aryles.

IV.1. Evaluation des performances du matériau M_1 en arylation des phénols à partir de l'iodobenzène.

IV.1.1. Choix du système catalytique et premiers résultats.

La réaction modèle que nous avons choisie correspond au couplage catalysé au cuivre, du 3,5-diméthylphénol avec l'iodobenzène. Cette réaction ayant déjà été réalisée au laboratoire en présence du ligand bipyridine simple L_1 (Schéma 68),¹⁵⁴ nous avons repris les conditions expérimentales d'alors pour les appliquer au matériau M_1 .

L'étude avec la bipyridine avait été réalisée sur 2 mmol. d'iodobenzène avec un ratio phénol/PhI égal à 1,2. Le phosphate de potassium (K_3PO_4) avait été utilisé comme base. L'iodure cuivreux (CuI) et la 2,2'-bipyridine L_1 , choisis respectivement comme sel de cuivre et ligand, avaient été chacun introduits à hauteur de 10 % molaire. La réaction, mise en œuvre dans l'acétonitrile à reflux (80 °C) pendant 24 heures a permis d'obtenir le produit de couplage **1** avec un TF de 67% (Schéma 68).

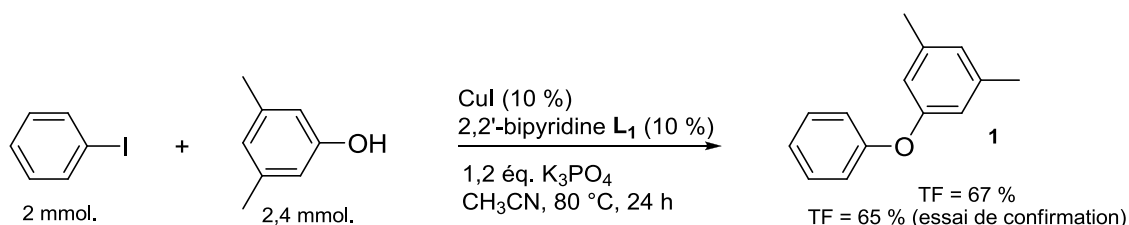


Schéma 68. Arylation du 3,5-diméthylphénol par l'iodobenzène catalysée au cuivre en présence de la 2,2'-bipyridine.¹⁵⁴

Après avoir confirmé l'essai avec la bipyridine libre L_1 (TF obtenu de 65%), nous avons donc dans un premier test préliminaire, appliqué ces conditions au matériau M_1 (Schéma 69), et constaté que le produit de couplage **1** était obtenu avec un taux de formation correct de 58 % (Tableau 5, entrée 1).

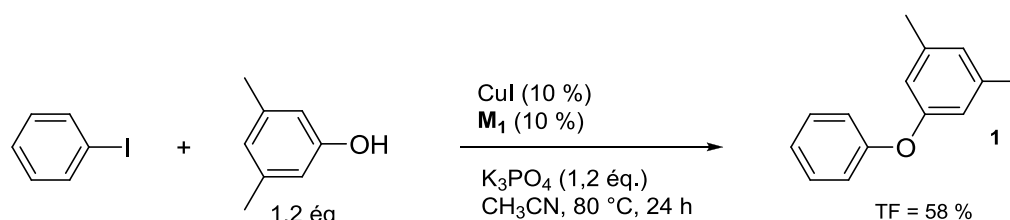
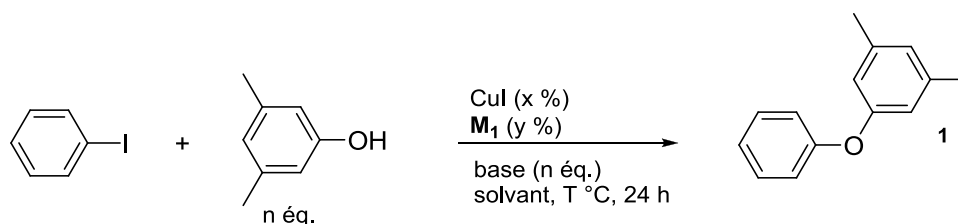


Schéma 69. Arylation du 3,5-diméthylphénol par l'iodobenzène, en présence de M_1 et d'un catalyseur au cuivre.

Afin d'améliorer encore ce rendement et en particulier dans l'optique d'une réutilisation du système catalytique hétérogène, nous avons fait varier quelques paramètres réactionnels (Tableau 5).

¹⁵⁴A. Ouali, J. -F. Spindler, A. Jutand, M. Taillefer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 1906-1916.

Tableau 5. Arylation du 3,5-diméthylphénol par l'iodobenzène, en présence de **M₁** et de CuI : Optimisation de la réaction.



entrée	CuI (%)	M₁ (%)	Base	Solvant	T (°C)	TF ^{a)} (%)
1	10	10	K ₃ PO ₄	CH ₃ CN	80	58
2	10	10	Cs ₂ CO ₃	CH ₃ CN	80	65
3	10	10	Cs ₂ CO ₃	CH ₃ CN	80	70 ^{b) c)}
4	10	10	K ₃ PO ₄	DMF	110	51 ^{b)}
5	10	10	Cs ₂ CO ₃	DMF	110	99 ^{b)}
6	10	10	Cs ₂ CO ₃	DMF	90	35 ^{b)}
7	5	5	Cs ₂ CO ₃	DMF	110	53 ^{b)}
8	5	10	Cs ₂ CO ₃	DMF	110	51 ^{b)}
9	10	5	Cs ₂ CO ₃	DMF	110	60 ^{b)}

^{a)} Taux de formation de l'éther de 3,5-diméthylphényle et de phényle **1** établi par GC/MS en présence de 1,3-diméthoxybenzène comme étalon interne. ^{b)} Produit obtenu en utilisant un excès de 1,5 éq. de 3,5-diméthylphénol par rapport à PhI. ^{c)} rendement quantitatif obtenu dès 22 h de réaction.

Dans un premier temps, en travaillant comme précédemment dans l'acétonitrile à 80 °C, nous avons substitué le phosphate de potassium K₃PO₄ utilisé comme base par le carbonate de Césium Cs₂CO₃. Une faible amélioration, non significative, a été observée (Tableau 5, entrée 1, 2). Cette amélioration a été plus significative lorsque nous avons augmenté le rapport nucléophile (phénol) sur électrophile (PhI) de 1,2 à 1,5* (le rendement passe à 70 %) en conservant comme base le Cs₂CO₃ (Tableau 5, entrée 3). Nous avons conservé ce ratio de 1,5 et augmenté la température réactionnelle à 110 °C en remplaçant pour cela l'acétonitrile par le DMF, solvant ayant un plus haut point d'ébullition : avec K₃PO₄, cette modification n'a pas permis d'améliorer le TF en **1**, ce dernier ayant même chuté à 51 % (Tableau 5, entrée 4). Par contre, avec le Cs₂CO₃ une différence entre les deux bases a été observée (contrairement aux essais à 80 °C) puisque nous avons obtenu un excellent rendement, quasi quantitatif en **1** (99 %) (Tableau 5, entrée 5). L'étude a été poursuivie afin de trouver des conditions de réaction plus douces. Ainsi, une diminution de la température à 90 °C dans le DMF a été tentée mais cela a eu pour conséquence une chute brutale du rendement à 35 % (Tableau 5, entrée

* La quantité de base a donc également été ajustée à 1,5 éq. par rapport à PhI.

6). Finalement, nous avons aussi essayé de diminuer la quantité de cuivre et/ou de ligand à 5 %, mais une baisse du TF en l'éther de 3,5-diméthylphényle et de phényle **1** a été observée (Tableau 5, entrée 7, 8, 9).

A l'issue de ces différents tests, les conditions opératoires optimales que nous avons établies pour l'arylation du 3,5-diméthylphénol par l'iodobenzène, réalisée en présence de cuivre et du matériau **M₁** sont les suivantes : 1 éq. d'iodobenzène (2 mmol) pour 1,5 éq. de 3,5-diméthylphénol (3 mmol) en présence de 1,5 éq. de Cs₂CO₃ (3 mmol) et de 10% mol. (0,2 mmol) de catalyseur (CuI/ligand hétérogène = 1/1), dans 2 ml de DMF, durant 24 h, à 110 °C (Schéma 70).

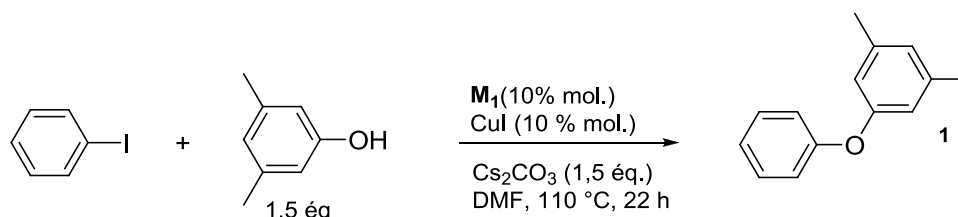


Schéma 70. Arylation du 3,5-diméthylphénol par PhI catalysée au cuivre en présence de **M₁**.

IV.1.2. Efficacité de différents précurseurs de **M₁** dans l'arylation du 3,5-diméthylphénol par l'iodobenzène : Etude comparative.

Tout d'abord, les réactivités comparées des différents précurseurs du matériau **M₁** associés à l'iodure de cuivre, ont été évaluées dans la réaction d'arylation du 3,5-diméthylphénol par l'iodobenzène (Schéma 71).

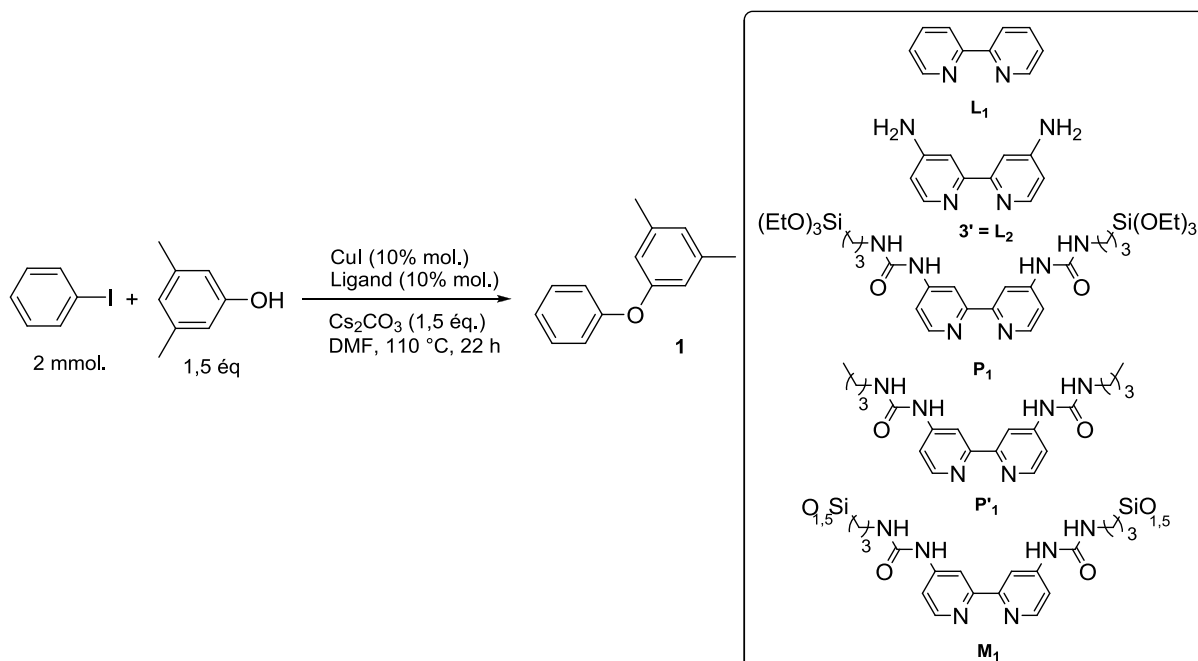


Schéma 71 . Arylation du 3,5-diméthylphénol par PhI catalysée au cuivre en présence de différents ligands.

Tableau 6. Comparaison des performances en fonction des différents ligands précurseurs utilisés.

entrée	Ligand (%)	TF ^{a)}
1	Sans ligand	50
2	L ₁	60
3	L ₂	95
4	P ₁	95
5	P' ₁	95
6	M ₁	99

a)TF du produit **1** établi par GC/MS avec le 1,3-diméthoxybenzène comme étalon interne.

Des rendements moyens de 50 % et 60 % en produit de couplage, sont obtenus en opérant respectivement sans ligand et avec la 2,2'-bipyridine **L**₁ (Tableau 6, entrée 1, 2).

Lorsque le ligand **L**₂ a été testé, une amélioration très nette du TF par rapport à l'essai mené avec **L**₁ a été observée (Tableau 6, entrée 3). Or **L**₂ possède deux substituants NH₂ mésomères donneurs en position para des azotes de la bipyridine, dont la présence ne peut être que liée à l'amélioration observée. Ces substituants influent probablement en facilitant la coordination du ligand sur le cuivre, ce qui pourrait correspondre à un enrichissement de ce dernier et favoriser l'étape d'activation du dérivé halogéné aromatique.

De la même façon, le précurseur silylé **P**₁ comportant des fonctions urées, qui sont des ligands de coordination, donne de meilleures performances que **L**₁ (Tableau 6, entrée 4). Dans la mesure où le rendement est quantitatif, on ne peut dire si les groupements triéthoxysilanes ont une influence sur la réaction. Pour essayer de vérifier l'effet potentiel des groupements Si(OEt)₃, nous avons synthétisé un autre composé similaire sans fonctions triéthoxysilanes **P'**₁ ; le 1,1'-(2,2'-bipyridine-4,4'-diyl)bis(3-propylurée) (Schéma 72) (**P'**₁ correspond à **P**₁ auquel on avait supprimé les groupements triéthoxysilane Si(OEt)₃).

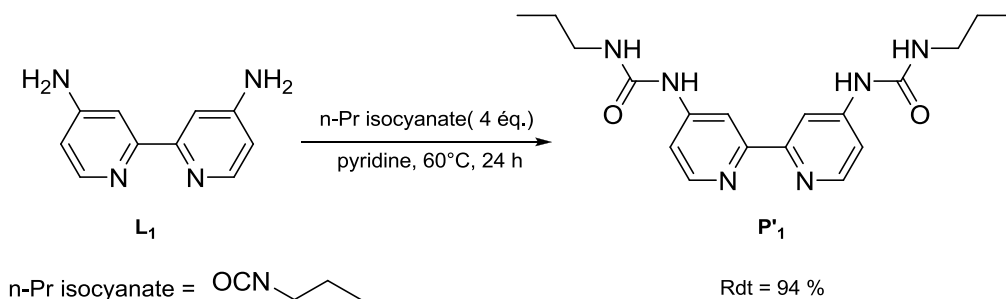


Schéma 72. Synthèse du composé **P'**₁.

Cette synthèse a été effectuée dans un tube de schlenk en une seule étape à partir du ligand **L**₂. Une condensation sur le n-propyl-isocyanate en excès (4 éq.) a été réalisée dans la pyridine à 60 °C

pendant 24 h. A la fin de la réaction le produit obtenu sous forme d'un précipité rose pâle, a été filtré et lavé plusieurs fois à l'acétone. Le rendement isolé est de 94 % et la pureté du produit est vérifiée par $^1\text{H RMN}$ et $^{13}\text{C RMN}$.

L'activité catalytique de ce ligand en présence du CuI dans l'arylation de l'iodobenzène par le 3,5-diméthylphénol a donc été évaluée. Elle est comparable à celle du précurseur \mathbf{P}_1 (Tableau 6, entrée 5). La présence des groupements $\text{Si}(\text{OEt})_3$ sur \mathbf{P}_1 ne semble donc pas avoir d'influence sur le déroulement de la réaction.

Le dernier essai correspond à celui réalisé avec le matériau \mathbf{M}_1 pour lequel nous avons vu précédemment que le rendement est quasi quantitatif dans les conditions déjà décrites (Tableau 6, entrée 5).

\mathbf{M}_1 ne semble donc pas présenter un avantage significatif sur certains de ses précurseurs (\mathbf{L}_2 , \mathbf{P}_1 , \mathbf{P}'_1) en termes d'activité. Par contre, comme nous allons le voir, son grand intérêt réside dans le fait qu'il soit le seul à être récupérable par simple filtration et réutilisable plusieurs fois sans aucune perte d'activité.

IV.1.3. Comparaison de l'efficacité des différents précurseurs après recyclage.

Après ces tests de réactivité, nous avons essayé dans un deuxième temps de recycler le système catalytique choisi constitué par l'association du cuivre et du matériau Cu/ \mathbf{M}_1 ou du cuivre et des différents ligands précurseurs testés précédemment. Pour cela, la réaction test est toujours l'arylation du 3,5-diméthylphénol avec l'iodobenzène.

Pour chaque système considéré, une filtration sous courant d'azote du brut réactionnel est réalisée en fin de réaction. Elle est suivie de trois lavages par le DMF (3×3 ml) ce qui permet de récupérer le produit d'arylation dans sa totalité et d'en éliminer toutes traces du brut insoluble restant (voir Schéma 73). Ce dernier (contenant le système catalytique et/ou les sels résiduels) est séché *in situ* sous vide puis remis sous azote. Le milieu est alors rechargé sous azote avec le solvant et tous les produits de départ, excepté le système catalytique (cuivre associé à \mathbf{M}_1 ou à d'autres précurseurs. Voir Schéma 71). Les réactions sont ensuite relancées dans les mêmes conditions que précédemment.

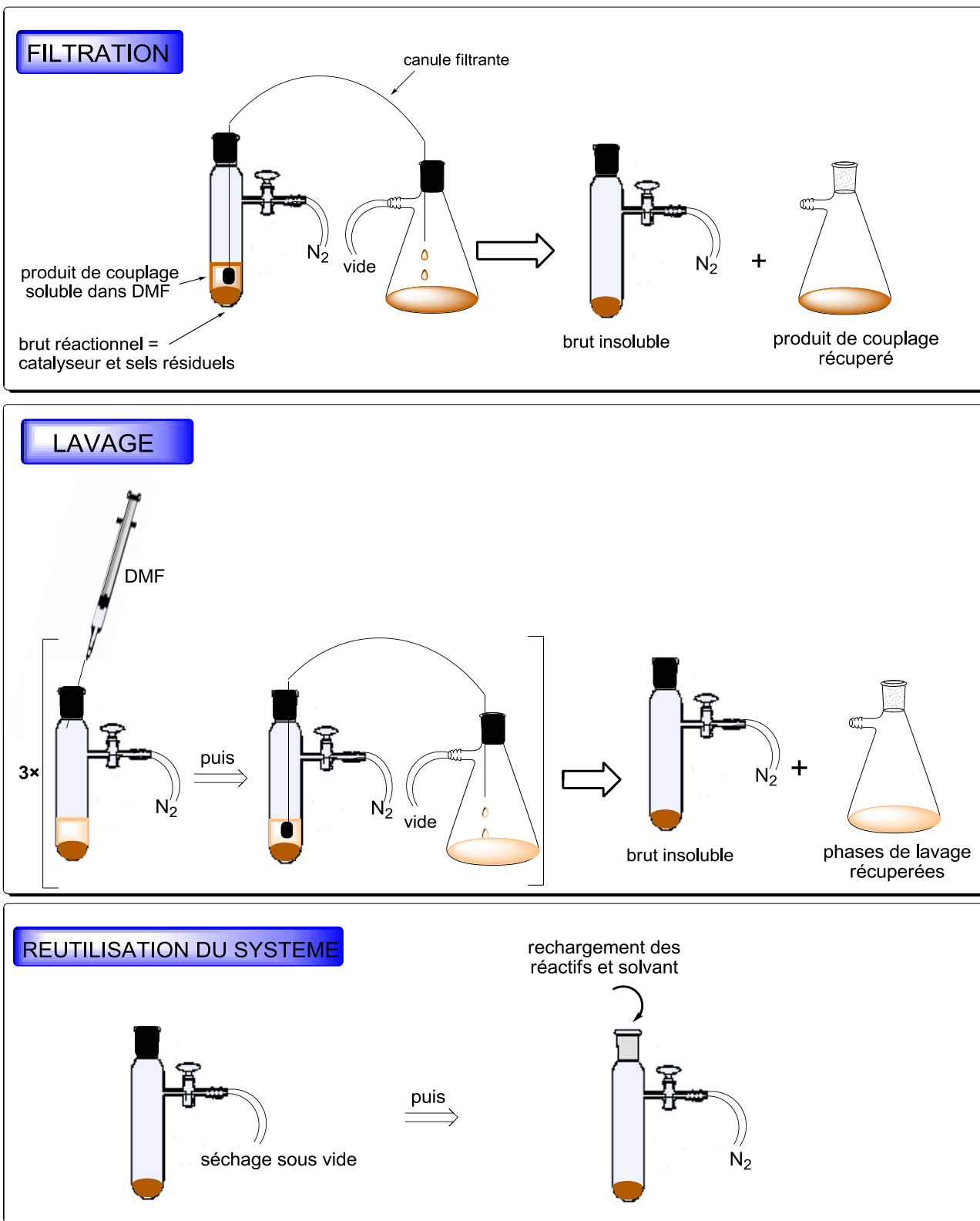
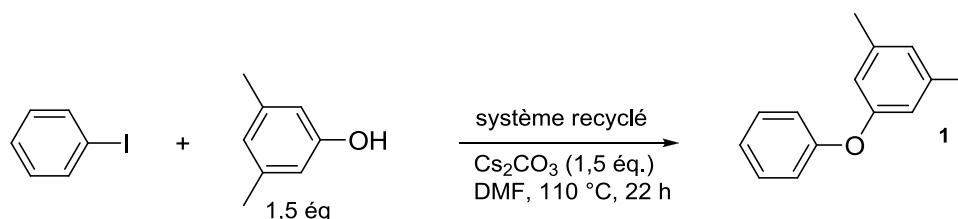


Schéma 73. Principe de recyclage des systèmes catalytiques utilisés en fin de chaque réaction.

Tableau 7. Arylation du 3,5-diméthylphénol par PhI en présence de différents systèmes recyclés.



entrée	ligand	TF ^{a)}	TF ^{b)}
1	Sans ligand	50	traces
2	L ₁	60	traces
3	L ₂	95	traces
4	P ₁	95	traces
5	P' ₁	95	traces
6	M ₁	99	95 ^{c)}

a) TF du produit **1** avant recyclage établi par GC/MS en présence de 1,3-diméthoxybenzène comme étalon interne.

b) TF du produit **1** après recyclage établi également par GC/MS. c) Le taux mesuré de relargage (leaching) en cuivre est égal à 0,5 % de la quantité du cuivre introduite en début de réaction (185 ppm).

Lors de la réutilisation du précipité récupéré, seul le matériau **M₁** s'est montré apte à promouvoir la réaction d'arylation du 3,5-diméthylphénol par l'iodobenzène, le taux de formation en produit **1** étant d'ailleurs excellent (Tableau 7, entrée 6). On peut donc supposer dans ce cas que le précipité récupéré contient toujours le système catalytique nécessaire au déroulement de la réaction. Par contre, tous les autres systèmes (cuivre associé à **L₁**, **L₂**, **P₁** ou **P'₁**) se sont montrés totalement inefficaces après filtration et réutilisation (Tableau 7, entrées 2, 3, 4, 5). Cette inefficacité pourrait s'expliquer par le fait que les complexes de cuivre formés à partir des autres précurseurs semblent plus solubles dans le DMF et sont donc éliminés du milieu réactionnel lors de la filtration. On ne peut cependant pas écarter que ces derniers se transforment durant la première réaction (avant recyclage) en d'autres complexes de cuivre insolubles et inefficaces.

Il est intéressant de noter que la réaction menée en présence du brut insoluble réutilisé correspondant à l'essai à blanc, n'a donné lieu à aucun produit de couplage (Tableau 7, entrée 1). Ceci n'est pas surprenant puisque le CuI est soluble dans le DMF.

Nous avons ensuite fait une analyse des traces de cuivre présentes dans le produit de couplage obtenu **1** en utilisant le système Cu/**M₁** recyclé. Le résultat a montré la présence de seulement 185 ppm de cuivre par gramme de produit non purifié, ce qui revient à un relargage faible (leaching) de 0,5 %

du cuivre introduit en début de réaction. Ce résultat a mis en évidence le piégeage très efficace du cuivre par le système hétérogène utilisé, ce qui nous a permis d'envisager une poursuite des cycles de recyclage. Cette propriété du matériau, outre le fait qu'elle permet une réutilisation du système catalytique est également très intéressante car elle limite les traces de cuivre résiduelles présentes avec le produit à un taux de ppm compatible avec les valeurs acceptées en chimie pharmaceutique.

A priori, on peut s'attendre à ce que le cuivre se coordine de manière classique sur le matériau *via* le ligand de type base de Lewis. On ne peut cependant pas exclure une autre forme d'association entre le cuivre et la bipyridine. Dans la littérature, il est mentionné dans certains résultats de catalyse la formation de nanoparticules métalliques qui pourraient être également la cause de l'activité catalytique pour la silice recyclée.^{130a}

Pour vérifier l'éventuelle présence de ces nanoparticules de cuivre, on a étudié un échantillon du système Cu/**M**₁ recyclé en MET (microscopie électronique par transmission). En effet, la photo MET (Figure 15) montre des objets denses sans la présence de nanoparticules métalliques qui s'ils étaient présents ils seraient apparus comme des petits points noirs de taille nanométrique. D'autre part, on observerait une possible diffraction de ces nanoparticules, ce qui n'est pas le cas.

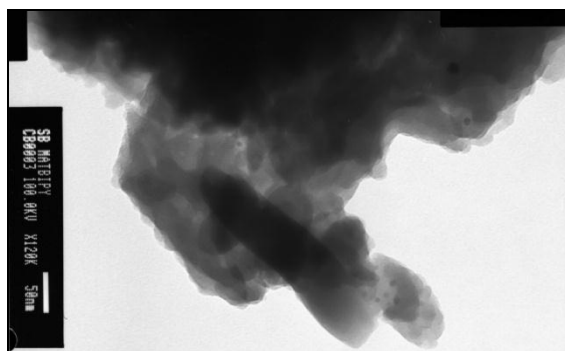


Figure 15 . Photo MET du système Cu/**M**₁ recyclé.

D'après les valeurs mesurées du relargage et les résultats de la diffraction des électrons, il semble donc que le cuivre soit piégé dans le matériau **M**₁ sous forme d'un complexe. Cette coordination a probablement eu lieu *in situ* lors de la première utilisation du matériau **M**₁ dans la réaction d'arylation étudiée.

Le système hétérogène recyclable Cu/**M**₁ présente donc plusieurs caractéristiques intéressantes

Tout d'abord, le produit de couplage **1** est facile à séparer en fin de réaction du catalyseur hétérogène **M**₁/Cu du fait de l'insolubilité de ce dernier.

Par ailleurs, l'obtention d'un produit de couplage propre *vis-à-vis* du cuivre utilisé dans la catalyse est un point très important pour la pharmacochimie. Ceci est possible grâce à la grande capacité de piégeage du système catalytique hétérogène.

Enfin, le recyclage et la réutilisation du catalyseur permet des gains sur les plans économique (réutilisation du catalyseur) et écologique (respecter l'environnement par minimisation de déchets

après réaction). Par ailleurs, cette méthode permet également un gain de temps au niveau de la mise en œuvre du système et de la purification des produits.

IV.2. Evaluation des performances du matériau M_2 en arylation des phénols par PhI : Comparaison avec les résultats de M_1 .

Nous avons ensuite testé le matériau M_2 et comparé ses performances avec le matériau M_1 (la 2,2'-bipyridine est substituée en para pour M_1 et en méta pour M_2). L'objectif consiste à vérifier si la position d'ancrage de la bipyridine sur le matériau a une influence sur ses capacités catalytiques lors de la réaction d'arylation étudiée. Le matériau M_2 a donc été engagé dans la synthèse du diaryléther **1** dans les mêmes conditions opératoires précédemment mises au point pour le matériau M_1 (Schéma 74).

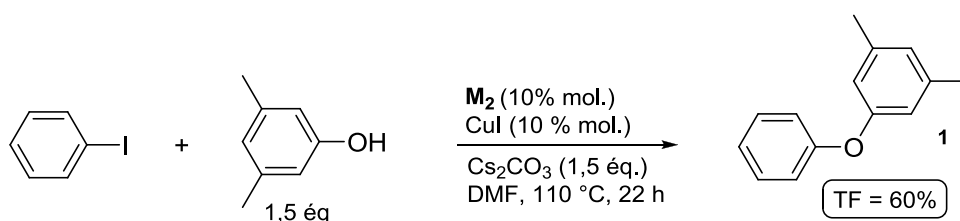


Schéma 74. Arylation catalysée au cuivre du 3,5-diméthylphénol par l'iodobenzène en présence de M_2 .

Les performances du matériau M_2 sont moyennes puisque le diaryléther **1** a été obtenu avec seulement 60 % de taux de formation. Ce résultat décevant et comparable à celui de la 2,2'-bipyridine simple L_1 (Tableau 7, entrée 2), pourrait provenir de la substitution en *méta* par rapport aux azotes de la bipyridine. Cette substitution pourrait être moins favorable à une coordination du ligand. Il en résulterait un appauvrissement électronique du métal. La conséquence en serait alors une plus grande difficulté pour activer le PhI (dans l'hypothèse où la première étape du mécanisme serait une addition oxydante du PhI sur le cuivre).

IV.3. Arylation de phénols variés par divers iodures d'aryles à partir d'un seul système catalytique M_1/Cu recyclé plusieurs fois.

L'objectif de cette partie du travail est de généraliser la réaction d'arylation mise au point précédemment sur divers iodures d'aryle et phénols substitués, tout en appliquant le principe de recyclage/réutilisation du système hétérogène (Schéma 75). Ainsi, le système précurseur catalytique M_1/Cu a été engagé une première fois dans la réaction d'arylation du 3,5-diméthylphénol par l'iodobenzène selon les conditions établies dans le paragraphe précédent. Cette première utilisation du système catalytique est notée "cycle n° 1". Lorsque la réaction est finie, le système catalytique est recyclé puis réutilisé (voir schéma 71, paragraphe IV.1.3) pour une deuxième *O*-arylation à partir de produits de départ différents (ni le cuivre ni le ligand ne sont rechargés). Ainsi, l'exemplification de

la réaction est poursuivie tout en faisant régir des phénols et des iodures d'aryles différents jusqu'au 'cycle n° n'.

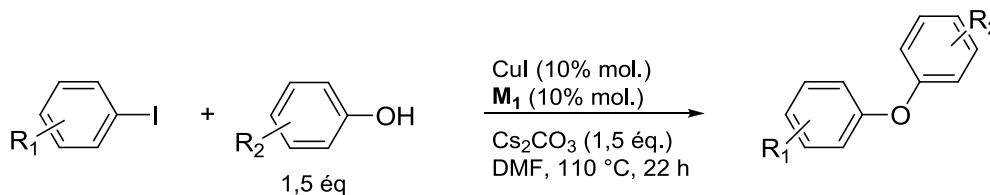


Schéma 75. Arylation de divers phénols par des iodures aromatiques. Réaction réalisée à l'aide d'une catalyse au cuivre et en présence du matériau M_1 .

Dans un premier temps, on a choisi le 3,5-diméthylphénol comme nucléophile pour tous les exemples et on a fait varier le substituant R_1 sur l'iodure d'aryle (Schéma 76). Les conditions réactionnelles appliquées pour toutes ces arylation sont celles prédéfinies dans le paragraphe IV.1.1. Ainsi, on utilise un équivalent de l'iodure d'aryle (2 mmol) pour 1,5 équivalent du 3,5-diméthylphénol (3 mmol) en présence du carbonate de césium (1,5 éq., 3 mmol) et du catalyseur hétérogène (10% mol., 0,2 mmol) selon le ratio $CuI/M_1 = 1/1$, dans 2 ml de DMF, durant 22 h, à 110 °C (Schéma 76).

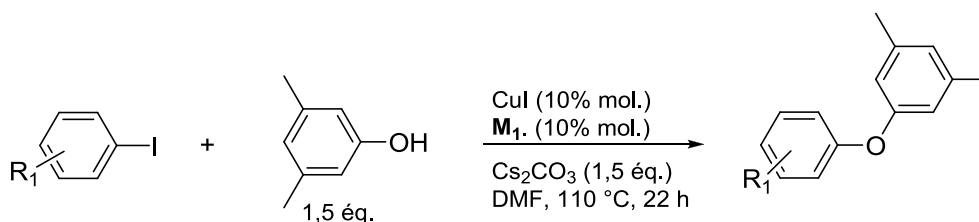


Schéma 76. Arylation du 3,5-diméthylphénol par différents iodures aromatiques catalysée au cuivre en présence du matériau M_1 .^{a)}

Tableau 8. Modification de la nature du substituant en *para* de l'iodobenzène.

entrée	R^1	cycle	produit	rdt isolé ^{b)}
1	4-H	1	1	93
2	4-Me	2	2	80
3	4-OMe	3	3	81
4	4-NO ₂	4	4	91
5	4-CN	5	5	87
6	4-CO ₂ Me	6	6	91

^{a)} Conditions générales pour la réaction : iodure d'aryle (2 mmol), 3,5-diméthylphénol (3 mmol), CuI (0,2 mmol), M_1 (0,2 mmol), DMF (2 ml), 22 h, 110 °C. ^{b)} Rendements isolés déterminés après purification par chromatographie sur gel de silice.

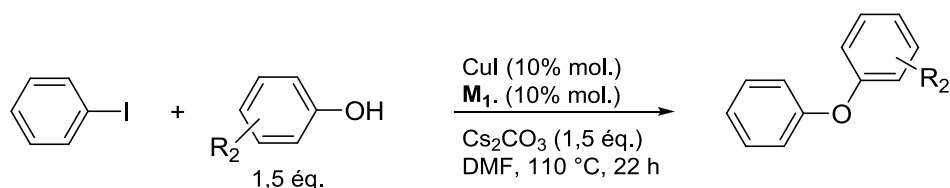
Le premier essai ‘‘cycle n°1’’ a concerné le 3,5-diméthylphénol et l’iodobenzène (Tableau 8, entrée 1). Le produit de couplage **1** est récupéré en fin de réaction par une simple filtration du mélange réactionnel. Après purification par chromatographie sur gel de silice, le rendement isolé est de 93%. Le brut insoluble restant est lavé au DMF, séché sous vide (schéma 73, paragraphe IV.1.3), puis réutilisé pour une deuxième réaction d’arylation. Celle-ci, correspondant au ‘‘cycle n° 2’’, a concerné l’arylation par le *p*-iodotoluène. La réaction a eu lieu avec un rendement isolé de 80% en 1,3-diméthyl-5-(*p*-tolylxy)benzène **2** (Tableau 8, entrée 2). Nous avons continué le processus de recyclage/réutilisation pour un 3^{ème} cycle en choisissant le *p*-iodo-anisole. L’éther de diaryle : 1-(4-méthoxyphenoxy)-3,5-diméthylbenzène **3** est obtenu avec un rendement isolé de 81% (Tableau 8, entrée 3). Le quatrième cycle a concerné le *p*-nitroiodobenzène pour lequel le produit d’arylation **4** est obtenu avec 91% (entrée 4). Après un quatrième recyclage du système catalytique Cu/M₁, le *p*-cyanoiodobenzène a été utilisé. Le couplage a donné lieu au 4-(3,5-diméthylphenoxy)benzonitrile **5** (rdt = 91%) (entrée 5), et enfin, le ‘‘cycle n° 6’’ impliquant le *p*-iodobenzoate de méthyle, a permis la synthèse du methyl 4-(3,5-diméthylphenoxy)benzoate **6** avec un rendement de 87% (entrée 6).

Les rendements obtenus (80-93%) en diaryléthers après 24 heures de réaction à 110 °C sont donc excellents quelle que soit la nature du substituant porté par le dérivé aromatique iodé. Notre système est donc compatible avec un grand nombre de fonctions.

Le recyclage est donc très efficace puisque après cinq cycles, le système catalytique Cu/M₁ n’a montré aucune baisse d’activité.

Dans un deuxième temps, nous avons fixé l’iodobenzène comme agent d’arylation et divers phénols substitués par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs ont été testés. Les conditions opératoires sont toujours celles définies auparavant (Tableau 9).

Tableau 9. Arylation de différents phénols par l'iodobenzène catalysée au cuivre en présence du matériau **M₁**.^{a)}



entrée	R ₂	cycle	produit	rdt isolé (%) ^{b)}
1	4-H	1	7	90
2	4-Cl	2	8	50
3	4-tBu	3	9	91
4	4-OMe	4	10	95
5	4-Me	5	11	95
6	2-Me	6	12	94

^{a)} Conditions générales pour la réaction : iodure d'aryle (2 mmol), 3,5-diméthylphénol (3 mmol), CuI (0,2 mmol), **M₁** (0.2 mmol), DMF (2 ml), 22 h, 110 °C. ^{b)} Rendements isolés déterminés après purification par chromatographie sur gel de silice.

Nous avons commencé par le couplage entre l'iodobenzène et le phénol (Tableau 9, entrée 1). Ce premier cycle a donné le produit **7** avec un rendement isolé de 90 %. Après avoir recyclé notre système catalytique, l'arylation testée avec le *p*-chlorophénol a donné un rendement isolé en diarylther **8** de 50 % (Tableau 9, entrée 2). Une troisième utilisation consécutive du système catalytique Cu/**M₁** réalisée avec le *p*-*t*Bu-phénol a permis d'obtenir le 1-*t*-butyl-4-phenoxybenzene **9** (91% de rendement isolé) (Tableau 9, entrée 3). Un 3^{ème} recyclage réalisé avec le *p*-méthoxyphénol a aussi très bien fonctionné (1-methoxy-4-phenoxybenzene **10**, 95 %) (Tableau 9, entrée 4). Le quatrième recyclage a permis l'arylation du *p*-crésol avec un rendement isolé de 95 % (Tableau 9, entrée 5). Un cinquième et dernier test a été réalisé avec l'*O*-crésol. Le 1-méthyl-2-phenoxybenzene **12** est obtenu avec 94 % de rendement isolé (Tableau 9, entrée 6).

On peut noter que l'efficacité de la réaction est plus grande dans le cas où les phénols sont enrichis électroniquement par un groupement donneur, ce qui est logique puisque la nucléophilie est alors à priori renforcée. Les meilleurs rendements sont obtenus avec les substituants électrodonneurs par effet mésomères (OMe, Tableau 9, entrée 4) ou inductif (Me, Tableau 9, entrées 5, 6). Notons aussi qu'une gêne stérique occasionnée par le méthyle en position *ortho* n'a pas ralenti la réaction (Tableau 9, entrée 6).

Par ailleurs, l'effet inductif attracteur du chlore l'emporte vraisemblablement sur son effet mésomère donneur, ce qui peut expliquer le faible rendement de 50 %. La réaction d'arylation du 4-chlorophénol forme seulement 50 % d'éther de diaryle souhaité en 24 heures dans les conditions standards de la réaction (Tableau 9, entrée 2).

Enfin, il est aussi important de mentionner que l'arylation de phénols désactivés par un groupe fortement attracteur reste inefficace avec notre système. Ainsi, l'arylation du 4-nitrophénol n'a pas eu lieu dans les conditions mises en œuvre ce qui peut correspondre à une trop faible nucléophilie du phénol. Ce phénomène est général et a été mentionné à plusieurs reprises dans la littérature quelle que soit la nature du métal de transition utilisé.^{155,156,157}

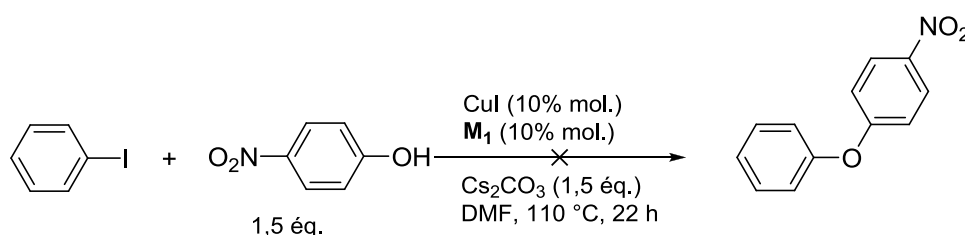


Schéma 77. Arylation du 4-nitrophénol par l'iodobenzène.

IV.4. Extension du champ d'application de la méthode aux bromures aromatiques via une réaction d'échange d'halogène.

Nous avons vu que le système catalytique CuI/M₁ était apte à promouvoir l'arylation de l'iodobenzène par les phénols dans le DMF, cette réaction étant quantitative après 22 h à 110 °C. Ces résultats encourageants nous ont amené à transposer directement au cas du bromobenzène les conditions opératoires précédemment mises au point. En effet, les bromures d'aryles sont des substrats plus intéressants que les iodures d'aryles en raison de leur moindre coût et de leur plus grande accessibilité. Malheureusement, dans ces conditions, l'arylation du bromobenzène n'a pas eu lieu (Schéma 78).

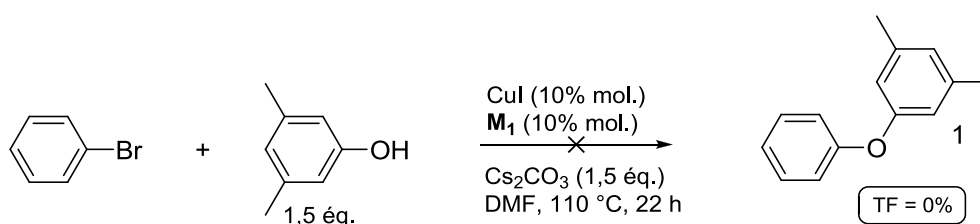


Schéma 78. Arylation du bromobenzène dans les conditions mises au point pour l'iodobenzène.

¹⁵⁵ A. A. Moroz, M. S. Shvartsberg, *Russ. Chem. Rev.* **1974**, *43*, 679-689.

¹⁵⁶ E. Buck, Z. J. Song, D. Tschaen, P. G. Dormer, R. P. Volante, P. J. Reider, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1623-1626.

¹⁵⁷ R. K. Gujadhur, D. Venkataraman, *Synth. Commun.* **2001**, *31*, 2865-2879.

Ce résultat illustre la différence de réactivité bien connue entre les bromures et les iodures d'aryle, lorsqu'interviennent des mécanismes faisant intervenir une étape d'addition oxydante. Afin de contourner ce problème, nous avons envisagé d'effectuer l'arylation du bromobenzène par les phénols *via* sa transformation *in situ* en iodobenzène, plus réactif (Schéma 79).

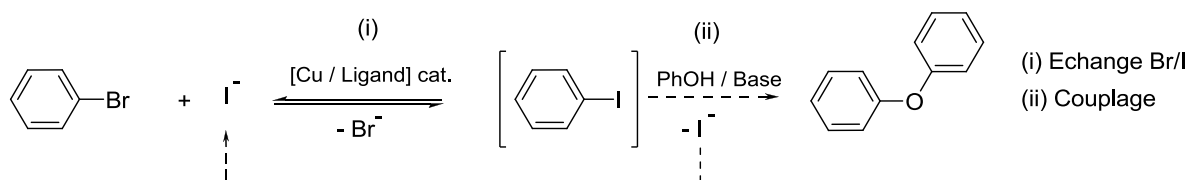


Schéma 79. Arylation du PhBr *via* la formation intermédiaire *in situ* de PhI : réaction envisagée.

La réalisation de ce type d'enchaînement réactionnel ne nécessite pas *a priori* la présence d'un équivalent d'iodure, puisque ce dernier est régénéré pendant la réaction de couplage finale. Il faut noter que nous avons déjà utilisé cette technique au laboratoire dans le cadre de la cyanuration catalysée au cuivre de dérivés aromatiques halogénés.¹⁵⁸

Dans un premier temps nous avons vérifié, que dans les conditions précédemment décrites permettant l'arylation de l'iodobenzène, l'échange d'halogénures Br/I pouvait avoir lieu (Schéma 80). Pour cela, l'iodure de potassium (la source d'iodures) a été introduit à hauteur de 0,5 équivalent par rapport au bromure aromatique étant donné que des quantités catalytiques d'iodures devraient suffire pour promouvoir l'échange Br/I (i) puis l'arylation (ii) (Schéma 80).

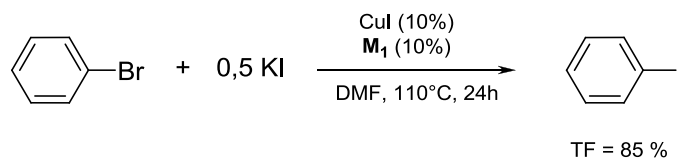


Schéma 80. Arylation de l'iodure de potassium par le bromobenzène.

C'est effectivement ce qui s'est passé puisque nous avons constaté que l'échange avait eu lieu avec un taux de formation de 85%.

Dans un deuxième temps, nous avons alors réalisé la réaction d'échange en additionnant cette fois ci le nucléophile oxygéné c'est-à-dire le 3,5-diméthylphénol. Cette réaction a été réalisée en présence du système catalytique CuI/M₁ (1:1) dans le DMF avec un excès de nucléophile (1,5 éq. par rapport à PhBr) et de Cs₂CO₃ (1,5 éq.). L'iodure de potassium a été introduit à hauteur de 0,5 équivalent par rapport au bromure aromatique (Schéma 81). Dans ces conditions, la réaction de

¹⁵⁸ a) M. Taillefer, H.-J. Cristau, P.P. Cellier, J.-F. Spindler, A. Ouali, WO 03/101966, **2003**. b) H.-J. Cristau, A. Ouali, J.-F. Spindler, M. Taillefer, *Chemistry, Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 2483-2492.

couplage a eu lieu avec un rendement en diaryléther **1** de seulement 75 % (Schéma 81). Ce résultat bien que satisfaisant a pu être encore amélioré en augmentant de 10 °C la température du milieu réactionnel. Nous avons ainsi pu obtenir un taux de formation quantitatif en 1,3-diméthyl-5-phenoxybenzene **1** (Schéma 81).

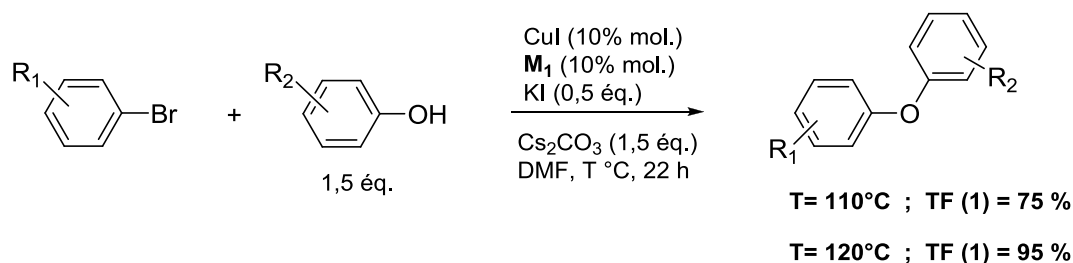


Schéma 81. Arylation des bromures aromatiques par les phénols via une réaction d'échange d'halogène en présence du système Cu/M₁.

La méthode d'arylation ainsi mise au point a été appliquée à divers bromures d'aryle et divers phénols substitués (Tableau 10).

Comme pour les iodures d'aryle, tous les exemples ont été obtenus en appliquant le principe de recyclage/réutilisation du système hétérogène M₁/Cu (schéma 73). Ce dernier a été engagé une première fois dans la réaction d'arylation du 3,5-diméthylphénol par le bromobenzène selon les conditions établies dans le paragraphe précédent, puis il est recyclé et réutilisé pour une deuxième O-arylation à partir de produits de départ différents. L'iodure de potassium est rajouté pour chaque essai.

Le processus de recyclage/réutilisation a été appliqué pour six réactions d'arylations ce qui a entraîné l'accumulation de sels résiduels. Ce problème a eu pour conséquence une mauvaise agitation du milieu réactionnel.

Un simple lavage du milieu réactionnel par l'eau dégazée sous azote nous a permis d'éliminer ces sels gênants. Le système catalytique est séché puis engagé de nouveau dans d'autres réactions d'arylation. Le catalyseur n'a pas perdu son efficacité et nous avons effectué 4 recyclages supplémentaires (Tableau 10).

Tableau 10. Arylation de phénols par les bromures aromatiques.

entrée	R ₁	R ₂	cycle	produit	rdt ^{b)}
1	4-H	3,5-(Me) ₂		1	90
2	4-OMe	3,5-(Me) ₂	1	3	91
3	4-CN	3,5-(Me) ₂	2	5	98
4	2-Br-Py	3,5-(Me) ₂	3	13	97
5	4-NO ₂	4-H	4	14	95
6	4-CN	4- <i>t</i> Bu	5	15	96 ^{d)}
7	4-CF ₃	4-Me	6	16	92 ^{c)}
8	4-H	4- <i>t</i> Bu	7	9	98 ^{c)}
9	4-H	4-H	8	7	98 ^{c)}
10	4-H	3,5-(Me) ₂	9	1	98 ^{c)}

^{a)} Conditions générales pour la réaction : Bromure d'aryle (2 mmol), phénol (3 mmol), CuI (0,2 mmol), **M**₁ (0,2 mmol), KI (1 mmol), DMF (2 ml), 22 h, 120 °C. ^{b)} Rendements isolés déterminés après purification par chromatographie sur gel de silice. ^{c)} TF établi par GC/MS étalonnée avec 1,3-diméthoxybenzène. ^{d)} Elimination des sels résiduels par lavage à l'eau.

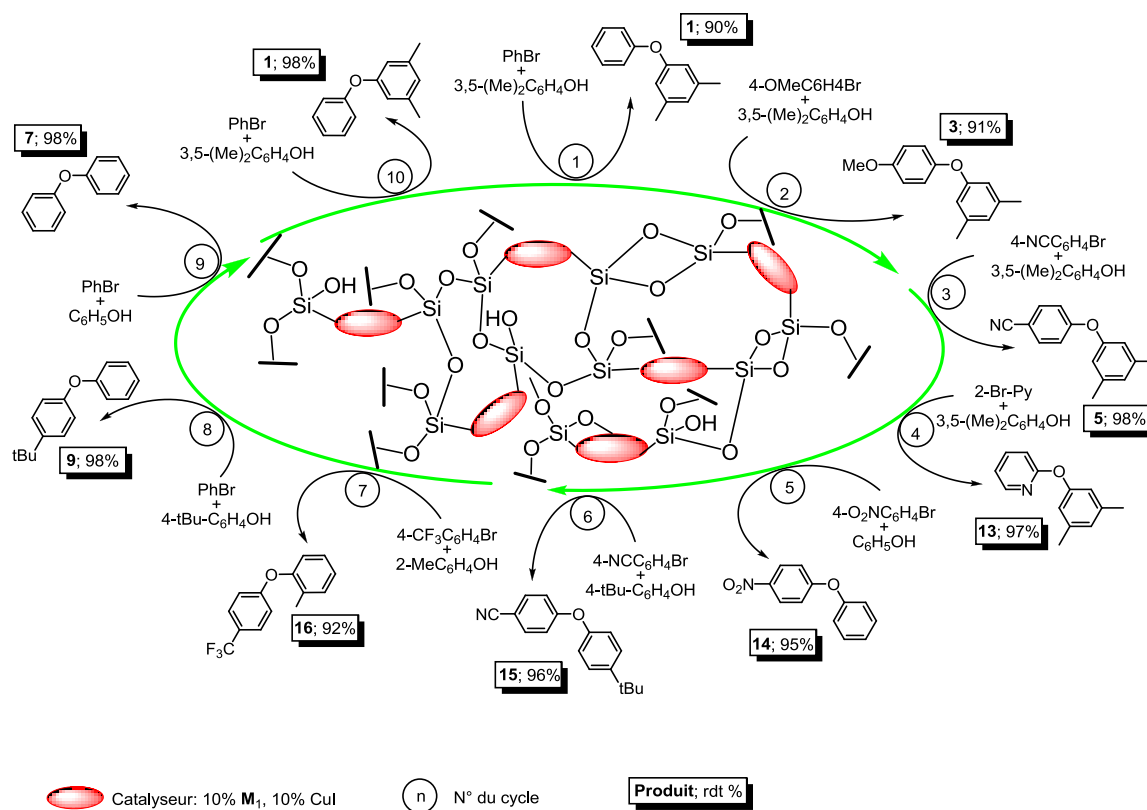


Schéma 82. Arylation de phénols par les bromures aromatiques.

Le premier essai a concerné le 3,5-diméthylphénol et le bromobenzène (Tableau 10, entrée 1). Le produit de couplage **1** est récupéré en fin de réaction par une simple filtration du mélange réactionnel. Après purification par chromatographie sur gel de silice, le rendement isolé est de 90%. Le solide insoluble restant est lavé au DMF, séché sous vide (schéma 71, paragraphe IV.1.3), puis réutilisé pour une deuxième réaction d'arylation. Celle-ci, correspondant au 'cycle n° 2', a concerné le couplage entre le 3,5-diméthylphénol et le *p*-bromooanisole. La réaction a eu lieu avec un rendement isolé en éther de diaryle **3** de 91% (Tableau 10, entrée 2). L'arylation à partir du *p*-cyanobromobenzène a donné lieu au 4-(3,5-diméthylphenoxy)benzonnitrile **5** avec un rendement isolé de 98 % (Tableau 10, entrée 3). Le couplage entre la 2-bromopyridine et le 3,5-diméthylphénol a eu lieu avec 97 % en 2-(3,5-diméthylphenoxy) pyridine **13** (Tableau 10, entrée 4). Ensuite, en utilisant le 4-nitrobromobenzène et le phénol, le produit **14** (1-nitro-4-phenoxybenzène) est obtenu avec un rendement isolé de 95% (Tableau 10, entrée 5). Le processus de recyclage/réutilisation est poursuivi en réalisant le couplage entre le 4-nitrobromobenzène et le *p*-*t*Bu-phénol (le 4-(*tert*-butylphenoxy)benzonnitrile **15** : 96%) (Tableau 10, entrée 6). Le 4-bromotrifluorométhylbenzène est couplé avec l'*O*-crésol. Le 1-méthyl-2-(4-(trifluorométhyl)phenoxy)benzene **16** est obtenu avec un TF de 92% (Tableau 10, entrée 7). L'arylation du *p*-*t*Bu-phénol par le bromobenzène a permis d'obtenir le 1-*tert*-butyl-4-phenoxybenzene **9** avec un taux de formation de 98 % (Tableau 10, entrée 8). L'avant

dernier essai a concerné le couplage entre le phénol et le bromobenzène, le produit **7** est obtenu avec 98 % de taux de formation (Tableau 10, entrée 9). Enfin, l'arylation du 3,5-diméthylphénol par le bromobenzène a donné lieu à l'éther de diaryle **1** avec un TF de 98 % (Tableau 10, entrée 10).

Les phénols substitués par un groupement électrodonneur sont arylés efficacement par PhBr, ainsi, l'arylation du *p*-*t*Bu-phénol par le bromobenzène a été totale après 22 heures à 120 °C (Tableau 10, entrée 8).

L'arylation du 3,5-diméthylphénol par la 2-bromopyridine est, quant à elle, quantitative en 22 heures à 120 °C (Tableau 10, entrée 4). Le motif éther d'aryle et de 2-pyridyle obtenu est présent dans la structure d'herbicides commerciaux tels que le *Diflufencian* ou le *Fluazifop*.

Les diaryléthers résultants de l'arylation des phénols par les bromures d'aryle activés par des substituants électroattracteurs (CN, NO₂, CF₃) sont obtenus avec de très bons rendements après 22 heures à 120°C (Tableau 10, entrée 3, 5, 7).

La méthode mise au point permet également de promouvoir l'arylation du 3,5-diméthylphénol par des bromures d'aryle comportant des groupements électrodonneurs (Tableau 10, entrée 2).

IV.5. Mécanisme proposé au laboratoire pour l'arylation des phénols catalysée au cuivre.

IV.5.1. Cas de l'arylation des phénols par les iodures d'aryles.

Des travaux récemment réalisés dans notre groupe ont permis d'obtenir des informations concernant la nature et le mode de fonctionnement des systèmes catalytiques au cuivre dans le cadre des arylations de nucléophiles. En particulier, nous avons mis en évidence l'intervention d'une espèce catalytiquement active du cuivre au degré d'oxydation (I). Le rôle des ligands a également été étudié dans des travaux réalisés en collaboration avec Anny Jutand à Paris.¹⁵⁹

Deux hypothèses mécanistiques, illustrées ci dessous dans le cas du phénol (Schéma 83) ont pu être proposées. La première (Schéma 83, cycle de gauche) correspond à étape d'addition oxydante préalable de ArI sur une espèce catalytiquement active du cuivre (Cu^I) pour donner un complexe intermédiaire au degré d'oxydation III. Il s'en suivrait la substitution sur ce complexe de l'iodure par le nucléophile et enfin, l'élimination réductrice permettant la libération du diaryléther et la régénération de l'espèce catalytiquement active.

Une autre hypothèse (Schéma 83, cycle de droite) correspond à une addition du phénol sur l'espèce catalytiquement active (Cu^I) dans une première étape, puis une addition oxydante du dérivé halogéné aromatique dans une deuxième étape. Cette dernière étape serait facilitée car elle se ferait sur un complexe anionique du cuivre qui serait suffisamment enrichi électroniquement. Cela

¹⁵⁹ a) A. Ouali, J.-F. Spindler, A. Jutand, M. Taillefer, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1906-1916. b) A. Ouali, J.-F. Spindler, A. Jutand, M. Taillefer, *Organometallics* **2007**, *26*, 65-74.

s'accompagnerait du relargage de l'iodure de césium dans le milieu et le complexe formé évoluerait alors vers le produit final avec régénération de l'espèce catalytiquement active.

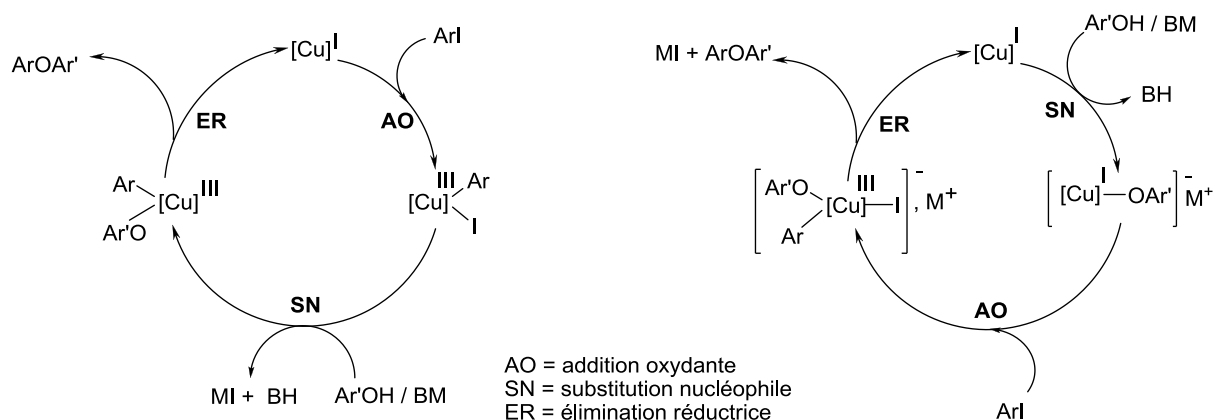


Schéma 83. Deux hypothèses pour le mécanisme d'arylation des phénols par un halogénure d'aryle catalysé au cuivre.

A l'heure actuelle, alors que dans le cas des nucléophiles azotés c'est le mécanisme débutant par une substitution nucléophile qui semble être impliqué, il est difficile dans le cas des phénols de privilégier l'un ou l'autre des deux hypothèses.

IV.5.2. Cas de l'arylation des phénols par les bromures d'aryles *via* une réaction d'échange d'halogène en présence de KI.

Notre système ne permet pas l'arylation de phénols à partir de dérivés bromés. Il faut au préalable et durant la réaction générer *in situ* le dérivé iodé par échange d'halogène. Celui-ci se produit en présence d'une source d'iode, l'iodure de potassium, à l'aide de notre système catalytique au cuivre capable donc de promouvoir à la fois l'échange Br/I et l'arylation.

Nous proposons un mécanisme (hypothétique) basé sur deux cycles (Schéma 84): Le cycle C₁ (à droite) illustre la réaction d'échange d'halogène. Celui-ci correspond à un équilibre thermodynamique entre l'iodobenzène et le bromobenzène qui se traduit par la formation intermédiaire d'un composé du cuivre (III) résultant de l'addition oxydante formelle de l'iodobenzène sur un cuivre (I) I. Le second cycle C₂ (à gauche) consisterait en la substitution de l'iodure par le phénate sur cet intermédiaire pour conduire à un nouveau complexe de cuivre(III) incorporant le phénate. C'est aussi au cours de cette étape que l'iodure serait régénéré d'où la possibilité de l'utiliser en quantités catalytiques. Enfin, l'étape d'élimination réductrice permettrait de régénérer le catalyseur et de libérer le diaryléther.

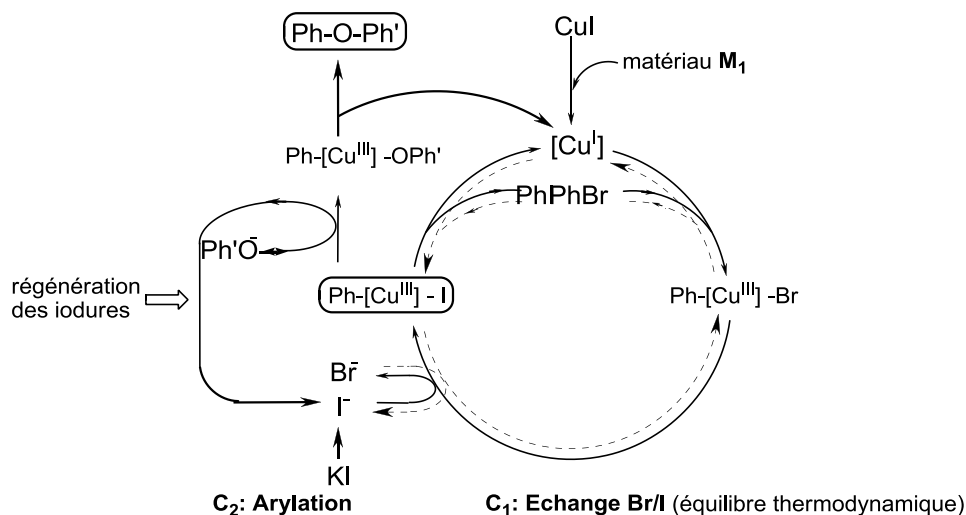


Schéma 84. Enchaînement échange d'halogène-arylation : mécanisme proposé.

V. Conclusion.

Dans cette partie de la thèse, nous avons mis au point un système catalytique récupérable et réutilisable permettant de réaliser la réaction d'arylation de phénols à partir de dérivés halogénés aromatiques iodés ou bromés. Le ligand bipyridine, immobilisé par voie sol-gel, a permis la synthèse d'un matériau, qui utilisé en présence d'un sel de cuivre, a permis non seulement d'obtenir de bonnes performances en synthèse de diaryléthers mais aussi en terme de récupération et réutilisation du système catalytique ce qui présente un avantage économique. Par ailleurs, le matériau synthétisé a parfaitement piégé le cuivre, limitant au minimum son relargage dans le solvant et donc la contamination de celui-ci dans des produits diaryléthers. Ce dernier point est un avantage certain de la méthode, cette question des contaminations de produits par des métaux résiduels étant particulièrement importante par exemple dans le domaine de pharmaceutique.

Le système que nous avons mis au point constitue à notre connaissance le premier exemple de ligand supporté sur silice par voie sol-gel et appliqué en arylation des phénols à l'aide d'une catalyse au cuivre.

***CHAPITRE II : β -DICETONE ET β -DIAMIDE SUPPORTEES
SUR SILICE HYBRIDE: SYNTHÈSE ET APPLICATION POUR
L'ARYLATION DES PHÉNOLS CATALYSEE AU CUIVRE.***

Après ces premiers résultats obtenus à partir des ligands de type bipyridine, nous avons essayé d'obtenir des systèmes encore plus efficaces pouvant éventuellement permettre de réaliser l'arylation de phénol catalysée au cuivre à plus basse température ou de travailler directement avec des dérivés aromatiques bromés sans faire appel à une réaction d'échange d'halogène. Nous avons dans ce but travaillé dans un premier temps avec des ligands de type dicétone que nous avons immobilisés par voie sol-gel.

A. LA 2,2,6,6-TETRAMETHYLHEPTANE-3,5-DIONE.

I. Choix du ligand : La 2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione.

En catalyse homogène, les β -dicétones et parmi elles la 2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione (TMHD), font partie des ligands les plus efficaces connus pour l'arylation des phénols catalysée au cuivre ou au fer (Figure 16).^{41,42,72,76}

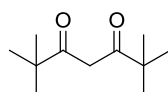


Figure 16. Ligand 2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione (TMHD).

Par ailleurs, la facilité d'introduire un substituant portant les fonctions trialcoxysilanes $\text{Si}(\text{OR})_3$ dans la structure de ces ligands est un facteur favorable pour réaliser leur ancrage sur silice hybride selon le procédé sol-gel. La substitution de la 2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione est par exemple facilement réalisable sur la position α centrale de la dicétone. La présence de deux groupements carbonyle électroattracteurs augmente l'acidité du proton du carbone situé entre ceux-ci ($\text{pK}_a = 9$) facilitant ainsi en présence d'une base, la formation d'un carbanion relativement stabilisé. Ce dernier a la possibilité de réagir avec un électrophile portant les fonctions $\text{Si}(\text{OR})_3$ selon un mécanisme $\text{S}_\text{N}2$ (Schéma 85).

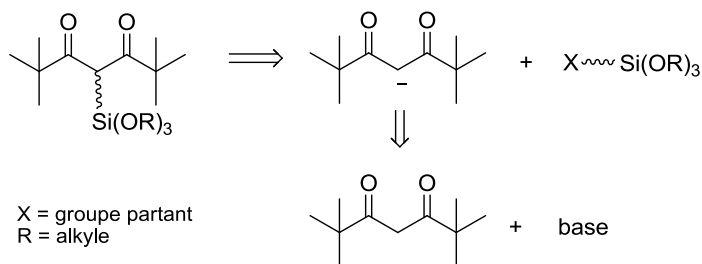


Schéma 85. Synthèse de la TMHD substituée par un groupe portant des fonctions $\text{Si}(\text{OR})_3$.

Pour les deux raisons présentées ci-dessus, nous avons choisi d'hétérogénéiser le ligand 2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione par ancrage sur silice hybride afin de réaliser l'arylation des phénols catalysée au cuivre en milieu hétérogène.

II. Synthèse de la 2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione supportée sur silice.

II. 1. Principe général.

L'hétérogénéisation du ligand TMHD par son immobilisation sur silice hybride a été faite en deux étapes:

- La première étape consiste en la fonctionnalisation du ligand. Il s'agit de la synthèse du 3-(3-trialcoxysilylpropyl)-2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione. Cette transformation permet d'introduire sur la position α centrale de la β -dicétone, un substituant contenant des groupes trialcoxysilanes hydrolysables notés $\text{Si}(\text{OR})_3$. Ces derniers sont de type $\text{Si}(\text{OEt})_3$ pour le précurseur nommé **P₃** et de type $\text{Si}(\text{OMe})_3$ pour celui nommé **P₄**. Dans les deux cas, la silylation a toujours eu lieu sur la position α centrale de la dicétone (Figure 17).

Le précurseur **P₃** présente l'avantage d'être relativement stable grâce aux groupements éthoxy qui sont encombrants. La purification de ce produit est donc facilement réalisable. Par contre, il est moins facilement hydrolysable lors du processus sol-gel que le précurseur **P₄**, qui possède des groupements méthoxy plus réactifs.

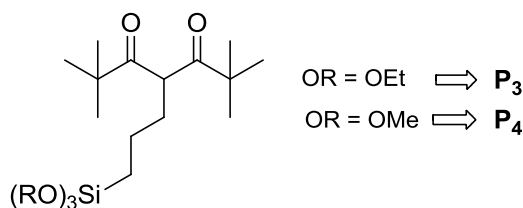


Figure 17. précurseurs 3-(3-trialcoxysilylpropyl)-2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione.

- La deuxième étape est une hydrolyse polycondensation par voie sol-gel des précurseurs **P₃** et **P₄**. Comme il s'agit de précurseurs monosilylés, la formation du gel (qui donnera le matériau après traitement) lors de l'étape de condensation du processus sol-gel, a peu de chance de se faire dans un temps raisonnable (les polysilylés gélifient comparativement de manière beaucoup plus rapide). Dans ce cas, l'addition d'un précurseur de silice à plus haute fonctionnalité de type tétraalcoxysilane (à raison de 10 %) est nécessaire car il permet d'augmenter la cinétique de condensation (voir chapitre bibliographie, paragraphe I.2.2.1). Le gel obtenu dans ce cas de figure est appelé co-gel hybride. Son traitement conduit dans les deux cas, à condition que l'hydrolyse ait été totale, à la formation d'un matériau similaire nommé **M₃** (Figure 18).

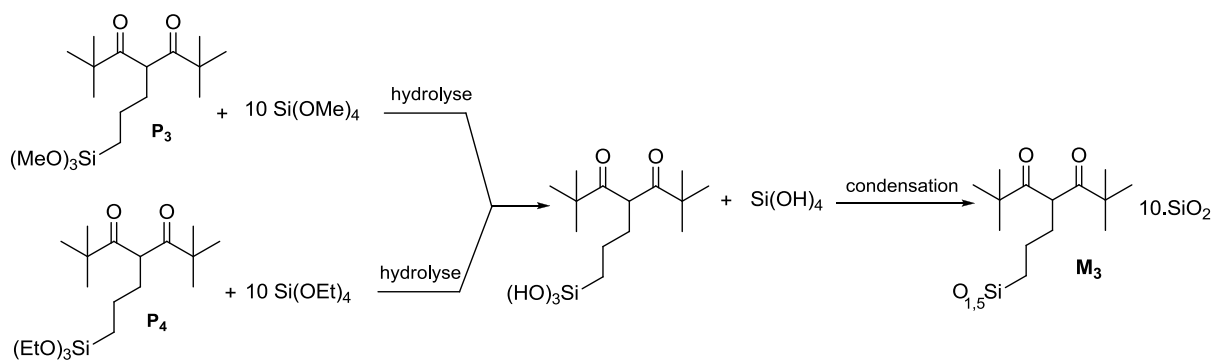


Figure 18. Processus sol-gel appliqué aux précurseurs **P₃** et **P₄** en présence de tétraalcoxysilane. Obtention d'un matériau hybride similaire **M₃**.

II.2. Préparation des précurseurs **P₃** et **P₄**.

La préparation du précurseur 3-(3-triméthoxysilylpropyl)-2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione **P₄** a été reportée dans la littérature. Elle fait intervenir une substitution du 3-iodopropyltriméthoxysilane par la 2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione auparavant déprotonée.¹⁶⁰ La réaction fonctionne avec différentes dicétones, mais quelle que soit leur nature ($R = \text{Me}, t\text{Bu}, \text{Ph}$), des rendements moyens ont été obtenus avec la formation d'un sous produit provenant de la *O*-alkylation (Schéma 86).

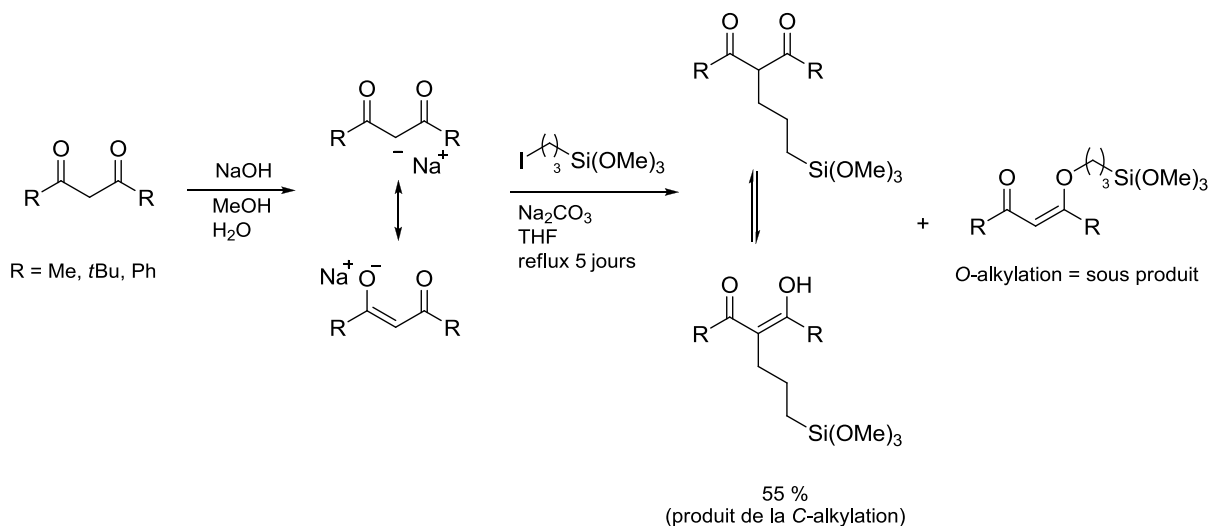


Schéma 86. Synthèse de β -dicétones α substituées proposée par Lambert.¹⁶⁰

¹⁶⁰ S. Lambert, L. Sacco, F. Ferauche, B. Heinrichs, A. Noels, J.-P. Pirard, *J. Non Cryst. Sol.*, **2004**, *343*, 109-120.

Dans la littérature, il existe une autre méthode permettant d'envisager la synthèse des précurseurs **P**₃ et **P**₄. Cette méthode décrit la synthèse des 3-(3-trialcoxysilylpropyl)pentane-2,4-dione : $(\text{RO})_3\text{Si}(\text{CH}_2)_3\text{CH}[\text{C}(\text{O})\text{Me}]_2$ en passant par un intermédiaire le 3-allylheptane-3,5-dione. L'addition des fonctions trialcoxysilane sur la double liaison se fait alors par hydrosilylation catalytique.^{99d,161} Bien limitée à cette seule dicétone (la pentane-2,4-dione : $\text{CH}(\text{C}(\text{O})\text{CH}_3)_2$), cette méthode serait probablement applicable à la synthèse des précurseurs **P**₃ et **P**₄ à partir du 3-allyl-2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione **13'** (Schéma 87).

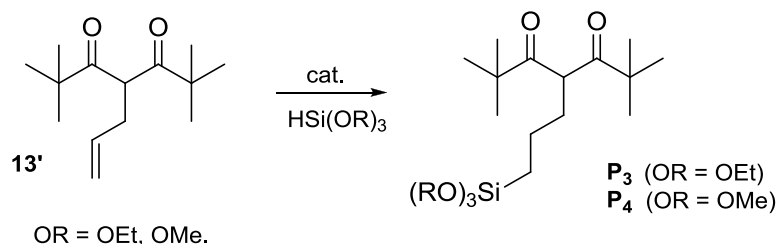


Schéma 87. Synthèse potentielle de **P**₃ et **P**₄ par hydrosilylation du 3-allyl-2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione.

Note sur la réaction d'hydrosilylation catalytique:

L'hydrosilylation est une réaction qui permet l'addition d'une fonction hydrogénosilane H-Si sur une insaturation éthylénique. Elle utilise comme catalyseurs des métaux de transition généralement du groupe VIII. Parmi ces derniers, les composés à base de platine présentent la plus grande efficacité. Ces derniers, utilisés en très faible quantité (de l'ordre de 0,01 %), permettent l'obtention d'excellents rendements dans des temps de réaction généralement inférieurs à 5 heures.

Le mécanisme le plus couramment accepté pour expliquer cette réaction a été proposé par Chalk-Harrod.¹⁶² Le cycle catalytique est représenté ci-dessous (Schéma 88).

¹⁶¹ A. Hofer, H. Kuckertz, M. Sander, *Macromol. Chem.* **1966**, 90, 49. c) G. Fort, *Brit. Pat. Appl.* 1,473,335 (May11, **1977**) [Chem. Abstr. 1977, 87, 135899s.

¹⁶² A. J. Chalk, J. F. Harrod, *J. Am. Chem. Soc.*, **1965**, 16, 87.

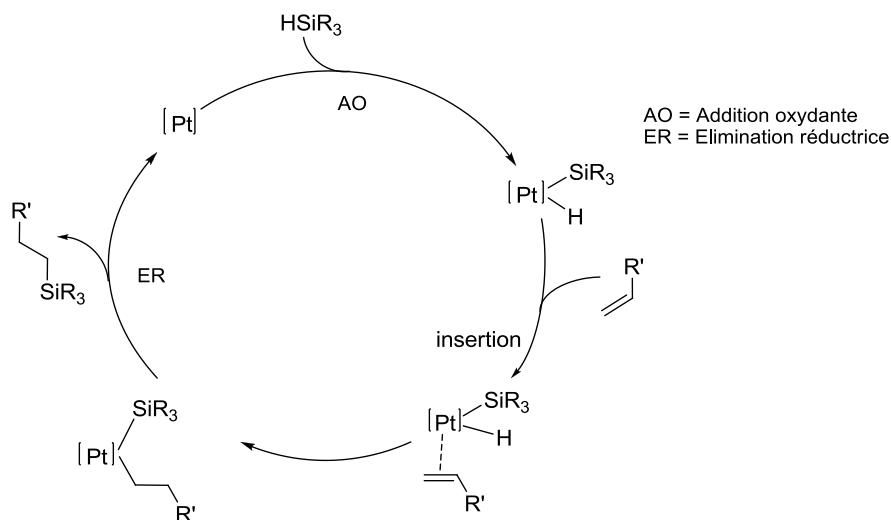


Schéma 88. Cycle catalytique proposé pour l'hydrosilylation par catalyse au platine d'une double liaison éthylénique.

La première étape du cycle consiste en l'addition oxydante du silane HSiR_3 sur le métal. La coordination de l'oléfine sur le centre métallique a ensuite lieu. Après, l'oléfine s'insère dans la liaison métal-hydrogène (insertion oxydante). La dernière étape consiste en l'élimination réductrice, qui permet la formation de la liaison carbone-silicium, avec régénération du catalyseur, de nouveau disponible pour un nouveau cycle catalytique.

Compte tenu de la meilleure efficacité de la deuxième méthode, c'est celle-ci que nous avons retenue et essayée d'étendre à la synthèse des précurseurs \mathbf{P}_3 et \mathbf{P}_4 . Dans ce but, la synthèse du dérivé α allylique du ligand 2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione devant être engagée avec le trialkoxysilane en hydrosilylation catalysée au platine, a été réalisée. Il s'agit du 4-allyl-2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione $\mathbf{13}'$.

II.2.1. Synthèse du 4-allyl-2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione $\mathbf{13}'$.

Nous avons réalisé la synthèse du 4-allyl-2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione $\mathbf{13}'$ *via* substitution nucléophile du bromure d'allyle par le 2,2,6,6-tétraméthyl-acétylacétonate de sodium $\mathbf{14}'$ (Schéma 89).

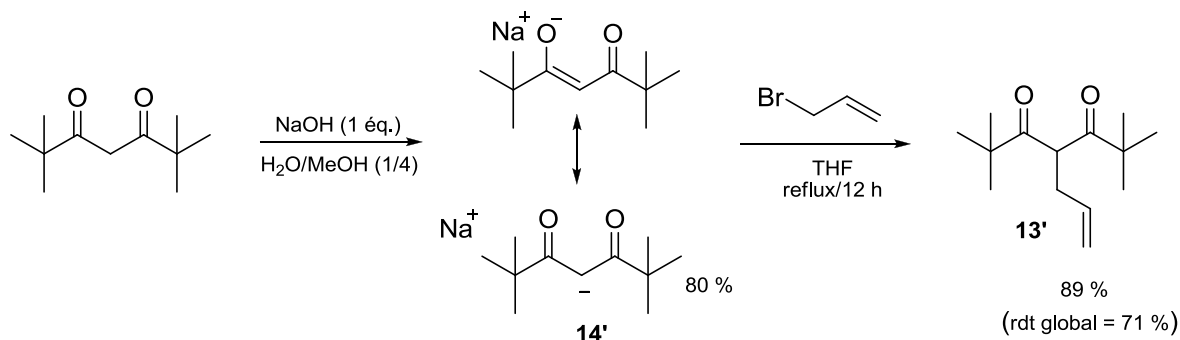


Schéma 89. Synthèse du 4-allyl-2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione.

La première étape de notre synthèse, la déprotonation de la TMHD, est réalisée à température ambiante par l'hydroxyde de sodium en solution dans un mélange eau/méthanol (1/4) selon la méthode de Charles.¹⁶³ Le 2,2,6,6-tétraméthyl-3,5-dioxoheptan-4-ide de sodium **14'** correspondant, obtenu sous forme de cristaux (fins cheveux courts) (rdt = 80 %), a été engagé avec du bromure d'allyle dans le THF à reflux pendant une nuit. En fin de réaction, les sels formés sont filtrés, le solvant est évaporé, et le brut réactionnel est distillé sous vide (80 °C/3,4 10^{-3} mbar), permettant ainsi d'obtenir le dérivé allylique **13'** sous forme d'une huile incolore (rdt. isolé global de 71 %).

II.2.2. Hydrosilylation du 4-allyl-2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione **13'**.

L'hydrosilylation du composé **13'** et donc la synthèse de **P₃** et **P₄** a été ensuite effectuée par addition du trialkoxysilane H-Si(OR)₃, en présence d'un catalyseur au platine. Les deux précurseurs **P₃** et **P₄** ont pu ainsi être obtenus (Schéma 90).

Il existe plusieurs catalyseurs au platine pour la réaction d'hydrosilylation ([Ph₄As]₂.[PtCl₆], l'acide hexachloroplatinique hexahydraté [H₂PtCl₆, 6 H₂O], ...). Pour réaliser cette synthèse, nous avons utilisé le catalyseur de Kärstedt (Schéma 90).¹⁶⁴

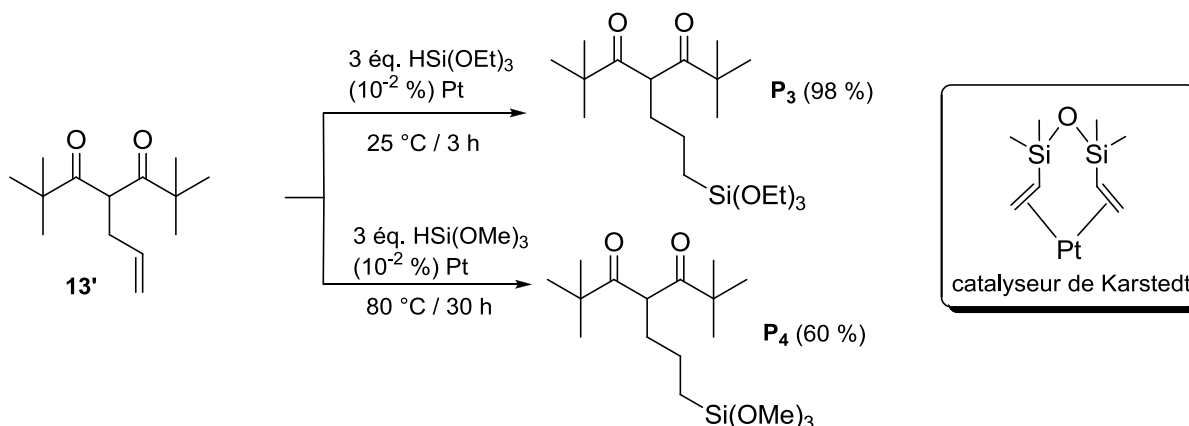


Schéma 90. Réaction d'hydrosilylation du dérivé allylique en présence du catalyseur de Kärstedt.

Pour les précurseurs **P₃** et **P₄**, nous avons effectué l'hydrosilylation de **13'** respectivement par le triéthoxysilane HSi(OEt)₃ et par le triméthoxysilane HSi(OMe)₃.

Pour chaque synthèse, le 4-allyl-2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione **13'** a été placé dans un schlenk sous azote avec 3 équ. du trialkoxysilane, l'excès jouant le rôle de solvant. Le catalyseur de Kärstedt (10⁻² % mol.) est alors ajouté très lentement par une microseringue et la réaction est suivie par ¹H RMN.

Lors de la synthèse de **P₃**, dès l'ajout du catalyseur, le milieu réactionnel passe de l'incolore au jaune avec formation d'une émulsion. Il est à noter que cette transformation est exothermique ce qui a

¹⁶³ R. G. Charles, *Org. Synth.* **1965**, 39, 61.

¹⁶⁴ Kärstedt, Bruce D., Patent: 2307085, General Electric Co. 1973, CAN 80:16134.

nécessité un refroidissement par un bain de glace, la réaction étant réalisée à 25 °C (pendant 3 heures). Après évaporation du solvant sous vide, le produit **P₄** est distillé sous pression réduite (120 °C/4.10⁻² mbar) il est obtenu sous forme d'une huile incolore avec un rendement de 98%.

Pour la synthèse de **P₄**, le chauffage du milieu réactionnel à 80 °C pendant 30 heures a été nécessaire pour l'avancement de la réaction. Le mélange réactionnel évolue très lentement de l'incolore au jaune. A la fin de la réaction, le solvant est éliminé sous vide puis le produit est purifié par distillation sous pression réduite (120 °C/4.10⁻² mbar). Le produit se présente sous forme d'une huile incolore (rdt. 60 %).

II.3. Hydrolyse-condensation sol-gel des précurseur **P₃** et **P₄** : Synthèse du matériau **M₃**.

Pour les précurseurs **P₃** et **P₄**, l'hydrolyse-polycondensation a été réalisée en ajoutant respectivement le TEOS et le TMOS à raison de 10 équivalents par rapport au précurseur utilisé. Cette réaction est effectuée à 25 °C dans l'éthanol en présence de quantité catalytique du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) utilisé comme catalyseur nucléophile (Schéma 91).

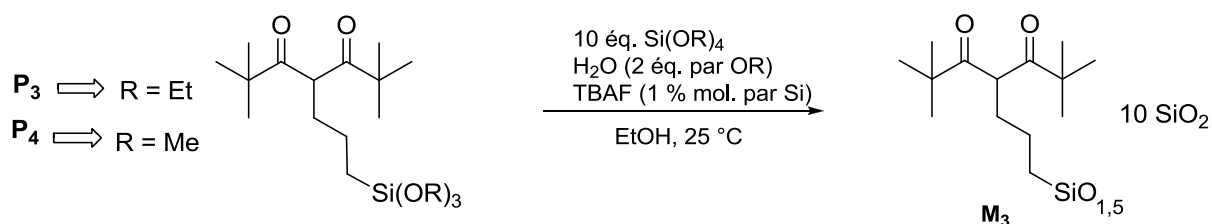


Schéma 91. Hydrolyse-condensation sol-gel des précurseurs **P₃** et **P₄**. Synthèse du matériau **M₃**.

Les co-gels subissent dans chaque cas un vieillissement de 48 heures durant lesquelles un surnageant apparaît. Les solides obtenus, qui théoriquement correspondent au matériau **M₃**, sont alors broyés, filtrés puis lavés plusieurs fois à l'éthanol, à l'acétone et à l'éther de diéyle.

Pour vérifier si la totalité du précurseur utilisé (ligand organique) a été intégrée au matériau après la condensation sol-gel, (dans chaque cas) le filtrat résultant des différents lavages a été évaporé, pesé puis analysé par ¹H RMN. Pour **P₃**, nous avons retrouvé la même quantité de précurseur introduite au départ. Le spectre ¹H RMN effectué montre en effet que **P₃** n' a pas été hydrolysé. Le matériau dans ce cas n'est donc que de la silice issue de l'hydrolyse polycondensation du TEOS. Ceci est en accord avec les données de la littérature car pour les alcoxydes de silicium, la vitesse d'hydrolyse décroît lorsque la taille des substituants augmente.^{165,166} De plus, comme nous l'avons

¹⁶⁵ Schmidt H., Scholze H., Kaiser A., *J. Non-Cryst. Solids*, **1984**, 63, 1.

mentionné au début de la synthèse, la vitesse d'hydrolyse et de condensation du tétraéthoxysilane (TEOS) est beaucoup plus grande que celle d'un précurseur mono-silylé.

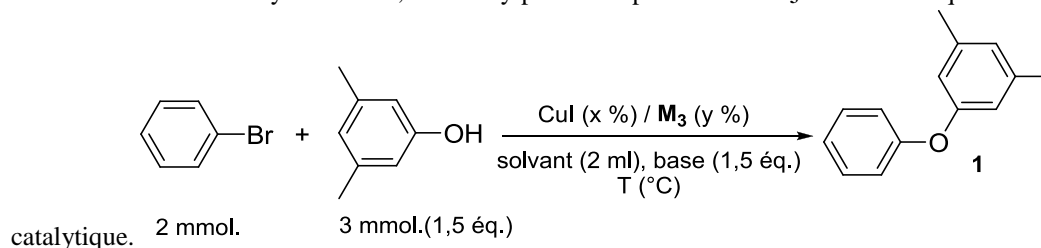
Le même traitement a été effectué pour le filtrat résultant des lavages du matériau issu du précurseur **P₄**. Le résultat dans ce cas est une absence totale du précurseur **P₄** dans le filtrat analysé, ce qui indique que la totalité du précurseur a été engagée dans le matériau **M₃**.

III. Evaluation des performances du matériau **M₃** en arylation des phénols par le bromobenzène.

Après avoir synthétisé le matériau **M₃**, nous l'avons utilisé en arylation des phénols par des bromures d'aryles, en présence de quantités catalytiques de cuivre. Les substrats que nous avons choisis pour réaliser nos essais modèles préliminaires, sont le bromobenzène et le 3,5-diméthylphénol.

Sur la base des résultats du chapitre précédent et de l'expérience du laboratoire, nous avons choisi l'iodure cuivreux comme précurseur, et nous avons fait varier la nature du solvant et de la base ainsi que la température réactionnelle et la quantité de cuivre et de matériau. L'étude a été réalisée sur 2 mmol. de bromobenzène en présence de 1,5 éq. de 3,5-diméthylphénol (Tableau 11).

Tableau 11. Arylation du 3,5-diméthylphénol en présence de **M₃** et de CuI en quantité



Entr\u00e9e	CuI (x %)	M₃ (y %)	Base	Solvant	T (° C)	TF ^[a]
1	10	0	Cs ₂ CO ₃	DMF	80	traces
2	10	10	Cs ₂ CO ₃	DMF	80	traces
3	10	20	Cs ₂ CO ₃	DMF	80	traces
4	10	10	Cs ₂ CO ₃	CH ₃ CN	80	traces
5	10	10	Cs ₂ CO ₃	DMSO	80	traces
6	20	5	Cs ₂ CO ₃	DMF	80	61
7	20	0	Cs ₂ CO ₃	DMF	80	59
8	20	10	Cs ₂ CO ₃	DMF	80	60
9	20	20	Cs ₂ CO ₃	DMF	80	59
10	10	0	Cs ₂ CO ₃	DMF	110	57

¹⁶⁶ Aelion R., Loebel A., Eirich F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1950**, 72, 1605.

11	10	5	Cs ₂ CO ₃	DMF	110	59
12	10	10	Cs ₂ CO ₃	DMF	110	58
13	10	20	Cs ₂ CO ₃	DMF	110	60
14	10	10	K ₃ PO ₄	DMF	110	34
15	10	10	K ₂ CO ₃	DMF	110	33
16	10	10	Cs ₂ CO ₃	DMSO	110	45
17	10	10	K ₃ PO ₄	DMSO	110	23
18	10	10	K ₂ CO ₃	DMSO	110	20

^[a] TF du diaryléther **1** établi par GC/MS en présence du 1,3-diméthoxybenzène comme étalon interne.

Nous avons débuté notre étude avec 10 % mol. de CuI en travaillant dans le DMF à 80 °C en présence de 1,5 éq. de carbonate de césium (Cs₂CO₃), en travaillant à 80 °C. Nous avons tout d'abord réalisé un essai à blanc pour lequel le matériau **M**₃ n'a pas été introduit. Dans ces conditions, la réaction n'a pas eu lieu (Tableau 11, entrée 1). L'utilisation de 10 % mol. et de 20 % mol. du matériau **M**₃ n'a pas permis non plus la réaction (Tableau 11, entrées 2,3).

Devant cette absence de résultats, nous avons changé le solvant. En travaillant toujours à 80 °C en présence du Cs₂CO₃ et avec de 10 % mol. de **M**₃, ni l'acétonitrile ni le DMSO n'ont permis la formation de l'éther de diaryle **1** (Tableau 11, entrées 4, 5).

Nous avons augmenté la quantité de cuivre à 20 % mol. en reprenant le DMF à 80 °C en présence du carbonate de césium. Pour commencer, le matériau **M**₃ a été introduit à hauteur de 5 % mol., nous avons eu la surprise de voir former le produit de couplage **1** avec un rendement de 61 % (Tableau 11, entrée 6). Cependant, en réalisant l'essai à blanc, nous nous sommes rendu compte que le résultat était le même en absence du matériau **M**₃ (TF = 59 %) (Tableau 11, entrée 7). La quantité du matériau introduite a été alors augmentée à 10 % mol. et 20 % mol. Ceci n'a pas permis d'amélioration significative (entrées 8,9). Ces rendements très moyens ont été obtenus avec 20 % de cuivre, ce qui présente, compte tenu des connaissances actuelles en arylations de phénols, une valeur trop élevée pour être compétitive. Nous sommes donc revenus à travailler avec 10 % de cuivre en augmentant la température réactionnelle à 110 °C.

Cette augmentation de la température a été réalisée en maintenant le DMF, le Cs₂CO₃ et 10 % mol. de CuI. L'essai à blanc a permis la formation de l'éther de diaryle **1** avec 57 % de taux de formation (Tableau 11, entrée 10), et en présence de 5 % mol. du matériau **M**₃, le produit de couplage a été formé avec 59 % de TF (entrée 11). Nous avons augmenté la quantité de ligand à 10 % mol. mais aucune amélioration n'a été observée (entrée 12). L'utilisation de 20 % du ligand supporté n'a pas donné de meilleurs résultats (TF = 60 %) (Tableau 11, entrée 13). Nous avons ensuite, toujours dans ces mêmes conditions, et en présence de 10 % mol. de **M**₃, modifié la nature de la base. Avec le

phosphate de potassium K_3PO_4 , une baisse du TF à 34 % a été obtenue (entrée 14). Le carbonate de potassium K_2CO_3 a conduit également à un faible rendement (entrée 15).

L'influence de la nature de la base a été étudiée dans le DMSO à 110 °C. En présence du carbonate de césium, le rendement de la réaction est de 45 % (entrée 16). Cette valeur est de 23 % dans le cas du phosphate de potassium (entrée 17) et en présence du carbonate de potassium, le produit de couplage a été formé avec seulement un TF de 20 % (entrée 18).

Ce travail a permis de mettre en évidence l'inefficacité du matériau M_3 pour promouvoir la réaction d'arylation du phénol à partir du bromobenzène, en présence d'un précurseur catalytique au cuivre. En effet, en absence de M_3 , la réaction à blanc donne un rendement moyen d'environ 60 % à celui obtenu en utilisant le matériau. Nous n'avons pas d'éléments pour expliquer cette absence d'améliorations, mais on peut penser que la présence sur le ligand d'un substituant entre les deux fonctions carbonyles en est la cause.

IV. Conclusion.

Nous nous sommes alors tournés vers un ligand de type diamide, incorporant donc toujours le motif dicétone, et également susceptible de promouvoir l'arylation des phénols catalysée au cuivre.

Comme nous allons le voir, ce ligand peut être ancré par voie sol-gel en laissant libre la position centrale de la dicétone, dont la fonctionnalisation constitue probablement un obstacle pour réaliser l'arylation des phénols de manière catalytique.

B. LA β -DIAMIDE.

I. Choix du ligand : La β -diamide.

Dans ce chapitre, nous avons immobilisé par voie sol-gel un ligand de type β -diamide, la malonamide et nous l'avons testé avec succès pour réaliser l'arylation de phénols catalysée au cuivre.

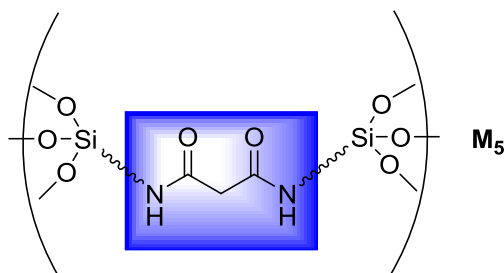


Schéma 92. Ligand diamide hétérogénéisé.

II. Synthèse de la β -diamide supportée sur silice (matériau M_5).

II.1. Principe général de synthèse du matériau M_5 .

La synthèse de la diamide supportée sur silice hybride M_5 passe par deux étapes :

-Dans un premier temps, il s'agit de fonctionnaliser la structure de la diamide par deux groupements trialkoxysilanes hydrolysables de type $Si(OR)_3$ via deux chaînes *n*-propyl. Dans le cas de ce travail, nous avons choisi plus précisément la fonctionnalisation par des triéthoxysilanes car ils sont relativement stables ce qui facilite la purification du produit final. La molécule résultant de cette fonctionnalisation est le précurseur bi-silylé P_5 (Schéma 93).

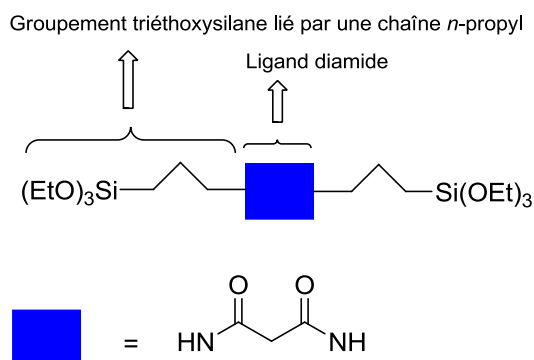


Schéma 93. Structure du précurseur bi-silylé P_5 .

-Ensuite, une hydrolyse polycondensation par voie sol-gel de P_5 réalisée en présence du fluorure de tétrabutylammonium (TBAF) utilisé en quantité catalytique, permet d'obtenir un matériau hybride organique-inorganique M_5 , incorporant le motif diamide (Schéma 94).

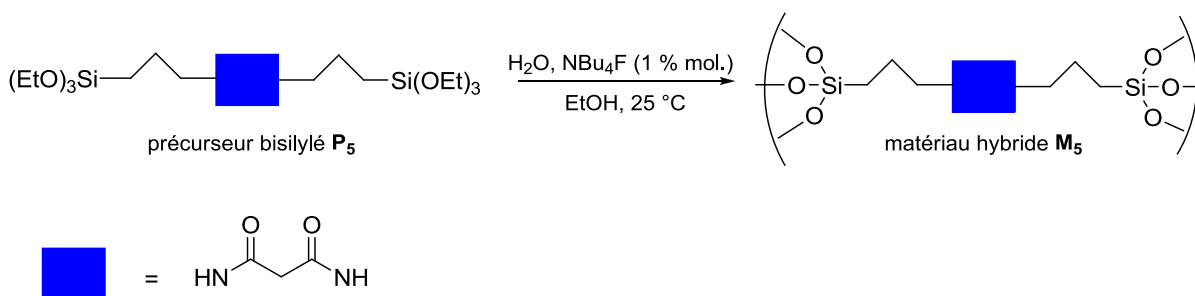


Schéma 94. Obtention du matériau \mathbf{M}_5 par transformation sol-gel du précurseur \mathbf{P}_5 .

II.2. Préparation du matériau \mathbf{M}_5 .

II.2.1. Préparation du précurseur bi-silylé \mathbf{P}_5 : N,N' -di(triéthoxysilylpropyl)-1,3-propanediamide.

La préparation du précurseur \mathbf{P}_5 a été réalisée en utilisant la réaction d'acylation de l'aminopropyltriéthoxysilane par le dichlorure de malonyle (Schéma 95).¹¹⁵

D'un point de vue pratique, on prépare sous azote un ballon tricol surmonté d'une ampoule à brome. Puis, on y introduit l'aminopropyltriéthoxysilane et le toluène. Afin de piéger l'acide chlorhydrique formé lors de la réaction, deux équivalents de diéthylamine par rapport au dichlorure de malonyle y sont également rajoutés. Le dichlorure de malonyle est alors placé dans l'ampoule à brome et la température du milieu réactionnel est abaissée à -15°C . Ce dernier est alors ajouté goutte à goutte (la température ne doit pas dépasser -5°C car la réaction est exothermique). A la fin de l'addition, on laisse revenir la température à 25°C et on maintient l'agitation pendant 12 h.

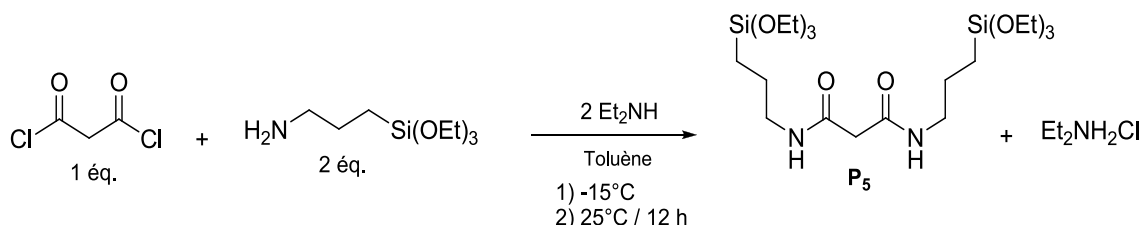


Schéma 95. Synthèse du précurseur bi-silylé \mathbf{P}_5 .

A l'issue de ce temps de réaction, les sels d'ammonium formés sont filtrés sous azote par canule puis le toluène du filtrat correspondant est évaporé. Les traces de solvant sont éliminées au moyen de la rampe à vide. Le produit est obtenu sous forme d'un liquide orangé très visqueux.

Au niveau de la RMN, très peu d'impuretés ont pu être détectées (des traces de produits de départ) ce qui permet d'estimer le rendement à 80 %. La purification du produit, très sensible à l'hydrolyse et de poids moléculaire élevé, n'a pas pu être réalisée. En effet, il se dégrade lors de sa distillation ou de son passage sur colonne de silice. Nous avons donc décidé d'utiliser le précurseur \mathbf{P}_5 sans aucune purification.

Notons aussi la présence de deux formes tautomères en RMN. Les deux formes proviennent de l'équilibre prototropique de la forme diamide (Schéma 96).

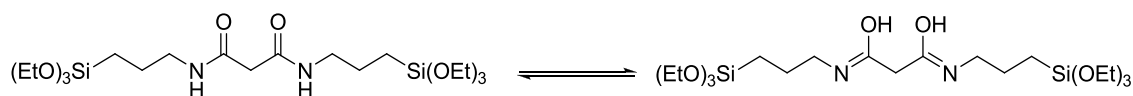


Schéma 96. L'équilibre prototropique de la forme diamide.

II.2.2. Hydrolyse sol-gel du précurseur P_5 : Synthèse du matériau M_5 .

Nous avons, à partir du précurseur bi-silylé P_5 préparé un gel par hydrolyse polycondensation sol-gel de ce dernier réalisée à température ambiante (Schéma 97). Ainsi, la molécule P_5 a été solubilisée dans l'éthanol, puis soumise à une hydrolyse des fonctions triéthoxysilanes par ajout d'un large excès d'eau (12 éq.). Le NBu_4F (1% mol.) introduit simultanément, permet de catalyser la polycondensation des molécules résultantes, donnant lieu immédiatement à un gel. Ce dernier est laissé consolider dans un récipient clos pendant 48 h, période durant laquelle une partie du solvant est expulsée sous forme d'un surnageant. Cette évolution est désignée par le terme de "synérèse" (Schéma 97).

Le gel consolidé est ensuite broyé dans un mortier, puis lavé à l'éthanol et à l'éther de diéthylique. La poudre jaunâtre correspondant au matériau M_5 est broyée puis laissée à sécher sous vide industriel en présence de P_2O_5 à 80 °C. Ce matériau a été analysé par infra rouge et par RMN du solide (^{29}Si , ^{13}C). La transformation sol-gel du précurseur P_5 a été réalisée avec un rendement quantitatif de 100 % ce qui correspond à un rendement globale de 80 %.

Le matériau hybride obtenu M_5 sera ainsi testé dans la synthèse des éthers de diaryles par couplage entre bromures d'aryles et phénols catalysé au cuivre.

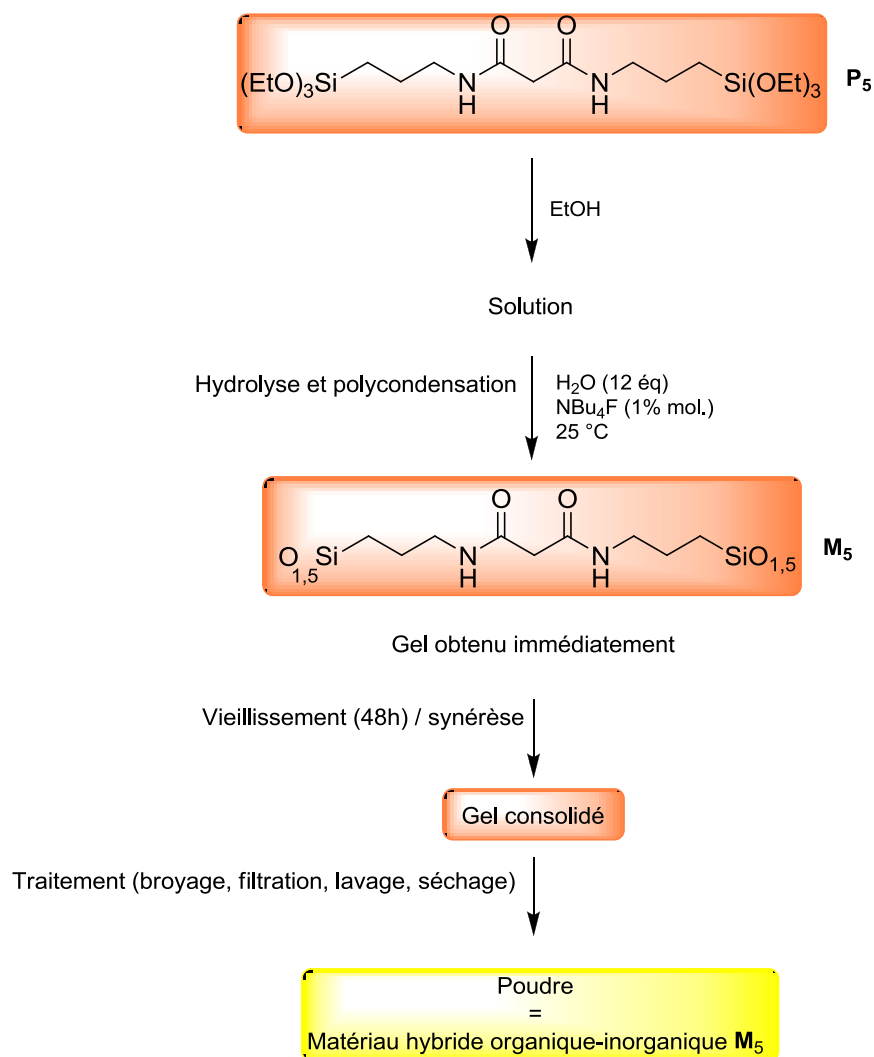


Schéma 97. Synthèse du matériau hybride **M₅** par processus sol-gel.

III. Evaluation des performances du matériau **M₅** en arylation des phénols par le bromobenzène, catalysée au cuivre.

Le matériau hybride synthétisé contenant le motif diamide **M₅** a été ensuite testé dans l'arylation des phénols par les bromures d'aryles, catalysée au cuivre. Nous avons tout d'abord testé la réaction et mis au point les conditions sur des électrophiles et nucléophiles simples (bromobenzène et 3,5-diméthylphénol), avant d'envisager une extension du champ d'application de la méthode. L'iodure cuivreux a été choisi comme précurseur catalytique sur la base de l'expérience acquise au laboratoire pour ce type de réaction (Schéma 98).

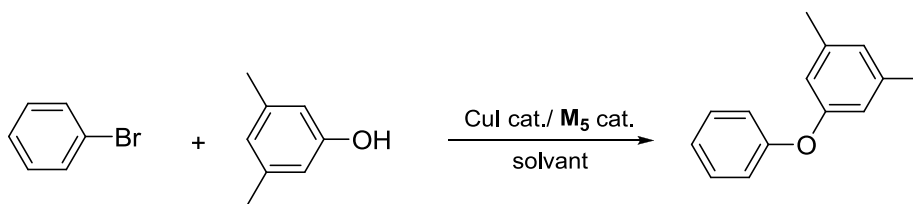
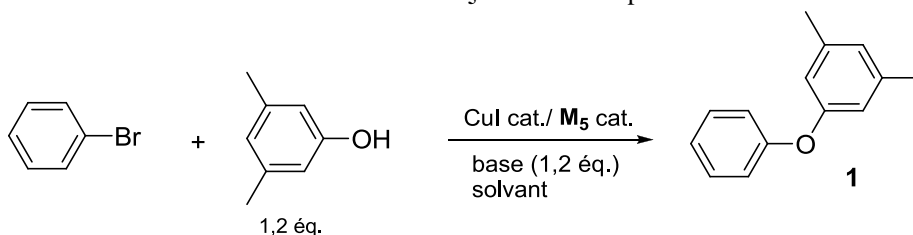


Schéma 98. Arylation du 3,5-diméthylphénol par le bromobenzène, catalysée au cuivre en présence de M_5 .

III.1. Application du matériau M_5 en arylation des phénols par les bromures d'aryles, catalysée au cuivre : étude de paramètres.

La réaction modèle à étudier est l'arylation du 3,5-diméthylphénol par le bromobenzène, réalisée en présence de quantités catalytiques de cuivre et de ligand hétérogène M_5 (Tableau 12). L'étude consiste à définir les conditions opératoires (base, solvant, T°) de telle façon que le taux de formation (TF) en produit de couplage soit le meilleur possible.

Tableau 12. Arylation du 3,5-diméthylphénol par le bromobenzène en présence de quantités catalytiques d'iodure de cuivre et de M_5 : variation de paramètres.



entrée	T °C	CuI (x %)	M_5 (y %)	solvant	(V ml)	base	TF ^[a]
1	90	10	0	DMF	1	CS_2CO_3	0
2	90	10	10	DMF	1	CS_2CO_3	0
3	110	10	0	DMF	2	CS_2CO_3	0
4	110	10	10	DMF	2	CS_2CO_3	0
5	110	10	5	DMF	2	CS_2CO_3	46
6	110	10	5	DMF	2	K_3PO_4	24
7	110	10	5	DMF	2	K_2CO_3	24
8	110	10	5	DMSO	2	CS_2CO_3	47
9	110	10	5	DMF	1	CS_2CO_3	70
10	110	10	5	MIBK	2	CS_2CO_3	52
11	110	10	5	MIBK	1	CS_2CO_3	99

12	110	5	5	MIBK	1	Cs ₂ CO ₃	99
13	110	5	0	MIBK	1	Cs ₂ CO ₃	60 (0) ^[b]

^[a] TF du diaryléther **1** établi par GC/MS en présence du 1,3-diméthoxybenzène comme étalon interne. ^[b] TF du produit **1** après recyclage établi également par GC/MS.

L'étude a été réalisée sur 2 mmol de bromobenzène avec un léger excès de phénol (ArOH/PhBr = 1,2). L'iodure cuivreux (CuI) est utilisé à raison de x % par rapport au réactif présent en défaut (PhBr). Le matériau **M**₅, qui incorpore donc le ligand diamide est lui utilisé à raison de y % calculé également par rapport au réactif présent en défaut. La réaction est mise en œuvre dans différents solvants pendant 22 heures. Le taux de formation du diphenyléther **1** a été déterminé par GC/MS en présence du 1,3-diméthoxybenzène comme étalon interne.

Nous avons dans un premier temps fait un essai à blanc en présence de l'iodure cuivreux seul introduit à hauteur de 10 % molaire. L'essai a été réalisé dans le 2 ml de DMF à 90 °C avec 1,2 éq. de carbonate de césium (Cs₂CO₃). La réaction n'a pas eu lieu (Tableau 12, entrée 1). Dans les mêmes conditions opératoires, 10 % molaire de matériau **M**₅ ont été ajoutés. Comme précédemment, aucun produit de couplage n'a été observé (Tableau 12, entrée 2). Notons que dans les deux cas le bromobenzène n'a pas été consommé. Afin de nous placer dans des conditions plus favorables, la température du milieu a été augmentée à 110 °C pour l'essai à blanc et pour l'essai avec 10 % mol. de **M**₅. Cela n'a apporté aucune amélioration, le rendement en diphenyléther **1** étant toujours nul (Tableau 12, entrées 3,4). Curieusement, nous avons observé que la diminution, par rapport à l'essai précédent, de la quantité du matériau à 5 % a un effet favorable sur la réaction puisque pour la première fois la formation du produit de couplage **1** a eu lieu avec 46 % de TF (Tableau 12, entrée 5). Deux autres bases ont été testées dans ces dernières conditions. Que ce soit avec le phosphate de potassium ou le carbonate de potassium, un même TF de 24 % a été atteint. (Tableau 12, entrées 6,7). On a également tenté de changer le solvant de réaction. Ainsi le DMSO (2 ml) comme solvant classique a été essayé, mais cela n'a pas eu d'effet sur la réaction, le TF restant toujours identique à l'essai 5 (Tableau 12, entrée 8). Nous avons alors concentré le milieu réactionnel en diminuant le volume du solvant par 2 (1 ml au lieu de 2 ml pour l'essai 5). Le TF a atteint 70 % (Tableau 12, entrée 9).

A ce stade de l'étude, nous avons eu l'idée d'utiliser un solvant qui soit à la fois peu toxique et efficace. Pour cela, nous avons testé la méthylisobutylcétone (MIBK): un solvant industriel largement disponible. Un paragraphe sur ce solvant sera présenté immédiatement après cette étude.

Dans les meilleures conditions déterminées par 2 ml de solvant, l'essai avec le nouveau solvant a bien fonctionné, le TF en **1** a atteint 52 % (au lieu de 46 % avec le DMF) (Tableau 12, entrée 10). Ce résultat encourageant nous a été confirmé, comme précédemment, lorsque nous avons diminué le volume du MIBK à 1 ml, la transformation a été quasi quantitative en produit de couplage **1** (Tableau 12, entrée 11). Par ailleurs, une diminution de la quantité du cuivre introduite a été tentée et

le TF est resté toujours de 99 % (Tableau 12, entrée 12). Un essai à blanc avec la MIBK a été fait dans ces conditions, le TF en **1** a été d'environ 60 % (Tableau 12, entrée 13). Cependant, comme nous allons le voir dans le paragraphe suivant, une réutilisation du système dans ce cas n'a pas permis d'aboutir à aucun produit de couplage (Tableau 12, entrée 13^[b]).

A l'issue de ces différents tests, les conditions opératoires optimales que nous avons établies pour l'arylation du 3,5-diméthylphénol par le bromobenzène, réalisée en présence de cuivre et du matériau M_5 sont les suivantes : 1 éq. de bromobenzène (2 mmol) pour 1,2 éq. de 3,5-diméthylphénol (2,4 mmol) en présence de 1,2 éq. de Cs_2CO_3 (2,4 mmol) et de 5 % mol. (0,1 mmol) de catalyseur (CuI/ M_5 = 1/1), dans 1 ml de MIBK, durant 22 h, à 110 °C (Schéma 99).

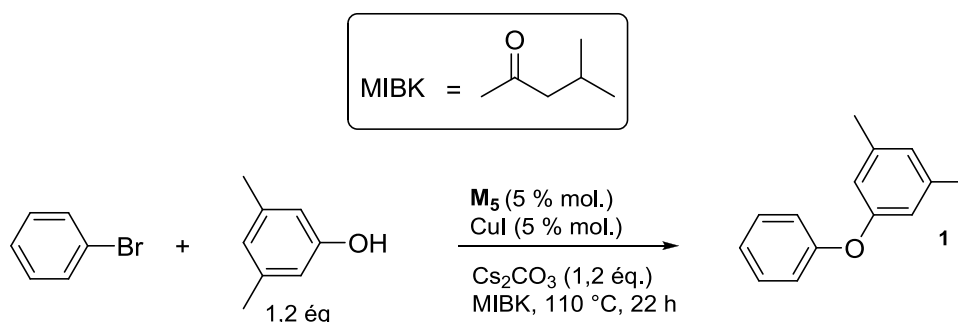


Schéma 99. Arylation du 3,5-diméthylphénol par PhBr catalysée au cuivre en présence de M_5 .

Note sur la méthylisobutylcétone (MIBK), "un solvant industriel non toxique"

De formule générale $CH_3COCH_2CH(CH_3)_2$, la MIBK (methylisobutyl ketone) a plusieurs noms, on rencontre dans la littérature, l'hexone et l'isohexanone, l'isobutyl-méthyl-cétone, 4-méthyl-2-pentanone. La nomenclature IUPAC étant : la 4-méthylpenta-2-one. C'est un liquide incolore, il appartient au groupe chimique des cétones, volatil à température ambiante et inflammable. Son point d'ébullition est de 116 °C, et son point d'éclair (en coupelle fermée) est de 14°C. Son odeur douceâtre est proche de celle de l'acétone. Elle est présente à des niveaux très faibles.

La MIBK est un solvant largement utilisé dans l'industrie grâce à sa facilité d'élimination et à ses avantages *vis-à-vis* de l'environnement.¹⁶⁷ En effet, il est utilisé dans l'industrie des peintures (notamment cellulosiques, vinyliques, alkydes), des colles, de vernis, de certains pesticides, des matières plastiques (résines, nitrocellulose). Il est également employé pour l'extraction des métaux rares.

Au laboratoire, c'est un agent de déparaffinage et un intermédiaire de synthèse organique.

¹⁶⁷ a) C. Cappello, U. Fisher, K. Hungerbühler, *Green Chem.*, 2007, **9**, 927. b) L'agence européenne de médicaments a classé le MIBK dans la catégorie des solvant les moins toxiques comme l'éthanol et l'acétate d'éthyl. Pour la référence, voir CVMP/VICH/502-99/FINAL. Disponible sur <http://www.emea.europa.eu/pdfs/vet/vich/050299> en pdf : The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products. *Veterinary Medicines and Information Technology Unit*.

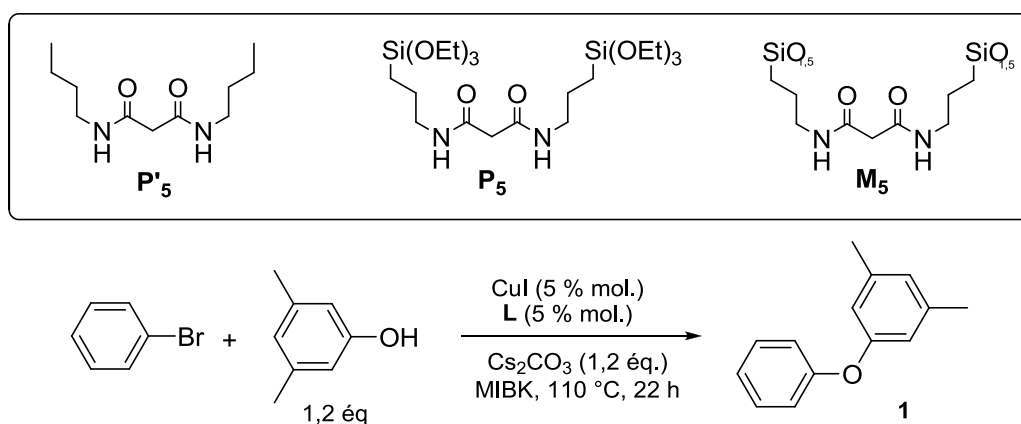
Comme d'autres cétones, la MIBK est formée naturellement au sein de certains aliments (fromage, viandes, fruits et légumes...).

La MIBK n'est pas classée CMR (cancérogène mutagène pour la reproduction) par l'Union Européenne, elle n'est pas suspectée d'induire chez l'Homme des effets mutagènes, ni cancérogènes, ni tératogènes. L'élimination étant rapide, il n'y a pas d'accumulation dans l'organisme, en effet la concentration sanguine s'élève rapidement : moins de 0,1 % non métabolisé se retrouve dans les urines dans les 3 heures et environ 5 % dans l'air expiré.

III.2. Comparaison des performances du système homogène Cu/P₅ et du système hétérogène Cu/M₅ : efficacité après recyclage et quantité de cuivre relarguée dans les produits de couplage.

Tout d'abord, les réactivités comparées des différents précurseurs du matériau M₅ associés à l'iodure de cuivre, ont été évaluées dans la réaction d'arylation du 3,5-diméthylphénol par le bromobenzène selon les conditions opératoires optimales précédemment mises au point (Tableau 13). Ensuite une étude du recyclage des systèmes testés a eu lieu. Enfin, une analyse des traces de cuivre relarguées dans les produits de couplage a été effectuée.

Tableau 13. Comparaison des performances des systèmes catalytiques utilisés : efficacité après recyclage et quantité de cuivre relargué en solution.

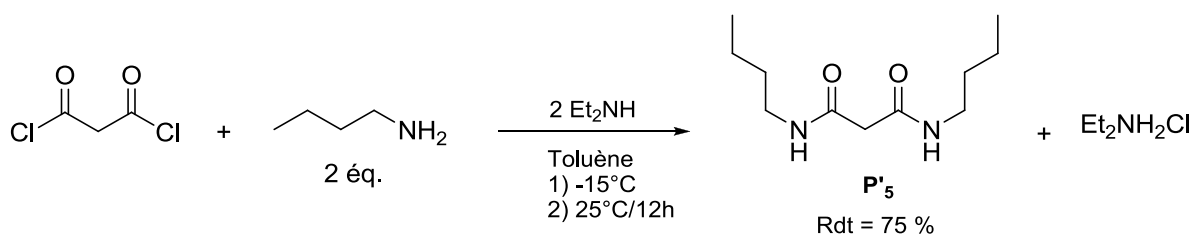


entrée	Ligand %	TF ^[a]	Leaching (ppm) ^[c]	TF ^[b]
1	Sans ligand	60	-	0
2	P₅	97	1400	0
3	P'₅	99	-	0
4	M₅	99	< 30	99

^[a] TF du produit **1** avant recyclage établi par GC/MS en présence de 3,5-diméthylphénol comme étalon interne. ^[b] TF du produit **1** après recyclage établi également par GC/MS. ^[c] résultat des analyses

élémentaires des traces de cuivre présentes dans le produit d'arrivée **1** non purifié.

L'essai à blanc, correspondant à une réaction réalisée sans ligand a permis la formation de 60 % de diaryléther (Tableau 13, entrée 1). Il est probable que le solvant joue ici le rôle de ligand même s'il est moins efficace que **M**₅. Le précurseur bi-silylé **P**₅ comportant des fonctions triéthoxysilanes donne aussi d'excellentes performances que **M**₅ (Tableau 13, entrée 2). Pour essayer de vérifier l'effet potentiel des groupements Si(OEt)₃, nous avons synthétisé un autre précurseur **P'**₅, le N,N'-dibutylmalonamide (Schéma 100) (qui correspond à **P**₅ sur lequel on a supprimé les groupements triéthoxysilane Si(OEt)₃). La synthèse de **P'**₅ a été effectuée par réaction d'acylation de la butylamine par le chlorure de malonyle.



D'un point de vue pratique, on prépare sous azote un ballon tricol surmonté d'une ampoule à brome. Puis, on y introduit deux équivalents de butylamine et le toluène. Afin de piéger l'acide chlorhydrique formé lors de la réaction, deux équivalents de diéthylamine par rapport au dichlorure de malonyle y sont également rajoutés. Le dichlorure de malonyle est alors placé dans l'ampoule à brome et la température du milieu réactionnel est abaissée à -15°C. Le dichlorure de malonyle est alors ajouté goutte à goutte de façon à ne pas dépasser -5°C. A la fin de l'addition, on laisse revenir la température à 25°C et on maintient l'agitation pendant 12 h. Le rendement isolé est de 75 % et la pureté du produit est vérifiée par ¹H RMN et ¹³C RMN.

L'activité catalytique du précurseur **P'**₅ en présence du CuI dans l'arylation de l'iodobenzène par 3,5-diméthylphénol a ensuite été évaluée. Elle est comparable à celle du précurseur **P**₅ (Tableau 13, entrée 3). La présence des groupements Si(OEt)₃ sur **P**₅ ne semble donc pas avoir d'influence sur le déroulement de la réaction.

M₅ ne semble donc pas présenter un avantage significatif sur ses précurseurs (**P**₅, **P'**₅) en terme d'activité. Par contre, comme nous allons le voir, son grand intérêt réside dans le fait qu'il est le seul à être récupérable et réutilisable. Pour illustrer cela, nous avons tenté dans un deuxième temps de réutiliser tous les systèmes décrits dans le Tableau, c'est-à-dire ceux correspondant à l'association de CuI avec respectivement **P**₅, **P'**₅ et **M**₅. D'un point de vue pratique, après une première réaction, une simple filtration à l'air du brut réactionnel suivie de trois lavages par la MIBK (3×3 ml) est réalisée

afin de récupérer le produit d'arylation dans sa totalité et d'éliminer toutes traces de sa présence dans le brut insoluble restant (Schéma 101). Ce dernier (contenant le système catalytique et/ou les sels résiduels) est remis dans un schlenk puis séché sous vide et conservé sous azote. Afin de réutiliser le système recyclé, le milieu est alors rechargé sous azote avec le solvant et tous les produits de départ, excepté bien sûr le système catalytique de départ (cuivre associé à M_5 ou à d'autres précurseurs). Les réactions sont alors relancées dans les mêmes conditions que précédemment (Schéma 99).

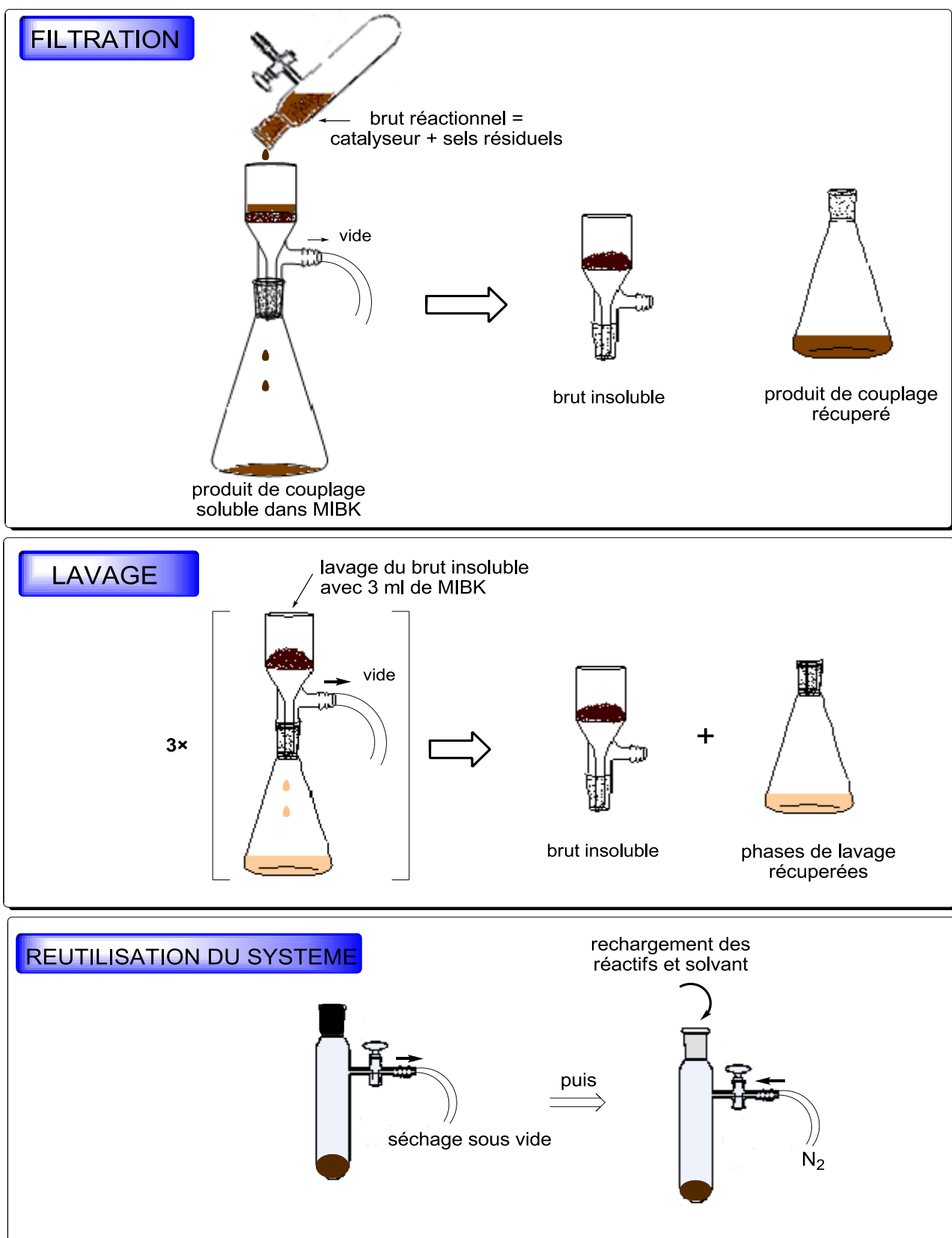


Schéma 101. Principe de recyclage des systèmes utilisés.

Les systèmes (CuI seul, CuI/ \mathbf{P}_5 , CuI/ \mathbf{P}'_5) se sont montrés totalement inefficaces pour promouvoir l'arylation du 3,5-diméthylphénol par le bromobenzène à l'issue de ce deuxième cycle réactionnel (Tableau 13, entrées 1-3). Dans le cas de l'essai à blanc (cuivre seul), cette inefficacité pourrait s'expliquer par le fait que le CuI nécessaire au déroulement de la réaction a été éliminé lors du processus de recyclage pendant la filtration. Quant au cas de CuI/ \mathbf{P}_5 , ou de CuI/ \mathbf{P}'_5 , l'inefficacité du système recyclé pourrait s'expliquer par le fait que les complexes de cuivre formés sont solubles dans la MIBK et sont donc éliminés du milieu réactionnel lors de la filtration. On ne peut cependant pas écarter que ces derniers se transforment durant la première réaction (avant recyclage) ou pendant le processus de recyclage qui est effectué à l'air, en d'autres complexes de cuivre insolubles et inefficaces.

Par contre, seul le matériau \mathbf{M}_5 s'est montré apte à promouvoir la réaction d'arylation du 3,5-diméthylphénol par le bromobenzène, le taux de formation en produit **1** étant d'ailleurs excellent (Tableau 13, entrée 4). On peut donc supposer dans ce cas que le précipité récupéré contient toujours le système catalytique nécessaire au déroulement de la réaction.

Nous avons ensuite fait réaliser une analyse élémentaire des traces de cuivre éventuellement présentes dans le produit de couplage **1** obtenu en utilisant le système Cu/ \mathbf{M}_5 d'une part et en utilisant le système Cu/ \mathbf{P}_5 d'une autre part.

D'un point de vue pratique, pour chaque système considéré, le brut réactionnel est filtré puis lavé avec la MIBK selon la méthode décrite dans le Schéma 101, les filtrats sont ensuite rassemblés et concentrés. Les résidus ainsi obtenus sont analysés par GC/MS. Pour les deux systèmes, le résidu obtenu montre la présence d'un seul pic correspondant au diaryléther **1**. Avant toute purification, une analyse élémentaire des traces de cuivre pouvant être présente dans ce résidu a été effectuée.

Les résultats de ces analyses élémentaires ont montré la présence de moins de 30 ppm de cuivre par gramme de produit non purifié dans le premier cas (pour le système Cu/ \mathbf{M}_5) (Tableau 13, entrée 4) ce qui revient à un faible relargage (leaching) du cuivre introduit en début de réaction de l'ordre de 0,12 %. Dans le deuxième cas, c'est-à-dire le cas où le produit d'arylation **1** est obtenu en utilisant le système Cu/ \mathbf{P}_5 , ce résultat est de 1400 ppm de cuivre par gramme de produit non purifié (Tableau 13, entrée 2) ce qui revient à un relargage très important de cuivre et une "pollution" du produit par des quantités significatives de métal.

Les résultats obtenus ont montré clairement l'intérêt du nouveau système Cu/ \mathbf{M}_5 . Tout d'abord, c'est un système simple et facilement obtenu par synthèse. Il est très pratique grâce à son insolubilité car on peut facilement le séparer du produit d'arylation par simple filtration. De plus, sa grande capacité de piégeage du cuivre lors de la réaction a permis l'obtention d'un produit de couplage

"propre" de toute trace de métal utilisé dans la catalyse. Ceci est important pour la synthèse de molécules cibles car les limites supérieures autorisées sont de l'ordre de quelques ppm.¹⁶⁸ Enfin, le recyclage et la réutilisation du catalyseur présentent des gains sur les plans économique (coût du catalyseur) et écologique (respect de l'environnement par minimisation de déchets chimiques).

III.3. Arylation de phénols variés par divers bromures d'aryles à partir d'un seul système catalytique M_5/Cu recyclé plusieurs fois.

L'objectif de cette partie du travail est de généraliser la réaction d'arylation mise au point précédemment sur divers bromures d'aryle et phénols substitués, tout en appliquant le principe de recyclage/réutilisation du système hétérogène (Schéma 102). Dans ce but, le système catalytique M_5/Cu a été engagé une première fois dans la réaction d'arylation du 3,5-diméthylphénol par le bromobenzène selon les conditions établies dans le paragraphe précédent. Cette première utilisation du système catalytique est notée "cycle n° 1". Une fois la réaction finie, le système catalytique est recyclé puis réutilisé (Schéma 101) pour une deuxième *O*-arylation à partir de produits de départ différents (ni le cuivre ni le ligand ne sont rechargés). Ainsi, l'exemplification de la réaction est poursuivie tout en faisant régir des phénols et des bromures d'aryles différents jusqu'au "cycle n° n".

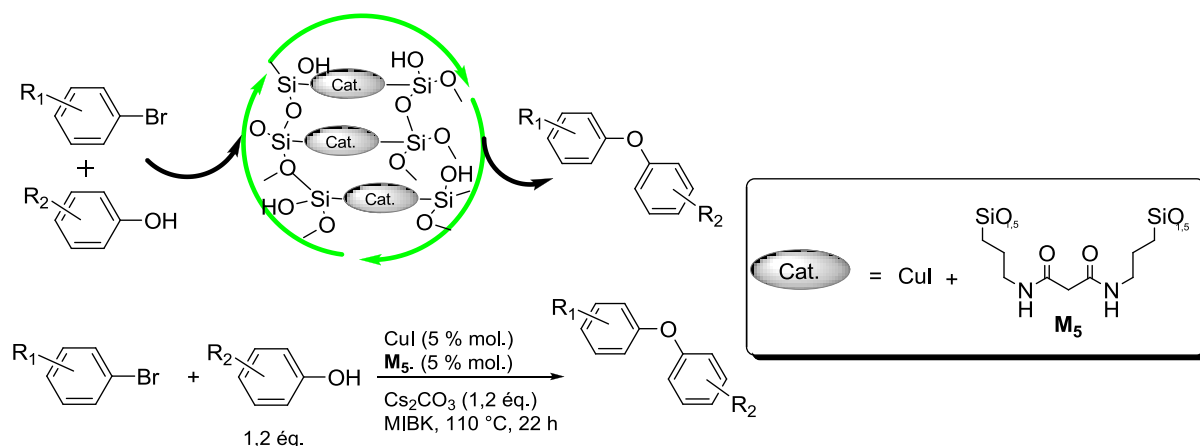


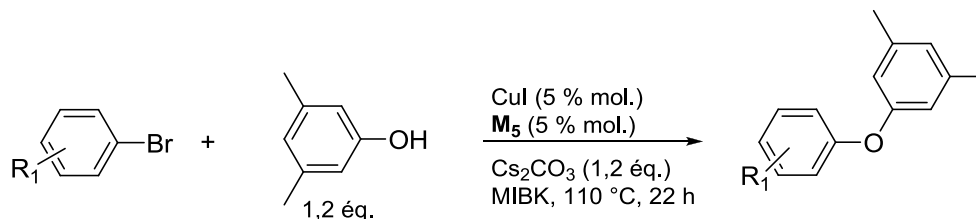
Schéma 102. Arylation de phénols par des bromures aromatiques en présence du catalyseur Cu/M_5 .

Dans un premier temps, on a choisi le 3,5-diméthylphénol comme nucléophile pour tous les exemples ($R_2 = 3,5\text{-Me}$) et on a fait varier le substituant R_1 sur le bromure d'aryle (Tableau 14). Les conditions réactionnelles appliquées pour toutes ces arylation sont celles prédéfinies dans le paragraphe III.1. Ainsi, on utilise un équivalent du bromure d'aryle (2 mmol) pour 1,2 équivalent du

¹⁶⁸ L'agence européenne des médicaments a publié des recommandations sur les limites acceptables de concentrations maximales des traces de métaux présents dans les médicaments. Ces valeurs limites d'exposition journalière sont de 250 ppm/jour pour le cuivre (10 ppm/j pour le Pd). Document de référence: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/swp/444600enfin.pdf>.

3,5-diméthylphénol en présence du carbonate de césium (1,2 éq.) et du catalyseur hétérogène (5% mol., 0,1 mmol) selon le ratio $\text{CuI}/\mathbf{M}_5 = 1/1$, dans 1 ml de MIBK, durant 22 h, à 110 °C (Tableau 14).

Tableau 14. Arylation du 3,5-diméthylphénol par différents bromures aromatiques catalysée au cuivre en présence du matériau \mathbf{M}_5 .^[a]



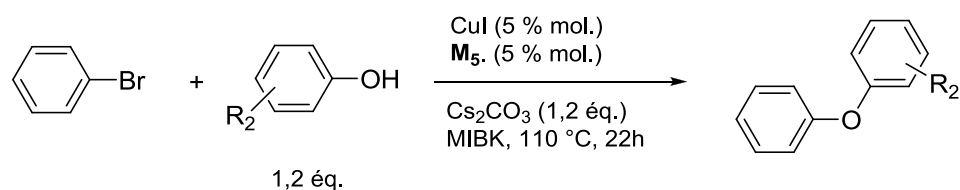
entrée	R ₁	cycle	produit	rdt isolé ^[b]	Relarguage en Cu ^[c]
1		1		99	< 30
2		2		75	20
3		3		77	-
4		4		90	< 20
5		5		98	-
6		6		95	< 20

^[a] Conditions générales pour la réaction : bromure d'aryle (2 mmol), 3,5-diméthylphénol (2,4 mmol), Cs_2CO_3 (2,4 mmol), CuI (0,1 mmol), \mathbf{M}_5 (0,1 mmol), MIBK (1 ml), 22 h, 110 °C. ^[b] Rendement isolés déterminés après purification par chromatographie sur gel de silice. ^[c] Résultat des analyses élémentaires du cuivre présent dans le produit non purifié.

Tout d'abord, l'exemple a concerné le coulage entre le 3,5-diméthylphénol et le bromobenzène, ce qui revient à faire essai de contrôle et/ou de référence. Une fois la réaction finie, le brut réactionnel est filtré puis lavé trois fois avec la MIBK, les phases de lavage étant ensuite

rassemblées et la MIBK évaporée. Le brut ainsi obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice. Le 1,3-diméthyl-5-phénoxybenzène **1** est obtenu avec 99 % de rendement isolé (Tableau 14, entrée 1). Le brut insoluble restant contenant le catalyseur Cu/**M**₅ est ensuite séché dans un schlenk puis remis sous azote. Pour un deuxième cycle catalytique, le milieu est rechargé avec la base, du 4-bromoanisole, le 3,5-diméthylphénol et le solvant, puis la réaction est relancée comme précédemment. La réaction a bien eu lieu avec ce bromure d'aryle désactivé par un groupement électrodonneur (OMe). Le diaryléther **3** est obtenu avec un rendement isolé de 75 % (Tableau 14, entrée 2). Le 4-bromotoluène est également testé lors d'une troisième utilisation du système recyclé (**2**: rdt 77 %). Le processus recyclage/réutilisation du catalyseur hétérogène a été poursuivi. Les diaryléthers résultants de l'arylation du 3,5-diméthylphénol par les bromures d'aryles activés par des substituants électroattracteurs (Tableau 14, entrée 4, 6) sont obtenus avec de très bons rendements. Enfin lors d'une quatrième réutilisation du système catalytique, le couplage avec le 2-bromopyridyl a été effectué avec succès : l'éther correspondant **13** étant quantitativement formé (rendement isolé de 98%) (Tableau 14, entrée 5).

Tableau 15. Arylation de différents phénols par le bromobenzène catalysée au cuivre en présence de Cu/M₅.



entrée	R ₂	cycle	produit	rdt isolé ^[b]	Relarguage en Cu ^[c]
1		1		87	< 20
2		2		65	< 20
3		3		92	-
4		4		95	-
5		5		92	-
6		6		99	< 20

^[a] Conditions générales pour la réaction : bromure d'aryle (2 mmol), 3,5-diméthylphénol (2,4 mmol), Cs₂CO₃ (2,4 mmol), CuI (0,1 mmol), M₅ (0.1 mmol), MIBK (1 ml), 22h, 110°C. ^[b] Rendement isolés déterminés après purification par chromatographie sur gel de silice. ^[c] Résultat des analyses élémentaires du cuivre dans le produit non purifié.

Comme précédemment, nous avons procédé pour cette exemplification par recyclage/réutilisation du système catalytique supporté Cu/M₅. Le premier exemple est l'arylation du phénol par le bromobenzène. Le diphenyl éther **7** est obtenu avec 87 % de rendement isolé (Tableau 15, entrée 1). Après recyclage, nous avons réalisé l'arylation du 4-chlorophénol. L'effet inductif attracteur du chlore a ralenti la réaction. En effet, l'éther de diaryle **8** est obtenu avec un rendement de 65% après 22 heures de réaction à 110 °C (Tableau 15, entrée 2). Tout en continuant le processus recyclage/réutilisation, nous avons utilisés une série de phénols activés par un groupement inductif

donneur (Me, *t*Bu) ou mésomère donneur (OMe). Les rendements en produits de couplage sont compris entre 92 % et 99 % (Tableau 15, entrées 3-6).

IV. Conclusion.

En conclusion, nous avons mis au point un système catalytique au cuivre récupérable et réutilisable permettant de réaliser l'arylation de phénols directement à partir de dérivés aromatiques bromés.

Ce système fait intervenir un ligand de type β -diamide immobilisé par voie sol-gel sous forme de matériau silylé. Ce dernier permet non seulement de très nombreux recyclages sans perte d'activité catalytique, mais aussi le piégeage très efficace du cuivre. Seule d'infimes quantités de ce dernier sont relarguées dans le solvant de réaction, ce qui permet de limiter ainsi la contamination du diaryléther. Ce dernier point est particulièrement important dans l'optique de la synthèse de produits cibles pour l'industrie pharmaceutique.

CONCLUSION GENERALE

Dans cette thèse, nous avons synthétisé par voie sol-gel divers matériaux incorporant des ligands bipyridine ou comportant dans leur structure le motif β -dicarbone.

Ces ligands, mis en réaction avec des précurseurs du cuivre (sels de cuivre) utilisés en quantité catalytique ont permis de réaliser de manière efficace l'arylation de phénols variés à partir de divers dérivés aromatiques halogénés, notamment iodés et bromés. Les molécules obtenues dans ces réactions de couplage sont des diaryléthers, des composés qui trouvent de nombreuses applications dans le domaine de la pharmacie, de l'agrochimie ou même dans celui des matériaux.

Par ailleurs, les performances des systèmes catalytiques au cuivre sont très bonnes en termes de rendement, mais l'innovation la plus importante réside dans le fait que le système soit récupérable et réutilisable de nombreuses fois, de manière très souple et très simple. Ce système est ainsi peu coûteux et est par ailleurs non polluant puis qu'il permet de limiter "les déchets" de sels de cuivre, un problème pouvant être gênant en termes d'environnement dans le cas d'une production industrielle à fort tonnage.

Enfin, ce système présente un autre avantage. Il permet le piégeage de manière très efficace de toutes traces de cuivre, évitant ainsi la pollution du milieu réactionnel et donc du produit de réaction. Seuls quelques ppm de cuivre sont présents en solution ce qui est très important dans l'optique d'une application en pharmacie, domaine dans lequel les traces de métaux dans les molécules cibles doivent être limitées aux stricts minimum.

La valeur ajoutée de nos systèmes catalytiques en font donc des outils de synthèse de diaryléthers particulièrement compétitifs en termes de coût, de pollution et de toxicité résiduelle.

Les études ultérieures devant s'attacher à généraliser le concept en élargissant son domaine d'application pour la réaction d'arylation à d'autres nucléophiles en particulier azotés. Enfin, les systèmes utilisés pouvant également être testés sur d'autres réactions de catalyse.

PARTIE EXPERIMENTALE

I. Techniques analytiques.

Les analyses en RMN du ^1H , ^{13}C et ^{29}Si en solution sont réalisées sur des appareils BRUKER AC-250 et AC-400. Les spectres RMN de ^{13}C et du ^{29}Si à l'état solide ont été enregistrés sur les spectromètres BRUKER FT AM 200 et 400.

Les analyses élémentaires ont été effectuées par le service central de microanalyse du CNRS à Lyon-Vernaison.

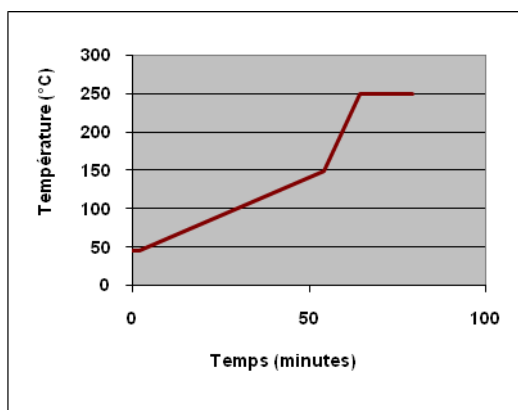
Les analyses des échantillons par microscopie électronique à balayage (MEB) sont réalisées avec un appareil JEOL 6300F avec un canon à effet de champ. L'analyse est effectuée sur des échantillons métallisés par pulvérisation de platine. Les analyses en transmission (MET) ont été réalisées avec un microscope JEOL 1200EX II ou JEOL JEM 2010.

Les analyses des échantillons sous forme de films ou de pastilles de KBr en infrarouge sont réalisées sur un spectromètre PERKIN-ELMER 1000 à transformée de Fourier.

La détermination des points de fusion a été réalisée sur un appareil Büchi B-540 à capillaires.

Les analyses de spectrométrie de masse basse résolution et les analyses MSMS ont été effectuées sur un spectromètre JEOL JMS-DX300 (mode d'ionisation : FAB, tension d'accélération : 3 Kev, gaz ionisant : xénon) ou sur un appareil Micro-Mass (détecteur Q-TOF, mode ES+, tension du cône : 2 à 30 V, tension de collision : 25 V). Les analyses HRMS ont été effectuées sur un spectromètre JEOL JMS-SX102 (mode d'ionisation : FAB, tension d'accélération : 10 Kev, gaz ionisant : xénon), dans la même matrice que l'analyse FAB.

Les analyses GC/MS ont été réalisées sur un chromatographe Agilent Technologies 6890 N couplé à un détecteur de masse Agilent 5973 N à dynode haute énergie (filtre quadripolaire, mode d'ionisation: impact électronique), d'une colonne capillaire apolaire HP5-MS (longueur 30 m, diamètre intérieur 0,25 mm, film 5 % diphenyl-diméthylpolysiloxane d'épaisseur 0,25 μm). Les conditions d'analyse sont les suivantes: température de l'injecteur: 250 °C, température de l'interface: 280 °C, source d'ions: 230 °C, détecteur quadripolaire: 150 °C, gaz vecteur Hélium (0,5 Bar). La programmation de température principalement utilisée est la suivante:



Les taux de transformation et de formation des divers composés ont été déterminés par chromatographie en phase gazeuse au moyen d'un étalonnage interne en utilisant le 1,3-diméthoxybenzène comme étalon interne. Les facteurs de réponse relatifs K_{rel} de chacun des produits dosés ont été calculés par rapport à cet étalon de façon classique après avoir tracé la droite d'étalonnage:

$$\frac{\text{masse Produit}}{\text{masse Etalon}} = K_{rel} \times \left(\frac{\text{surface Produit}}{\text{surface Etalon}} \right)$$

L'étalonnage interne permet de s'affranchir de l'incertitude sur le volume injecté.

II. Méthodes générales.

II.1. Qualité et conservation des réactifs.

Les réactifs et les solvants commerciaux proviennent des sources commerciales (Aldrich, Acros, Avocado, Fluka, Alfa Aesar, Lancaster, Strem).

Les agents d'arylation, ligands et nucléophiles liquides ont été purifiés par distillation sous atmosphère d'azote (éventuellement en présence d'un agent desséchant) et sont conservés en Schlenk sous atmosphère d'azote. Les iodures et bromures d'aryle ont été distillés et sont conservés à l'abri de la lumière.

Les agents d'arylation, ligands et nucléophiles solides ont été purifiés par recristallisation. Les phénols sont tous conservés à l'abri de la lumière.

Les bases carbonatées et le phosphate tripotassique, après avoir été finement broyés, ont été séchés dans un dessiccateur sous vide à température ambiante en présence de P_2O_5 .

Le tamis moléculaire a été activé dans un pistolet chauffant sous vide à 100 °C en présence d'anhydride phosphorique.

Les solvants de qualité anhydre ont été obtenus par distillation de solvants commerciaux de qualité "pur pour analyses" en présence d'un agent desséchant approprié selon les procédures standard¹⁶⁹ et sont conservés en présence d'un deuxième agent desséchant.

Le toluène, le pentane et l'éther éthylique ont été distillés sur sodium-benzophénone et sont conservés sur tamis moléculaire activé 3 Å. Le THF a été distillé sur sodium-benzophénone et a été conservé sur fil de sodium sous atmosphère d'azote. Le dichlorométhane a été distillé sur chlorure de calcium et est conservé sur tamis moléculaire 4 Å à l'abri de la lumière. La diéthylamine a été distillée sur potasse et l'éthanol sur magnésium. Le DMF est distillé sous vide sur CaH_2 . Il est conservé sous azote sur tamis moléculaire 4 Å à l'abri de la lumière et de l'air. L'acétonitrile a été distillé en présence d'anhydride phosphorique et conservé sous atmosphère d'azote sur tamis moléculaire activé

¹⁶⁹ D. D. Perrin, W. L. F. Armarego, D. R. Perrin., *Purification of Laboratory Chemicals, Third Edition*, Pergamon Press: New-York, 1985.

3 Å. La MIBK (méthylisobutylcétone) a été distillée sous vide et conservée sur tamis moléculaire activé 3 Å.

L'isocyanatopropyltriéthoxysilane et l'isocyanatopropyltriméthoxysilane ont été distillés sous vide puis conservés sous azote dans le réfrigérateur.

Le bromure cuivreux est purifié par la méthode suivante:¹⁷⁰ Quelques grammes de bromure cuivreux commercial sont dissous dans une solution aqueuse bouillante saturée en bromure de sodium. Le chauffage est maintenu à 100 °C pendant trente minutes après la dissolution du catalyseur. La solution est alors refroidie, diluée à l'eau distillée puis filtrée sur fritté. La poudre quasiment incolore isolée est lavée à l'eau distillée, à l'éthanol, à l'acétate d'éthyle, à l'éther diéthylique et au pentane puis séchée dans un dessiccateur sous vide en présence d'anhydride phosphorique.

L'iodure cuivreux commercial a été purifié d'une manière analogue, en utilisant une solution aqueuse saturée en iodure de sodium. Il est isolé sous la forme d'une poudre blanchâtre et conservé à l'abri de la lumière.

II.2. Mise en œuvre des réactions et purification des produits.

Les réactions catalytiques ont été réalisées dans des tubes de Schlenk de 35 mL ou dans les tubes Radley du Carousel "reactions stations RR98030". Les réacteurs subissent préalablement trois cycles d'évacuation sous le vide d'une pompe à membrane – grillage – refroidissement – balayage d'azote.

Les solides sensibles à l'air ou à l'humidité ont été manipulés en tube de Schlenk sous atmosphère d'azote en utilisant les techniques classiques de manipulation sous atmosphère inerte. Les liquides de qualité anhydre ou bien sensibles à l'air ou à l'humidité ont été manipulés avec les mêmes précautions, au moyen de seringues en verre étanches SGE, munies d'un piston équipé d'un embout en téflon.

Les purifications chromatographiques ont été réalisées par chromatographie sur colonne de silice 60 A C.C, SDS (35-70 µm ou 70-200 µm).

¹⁷⁰ R. K. Dieter.; L. A. Silks III, J. R. Fishpaugh, M. E. Kastner, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 4679-4692.

III. Détails des synthèses.

III.1. Synthèse et caractérisation des ligands.

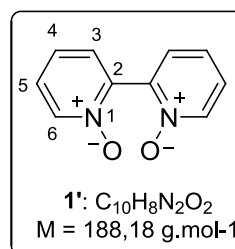
✚ 2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxyde (**1'**).¹⁷¹

a. Mode opératoire :

Une solution de 10 g de 2,2'-bipyridine (128 mmol.) dans l'acide acétique glacial (24 ml) est chauffée à 70-80 °C. 120 ml d'une solution commerciale d'acide peracétique (32% en masse dans l'acide acétique, 320 mmol.) y sont ajoutés de telle sorte que la température soit maintenue à 70-80 °C (la solution prend une coloration jaune).

En fin d'addition, le mélange réactionnel est refroidi à 35 °C et maintenu sous agitation à cette température pendant 140 h (la solution devient progressivement incolore). L'excès de péroxyde est détruit par ajout de sulfure de diméthyle (23,50 ml, 320 mmol.) puis le solvant est concentré sous pression réduite à l'évaporateur rotatif. Le résidu blanchâtre obtenu est agité pendant 3 h dans 600 ml d'acétone bouillante. Après refroidissement, le solide est filtré puis séché sous vide en présence de P₂O₅. Rendement: 23,46 g de solide blanc (97%).

b. Identification:



RMN ¹H / DMSO d₆: δ (ppm) = 8,3 (d, 2H, H₆), 7,65 (d, 2H, H₃), 7,47 (dd, 2H, H₅), 7,45 (dd, 2H, H₄).

RMN ¹³C / DMSO d₆: δ (ppm) = 142,4 (C₂), 139,3 (C₆), 128,5 (C₃), 127,16 (C₅), 125 (C₄).

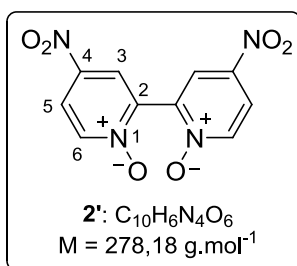
GC/MS: tr = 25,41 min. M/Z = 188 (décomposition partielle en 2,2'-bipyridine N-oxyde (M/Z = 172) et en 2,2'-bipyridine (M/Z = 156)).

✚ 4,4'-dinitro-2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxyde (**2'**).¹⁷¹

a. Mode opératoire:

23 g de 2,2'-bipyridine *N,N'*-dioxyde (**1'**) (124,6 mmol.) sont dissous dans un mélange d'oléum (20% SO₃, 34 ml) et d'acide sulfurique (44,5 ml). Le mélange marron clair est refroidi à 0 °C. L'acide nitrique fumant (51,6 ml) est introduit au goutte à goutte de façon à ce que la température dans le milieu réactionnel reste à 0 °C (durée de coulée: 25 minutes). Le mélange est ensuite porté à 100 °C et agité à cette température pendant 4 h. La solution obtenue est alors refroidie à 0 °C, coulée lentement sur un mélange eau-glace (500 g environ). L'ajout d'une solution de soude 4 N (jusqu'à atteindre un pH de 14) provoque la précipitation d'un solide qui est filtré sur fritté n°4 et séché sous vide en présence de P₂O₅. Rendement: 15g de solide jaune (60%).

¹⁷¹ G. J. ten Brink, I. W. C. E. Arends, M. Hoogenraad, G. Verspui, R. Sheldon, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 497-505.

b. Identification:

RMN ¹H / DMSO d₆: δ (ppm) = 8,67-8,71 (d, 2H, H₅), 8,57-8,62 (d, 2H, H₆), 8,39 (s, 2H, H₃).

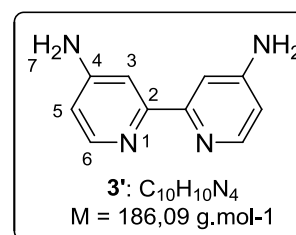
RMN ¹³C / DMSO d₆: δ (ppm) = 142 (C₂), 141 (C₄), 140,4 (C₆), 123,7 (C₃), 121,9 (C₅).

GC/MS: tr = 29,01 min. M/Z = 278 (décomposition partielle en 4,4'-dinitro-2,2'-bipyridine-N-oxyde (M/Z = 262) et en 4,4'-dinitro-2,2'-bipyridine (M/Z = 246).

✚ **2,2'-bipyridine-4,4'-diamine (3')**.¹⁷²

a. Mode opératoire:

3 g de 4,4'-dinitro-2,2'-bipyridine-*N,N'*-dioxyde (**2'**) (10,8 mmol.) sont dissous dans 100 ml d'éthanol, puis 0,7 g de Pd/C (10%) y sont ajoutés. Une solution de 2,5 ml d'hydrazine monohydrate (54 mmol.) dans 20 ml d'éthanol est ajoutée goutte à goutte durant une heure puis le mélange réactionnel est porté à reflux pendant 8h. Le brut est filtré à chaud sur fritté en présence de célite et le filtrat est évaporé par rotavapor. Le produit est récupéré sous forme de cristaux jaunes, ils ont été lavés par de l'éther éthylique froid. (2 g, rendement quantitatif).

b. Identification:

RMN ¹H / DMSO d₆: δ (ppm) = 8,01-8,03 (2H, H₆), 7,52-7,53 (2H, H₃), 6,44-6,46 (2H, H₅), 6,02 (4H, H₇).

RMN ¹³C / DMSO d₆: δ (ppm) = 154 (C₂), 148 (C₄), 108 (C₆), 106 (C₃), 39 (C₅).

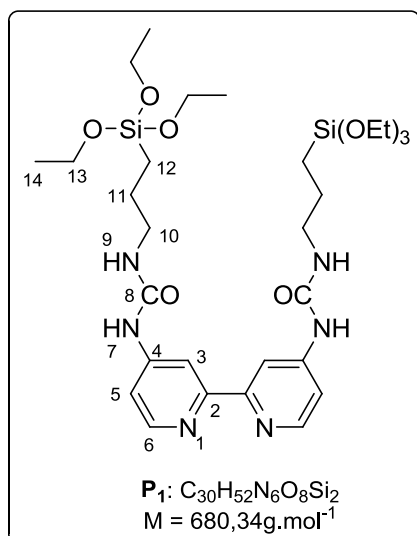
✚ **1,1'-(2,2'-bipyridine-4,4'-diyl)bis(3-(3-(triethoxysilyl)propyl)urée) (P₁).**

a. Mode opératoire:

le 4,4'-diamino-2,2'-bipyridine (**3'**) (10,21 mmol., 2 g) est introduit dans un tube de schlenk sous azote puis solubilisé dans 100 ml de pyridine disillée. Le 3-triéthoxysilylpropyl isocyanate distillé (30,64 mmol., 8 ml) est ensuite ajouté sous azote puis le mélange est porté à 60 °C pendant 36 h. La réaction est suivie par ¹H RMN. A la fin de la réaction, le solvant est évaporé sous vide, le brut réactionnel est obtenu sous forme d'une huile orange très visqueuse. Le produit est précipité par ajout du diéthyléther distillé. Les particules du produit en suspension ont été décantées par centrifugation. Le produit est récupéré sous forme d'une poudre jaune très fine qu'on a lavée plusieurs fois au pentane. Le précurseur **P₁** est obtenu enfin sous forme de poudre blanche très fine (4,88 g; 70% de rendement).

b. Identification:

¹⁷² A. Hilton, T. Renouard, O. Maury, H. Le Bozec, I. Ledoux, J. Zyss *Chem. Commun.* **1999**, 2521.



F: 190,4 – 192,1 °C

RMN ¹H / DMSO d₆: δ (ppm) = 9,04 (s, 2H, H₆), 8,35-8,38 (s, 4H, H_{7,9}), 7,49 (d, 2H, H₅), 6,36-6,41 (s, 2H, H₃), 3,71-3,80 (q, 12H, H₁₃), 3,05-3,12 (m, 4H, H₁₀), 1,40-1,54 (q, 4H, H₁₁), 1,12-1,18 (t, 18H, H₁₄), 0,53-0,60 (t, 4H, H₁₂).

RMN ¹³C / DMSO d₆: δ (ppm) = 155,9 (C₈), 154,5 (C₂), 149,5 (C₃), 148 (C₄), 111,7 (C₆), 108,5 (C₅), 57,6 (C₁₃), 39,5-39,6 (C₁₀), 23,1-23,5 (C₁₁), 18,1 (C₁₄), 7,2 (C₁₂).

RMN ²⁹Si / DMSO d₆: δ (ppm) = -45,597 (Si(OC₂H₅)₃).

Analyses élémentaires C₃₀H₅₂N₆O₈Si₂:
Calculées: C 52,92 %, H 7,70 %, N 12,34 %.
Mesurées: C 49,38 %, H 7,76%, N 11,65%.

IR / KBr: ν (cm⁻¹) = 3313 (ν NH), 1639 (ν CO), 1572 (δ NH).

Spectroscopie de masse: m/z [FAB⁺] (%): 681 (100, M⁺).

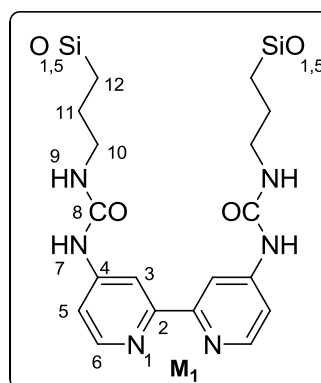
Le matériau M₁.

a. Mode opératoire:

Dans un schlenk, le précurseur **P₁** (4 g, 5,87 mmol.) est solubilisé dans 25 ml de

DMSO distillé. Sous forte agitation, on ajoute simultanément un volume de 635 µl d'eau distillée (35,2 mmol.) et 587 µl de TBAF (0,1M, 1% mol.) puis on arrête l'agitation. Le gel formé immédiatement subit un vieillissement pendant 2 jours. Le traitement du gel consiste à un broyage et plusieurs lavages à l'éthanol et à l'éther de diéyle. Le matériau obtenu se présente sous forme d'une poudre blanche qu'on laisse sécher sous vide industriel à 80 °C pendant 24h. Le rendement est quantitatif (3,5 g).

b. Identification:



RMN ¹³C: δ (ppm) = 156,6 (C₈), 149 (C_{2,3,4}), 111,5 (C_{5,6}), 42,6 (C₁₀), 24 (C₁₁), 10 (C₁₂).

RMN ²⁹Si: δ (ppm) = -65 (T³), -60 (T²).

IR / KBr: ν (cm⁻¹) = 3416 (ν NH), 2952 (ν CH), 1638 (ν CO), 1616 (ν C=C), 1528 (ν NH), 1115 (Si-O-Si).

Analyses élémentaires: en cours.

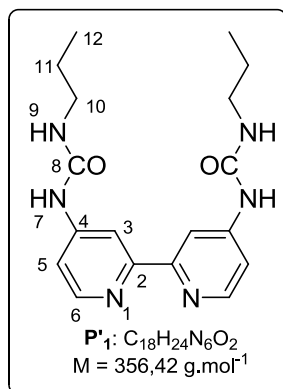
1'-(2,2'-bipyridine-4,4'-diyl)bis(3-propylurée): (P₁).

a. Mode opératoire:

Dans un tube de schlenk sous azote, on solubilise la 2,2'-bipyridine-4,4'-diamine (**3'**) (200 mg, 1 mmol.) dans 10 ml de pyridine puis

on ajoute 4 éq., du *n*-propylisocyanate (0,4 ml, 4,3 mmol.). Le mélange est laissé réagir pendant 48 h à 60°C. A la fin de réaction, un précipité rose pâle est formé, il est filtré et lavé trois fois à l'acétone. 360 mg de produit sont obtenus soit un rendement de 94 %.

b. Identification:



RMN ¹H / DMSO d₆: δ (ppm) = 9,05 (s, 2H, H₆), 8,34-8,37 (s, 4H, H_{7,9}), 7,48 (d, 2H, H₅), 6,37 (s, 2H, H₃), 3,06-3,08 (t, 4H, H₁₀), 1,45-1,47 (m, 4H, H₁₁), 0,86-0,90 (t, 3H, H₁₂).

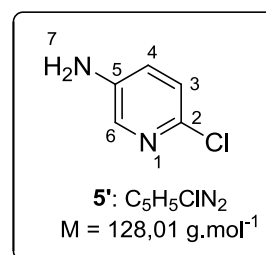
2-chloro-5-aminopyridine (5').¹⁷³

a. Mode opératoire:

A une solution de chlorure d'étain (221 mmol., 49,8 g) dans l'acide chlorhydrique concentré (37 %, 70 ml) placée dans un bain de glace, on ajoute doucement le 2-chloro-5-nitropyridine (44,2 mmol., 7 g) de façon à ce que la température du milieu ne dépasse pas 85 °C. En fin d'addition, le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures. La solution est neutralisée avec du carbonate de sodium puis extraite par du diéthyle éther. Le

produit est obtenu sous forme de cristaux blancs (88 %).

b. Identification:



RMN ¹H / CDCl₃: δ (ppm) = 7,81 (s, 1H, H₆), 7,05 (t, 1H, H₄), 6,92 (t, 1H, H₃), 3,77 (s, 2H, H₇).

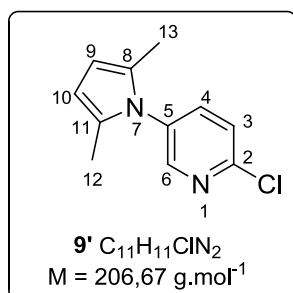
2-chloro-5-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl) pyridine : (9').¹⁷⁴

a. Mode opératoire:

Dans un Dean-Stark, le 5-amino-2-chloropyridine (**5'**) (38,9 mmol., 5 g), le 2,5-hexanedione (46,7 mmol., 5,5 ml) et l'acide para-toluène sulfonique (0,389 mmol., 0,074 g) sont dissous dans 75 ml de toluène puis le mélange est porté à 110 °C pendant 2 heures (toute l'eau générée est collectée après 30 min). A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est laissé refroidir, puis il est lavé avec une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium ensuite avec l'eau et enfin avec une solution saturée de chlorure de sodium NaCl. La solution est ensuite séchée en présence du MgSO₄ puis le solvant est éliminé au rotavapor. Après séchage sous vide, le produit est obtenu sous forme d'un solide foncé avec un rendement quantitatif.

¹⁷³ C. O. Okafer, *J. Org. Chem.* **1973**, 38, 4383-4386.

¹⁷⁴ M. Albrecht, I. Janser, A. Lützen, M. Hapke, R. Fröhlich, P. Weis, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 5742-5748.

b. Identification:

RMN ¹H. / CDCl₃: δ (ppm) = 8,32 (d, 1H, H₆), 7,54 (dd, 1H, H₄), 7,52 (d, 1H, H₃), 5,93 (s, 2H, H_{9,10}), 2,04 (s, 6H, H_{12,13}).

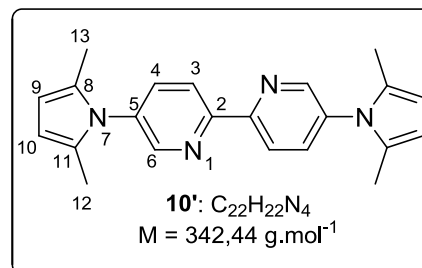
RMN ¹³C / CDCl₃: δ (ppm) = 150 (C₂), 149,1 (C₅), 138,2 (C₄), 134,8 (C_{8,11}), 128,5 (C₆), 124,3 (C₃), 170,2 (C_{9,10}), 13 (C_{12,13}).

✚ **5,5'-bis(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)-2,2'-bipyridine (10')**.¹⁷⁴

a. Mode opératoire:

Une solution de (2-chloro-5-(2,5-dimethyl-1H-pyrrol-1-yl)pyridine : **9'**) (40,2 mmol, 8,3 g) dans 100 ml de THF sec est ajoutée lentement à une suspension d'iodure de tétraéthylammonium (40,2 mmol, 10,3 g), de zinc (68,3 mmol, 4,47 g), et de complexe de nickel [Ni(PPh₃)₂Br₂] (8,03 mmol, 5,9 g) dans 200 ml de THF sec. Le mélange réactionnel est agité pendant 20 h à 60 °C. Une solution de 600 ml de dichlorométhane, 50 ml d'eau et 100 ml d'ammoniac (25 %) sont ajoutés puis le mélange est agité pendant 15 min. Le précipité formé est filtré et la phase aqueuse est lavée avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont ensuite lavées avec de l'eau puis avec une solution saturée de chlorure de sodium. Elles ont été séchées avec du sulfate

de magnésium puis concentrées au rotavapor. Le produit obtenu est purifié par colonne chromatographique (éluant : dichlorométhane/ acétate d'éthyle 9/1 avec 0,5 % de triéthylamine). Le produit final est obtenu avec un rendement isolé de 83 % (4 g).

b. Identification:

RMN ¹H / CDCl₃: δ (ppm) = 8,61 (d, 2H, H₃), 8,56 (d, 2H, H₆), 7,75 (dd, 2H, H₄), 6,03 (s, 4H, H_{9,10}), 2,11 (s, 12 H, H_{12,13}).

RMN ¹³C / CDCl₃: δ (ppm) = 154,5 (C₂), 148,6 (C₅), 136,5 (C₄), 136 (C_{8,11}), 129 (C₆), 121,5 (C₃), 107 (C_{9,10}), 13 (C_{12,13}).

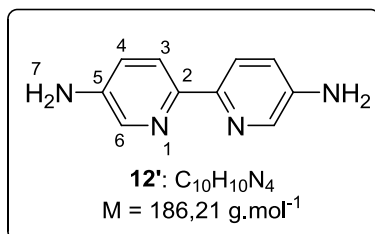
✚ **2,2'-bipyridine-5,5'-diamine (12')**.

a. Mode opératoire:

Le mélange : produit (**10'**) (10,22 mmol, 3,5 g), l'hydrochlorure d'hydroxylamine HONH₃Cl (307 mmol, 21,3 g), la triéthylamine (82 mmol, 11,5 ml) est porté à reflux pendant 20 h dans le mélange éthanol/eau (75 ml)/(30 ml). L'avancement de la réaction est suivi par CCM (éluant: dichlorométhane /cyclohexane 1:1). A la fin de la réaction on ajoute du NaOH jusqu'à pH = 12, puis on laisse refroidir à 4°C pendant 3 heures. Le produit est obtenu sous forme de longs cristaux beiges qui ont subi une sublimation. Le produit final est obtenu

sous forme de solide jaune avec un rendement global de 61 %.

b. Identification:



RMN ¹H DMSO / d₆: δ (ppm) = 7,92-7,93 (m, 2H, H₃), 7,86-7,88 (d, 2H, H₆), 6,95-6,97 (dd, 2H, H₄), 5,35 (s, 4H, H₇).

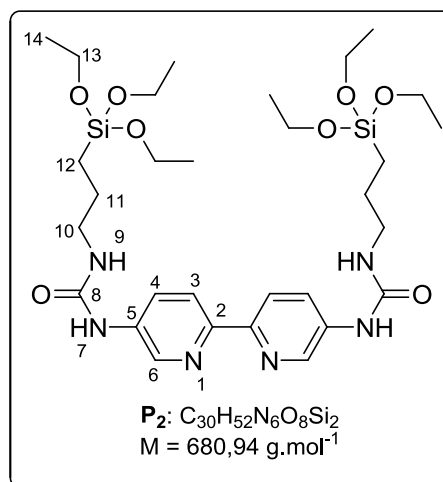
RMN ¹³C DMSO / d₆: δ (ppm) = 147,1 (C₂), 145,5 (C₅), 136,6 (C₆), 123,5 (C₃), 122,2 (C₄).

1,1'-(2,2'-bipyridine-5,5'-diyl)bis(3-(triéthoxysilyl)propyl)urée): (P₂).

a. Mode opératoire:

Sous atmosphère d'azote, l'isocyanato propyl-triéthoxysilane distillé est ajouté à une solution de 5,5-diamino-2,2'-bipyridine (**11'**) dans 7 ml de pyridine distillée. Le mélange est chauffé à 60 °C et laissé réagir pendant 3 jours. A la fin de la réaction, du diéthyléther est ajouté et le solide est filtré et lavé trois fois avec le même solvant.

b. Identification:



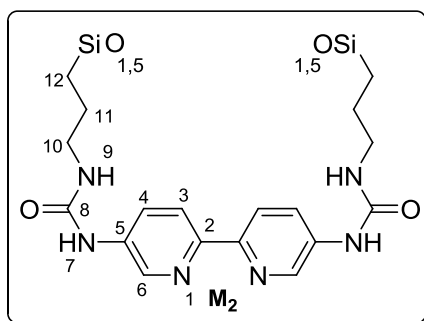
RMN ¹H DMSO / d₆: δ (ppm) = 8,74 (s, 2H, H₇), 8,57 (s, 2H, H₆), 8,13-8,15 (d, 2H, H₃), 7,97-8,00 (d, 2H, H₄), 6,35-6,38 (s, 2H, H₉), 3,72-3,78 (t, 12H, H₁₃), 3,07-3,09 (m, 4H, H₁₀), 1,48-1,51 (m, 4H, H₁₁), 1,13-1,17 (t, 18H, H₁₄), 0,56-0,59 (m, 4H, H₁₂).

RMN ¹³C DMSO / d₆: δ (ppm)=155,9 (C₄), 154,5 (C₂), 149,5 (C₃), 148 (C₈), 111,8 (C₆), 108,5 (C₅), 57,6 (C₁₃), 38,6-41,7 (C₁₀), 23,1 (C₁₁), 18,1 (C₁₄), 7,2 (C₁₂).

Matériau M₂.

a. Mode opératoire:

Dans un tube de schlink, on solubilise le précurseur **P₂** (200 mg, 0,3 mmol) dans 1,25 ml de DMSO, puis sous forte agitation, on ajoute simultanément un volume de 32 µl (1,76 mmol) de l'eau distillée et 30 µl de TBAF (0,1M, 1% mol.). Le gel formé après 24 h subit un vieillissement pendant 2 jours. Le traitement du gel consiste à un broyage et plusieurs lavages à l'éthanol et à l'éther de diéthylique. Le matériau est obtenu sous forme d'une poudre blanche qu'on laisse sécher sous vide industriel à 80 °C pendant 48 h (rdt quantitatif).



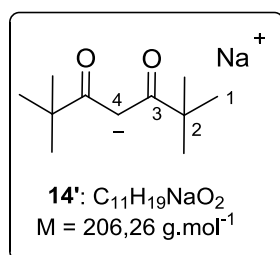
Les caractérisations RMN et IR sont en cours.

✚ **Sodium 2,2,6,6-tetramethyl-3,5-dioxoheptan-4-ide : (14').**¹⁷⁵

a. Mode opératoire:

9 g de 2,2,6,6-tetramethylheptane-3,5-dione (48 mmol.) sont solubilisés dans 10 ml de méthanol. Sous agitation manuelle, on ajoute lentement une solution de 2 g d'hydroxyde de sodium (48 mmol) dans 2,4 ml d'eau et 10 ml de méthanol. Les cristaux blancs immédiatement formés sont filtrés puis lavés avec 5 ml de méthanol froid. Le produit obtenu est séché sous vide à 100 °C pendant 8 heures. (rdt = 80,4 %).

b. Identification:



RMN ¹H DMSO / d₆: δ (ppm) = 1,29 (s, 18H, H₁).

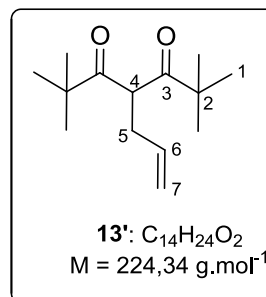
RMN ¹³C DMSO / d₆: δ (ppm) = 190,9 (C₃), 172,2 (C₄), 43,2 (C₂), 28,1 (C₁).

✚ **4-allyl-2,2,6,6-tetramethylheptane-3,5-dione (13').**¹⁷⁶

a. Mode opératoire:

Dans un ballon sous azote, surmonté d'un réfrigérant et d'une ampoule à brome, on solubilise le 2,2,6,6-tetramethylheptane-3,5-dione déprotoné (14') (7,93 g, 38,44 mmol) dans 30 ml de THF anhydre. Le bromure d'allyle (3,3 ml, 38,48 mmol), placé dans l'ampoule à brome, est ajouté lentement à température ambiante. En fin d'addition, le milieu réactionnel est porté à reflux pendant une nuit. Les sels formés sont filtrés puis le solvant est évaporé. L'huile jaunâtre obtenue a été purifiée par distillation sous vide (80 °C/3,4 10⁻³ mbar). Le produit final est obtenu sous forme d'une huile incolore (rdt global = 71 %).

b. Identification:



RMN ¹H / CDCl₃: δ (ppm) = 5,50-5,60 (m, 1H, H₆), 4,90-5,02 (m, 2H, H₇), 4,39-4,42 (t, 1H, H₄), 2,45-2,48 (dd, 2H, H₅), 1,09 (s, 18H, H₁).

RMN ¹³C / CDCl₃: δ (ppm) = 209,7 (C₃), 135 (C₆), 117,3 (C₇), 54, 9 (C₄), 44,5 (C₂), 33,7 (C₅), 26,9 (C₁).

¹⁷⁵ R. G. Charles, *Org. Synth.* **1965**, 39, 61.

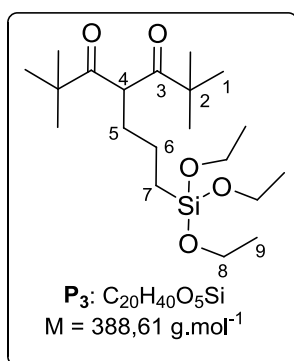
¹⁷⁶ S. Watanabe, T. Fujita, K. Suga, H. Nippon Kagaku Kaishi, **1976**, 1251, *Chem abstr*, **1977**, 86.

✚ **2,2,6,6-tetramethyl-4-(3-triethoxysilylpropyl)heptane-3,5-dione (P₃).**

a. Mode opératoire:

On prépare un schlenk sous azote puis on y introduit 630 mg (2,8 mmol.) du 4-allyl-2,2,6,6-tetramethylheptane-3,5-dione (**13'**) et 1,5 ml (8,42 mmol.) du triéthoxysilane HSi(OEt)₃. Le milieu est refroidi à 0 °C par un bain de glace puis 5 µl (10⁻² % mol.) du catalyseur de Karstedt au platine (0) sont ajoutés. La solution prend rapidement une coloration jaune avec formation d'une émulsion. L'agitation est maintenue à température ambiante pendant 4 h. A la fin de la réaction, l'excès du triéthoxysilane est éliminé sous vide en chauffant à 60 °C. La purification du produit est effectuée par distillation sous vide (120°C/4.10⁻² mbar). Rdt = 90 %.

b. Identification:



RMN ¹H / CDCl₃ : δ (ppm) = 4,41 (q, 6H, H₈), 3,71-3,74 (t, 1H, H₄), 1,76-1,79 (m, 2H, H₅), 1,14 (m, 2H, H₆), 1,12 (t, 9H, H₉), 1,09 (s, 18 H, H₁), 0,52-0,56 (m, 2H, H₇).

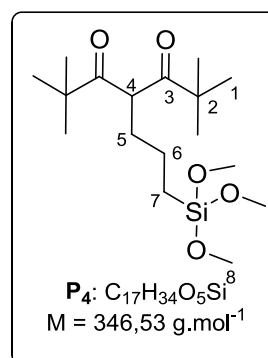
RMN ¹³C / CDCl₃ : δ (ppm) = 212 (C₃), 61,3 (C₈), 56,5 (C₄), 49,1 (C₂), 43,3 (C₅), 27,2 (C₁), 22,64(C₉), 20,7 (C₆), 13,7 (C₇).

✚ **2,2,6,6-tetramethyl-4-(3-trimethoxysilylpropyl)heptane-3,5-dione (P₄).**¹⁷⁷

a. Mode opératoire:

Dans un schlenk sous azote, le 4-allyl-2,2,6,6-tetramethylheptane-3,5-dione, (**13'**) (3 g, 13 mmol.) est solubilisé dans 5 ml de triméthoxysilane HSi(OMe)₃ (40 mmol.) puis on introduit 26 µl du catalyseur de Karstedt au platine (1 % mol.). Le milieu est agité pendant 30 h sous 80 °C. A la fin de la réaction, l'excès du triméthoxysilane est éliminé sous vide en chauffant à 60 °C. La purification du produit est effectuée par distillation sous vide (120°C/4.10⁻² mbar). Rdt = 60 %.

b. Identification:



RMN ¹H / CDCl₃ : δ (ppm) = 4,32 (s, 9H, H₈), 3,47-3,50 (t, 1H, H₄), 1,74-1,78 (m, 2H, H₅), 1,23-1,25 (m, 2H, H₆), 1,09 (s, 18 H, H₁), 0,54 (m, 2H, H₇).

¹⁷⁷ S. Lambert, L. Sacco, F. Ferauche, B. Heinrichs, A. Noels, J.-P. Pirard, *J. Non Cryst. Sol.*, **2004**, *343*, 109-120.

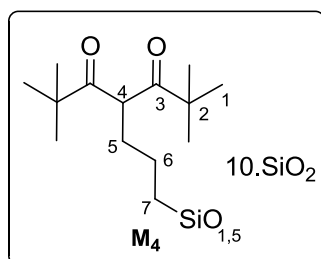
RMN ^{13}C / CDCl_3 : δ (ppm) = 212 (C_3), 61,1 (C_4), 56,3 (C_8), 48,9 (C_2), 43,6 (C_5), 27,15 (C_1), 19,3 (C_7), 13,6 (C_6).

Matériau M_4 .

a. Mode opératoire:

500 mg (1,44 mmol.) de 2,2,6,6-tetraméthyl-4-(3-(triméthoxysilyl)propyl)heptane-3,5-dione (P_4) sont solubilisés dans 5,5 ml de méthanol sec puis on ajoute 2,2 ml (14,42 mmol.) du tétraméthoxysilane TMOS. Le milieu est agité puis 1,2 ml (124 mmol.) d'eau et 6,5 ml (0,16 mmol.) de fluorure de tétrabutylammonium TBAF dans 1 ml de méthanol sec sont additionnés. Le gel formé immédiatement subit un vieillissement de 48 heures durant lesquelles un surnageant apparait. Le solide ainsi obtenu est broyé, filtré puis lavé plusieurs fois à l'éthanol, à l'acétone et à l'éther de diéyle.

b. Identification:



RMN ^{13}C : δ (ppm) = 212,00 (C_3), 56,7 (C_4), 51,3 (C_2), 45 (C_5), 27,5 (C_1), 22,2 (C_6), 13,5 (C_7).

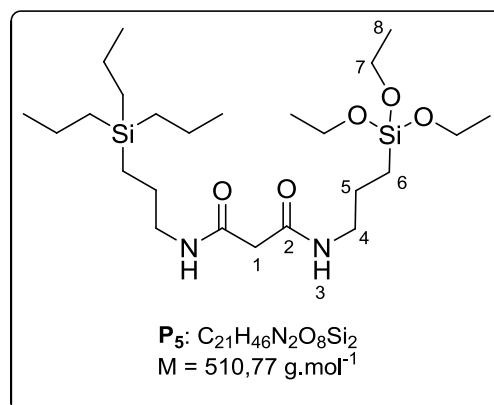
RMN ^{29}Si : δ (ppm) = -110 (Q_4), -100 (Q_3), -68 (T_3), -60 (T_2).

N,N'-di(triéthoxysilylpropyl)-1,3-propanediamide : (P_5).¹¹⁵

a. Mode opératoire:

Dans un tricol de 250 ml équipé d'une agitation mécanique, d'une ampoule à brome et d'un thermomètre, on place 40 ml de toluène sec, 13,7 g d'aminopropyltriéthoxysilane (61 mmol.) et 6,7 ml diéthylamine distillée (65 mmol.). La température du milieu réactionnel est portée à $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Le dichlorure de malonyle 3 ml (30 mmol.) est ajouté goutte à goutte de sorte que la température n'excède pas $-5\text{ }^\circ\text{C}$. A la fin de l'addition, la température est laissée revenir à $25\text{ }^\circ\text{C}$ et l'agitation est maintenue pendant 12 h. Le milieu réactionnel est filtré et le toluène est évaporé. Les traces de solvant sont éliminées au moyen de la rampe à vide. Le produit est obtenu sous forme d'un liquide orangé très visqueux avec un rendement de 80 %.

b. Identification:



F: 191-194 $^\circ\text{C}$.

RMN ^1H / CDCl_3 : δ (ppm) = 7,23 (s, 2H, H_3), 3,69 (q, 12H, H_7), 3,09 (q, 4H, H_4), 2,85 (s, 2H, H_1), 1,58 (m, 4H, H_5), 1,13 (t, 18H, H_8), 0,57 (m, 4H, H_6).

RMN ^{13}C / CDCl_3 : δ (ppm) = 167,3 (C_2), 58,4 (C_7), 42 (C_1), 40,8 (C_4), 22,7 (C_5), 18,3 (C_8), 7,8 (C_6).

RMN ^{29}Si / CDCl_3 : δ (ppm) = -46,7 (T_1).

IR / KBr: ν (cm^{-1}) = 3300 (NH), 1645 (C=O), 1390 (Si-C), 1530 (δ NH), 1081 (Si-O).

Analyses élémentaires: $\text{C}_{21}\text{H}_{46}\text{N}_2\text{O}_8\text{Si}_2$:

Calculées : C 49,38 % ; H 9,08 % ; N 5,48 %.

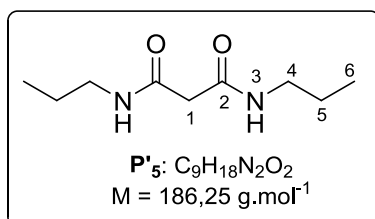
Mesurées : C 48,22 % ; H 9,09 % ; N 5,81 %.

✚ **N,N'-dipropylmalonamide : (P'_5).**¹⁷⁸

a. Mode opératoire:

Dans un tricol équipé d'une ampoule à brome, on place 5 ml de n-propylamine (0,06 mol.), 7 ml de diéthylamine (0,06 mol.) et 15 ml de toluène. 3 ml de dichlorure de malonyle (0,03 mol.) sont introduits dans l'ampoule à brome puis la température du milieu est abaissée à $-15\text{ }^\circ\text{C}$. Le dichlorure de malonyle est ajouté goutte à goutte de sorte que la température du milieu ne dépasse pas $-5\text{ }^\circ\text{C}$. A la fin de l'addition, la température du milieu est laissée revenir à l'ambiante puis l'agitation est maintenue pendant 12 h. Le milieu est ensuite filtré puis concentré. Le produit obtenu est recristallisé dans l'éthanol (rdt = 75 %).

b. Identification:



F: 135-138 $^\circ\text{C}$.

RMN ^1H / CDCl_3 : δ (ppm) = 7,18 (s, 2H, H_3), 3,11 (q, 4H, H_4), 2,74 (s, 2H, H_1), 1,62 (m, 4H, H_5), 0,92 (t, 6H, H_6).

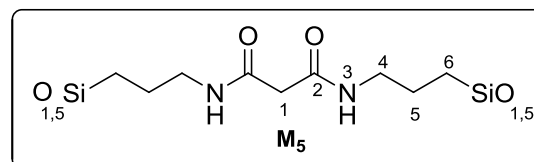
RMN ^{13}C / CDCl_3 : δ (ppm) = 168 (C_2), 43,2 (C_1), 40,6 (C_4), 23 (C_5), 11,2 (C_6).

✚ **Matériau M_5 .**

a. Mode opératoire:

Dans un tube de schlenk, sont solubilisés 7,3 g (14 mmol.) du composé P_5 dans 14 ml d'éthanol sec. Le mélange est maintenu sous agitation à température ambiante. 3 ml (0,172 mol.) d'eau distillée et 42 μl de TBAF (0,143 mmol.) dans 2 ml d'éthanol sec sont alors additionnés. Le gel transparent formé immédiatement subit un vieillissement de 48 h. Il est ensuite broyé dans un mortier, puis lavé à l'éthanol et à l'éther de diéyle. La poudre jaunâtre obtenue est broyée puis laissée à sécher sous vide industriel en présence de P_2O_5 à $80\text{ }^\circ\text{C}$. Un rendement quantitatif a été obtenu (4 g).

b. Identification:



RMN ^{13}C : δ (ppm) = 170,4 (C_2), 58,7 (OCH₂CH₃ résiduels), 43,3 (C_4), 42,2 (C_1), 23,2 (C_5), 18,5 (OCH₂CH₃ résiduels), 10,5 (C_6).

RMN ^{29}Si : δ (ppm) = -67,4 (T^3), -61,1 (T^2), -53,5 (T^1) ;

IR / KBr : ν (cm^{-1}) = 3447 (ν O-H), 2936 (ν C-H), 1654 (ν C=O), 1541 (ν C-N-H), 1044 (ν Si-O).

¹⁷⁸ J. V. Backes, R. W. West, M. A. Whiteley. *J. Chem. Soc.* **1921**, 119, 359.

III.2. Synthèse des diaryléthers en utilisant le matériau M_1 .

III.2.1. Mode opératoire A_1 : procédure générale des réactions de couplage entre phénols et halogénures d'aryles en utilisant le matériau M_1 non recyclé.

Les schlenks destinés aux manipulations sous azote sont conservés dans une étuve à 100 °C. Ils subissent avant chaque réaction trois cycles d'évacuation sous le vide d'une pompe à membrane – grillage – refroidissement - balayage d'azote. Le sel de cuivre, le matériau M_1 , l'agent d'arylation (si c'est un solide) et le nucléophile (si c'est un solide), la base et éventuellement le KI sont introduits successivement dans le schlenk. Ce dernier est purgé sous vide puis rempli de nouveau avec l'azote. L'agent d'arylation (si c'est un liquide) et le solvant puis le nucléophile (si c'est un liquide), sont ajoutés au moyen de seringues. Le schlenk est porté à la température souhaitée et l'agitation est maintenue pendant la durée indiquée.

La quantité du matériau M_1 à introduire est calculée dans l'annexe 2.

III.2.2. Traitement des réactions, recyclage et réutilisation du système catalytique.

A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est laissé refroidir à température ambiante. Le solide insoluble est filtré sous azote par une canule puis lavé trois fois avec 5 ml de DMF (sous azote). Les filtrats sont ensuite rassemblés, filtrés sur célite puis concentrés au rotavapor. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice.

Afin de recycler le système catalytique, le solide insoluble issu du traitement du milieu réactionnel est séché sous vide dans le schlenk puis conservé sous azote. Les sels accumulés après 6 recyclages et réutilisations du système catalytique ont été éliminés par des lavages à l'eau dégazée (2×2 ml) suivies d'une filtration sous azote par canule puis deux autres lavages au DMF (2×2 ml). Le système catalytique ainsi lavé est séché sous vide dans le schlenk puis conservé sous azote pour une autre utilisation.*

Pour réutiliser le système catalytique recyclé, les réactions sont lancées dans le schlenk qui le contient tout en suivant le mode opératoire A sans rajouter ni sel de cuivre ni matériau M_1 , ce mode opératoire est noté B.

* Elimination des sels accumulés après 6 utilisations du système catalytique.

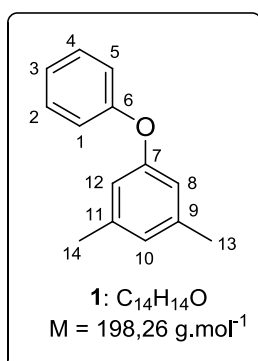
III.2.3. Synthèse et caractérisation des diaryléthers en utilisant le matériau M_1 .

✚ 1,3-dimethyl-5-phenoxybenzene: (1)

Le mode opératoire A (110 °C, 22 h) a été suivi en utilisant 119,5 mg du matériau M_1 (0,2 mmol), 38 mg de CuI (0,2 mmol.), 224 μ l d'iodobenzène (2 mmol), 366 mg de 3,5-diméthylphénol (3 mmol), 977,5 mg de Cs_2CO_3 (3 mmol) et 2 ml de DMF. L'huile marron obtenue à l'issue du traitement a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 358 mg d'huile incolore (93 %).

Identification:



RMN 1H / $CDCl_3$: δ (ppm) = 7,19-7,23 (m, 2H, $H_{2,4}$), 6,97 (m, 1H, H_3), 6,89-6,91 (m, 2H, $H_{1,5}$), 6,64 (m, 1H, H_{10}), 6,54 (m, 2H, $H_{8,12}$), 2,18 (s, 6H, $H_{13,14}$).

RMN ^{13}C / $CDCl_3$: δ (ppm) = 157,5 (C_6), 157,2 (C_7), 139,6 ($C_{9,11}$), 129,7 ($_{2,4}$), 125 (C_{10}), 123 (C_3), 118,9 ($C_{1,5}$), 116,6 ($C_{8,12}$), 21,3 ($C_{13,14}$).

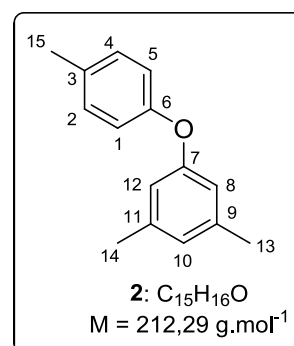
GC/MS: tr = 45,14 min, M/Z = 198.

✚ 1,3-dimethyl-5-(p-tolyloxy)benzene: (2).

Le mode opératoire B (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/ M_1 recyclé, 436 mg d'iodotoluène (2 mmol), 366 mg de 3,5-diméthylphénol (3 mmol), 977,5 mg de Cs_2CO_3 (3 mmol) et 2 ml de DMF. L'huile marron obtenue à l'issue du traitement a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 315,5 mg d'huile incolore (74 %).

Identification:



RMN 1H / $CDCl_3$: δ (ppm) = 7,25-7,27 (dd, 2H, $H_{2,4}$), 7,04-7,07 (dd, 2H, $H_{8,12}$), 6,85 (d, 2H, $H_{1,5}$), 6,76 (s, H_{10}), 2,53 (s, 3H, H_{15}), 2,41 (s, 6H, $H_{13,14}$).

RMN ^{13}C / $CDCl_3$: δ (ppm) = 157,9 (C_7), 155,05 (C_6), 139,5 ($C_{9,11}$), 132,7 (C_3), 130,3(C_4). 124,7 (C_{10}), 118,9 ($C_{5,2}$), 116,2 ($C_{8,12}$), 21,4 ($C_{13,14}$), 20,8 (C_{15}).

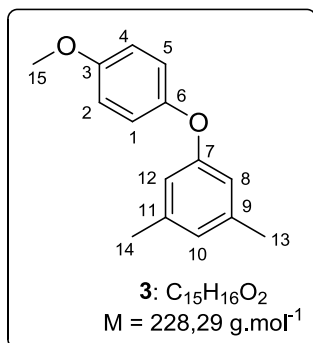
GC/MS: tr = 46,91 min, M/Z = 212.

✚ 1-(4-methoxyphenoxy)-3,5-dimethylbenzene: (3).

Le mode opératoire B (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/ M_1 recyclé, 468 mg du 4-iodoanisole (2 mmol), 366 mg de

3,5-diméthylphénol (3 mmol), 977,5 mg de Cs_2CO_3 (3 mmol) et 2 ml de DMF. L'huile marron obtenue à l'issue du traitement a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 370 mg de solide blanc (81 %).



RMN ^1H / CDCl_3 : δ (ppm) 6,87-6,89 (m, 2H, $\text{H}_{2,4}$), 6,77-6,80 (m, 2H, $\text{H}_{1,5}$), 6,60 (m, 1H, H_{10}), 6,47 (m, 2H, $\text{H}_{8,12}$), 3,71 (s, 3H, H_{15}), 2,18 (s, 6H, $\text{H}_{13,14}$).

RMN ^{13}C / CDCl_3 : δ (ppm) 158,5 (C_3), 155,7 (C_7), 150,2 (C_6), 139,5 ($\text{C}_{9,11}$), 124,2 (C_{10}), 120,8 ($\text{C}_{1,5}$), 115,3 ($\text{C}_{2,4}$), 114,8 ($\text{C}_{8,12}$), 55,6 (C_{15}), 21,3 ($\text{C}_{13,14}$).

GC/MS: $t_r = 48,82 \text{ min}$, $M/Z = 228$.

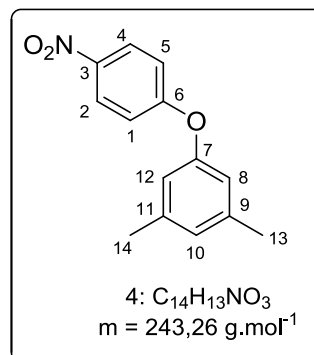
F: 68°C.

1,3-dimethyl-5-(4-nitrophenoxy)benzene: (4).

Le mode opératoire B (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/M_1 recyclé, 498 mg du 4-nitro-iodobenzène (2 mmol), 366 mg de 3,5-diméthylphénol (3 mmol), 977,5 mg de Cs_2CO_3 (3 mmol) et 2 ml de DMF. L'huile marron obtenue à l'issue du traitement a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 441 mg de cristaux jaunes pâles (91 %).

Identification:



RMN ^1H / CDCl_3 : 8,08-8,09 (m, 2H, $\text{H}_{2,4}$), 6,89-6,91 (m, 2H, $\text{H}_{1,5}$), 6,80 (m, 1H, H_{10}), 6,47 (m, 2H, $\text{H}_{8,12}$), 2,24 (s, 6H, $\text{H}_{13,14}$).

RMN ^{13}C / CDCl_3 : 163 (C_6), 154,6 (C_7), 142 (C_3), 140,3 ($\text{C}_{9,11}$), 127,1 ($\text{C}_{2,4}$), 125,9 (C_{10}), 118,1 ($\text{C}_{1,5}$), 117 ($\text{C}_{8,12}$), 21,3 ($\text{C}_{13,14}$).

GC/MS: $t_r = 51,06 \text{ min}$, $M/Z = 243$.

F: 59 °C.

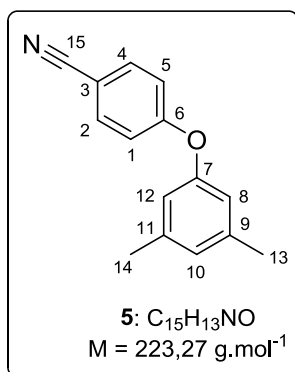
4-(3,5-

dimethylphenoxy)benzotrile: (5).

Le mode opératoire B (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/M_1 recyclé, 434 mg du 4-iodobenzotrile (2 mmol), 366 mg de 3,5-diméthylphénol (3 mmol), 977,5 mg de Cs_2CO_3 (3 mmol) et 2 ml de DMF. L'huile marron obtenue à l'issue du traitement a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: cyclohexane/dichlorométhane = 50/50).

Rendement: 386 mg de cristaux blancs (87 %).

Identification:



RMN ¹H / CDCl₃: δ (ppm) 7,44-7,46 (m, 2H, H_{2,4}), 6,85-6,87 (m, 2H, H_{1,5}), 6,74 (t, 1H, H₁₀), 6,55 (m, 2H, H_{8,12}), 2,19 (s, 6H, H_{13,14}).

RMN ¹³C / CDCl₃: δ (ppm) 161,90 (C₆), 154,71 (C₇), 140,18 (C_{9,11}), 134,08 (C_{2,4}), 126,87 (C₁₀), 118,96 (C₁₅), 118 (C_{1,5}), 117,8 (C_{12,8}), 105,5 (C₃), 21,3 (C_{13,14}).

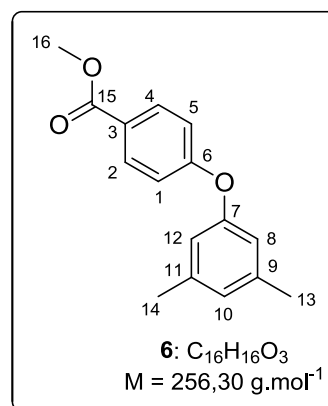
GC/MS: tr = 49.69 min, M/Z = 223.

F: 58 °C

🚩 Methyl 4-(3,5-dimethylphenoxy) benzoate: (6).

Le mode opératoire B (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/M₁ recyclé, 492 mg du 4-iodobenzoate de méthyle (2 mmol), 366 mg de 3,5-diméthylphénol (3 mmol), 977,5 mg de Cs₂CO₃ (3 mmol) et 2 ml de DMF. L'huile marron obtenue à l'issue du traitement a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: cyclohexane).
Rendement: 413 mg d'huile incolore (91 %).

Identification:



RMN ¹H / CDCl₃: δ (ppm) = 7,90-7,92 (m, 2H, H_{2,4}), 6,87-6,90 (m, 2H, H_{1,5}), 6,74 (m, 1H, H₁₀), 6,60 (m, 2H, H_{8,12}), 3,81 (s, 1H, H₁₆), 2,22 (s, 6H, H_{13,14}).

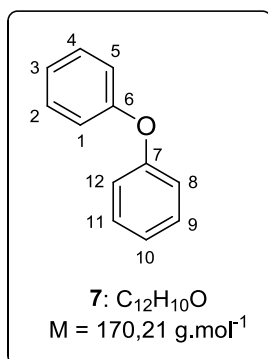
RMN ¹³C / CDCl₃: δ (ppm) = 166,7 (C₁₅), 162 (C₆), 155,5 (C₇), 139,9 (C_{9,11}), 131,6 (C_{2,4}), 126,2 (C₁₀), 124,1 (C₃), 117,7 (C_{1,5}), 117,2 (C_{8,12}), 52 (C₁₆), 21,3 (C_{13,14}).

🚩 Diphenyl ether: (7).

Le mode opératoire A (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant 119,5 mg du matériau M₁ (0,2 mmol), 38 mg de CuI (0,2 mmol), 224 µl d'iodobenzène (2 mmol), 282,5 mg de phénol (3 mmol), 977,5 mg de Cs₂CO₃ (3 mmol) et 2 ml de DMF. L'huile marron obtenue à l'issue du traitement a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 306 mg d'huile incolore (90 %).

Identification:



RMN ¹H / CDCl₃: δ (ppm) 7,37-7,50 (m, 4H, H_{2,4,9,11}), 7,23-7,27 (m, 6H, H_{1,3,5,8,10,12}).

RMN ¹³C / CDCl₃: δ (ppm) 157,4 (C_{6,7}), 129,9 (C_{2,4,9,11}), 123,3 (C_{3,10}), 119 (C_{1,5,8,12}).

GC/MS: tr = 38.97 min, M/Z = 170.

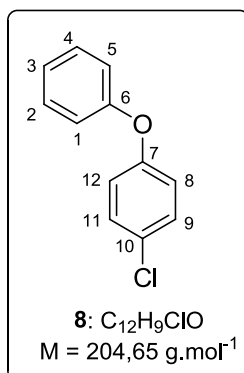
F: 28°C.

1-chloro-4-phenoxybenzene: (8).

Le mode opératoire B (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/M₁ recyclé, 224 µl d'iodobenzène (2 mmol), 386 mg de 4-chlorophénol (3 mmol), 977,5 mg de Cs₂CO₃ (3 mmol) et 2 ml de DMF, Le résidu obtenu à l'issue du traitement a été purifié par chromatographie sur silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 202 mg d'huile incolore (50 %).

Identification:



RMN ¹H / CDCl₃: δ (ppm) 7,20-7,25 (m, 2H, H_{8,12}), 7,15-7,17(m, 2H, H_{9,11}), 6,97-7,02(m, 2H, H_{2,4}), 6,88-6,91(dd, 1H, H₃), 6,81-6,83(t, 2H, H_{1,5}).

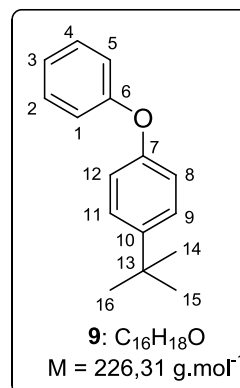
RMN ¹³C / CDCl₃: δ (ppm) 157,3 (C₆), 156 (C₁₀), 153,7 (C₇), 129,9 (C_{2,4}), 123,2(C₃), 120 (C_{8,12}), 119,1 (C_{1,5}), 118,8 (C_{9,11}).

1-*t*-butyl-4-phenoxybenzene: (9).

Le mode opératoire B (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/M₁ recyclé, 224 µl d'iodobenzène (2 mmol), 450,66 mg du 4-*tert*-butylphénol (3 mmol), 977,5 mg de Cs₂CO₃ (3 mmol) et 2 ml de DMF. L'huile marron obtenue à l'issue du traitement a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 382 mg de cristaux incolores (91 %).

Identification:



RMN ¹H / CDCl₃: δ (ppm) = 7,23-7,27 (m, 4H, H_{2,4,9,11}), 7,06 (s, 1H, H₃), 6,95 (s, 4H, H_{8,12}), 6,90 (d, 9H, H_{2,5}), 1,31 (s, 9H, H_{14,15,16}).

RMN ¹³C / CDCl₃: δ (ppm) = 157,7 (C₆), 154,9 (C₇), 146,2 (C₁₀), 129,8 (C₄), 126,7 (C₉),

123 (C₃), 118,8 (C₅), 118,6 (C₈), 34,4 (C₁₃),
31,7 (C_{14,15,16}).

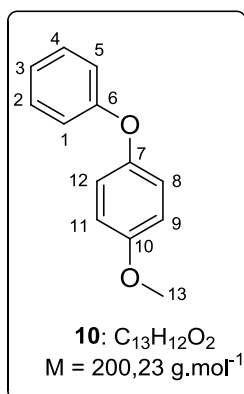
GC/MS: tr = 47.37 min, M/Z = 226.

1-methoxy-4-phenoxybenzene: (10).

Le mode opératoire B (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/M₁ recyclé, 224 µl d'iodobenzène (2 mmol), 372,5 mg de 4-méthoxyphénol (3 mmol), 977,5 mg de Cs₂CO₃ (3 mmol) et 2 ml de DMF. L'huile marron obtenue à l'issue du traitement a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 418 mg d'huile incolore (95 %).

Identification:



RMN¹H / CDCl₃: δ (ppm) = 7,13-7,17 (q, 2H, H_{2,4}), 6,87-6,91 (t, 1H, H₃), 6,84-6,86 (m, 4H, H_{1,5,8,12}), 6,82-6,83 (d, 2H, H_{9,11}), 3,63 (s, 3H, H₁₃).

RMN¹³C / CDCl₃: δ (ppm) = 158,6 (C₆), 155,9 (C₁₀), 150,1 (C₇), 129,7 (C₂), 122,5 (C₃), 121 (C₈), 120 (C₁), 117,6 (C₉), 55,6 (C₁₃).

GC/MS: tr = 46.52 min, M/Z = 200.

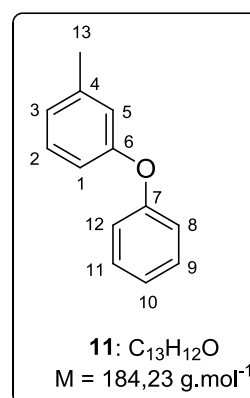
1-methyl-3-phenoxybenzene: (11).

Le mode opératoire B (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/M₁ recyclé,

224 µl d'iodobenzène (2 mmol), 324,5 mg de *para*-crésol (3 mmol), 977,5 mg de Cs₂CO₃ (3 mmol) et 2 ml de DMF, Le résidu obtenu à l'issue du traitement a été purifié par chromatographie sur silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 351 mg d'huile incolore (95 %).

Identification:



RMN¹H / CDCl₃: 7,15-7,19 (d, 2H, H₃), 6,99-7,01 (d, 2H, H_{4,2}), 6,93-6,95 (t, 1H, H₁₀), 6,85-6,87 (d, 2H, H_{8,12}), 6,79-6,81 (d, 2H, H_{1,5}), 2,20 (s, 3H, H₁₃).

RMN¹³C / CDCl₃: 157,9 (C₇), 154,8 (C₆), 132,9 (C₃), 130,3 (C₄), 129,7 (C₉), 122,9 (C₁₀), 119,2 (C₈), 118,4 (C₅), 20,8 (C₁₃).

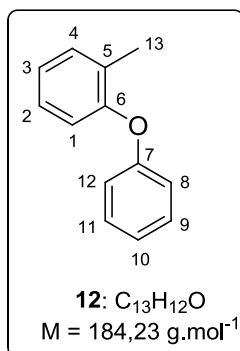
GC/MS: tr = 43,51 , M/Z = 184.

1-methyl-2-phenoxybenzene: (12).

Le mode opératoire B (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/M₁ recyclé, 224 µl d'iodobenzène (2 mmol), 324,42 mg d'*ortho*-crésol (3 mmol), 977,5 mg de Cs₂CO₃ (3 mmol) et 2 ml de DMF, Le résidu obtenu à l'issue du traitement a été purifié par chromatographie sur silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 346 mg d'huile incolore (94 %).

Identification:



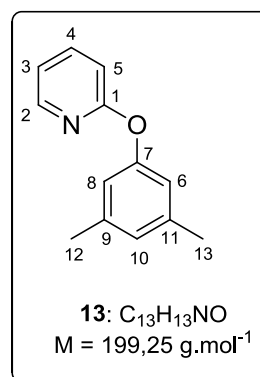
RMN ¹H / CDCl₃: δ (ppm) = 7,42-7,44 (d, 2H, H_{9,11}), 7,32 (q, 2H, H₂), 7,28 (t, 1H, H₁), 7,22, (d, 1H, H₄), 7,15(t, 1H, H₁₀), 7,05-7,07, (d, 2H, H_{8,12}), 6,86 (d, 1H, H₃), 2,39 (s, 3H, H₁₃).

RMN ¹³C / CDCl₃: δ (ppm) = 158 (C₇), 154,5 (C₆), 131,5 (C₅), 130,1 (C₉), 129,8 (C₄), 127,3 (C₂), 124,1 (C₁₀), 122,4 (C₃), 119,9 (C₁), 117,4 (C_{8,12}), 16,3 (C₁₃).

2-(3,5-dimethylphenoxy)pyridine: (13).

Le mode opératoire B (120 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/M₁ recyclé, 191 µl de 2-bromopyridine (2 mmol), 366 mg de 3,5-diméthylphénol (3 mmol), 977,5 mg de Cs₂CO₃ (3 mmol), 166 mg de KI et 2 ml de DMF, Le résidu obtenu à l'issue du traitement a été purifié par chromatographie sur silice (éluant: cyclohexane/dichlorométhane 70/30).
Rendement: 386 mg d'huile jaune (97 %).

Identification:



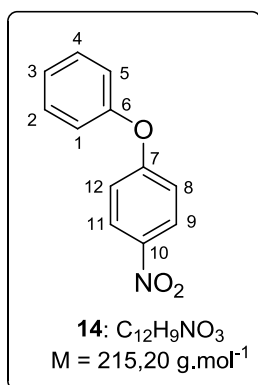
RMN ¹H / CDCl₃: 8,12 (t, 1H, H₄), 7,54-7,58 (d, 1H, H₂), 6,87-6,89 (s, 1H, H₁₀), 6,77 (s, 2H, H_{6,8}), 6,74 (d, 1H, H₅), 6,66 (dd, 1H, H₃), 2,22 (6H, H_{12,13}).

RMN ¹³C / CDCl₃: 164 (C₁), 154,1 (C₇), 147,8 (C₂), 139,3 (C_{9,11}), 139 (C₄), 126,5 (C₁₀), 118,8 (C₃), 118,2 (C_{6,8}), 111,4 (C₅), 21,3 (C_{12,13}).

1-nitro-4-phenoxybenzene: (14).

Le mode opératoire B (120 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/M₁ recyclé, 404 mg du 4-nitrobromobenzène (2 mmol), 282,5 mg de phénol (3 mmol), 977,5 mg de Cs₂CO₃ (3 mmol), 166 mg de KI et 2 ml de DMF. L'huile marron obtenue à l'issue du traitement a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: cyclohexane).
Rendement: 411 mg de cristaux jaunes clairs (95 %).

Identification:



RMN ¹H / CDCl₃: 8,08-8,10 (d, 2H, H_{9,11}),
7,32-7,36 (t, 2H, H_{2,4}), 7,14-7,18 (d, 1H, H_{8,12}),
6,98-7,01 (dd, 2H, H₃), 6,90-6,92 (d, 2H, H_{5,1}).

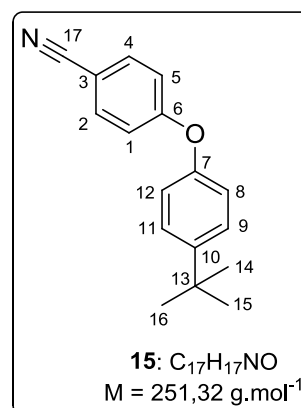
RMN ¹³C / CDCl₃: 163,4 (C₇), 154,6 (C₆),
142,6 (C₁₀), 130,3 (C_{2,4}), 125,9 (C_{9,11}), 125,4
(C₃), 120,5 (C_{5,1}), 117 (C_{8,12}).

**4-(4-tert-butylphenoxy)benzonitrile:
(15).**

Le mode opératoire B (120 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/M₁ recyclé, 364 mg du 1-bromo-4-nitrobenzène (2 mmol), 451 mg de 4-tert-butylphénol (3 mmol), 977,5 mg de Cs₂CO₃ (3 mmol), 166 mg de KI et 2 ml de DMF. Le résidu obtenu à l'issue du traitement a été purifié par chromatographie sur silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 482 mg de cristaux blancs (96 %).

Identification:



RMN ¹H / CDCl₃: 7,44-7,46 (d, 2H, H_{2,4}),
7,29-7,31 (d, 2H, H_{9,11}), 6,86-6,88 (d, 4H,
H_{1,5,8,12}), 1,23 (s, 9H, H_{14,15,16}).

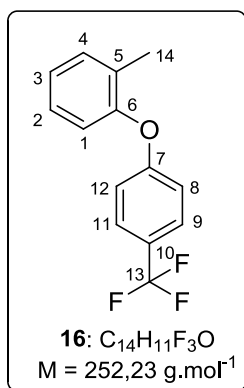
RMN ¹³C / CDCl₃: 161,9 (C₆), 152,2 (C₇),
148,1 (C₁₀), 134 (C_{2,4}), 127 (C_{9,11}), 119,9 (C_{1,5}),
118,9 (C₇), 117 (C_{8,12}), 105,5 (C₃), 34,5 (C₁₃),
31,4 (C_{14,15,16}).

**1-(2-Tolylloxy)-3-(trifluoromethyl)
benzene: (16).**

Le mode opératoire C (120 °C, 22h) a été suivi en utilisant 450 mg du 1-bromo-4-(trifluorométhyl)benzène (2 mmol) et 324 mg d'*O*-crésol (3 mmol), 977,5 mg de Cs₂CO₃ (3 mmol), 166 mg de KI et 2 ml de DMF. Le résidu obtenu à l'issue du traitement a été purifié par chromatographie sur silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 482 mg de cristaux blancs (92 %).

Identification:



RMN ¹H / CDCl₃: 7,27 (d, 2H, H_{9,11}), 7,13 (m, 2H, H_{8,12}), 7,09-6,98 (m, 2H, H_{2,4}), 6,7 (d, 1H, H₁), 6,84 (dd, 1H, H₃), 2,10 (s, 1H, H₁₄).

RMN ¹³C / CDCl₃: 158,3 (C₇), 153,4 (C₆), 132,2 (C₅), 131,6 (C₄), 127,2 (C_{9,11}), 124,7 (C₂), 123,8 (C_{10,13}), 119,9-118,7 (C_{8,12}), 116,2 (C₃), 113,5 (C₁), 16 (C₁₄).

III.3. Synthèse des diaryléthers en utilisant le matériau M₅.

III.3.1. Mode opératoire A₂: procédure générale des réactions de couplage entre phénols et halogénures d'aryles en utilisant le matériau M₅ non recyclé.

Même mode opératoire décrit en utilisant le matériau M₁. (Partie expérimentale III.2.1).

La quantité du matériau M₅ est calculée en annexe 3.

III.3.2. Traitement des réactions, recyclage et réutilisation du système catalytique.

A la fin de la réaction, le mélange réactionnel est laissé refroidir à température ambiante. Le solide insoluble est filtré à l'air en se servant d'un fritté N° 4, puis lavé trois fois avec 5 ml de MIBK. Les filtrats sont ensuite rassemblés, filtrés sur célite puis concentrés. Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice. Le brut insoluble correspondant au système catalytique utilisé est séché sous vide puis conservé sous azote.

La procédure de réutilisation du système catalytique recyclé est la même que celle avec le matériau M₁ (mode opératoire B).

III.3.3. Synthèse et caractérisation des diaryléthers en utilisant le matériau M₅.

✚ 1,3-dimethyl-5-phenoxybenzene: (1).

Le mode opératoire A₂ (110 °C, 22 h) a été suivi en utilisant 29 mg du matériau M₅ (0,1 mmol), 19 mg d'iodure cuivreux, 211 µl de bromobenzène (2 mmol), 293 mg de 3,5-diméthylphénol (2,4 mmol), 782 mg de Cs₂CO₃ (2,4 mmol) et 1 ml de MIBK. L'huile marron obtenue à l'issue du traitement a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 392 mg d'huile incolore (99 %).

Identification:

RMN ¹H / CDCl₃: δ (ppm) = 7,51-7,47 (m, 2H, H_{2,4}), 7,24-7,28 (m, 1H, H₃), 7,20-7,22 (m, 2H, H_{1,5}), 6,93 (m, 1H₁₀), 6,86 (m, 2H, H_{8,12}), 2,47 (s, 6H, H_{13,14}).

RMN ¹³C / CDCl₃: δ (ppm) = 157,7 (C₆), 157,4 (C₇), 139,7 (C_{9,11}), 129,8 (C_{2,4}), 125,2 (C₁₀), 123,1 (C₃), 119 (C_{1,5}), 116,9 (C_{8,12}), 21,5 (C_{13,14}).

Analyse élémentaire du Cuivre: < 30 ppm.

✚ 1,3-dimethyl-5-(p-tolyloxy)benzene : (2).

Le mode opératoire B (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/M₅ recyclé, 243 µl de bromotoluène (2 mmol), 293 mg de 3,5-diméthylphénol (2,4 mmol), 782 mg de Cs₂CO₃ (3 mmol) et 1 ml de MIBK. L'huile marron obtenue à l'issue du traitement a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 326 mg d'huile incolore (77 %).

Identification:

RMN ¹H / CDCl₃: δ (ppm) = 6,23-7,25 (dd, 2H, H_{2,4}), 7,02-7,05 (dd, 2H, H_{8,12}), 6,83 (d, 2H, H_{1,5}), 6,74 (s, H₁₀), 2,43 (s, 3H, H₁₅), 2,39 (s, 6H, H_{13,14}).

RMN ¹³C / CDCl₃: δ (ppm) = 157,8 (C₇), 155 (C₆), 139,5 (C_{9,11}), 130,2 (C₃), 130,3 (C₄), 124,68 (C₁₀), 119,21 (C_{5,2}), 116,20 (C_{8,12}), 21,40 (C_{13,14}), 20,79 (C₁₅).

✚ 1-(4-methoxyphenoxy)-3,5-dimethylbenzene: (3).

Le mode opératoire B (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/M₁ recyclé, 251 µl du 4-bromoanisole (2 mmol), 293 mg de 3,5-diméthylphénol (2,4 mmol), 782 mg de Cs₂CO₃ (2,4 mmol) et 1 ml de MIBK. L'huile marron obtenue à l'issue du traitement a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 342 mg de solide blanc (75 %).

Identification:

RMN ¹H / CDCl₃: δ (ppm) 6,83-6,85 (m, 2H, H_{2,4}), 6,56 (m, 2H, H_{1,5}), 6,49 (m, 1H, H₁₀), 6,45 (m, 2H, H_{8,12}), 3,65 (s, 3H, H₁₅), 2,19 (s, 6H, H_{13,14}).

RMN ¹³C / CDCl₃: δ (ppm) 157,43 (C₃), 154,676 (C₇), 159,21 (C₆), 138,34 (C_{9,11}), 129,73 (C₁₀), 123,12 (C_{1,5}), 114,24 (C_{2,4}), 113,68 (C_{8,12}), 54,46 (C₁₅), 20,23 (C_{13,14}).

Analyse élémentaire du Cuivre: 20 ppm.

✚ 1,3-dimethyl-5-(4-nitrophenoxy)benzene : (4).

Le mode opératoire B (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/M₁ recyclé, 404 mg du 4-nitro-bromobenzène (2 mmol), 293 mg de 3,5-diméthylphénol (2,4 mmol), 782 mg de Cs₂CO₃ (2,4 mmol) et 1 ml de MIBK. L'huile marron obtenue à l'issue du traitement a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 460 mg de cristaux jaunes pâles (95 %).

Identification:

RMN ¹H / CDCl₃: 8,09-8,11 (m, 2H, H_{2,4}), 6,90-6,92 (m, 2H, H_{1,5}), 6,80 (m, 1H, H₁₀), 6,62 (m, 2H, H_{8,12}), 2,25 (s, 6H, H_{13,14}).

RMN ¹³C / CDCl₃: 163,6 (C₆), 154,6 (C₇), 140,3 (C₃), 140 (C_{9,11}), 127,1 (C_{2,4}), 125,9 (C₁₀), 118,1 (C_{1,5}), 117 (C_{8,12}), 21,3 (C_{13,14}).

Analyse élémentaire du Cuivre: 20 ppm.

4-(3,5-diméthylphenoxy)benzotrile : (5).

Le mode opératoire B (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/M₅ recyclé, 233 µl du 4-bromobenzotrile (2 mmol), 293 mg de 3,5-diméthylphénol (2,4 mmol), 782 mg de Cs₂CO₃ (2,4 mmol) et 1 ml de MIBK. L'huile marron obtenue à l'issue du traitement a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: cyclohexane/dichlorométhane = 50/50).

Rendement: 402 mg de cristaux blancs (90 %).

Identification:

RMN ¹H / CDCl₃: δ (ppm) 7,59-7,61 (m, 2H, H_{2,4}), 7,00-7,02 (m, 2H, H_{1,5}), 6,88 (t, 1H, H₁₀), 6,70 (m, 2H, H_{8,12}), 2,34 (s, 6H, H_{13,14}).

RMN ¹³C / CDCl₃: δ (ppm) 161,9 (C₆), 154,7 (C₇), 140,2 (C_{9,11}), 134,1 (C_{2,4}), 126,8 (C₁₀), 118,9 (C₁₅), 118 (C_{1,5}), 117,8 (C_{12,8}), 105,5 (C₃), 21,3 (C_{13,14}).

Analyse élémentaire du Cuivre: 20 ppm.

Diphenyl ether: (7).

Le mode opératoire A₂ (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant 29 mg du matériau M₅ (0,1 mmol), 211 µl de bromobenzène (2 mmol), 226 mg de phénol (2,4 mmol), 782 mg de Cs₂CO₃ (2,4 mmol) et 1 ml de MIBK. L'huile marron obtenue à l'issue du traitement a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 294 mg d'huile incolore (87 %).

Identification:

RMN ¹H / CDCl₃: δ (ppm) 7,37-7,47 (m, 4H, H_{2,4,9,11}), 7,20-7,24 (m, 6H, H_{1,3,5,8,10,12}).

RMN ¹³C / CDCl₃: δ (ppm) 157,4 (C_{6,7}), 129,9 (C_{2,4,9,11}), 123,3 (C_{3,10}), 119 (C_{1,5,8,12}).

Analyse élémentaire du Cuivre: 20 ppm.

1-chloro-4-phenoxybenzene: (8).

Le mode opératoire B (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/M₅ recyclé, 211 µl de bromobenzène (2 mmol), 309 mg de 4-chlorophénol (2,4 mmol), 782 mg de Cs₂CO₃ (2,4 mmol) et 1 ml de MIBK. Le résidu obtenu à l'issue du traitement a été purifié par chromatographie sur silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 265 mg d'huile incolore (65 %).

Identification:

RMN ¹H / CDCl₃: δ (ppm) 7,16-7,21 (m, 2H, H_{8,12}), 7,11-7,13 (m, 2H, H_{9,11}), 6,93-6,99 (m,

2H, H_{2,4}), 6,85-6,89 (dd, 1H, H₃), 6,77-6,79 (t, 2H, H_{1,5}).

RMN ¹³C / CDCl₃: δ (ppm) 156,9 (C₆), 156 (C₁₀), 153,7 (C₇), 130 (C_{2,4}), 123,3(C₃), 120 (C_{8,12}), 119 (C_{1,5}), 118,8 (C_{9,11}).

Analyse élémentaire du Cuivre: 20 ppm.

✚ 1-tert-butyl-4-phenoxybenzene: (9).

Le mode opératoire B (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/M₅ recyclé, 211 µl de bromobenzène (2 mmol), 360,5 mg du 4-tert-butylphénol (2,4 mmol), 782 mg de Cs₂CO₃ (2,4 mmol) et 1 ml de MIBK. L'huile marron obtenue à l'issue du traitement a été purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 448 mg de cristaux incolores (99 %).

Identification:

RMN ¹H / CDCl₃: δ (ppm) = 7,19-7,23 (m, 4H, H_{2,4,9,11}), 6,95-6,96 (s, 1H, H₃), 6,90 (s, 4H, H_{8,12}), 6,88 (d, 9H, H_{2,5}), 1,21 (s, 9H, H_{14,15,16}).

RMN ¹³C / CDCl₃: δ (ppm) = 157,7 (C₆), 154,8 (C₇), 146,2 (C₁₀), 129,7 (C₄), 126,6 (C₉), 122,3 (C₃), 118,7 (C₅), 118,5 (C₈), 34,4 (C₁₃), 31,6 (C_{14,15,16}).

Analyse élémentaire du Cuivre: 20 ppm.

✚ 1-methoxy-4-phenoxybenzene: (10).

Le mode opératoire B (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/M₅ recyclé, 211 µl de bromobenzène (2 mmol), 298 mg de 4-méthoxyphénol (2,4 mmol), 782 mg de Cs₂CO₃ (2,4 mmol) et 1 ml de MIBK. L'huile marron obtenue à l'issue du traitement a été

purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 369 mg d'huile incolore (92 %).

Identification:

RMN ¹H / CDCl₃: δ (ppm) = 7,17-7,24 (q, 2H, H_{2,4}), 6,94-6,98 (t, 1H, H₃), 6,85-6,92 (m, 4H, H_{1,5,8,12}), 6,79-6,82 (d, 2H, H_{9,11}), 3,72 (s, 3H, H₁₃).

RMN ¹³C / CDCl₃: δ (ppm) = 158,5 (C₆), 155,9 (C₁₀), 150,2 (C₇), 129,7 (C₂), 122,5 (C₃), 120,9 (C₈), 120,7 (C₁), 117,6 (C₉), 55,6 (C₁₃).

GC/MS: tr = 46.52 min, M/Z = 200.

✚ 1-methyl-3-phenoxybenzene: (11).

Le mode opératoire B (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/M₅ recyclé, 211 µl de bromobenzène (2 mmol), 259,6 mg de p-crésol (2,4 mmol), 782 mg de Cs₂CO₃ (2,4 mmol) et 1 ml de MIBK. Le résidu obtenu à l'issue du traitement a été purifié par chromatographie sur silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 349 mg d'huile incolore (95 %).

Identification:

RMN ¹H / CDCl₃: 7,15-7,19 (d, 2H, H₃), 6,99-7,01 (d, 2H, H_{4,2}), 6,93-6,95 (t, 1H, H₁₀), 6,85-6,87 (d, 2H, H_{8,12}), 6,79-6,81 (d, 2H, H_{1,5}), 2,20 (s, 3H, H₁₃).

RMN ¹³C / CDCl₃: 157,9 (C₇), 154,8 (C₆), 133 (C₃), 130,3 (C₄), 129,7 (C₉), 122,9 (C₁₀), 119,2 (C₈), 118 (C₅), 20,8 (C₁₃).

✚ 1-methyl-2-phenoxybenzene: (12).

Le mode opératoire B (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/M₅ recyclé, 211 µl de bromobenzène (2 mmol), 259,5 mg d'O-

crésol (2,4 mmol), 782 mg de Cs_2CO_3 (2,4 mmol) et 1 ml de MIBK. Le résidu obtenu à l'issue du traitement a été purifié par chromatographie sur silice (éluant: cyclohexane).

Rendement: 339 mg d'huile incolore (92 %).

Identification:

RMN ^1H / CDCl_3 : δ (ppm) = 7,19 (d, 2H, $\text{H}_{9,11}$), 7,12 (q, 2H, H_2), 7,07 (t, 1H, H_1), 6,97 (d, 1H, H_4), 6,90 (t, 1H, H_{10}), 6,81 (d, 2H, $\text{H}_{8,12}$), 6,78 (d, 1H, H_3), 2,13 (s, 3H, H_{13}).

RMN ^{13}C / CDCl_3 : δ (ppm) = 158,07 (C_7), 154,59 (C_6), 131,59 (C_5), 130,14 (C_9), 129,80 (C_4), 127,30 (C_2), 124,15 (C_{10}), 122,47 (C_3), 119,94 (C_1), 117,43 ($\text{C}_{8,12}$), 16,34 (C_{13}).

**2-(3,5-diméthylphénoxy)pyridine:
(13).**

Le mode opératoire B (110 °C, 22h) a été suivi en utilisant le catalyseur Cu/M_5 recyclé, 195 μl de 2-bromopyridine (2 mmol), 293 mg de 3,5-diméthylphénol (2,4 mmol), 782 mg de Cs_2CO_3 (2,4 mmol) et 1 ml de MIBK. Le résidu obtenu à l'issue du traitement a été purifié par chromatographie sur silice (éluant: cyclohexane/dichlorométhane 70/30).

Rendement: 391 mg d'huile jaune (98 %).

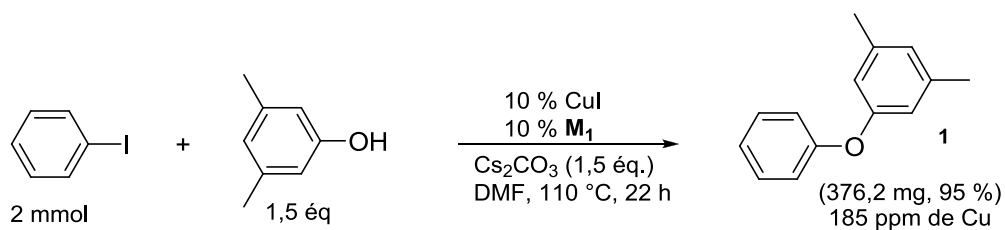
Identification:

RMN ^1H / CDCl_3 : 8,23-8,24 (t, 1H, H_4), 7,66-7,70 (d, 1H, H_2), 6,98-7,01 (s, 1H, H_{10}), 6,91 (s, 2H, $\text{H}_{6,8}$), 6,86 (d, 1H, H_5), 6,78 (dd, 1H, H_3), 2,34 (6H, $\text{H}_{12,13}$).

RMN ^{13}C / CDCl_3 : 164 (C_1), 154,2 (C_7), 147,9 (C_2), 139,5 ($\text{C}_{9,11}$), 139,3 (C_4), 126,5 (C_{10}), 118,8 (C_3), 118,2 ($\text{C}_{6,8}$), 111,5 (C_5), 21,3 ($\text{C}_{12,13}$).

ANNEXES

Annexe 1: Calcul du pourcentage du cuivre relargué dans les produits de couplage.



Arylation du 3,5-diméthylphénol par PhI en présence de matériau M_1 .

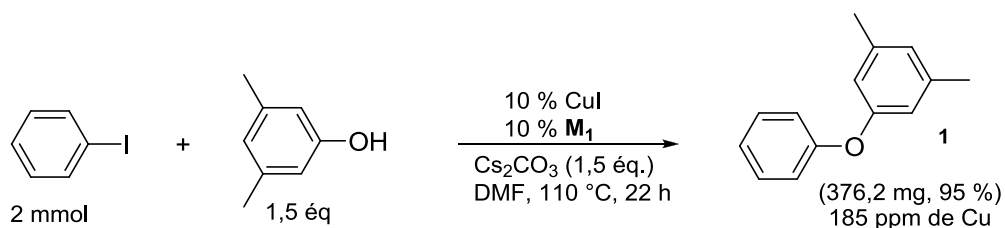
Les résultats des analyses élémentaires de cuivre sont de 185 ppm. Ce qui revient à 185 μ g de cuivre par gramme de produit.

Pour une masse de produite égale à 376,2 mg, la quantité de cuivre est alors de 69,59 μ g.

La quantité du cuivre introduite au départ est de 0,2 mmol, (avec M (Cu) = 63,54 g/mol). Donc, la masse introduite de cuivre est de 12708 μ g.

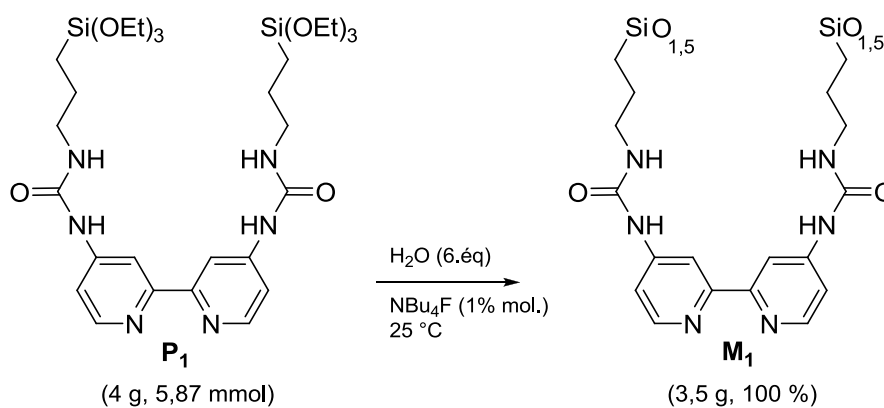
Après tout calcul, le pourcentage du cuivre relargué dans le produit de couplage **1** est de 0,54 %.

Annexe 2: Calcul de la masse du matériau M_1 à utiliser pour la réaction d'arylation.



Arylation du 3,5-diméthylphénol par PhI en présence de matériau M_1 .

Pour la synthèse de M_1 , nous avons réalisé le schéma réactionnel suivant:



Synthèse de M_1 à partir de P_1 .

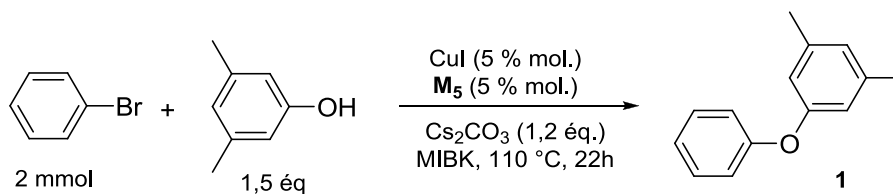
Le précurseur P_1 a été utilisé à raison de 5,87 mmol. Nous avons obtenu quantitativement le matériau M_1 ($m = 3,5$ g).

Le nombre de moles du précurseur est égale au nombre de moles du matériau obtenu M_1 .

Donc pour une masse de 3,5 g on a un nombre de moles de 5,87 mmol.

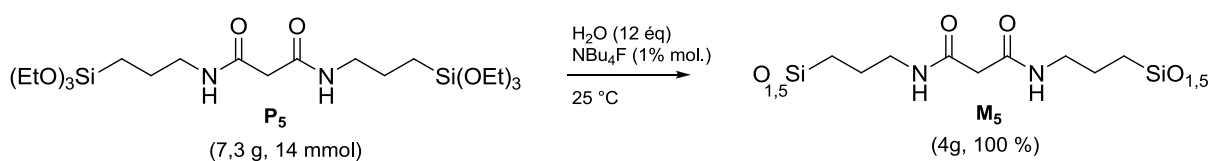
Pour la catalyse, nous avons besoin de 10 % de M_1 par rapport au réactif introduit par défaut (PhI, 2 mmol). Après tout calcul, la masse du matériau à introduire est de 119,25 mg.

Annexe 3: Calcul de la masse du matériau M_5 à utiliser pour la réaction d'arylation.



Arylation du 3,5-diméthylphénol par PhBr en présence de matériau M_5 .

Pour la synthèse de M_5 , nous avons réalisé le schéma réactionnel suivant:



Synthèse de M_5 à partir de P_5 .

Le précurseur P_5 a été utilisé à raison de 14 mmol. Nous avons obtenu quantitativement le matériau M_1 ($m = 4$ g).

Le nombre de moles du précurseur est égale au nombre de moles du matériau obtenu M_5 .

Donc pour une masse de 4 g on a un nombre de moles de 14 mmol.

Pour la catalyse, nous avons besoin de 5 % de M_5 par rapport au réactif introduit par défaut (PhBr, 2 mmol). Après tout calcul, la masse du matériau à introduire est de 28,6 mg.

Auteur: Sofia BENYAHYA épouse BOUAYAD

Année: 2009

Résumé:

Nous avons pour objectif de mettre au point une voie permettant la synthèse de diaryléthers par catalyse au cuivre en utilisant des ligands immobilisés sur des matériaux silylés organiques-inorganiques élaborés par voie sol-gel. L'intérêt de ces systèmes hétérogènes réside dans le fait qu'ils sont recyclables et réutilisables, moins polluants et moins toxiques grâce à leur grande capacité de piégeage du catalyseur métallique. Ce point est particulièrement important pour une utilisation des diaryléthers obtenus en industrie pharmaceutique.

Nous sommes parvenus à synthétiser par voie sol-gel des matériaux incorporant des ligands de type bipyridine ou β -dicarbonyl. Ces matériaux ont été ensuite appliqués en arylation des phénols par des iodures et bromures d'aryles catalysée au cuivre.

Les nouveaux catalyseurs hétérogènes ont permis d'obtenir de bonnes performances en arylation de nucléophiles oxygénés et aussi en termes de récupération et de réutilisation. Par ailleurs, les produits diaryléthers obtenus ne sont pas pollués par des traces de cuivre.

La méthode que nous avons mise au point s'avère donc particulièrement compétitive en termes de coût, de pollution et de toxicité résiduelle. Elle constitue à notre connaissance le premier exemple de ligand supporté sur silice par voie sol-gel appliqué en arylation de phénols catalysée au cuivre.

Abstract:

Our aim was to develop a way to synthesize diarylethers using copper catalyzed ligands immobilized on silyl-organic inorganic materials prepared by sol-gel. The interest of these heterogeneous systems is that they are recyclable and reusable, less polluting and less toxic due to their ability to sequester metal catalyst. This is particularly important for use of diaryléthers obtained in pharmaceutical industry.

We managed to synthesize by sol-gel process materials incorporating bipyridine or β -dicarbonyl type ligands. These materials were then applied in copper-catalyzed arylation of phenols by aryl iodides and bromides.

The new heterogeneous catalysts have yielded good results in arylation of oxygen nucleophilic and also in terms of recovery and reuse. In addition, diaryléthers products are obtained "clean" of copper traces used in catalysis.

The method we developed is therefore particularly competitive in terms of cost, pollution and residual toxicity. It is to our knowledge the first example of ligand supported on silica by sol-gel and applied in copper-catalyzed arylation of phenols.

Mots clés:

Catalyse hétérogène, arylation, cuivre, matériaux hybrides, procédé sol-gel, recyclage, relarguage.