

Introduction générale à l'oxygène singulet

I. Qu'est-ce que l'oxygène singulet ?

L'oxygène singulet est une molécule de dioxygène passée à l'état excité. Il est connu sous deux formes : la forme métastable ($^1\Delta_g$), aussi notée 1O_2 , et sa forme instable ($^1\Sigma_g^+$), respectivement 22 et 37 kcal/mol (94,3 et 157,3 kJ/mol) plus énergétique que son état fondamental (Figure 1).^[1,2] Ces trois structures électroniques ont été décrites pour la première fois par Mulliken en 1928.^[3]

Le dioxygène à l'état fondamental est à l'état triplet, c'est-à-dire qu'il possède deux électrons non appariés de même spin (Figure 1). Cette configuration électronique fait qu'il est paramagnétique. L'oxygène singulet (1O_2), quant à lui, possède deux électrons de spins opposés dans une orbitale antiliante ainsi qu'une orbitale vacante, ce qui fait de lui un excellent électrophile et le rend capable de réagir avec les molécules organiques de configuration électronique singulet.

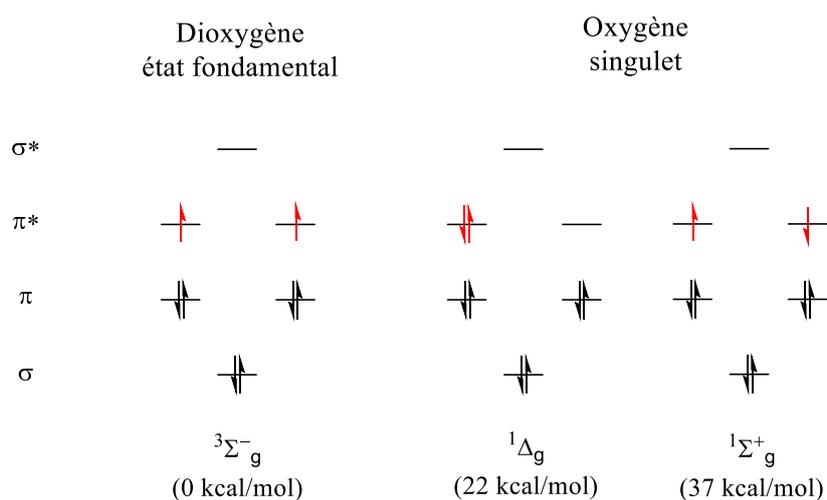


Figure 1 : configuration électronique du dioxygène à l'état triplet (état fondamental) et à l'état singulet (état excité)

De nombreux travaux ont été menés sur l'oxygène singulet depuis sa découverte. Faraday, Mulliken et Lewis ont étudié 1O_2 ainsi que ses propriétés et ses caractéristiques au début du XIXe siècle. Terenin, Kautsky, ou encore Foote ont travaillé sur sa réactivité. Enfin, des chercheurs comme Corey ont trouvé des réactions permettant sa production.^[1,3]

II. Production de l'oxygène singlet

L'oxygène singlet peut être produit par photosensibilisation et par voie chimique.

II.1 Photosensibilisation

II.1.a Mécanisme de la photosensibilisation

La méthode la plus répandue est la production d'oxygène singlet par photosensibilisation.

Une photosensibilisation est une réaction où une molécule appelée « photosensibilisateur » (aussi noté PS) absorbe l'énergie lumineuse, passant ainsi de son état fondamental S_0 à un état excité S , pour ensuite transmettre son énergie en activant une deuxième espèce chimique, appelée substrat ou accepteur.^[4] Dans le cas où l'accepteur est le dioxygène, il y a production d'oxygène singlet. Ces procédés s'expliquent grâce au diagramme de Perrin-Jabłoński (Figure 2).

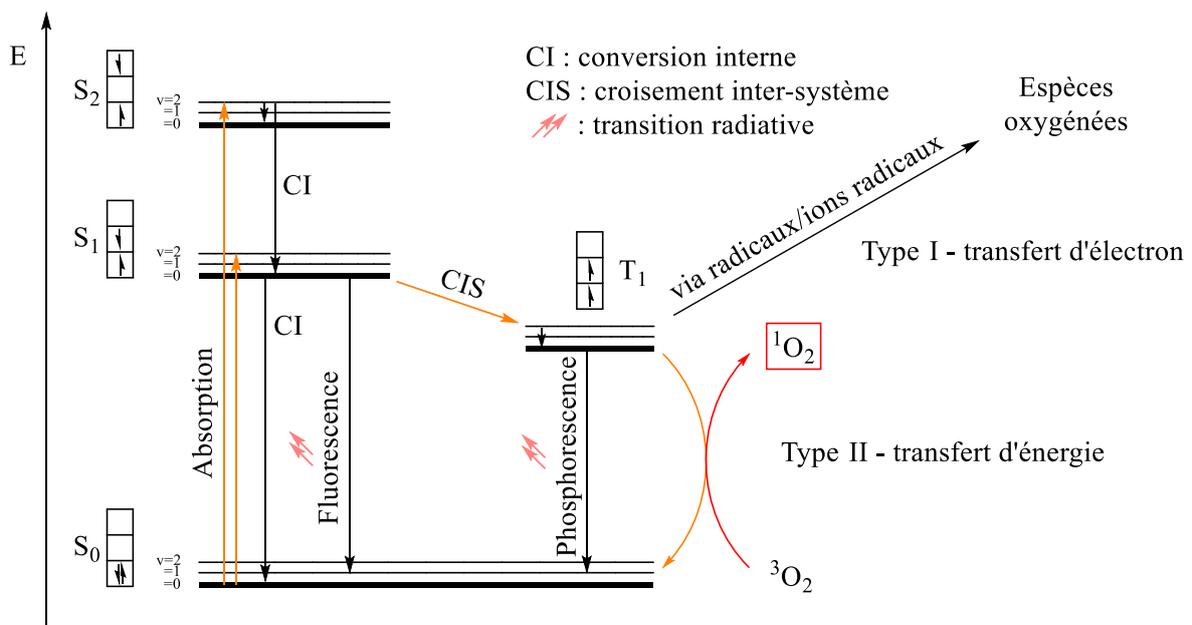


Figure 2 : Diagramme de Perrin-Jabłoński

Ce diagramme a été décrit par Perrin et Jabłoński en 1929, et schématise les différents états et transitions énergétiques d'une molécule de photosensibilisateur.^[5] Il y a tout d'abord les niveaux électroniques (Singulet noté S ou Triplet noté T, figure 2), représentant une configuration électronique de la molécule. Il y a également les niveaux ou sous-niveaux vibrationnels pour chaque niveau électronique ($v = x$, figure 2).

Lors d'une irradiation dans son domaine d'absorption, le photosensibilisateur est excité. En fonction de la nature du photosensibilisateur, du solvant et de l'énergie de la source, il peut atteindre l'état excité S_1 ou un état supérieur. Il atteint rapidement l'état singulet excité S_1 , que l'on note $^1[PS]^*$, en libérant de l'énergie par collision avec des molécules de solvant, ou simplement par relaxation. A ce stade, plusieurs types de désexcitations peuvent être observés. Le photosensibilisateur peut tout d'abord passer de S_1 à S_0 en libérant de la chaleur. Ce phénomène est appelé conversion interne (CI). Il peut également réaliser

la même transition en émettant un photon, ce qu'on appelle la fluorescence. Enfin, le photosensibilisateur peut perdre une partie de son énergie en changeant de spin et ainsi passer de S_1 à un état T_1 plus stable. Cette transition, appelée le croisement inter-système (CIS), dépend de la nature du photosensibilisateur. Pour certaines familles de photosensibilisateurs comme les phénalénones, le CIS est la transition la plus rapide.^[6] Pour d'autres molécules, il est nécessaire de les fonctionnaliser pour obtenir un CIS de manière efficace, avec par exemple des atomes lourds comme l'iode ou le brome. Après avoir atteint T_1 par relaxation, le photosensibilisateur peut se comporter de plusieurs manières. Il peut passer de T_1 à S_0 en émettant un photon, ce qu'on appelle la phosphorescence. Cette transition se fait bien plus lentement que la fluorescence, le changement de multiplicité étant interdit. En effet, le temps de vie des espèces fluorescentes est de l'ordre de la nanoseconde alors que le temps de vie des espèces phosphorescentes est entre la milliseconde et la minute. Certaines espèces peuvent même se désexciter par phosphorescence pendant plusieurs heures. Le photosensibilisateur peut aussi participer à des réactions chimiques telles que des oxydations par transfert électronique avec certains substrats. C'est le cas par exemple de la photooxydation de type I. Enfin, il peut revenir à son état fondamental en transférant son énergie à un accepteur, qui va réagir avec un substrat. Si l'accepteur est le dioxygène, c'est une photooxygénation, ou photooxydation de type II.

La photooxygénation requiert donc trois composantes : un photosensibilisateur, une irradiation lumineuse et une source d'oxygène.

II.1.b Les photosensibilisateurs

Le photosensibilisateur est essentiel à la photooxygénation et il doit posséder certaines caractéristiques pour permettre une sensibilisation efficace de l'oxygène à son état fondamental vers l'état excité singlet.

❖ Leurs caractéristiques

Un des paramètres majeurs décrivant l'aptitude d'un photosensibilisateur à générer de l'oxygène singlet est le rendement quantique en oxygène singlet (Φ_Δ) défini comme le nombre de molécules d'oxygène singlet produit par quantité de photons absorbée par un photosensibilisateur.

En général, Φ_Δ est exprimé par la somme de deux contributions impliquant la désactivation de $^1[\text{PS}]^*$ et $^3[\text{PS}]^*$ par O_2 selon l'équation suivante :

$$\Phi_\Delta = P_S^{O_2} \times f_{S,\Delta}^{O_2} + \Phi_T^{O_2} \times P_T^{O_2} \times f_{T,\Delta}^{O_2}$$

avec $P_S^{O_2}$ la proportion d'états singlets désactivés par O_2 , $f_{S,\Delta}^{O_2}$ la fraction des états singlets désactivés par l' O_2 qui produisent de l'oxygène singlet, $\Phi_T^{O_2}$ le rendement quantique de formation de l'état triplet en présence d' O_2 , $P_T^{O_2}$ la proportion d'états triplets désactivés par O_2 et $f_{T,\Delta}^{O_2}$ la fraction des états triplets désactivés par O_2 qui produisent de l'oxygène singlet.

Ces différentes variables dépendent de la structure moléculaire du photosensibilisateur (facteurs intrinsèques : propriétés photophysiques et architecturaux) et du milieu environnant (facteurs extrinsèques : solvant, concentration en oxygène, température, pression...). D'un point de vue du photosensibilisateur, les caractéristiques requises pour une photosensibilisation efficace de l'oxygène sont discutées ci-dessous :

- Coefficient d'absorption molaire (ϵ)

Il renseigne sur la capacité du photosensibilisateur à absorber la lumière à une longueur d'onde donnée (λ_{abs}). Il est défini en $\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ et est déterminé grâce à la loi de Beer-Lambert :

$$\epsilon = \frac{A}{C \times L}$$

avec A l'absorbance de la solution de photosensibilisateur, C la concentration en photosensibilisateur et L la longueur de l'échantillon traversée par la lumière. Plus le coefficient d'absorption molaire est grand, plus le photosensibilisateur est capable d'absorber la lumière.

- Energie de l'état triplet (E_T)

Elle est propre à chaque photosensibilisateur. Pour produire de l'oxygène singulet, il doit posséder une énergie de l'état triplet supérieure à 22 kcal/mol. De plus, celle-ci doit être significativement moins énergétique que l'énergie de son état excité singulet pour faciliter la conversion inter-système.

- Rendement quantique de formation de l'état triplet (Φ_T)

Cette valeur n'a pas d'unité et décrit la capacité d'un photosensibilisateur à passer de l'état singulet excité $^1[\text{PS}]^*$ à l'état triplet $^3[\text{PS}]^*$. Il est représenté comme le nombre de molécule de photosensibilisateur à l'état triplet par rapport au nombre de photon absorbés. Il englobe tous les phénomènes de passage de $^1[\text{PS}]^*$ à $^3[\text{PS}]^*$, comme le croisement inter-système, qui possède son propre rendement quantique Φ_{CIS} . Une molécule avec un Φ_T élevé, c'est-à-dire proche de 1, privilégie donc cette transition aux autres désexcitations de $^1[\text{PS}]^*$ tels que la fluorescence ou la désexcitation par conversion interne. Il est donc préférable que cette valeur soit proche de 1 pour un bon photosensibilisateur.

- Temps de vie de l'état triplet (τ)

Il dépend de la structure du photosensibilisateur. En effet, plusieurs stratégies de fonctionnalisations ont pour but de prolonger τ . Par exemple, l'introduction de cations métalliques comme Al^{3+} , In^{3+} ou Zn^{2+} au cœur des dérivés de porphyrines est utilisé dans ce but. Cependant, il dépend également de paramètres extérieurs comme la température, la pression, la polarité du solvant ou sa viscosité. Le temps de vie de l'état triplet d'un photosensibilisateur doit être assez long (généralement de l'ordre de la μs) pour permettre la réaction avec le dioxygène.^[4]

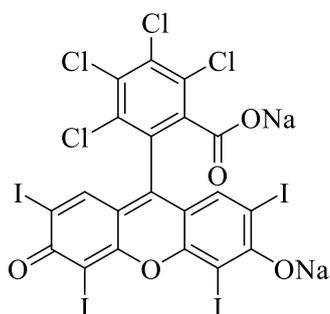
- Effets structuraux et stériques.

La fonctionnalisation et l'environnement stérique peuvent également influencer sur la valeur de Φ_{Δ} . Par exemple, l'augmentation de la gêne stérique autour de certains complexes de ruthénium II provoque une baisse de $f_{T,\Delta}^{O_2}$ et donc de Φ_{Δ} . Également, la fonctionnalisation de fullerène C_{60} par des groupements de plus en plus volumineux a amené à une baisse de Φ_T et donc de Φ_{Δ} . Enfin, certains effets structuraux jouent un rôle primordial pour Φ_{Δ} . Par exemple, la planéité des porphyrines est essentielle à la production d'oxygène singulet. La perturbation de celle-ci par l'introduction d'un atome de bore ou la protonation des quatre atomes d'azote mène à une baisse de Φ_{Δ} .^[4]

Ces différentes caractéristiques font que certaines familles de composés sont plus enclines à être de bons photosensibilisateurs.

❖ Quelques exemples de photosensibilisateurs

On trouve dans la littérature plusieurs types de photosensibilisateurs utilisés dans différentes applications. Voici quelques exemples et leurs caractéristiques photophysiques :

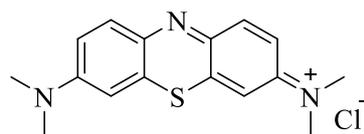


Rose Bengal

$\lambda_{\text{abs}} = 530\text{-}555 \text{ nm}$	$E_t = 40,8 \text{ kcal/mol}$
$\varepsilon = 30300 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$	$\tau_t = 130 \text{ } \mu\text{s (MeOH)}$
$\Phi_{\text{CIS}} = 0,90 \text{ (MeOH)}$	$\Phi_{\Delta} = 0,76 \text{ (MeOH)}$

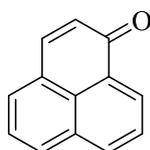
Le Rose Bengale (RB) est un photosensibilisateur référence pour de nombreuses études concernant les rendements de productions d'oxygène singulet. Il a l'aspect d'une poudre rose et est soluble dans les solvants polaires comme le méthanol, l'éthanol ou l'eau. En revanche, il peut subir un photoblanchiment en solvant trop acide, et ainsi perdre de son absorbance. Le Rose Bengal est utilisé à des longueurs d'ondes d'absorption dans le domaine du visible, entre 530 et 555 nm. Il présente un bon rendement quantique en oxygène singulet de 0,76 dans le méthanol.^[4,7-9]

Le Bleu de Méthylène est un solide bleu soluble dans l'eau et à moindre mesure dans l'éthanol. Il est lui aussi excité dans le domaine du visible, entre 630 et 660 nm et possède un rendement quantique en oxygène singulet de 0,60 dans l'eau. Cette valeur assez faible est compensée par une capacité à absorber efficacement la lumière, ce qui en fait un bon photosensibilisateur. Anciennement utilisé en tant que colorant, il a également quelques vertus antiseptiques.^[4,7,10,11]



Bleu de Méthylène

$\lambda_{\text{abs}} = 630\text{-}660 \text{ nm}$	$E_t = 33,3 \text{ kcal/mol}$
$\varepsilon = 85000 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$	$\tau_t = 77 \text{ } \mu\text{s (H}_2\text{O)}$
$\Phi_{\text{CIS}} = 0,52 \text{ (EtOH)}$	$\Phi_{\Delta} = 0,60 \text{ (H}_2\text{O)}$

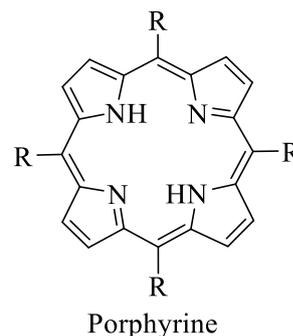


Phénalénone

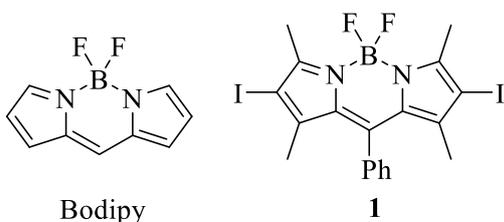
$\lambda_{\text{abs}} = 300\text{-}460 \text{ nm}$	$E_t = 44,2 \text{ kcal/mol}$
$\varepsilon = 10150 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$	$\tau_t = 38 \text{ } \mu\text{s (Benzène)}$
$\Phi_{\text{CIS}} = 1,0 \text{ (Me-cHex)}$	$\Phi_{\Delta} = 0,95 \text{ (Hexane)}$

La phénalénone est une cétone tricyclique soluble aussi bien dans les solvants polaires et apolaires. Comme le Rose Bengal, elle est souvent utilisée comme photosensibilisateur référence dans plusieurs travaux. La phénalénone possède deux maximas d'absorption à 354 nm et 377 nm dans l'hexane, pour des rendements quantiques en croisement intersystème et en oxygène singulet proches de 1. Ses dérivés suscitent également un intérêt grâce à leurs activités antifongiques et anti-leishmaniales.^[4,12-14]

Les porphyrines sont une famille de composés facilement fonctionnalisables, regroupant ainsi beaucoup de dérivés photosensibles. Cette adaptabilité permet également une bonne solubilité dans les solvants polaires et apolaires. Ils présentent en général quatre bandes d'absorption dans le domaine du visible et une bande intense dans le proche UV. Une des porphyrines les plus utilisées est la tétraphénylporphyrine (TPP). Celle-ci présente un rendement quantique en oxygène singulet de 0,62 dans le l'acétonitrile pour une longueur d'ondes d'absorption de 355 nm. Ces structures peuvent également accueillir un cation métallique en leur centre comme Zn^{2+} , ce qui a pour effet, d'augmenter leur temps de vie à l'état triplet.^[4,7,15,16]



$\lambda_{\text{abs}} = 400\text{-}430 \text{ nm}$ $\tau_t = 70 \text{ }\mu\text{s (MeCN)}$
 $\epsilon = 308000 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ $\Phi_{\Delta} = 0,62 \text{ (MeCN)}$
 $\Phi_{\text{CIS}} = 0,67 \text{ (Benzène)}$
 (valeurs pour la TPP, R = Ph)



$\lambda_{\text{abs}} = 529 \text{ nm}$ $E_t = 34,6 \text{ kcal/mol}$
 $\epsilon = 89000 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ $\tau_t = 57,1 \text{ }\mu\text{s (MeCN)}$
 $\Phi_{\text{CIS}} = 0,973 \text{ (MeCN)}$ $\Phi_{\Delta} = 0,79 \text{ (MeCN)}$

Les Bodipy sont une famille de complexes de bore qui a trouvé son essor dans les années 1980. Un fois bromés ou iodés, ces composés présentent de bons rendements quantiques en oxygène singulet. Par exemple, le Bodipy **1** a un $\Phi_{\Delta} = 0,79$ pour une longueur d'ondes d'absorption de 529 nm dans le méthanol.^[4,15-17]

Il existe également des photosensibilisateurs hétérogènes. En effet, certains éléments ou matériaux peuvent d'absorber la lumière, et de produire entre autres de l'oxygène singulet, comme par exemple le dioxyde de titane (TiO_2) (Schéma 1). Il s'agit d'un matériau semi-conducteur à bande fine. Il possède une bande de valence, sur laquelle tous les électrons se trouvent, et une bande de conduction, non peuplée. Lorsque TiO_2 est placé sous irradiation UV, l'énergie apportée au système est suffisante pour faire passer des électrons de la bande de valence à la bande de conduction. Par ce phénomène sont libérés des électrons et des entités chargées positivement appelées « trous d'électron », qui migrent vers la surface du matériau. Des molécules peuvent y être adsorbées, dont du dioxygène.

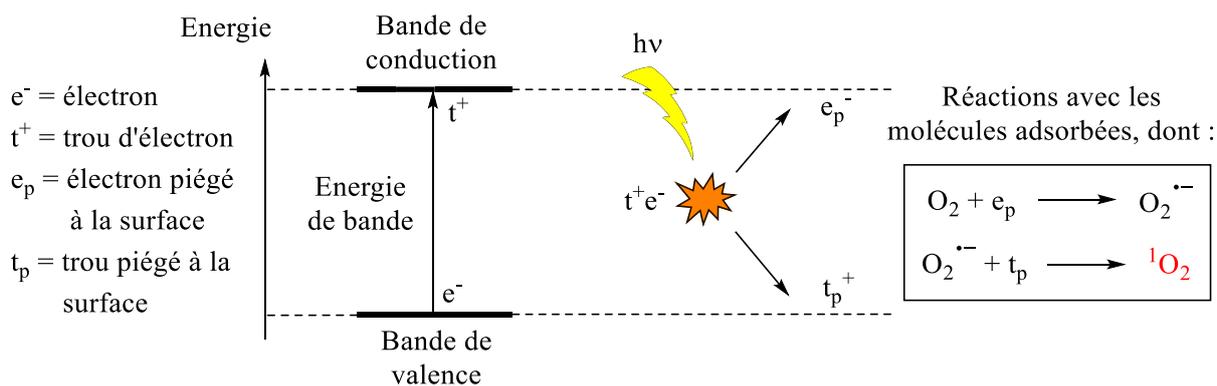


Schéma 1 : Production d'oxygène singulet par TiO_2

Ainsi, les entités chargées réagissent avec O_2 pour former de l'oxygène singulet, suivant les réactions schéma 1. Ces matériaux ont plusieurs applications comme en médecine ou encore en dépollution.^[18]

Tous ces photosensibilisateurs ont des domaines d'absorption différents, allant du proche infrarouge à l'ultraviolet. Il est donc nécessaire d'utiliser différentes sources lumineuses en fonction du photosensibilisateur et de l'application.

II.1.c Les sources lumineuses

On trouve dans la littérature plusieurs types de sources lumineuses utilisées lors de photooxygénation.

Tout d'abord, les premières réactions en photochimie utilisaient la lumière du soleil. En effet, le soleil est une source lumineuse émettant un large panel de longueurs d'ondes, allant de 100 nm au millimètre, avec un maximum d'émission dans le vert ($\lambda = 504$ nm). Cependant, son utilisation dans des réactions de photocatalyse n'est pas optimale à cause de conditions de réactions difficilement reproductibles et répétables. L'intensité lumineuse dépend en effet de l'heure de l'expérience, de l'endroit, de la météo, etc. Les scientifiques ont donc utilisé d'autres sources lumineuses. En photooxygénation, les longueurs d'ondes utilisées sont souvent celles du visible, c'est-à-dire entre 400 nm et 750 nm, ce qui correspond également aux longueurs d'ondes de la lumière blanche.

❖ Lumière blanche

Lampes à incandescence et lampes halogènes

Les premières lampes utilisées pour délivrer une lumière blanche sont les lampes à incandescence. Apparues au XIXe siècle, elles émettent de la lumière par effet Joule, en faisant passer un courant dans un filament de tungstène sous atmosphère inerte. Malgré un accès facile, des inconvénients sont liés à leur utilisation en tant que sources lumineuses. Elles proposent une mauvaise efficacité lumineuse, demandant beaucoup de puissance électrique par rapport à l'intensité lumineuse proposée. Ensuite, leur intensité et spectre d'émission dépend beaucoup de leur usure, qui est rapide. Cette technologie a été améliorée en remplaçant le gaz inerte par un gaz halogène comme du



Figure 3 : Lampes à incandescence

diode ou du dibrome à basse pression. Cette nouvelle lampe, appelée lampe halogène, a un temps de vie plus long que son homologue, mais reste fragile, avec des défauts similaires.

Lampes à fluorescence compactes

Une autre source de lumière blanche est la lampe à fluorescence compacte (CFL). Cette source lumineuse est un tube luminophore en forme de torsade ou de bâton, contenant du mercure gazeux. Celui-ci est excité électriquement, puis se désexcite par fluorescence. Les composés luminophores qui composent le revêtement du tube sont ensuite excités par cette radiation, et émettent à leur tour une lumière blanche. Son intensité lumineuse est la même que les lampes précédentes, mais nécessite une puissance électrique bien moindre et sa durée de vie est bien plus longue. De plus, cette alternative est plus économique car, même plus cher à l'achat, sa plus longue durée de vie la rend bien plus rentable. En revanche, ces tubes fluorescents contiennent du mercure, qui est toxique et polluant.

LED blanches

L'avènement des LED, ou diodes électroluminescentes, a bouleversé le marché des sources lumineuses. Plus économique, plus efficace, elles peuvent s'adapter à beaucoup d'applications. Elles sont composées de semi-conducteurs, dont une partie est dopée en porteurs de charges positives appelés « trous d'électrons » (partie p, Figure 3) et une autre dopée en électrons (partie n, Figure 3). Quand la LED est branchée dans le sens passant, les charges positives migrent vers la borne négative du générateur et les charges négatives vers la borne positive. Les électrons et trous d'électrons vont se recombiner à l'interface des deux parties (zone grise, Figure 3), phénomène émettant de la lumière. On appelle ce phénomène l'électroluminescence.

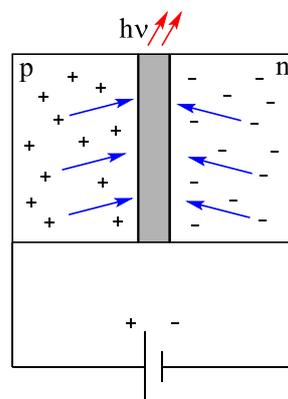


Figure 3 : principe de fonctionnement d'une LED

Les LED blanches sont composées de LED bleues, vertes et rouges, ce qui leur permet de couvrir toutes les longueurs d'ondes du visible. Disponibles sous plusieurs formes comme des ampoules, des spots ou des bandeaux et à plusieurs intensités lumineuses, elles demandent moins de puissance électrique et représentent la meilleure alternative actuellement.

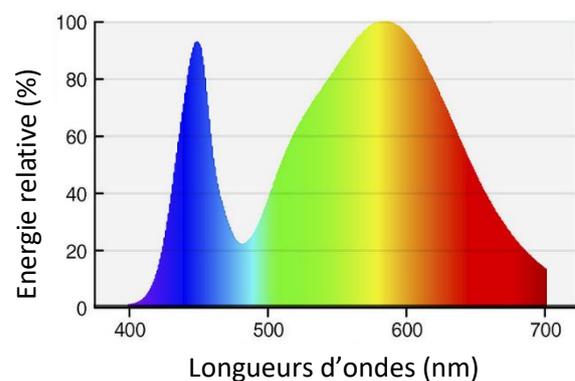


Figure 4 : spectre d'émission d'une LED blanche

Lampes au xénon

Un autre type de lampe est utilisé en photochimie, il s'agit de la lampe au xénon, ou lampe à arc au xénon. Ici, la lumière blanche provient de l'arc électrique provoqué par l'ionisation du xénon. Pour cela, deux électrodes généralement en carbone sont utilisées. Ces lampes sont capables de délivrer une intensité lumineuse très puissante, pour des temps de vie toutefois largement inférieurs à ceux des LED. Malheureusement, le coût de ces lampes est très élevé et son utilisation se restreint donc aux applications où une telle puissance est nécessaire. De plus, elles émettent également dans l'ultraviolet, ce qui peut entraîner des réactions secondaires. Par exemple, plusieurs composés peuvent subir des isomérisations E/Z sous ce type de radiation. Ces lampes émettent aussi très fortement à quelques longueurs d'ondes dans l'infrarouge, ce qui peut également être un problème pour certaines applications (Figure 5).

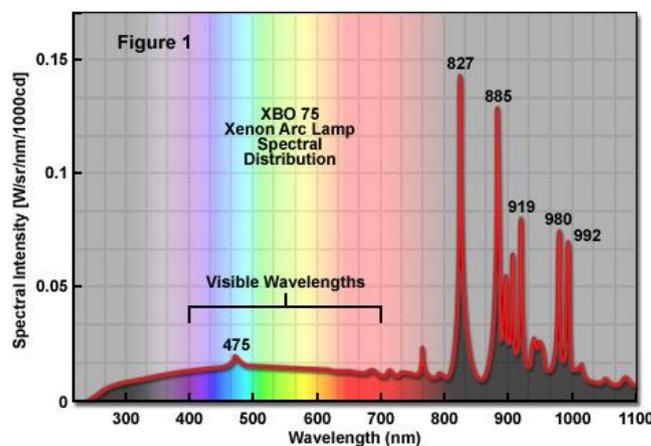


Figure 5 : spectre d'émission d'une lampe à arc au Xénon

Lampe au sodium

Ces lampes émettent de la lumière en utilisant du sodium passé à l'état excité grâce à un tube à décharge. Le sodium se désexcite ensuite en émettant une radiation. Les lampes à sodium se divisent en deux catégories : les lampes basse pression et les lampes haute pression. La première fournit un spectre d'émission quasi-monochromatique, dans l'orange (589 nm). La deuxième est capable d'émettre dans tout le domaine du visible, avec un maximum évident dans l'orange également (Figure 6).

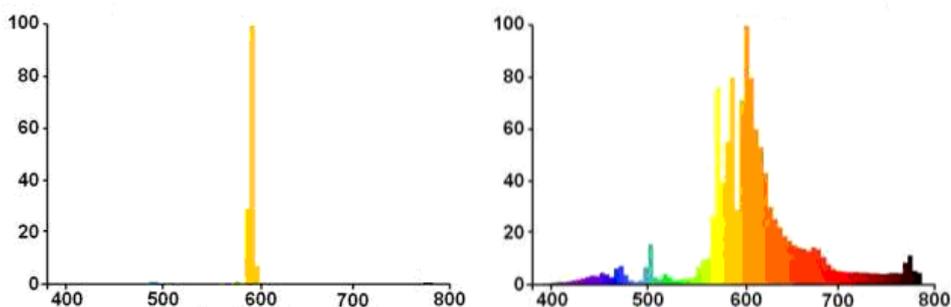


Figure 6 : spectre d'émission d'une lampe à sodium basse pression (à gauche) et haute pression (à droite)

Disponible en forme de tube, de tube relié ou en ampoule, ces deux types de lampes à sodium présentent une très bonne efficacité lumineuse.

En photosensibilisation, l'utilisation de la lumière blanche a cependant des inconvénients. En effet, seule une partie des longueurs d'ondes émises est utile à la réaction, les photosensibilisateurs n'absorbant que dans un domaine propre. Les autres longueurs d'ondes peuvent entraîner des réactions secondaires, car elles peuvent possiblement exciter d'autres composés absorbant dans le domaine du visible. Afin d'obtenir des réactions plus sélectives et propres, l'utilisation d'une gamme de longueurs d'onde plus ciblée s'avère souvent un choix judicieux.

❖ Lumières colorées

Lumières filtrées

Une possibilité pour obtenir uniquement certaines longueurs d'ondes est l'utilisation de filtres optiques. En effet, ces filtres ont la capacité d'absorber une partie du spectre de la lumière et de laisser passer une autre. Ces types de dispositifs sont utilisés en optique, en astronomie, ou encore pour éclairer des scènes de spectacle. Cependant, pour une utilisation scientifique, les propriétés optiques de ces filtres doivent être contrôlées, ce qui augmente considérablement leur prix. Il existe par exemple des filtres ne laissant passer qu'une bande lumineuse, centrée sur une longueur d'onde dans le domaine UV/Visible. Plus la bande lumineuse est étroite, plus le filtre est cher, allant de 100€ à 200€ par filtre. A l'inverse, il existe également des filtres empêchant le passage d'une seule bande de longueurs d'ondes, pour environ 500€.^[19]

LED colorées

Grâce à l'arrivée des LED sur le marché, l'émission de lumières « de couleur » est très largement facilitée. La commercialisation des LED a commencé par les LED infrarouges, puis rouges, verts, jaunes, bleues et enfin ultraviolet, ce qui permet d'éclairer précisément à certaines longueurs d'ondes sur tout le spectre du visible. Le spectre d'émission d'une LED dépend de la nature du semi-conducteur utilisé. Son efficacité lumineuse est excellente, et ce jusqu'à haute puissance. De plus, leur durée de vie est très longue, pouvant aller jusqu'à 20000h d'utilisation.



Figure 4 : illustration de LED de couleurs

❖ LASER

Pour certaines applications scientifiques, il est nécessaire d'utiliser une émission monochromatique. Pour cela, la source lumineuse préférentielle est le LASER, qui signifie Amplification de la Lumière par Emission Stimulée de Radiation. Ici, l'émission est quasi-monochromatique, très puissante, et peut être extrêmement directionnelle. Cependant, les réactions de photosensibilisations ne nécessitent pas des puissances lumineuses telles, le laser y est donc très peu utilisé.

II.1.d Les sources de dioxygène

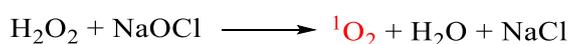
Le dioxygène est l'élément indispensable à la photooxygénation. Dans la littérature, on peut trouver quelques sources différentes d'O₂. Dans la nature, ainsi que dans plusieurs travaux, c'est l'air qui est utilisé comme source d'oxygène. En effet, l'air est composé de 21% de dioxygène, 78% de diazote et 1% d'autres gaz comme le dioxyde de carbone, l'ozone ou le méthane. Si l'application nécessite un bullage ou de la pression, par exemple en flux, il est possible d'utiliser de l'air comprimé, en bouteille, tank ou cylindre. Lorsqu'une concentration élevée en dioxygène est requise, des bouteilles d'oxygène pur sont utilisées.

Le mécanisme de la photooxygénation tel que nous le connaissons aujourd'hui n'a toujours été approuvé par la communauté scientifique. Dans les années 1960, il était convenu que l'oxydation ne se faisait non pas par l'oxygène singulet mais par un complexe excité ³[photosensibilisateur – O₂] appelé moloxyde. Pour infirmer ceci, Foote et Wexler ont cherché à réaliser l'oxydation de composés de Schenck par l'oxygène singulet produit par voie chimique.

II.2 Production chimique de l'oxygène singulet

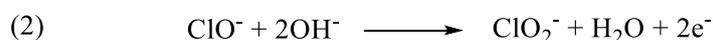
II.2.a Production électrochimique

Plusieurs réactions chimiques sont connues pour produire de l'oxygène singulet. Par exemple, la réaction entre l'eau oxygénée et l'hypochlorite de sodium a été décrite par Foote et Wexler dans les années 1960 (équation 1).^[1]

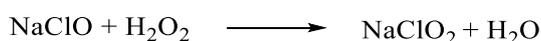


Équation 1 : réaction entre l'eau oxygénée et l'hypochlorite de sodium

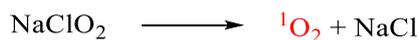
Cette réaction est en réalité une réaction électrochimique, mettant en jeu les couples redox (H₂O₂/H₂O) et (ClO₂⁻/ClO⁻), ayant comme potentiel respectivement 1,77 V et 0,66 V. Nous sommes en présence des deux demi-réactions suivantes :^[20]



L'équation bilan (1) + (2), en ajoutant les cations Na⁺, est :

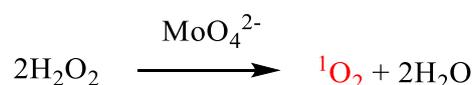


NaClO₂ n'est pas stable et l'oxygène singulet est obtenu selon :



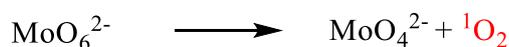
Équation 2 : réactions redox entre l'eau oxygénée et l'hypochlorite de sodium

Si cette réaction est la première de ce genre à avoir été utilisée pour produire efficacement de l'oxygène singulet, elle possède quelques inconvénients. En effet, le fort potentiel d'oxydation des ions hypochlorites peuvent provoquer des réactions secondaires. Une réaction similaire a été reportée, engageant le molybdate de sodium et l'eau oxygénée, pour former de l'oxygène singulet dans des conditions plus douces (équation 3). Les ions molybdates sont moins réactifs que les ions hypochlorites.^[21,22]



Équation 3 : génération d'oxygène singulet par la réaction entre les ions molybdates et l'eau oxygénée

Ici, la génération d'oxygène singulet provient de deux réactions (équations 4 et 5) :



Équations 4 et 5 : réactions redox entre les ions molybdates et l'eau oxygénée

II.2.b Pièges à oxygène singulet

Certaines familles de molécules sont capables de piéger l'oxygène singulet, puis de le relarguer lors d'une hausse de la température de température. C'est le cas de composés cycliques comme les anthracènes, les pyridones et les naphthalènes (Schéma 2).

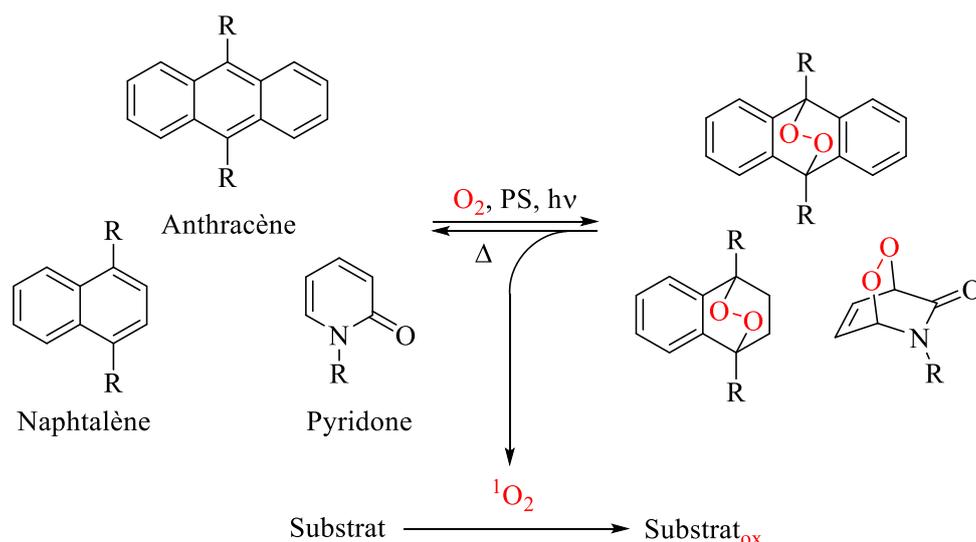


Schéma 2 : Piégeage et relargage de l'oxygène singulet par l'anthracène, la pyridone et le naphthalène

En effet, ces espèces réagissent avec l'oxygène singulet par une cycloaddition [4+2] réversible, formant un endopéroxyde. La vitesse de cette réaction et le temps de vie de l'endopéroxyde dépendent grandement de la fonctionnalisation des composés. Ces molécules sont ensuite capables de restituer l'oxygène singulet par réaction de rétro-Diels-Alder, permettant l'oxydation du substrat.^[23] Ces pièges à oxygène singulet ont été utilisés lors d'études mécanistiques autour de l'oxygène singulet, ou également comme réservoir d'oxygène singulet pour des applications thérapeutiques.

Ces différentes voies de production de l'oxygène singulet permettent d'utiliser les propriétés singulières de l'oxygène singulet dans différentes applications. En effet, ${}^1\text{O}_2$ possède des caractéristiques électrochimiques et thermodynamiques qui lui confère une grande réactivité, ainsi qu'une grande dépendance à son environnement réactionnel.

III. Propriétés de l'oxygène singulet

III.1 Propriétés électrochimiques et thermodynamiques

L'oxygène singulet est le premier état excité de la molécule de dioxygène, plus énergétique de 94,3 kJ/mol (22 kcal/mol). La luminescence de sa désexcitation est observable à 1270 nm (${}^1\text{O}_2 \rightarrow {}^3\text{O}_2 + hv$). Très électronégatif, l'oxygène est un excellent accepteur et faible donneur d'électrons. Il fait partie du couple d'oxydo-réduction (O_2/O_2^-), avec un potentiel de réduction $E_{\text{red}} = -0,15\text{V}$ dans l'eau et $-0,60\text{V}$ dans le N,N-diméthylformamide (DMF). Or, l'oxygène singulet est un encore meilleur oxydant et réducteur, avec un $E_{\text{red}} = 0,79\text{V}$ dans l'eau et $0,34\text{V}$ dans le DMF. Son électronégativité lui permet également de former des liaisons hydrogènes (liaisons H).

III.2 Mécanismes de désactivation

III.2.a Désactivation par le milieu réactionnel

De nombreuses études ont été menées sur la désexcitation de l'oxygène singulet par son environnement, majoritairement en utilisant sa luminescence. Son temps de vie (τ_{Δ}) est défini comme l'inverse de k_{Δ} , la constante de désexcitation de l'oxygène singulet. Celle-ci est exprimée selon l'équation du premier ordre X :

$$k_{\Delta} = \tau_{\Delta}^{-1} = k_{\Delta,R} + k_{\Delta,NR} + k_{\Delta,r}$$

Equation 6 : équation exprimant la constante de désexcitation de 1O_2 ainsi que son temps de vie

avec $k_{\Delta,R}$ la constante de désexcitation radiative, $k_{\Delta,NR}$ la constante de désexcitation non-radiative et $k_{\Delta,r}$ la constante de désexcitation chimique. $k_{\Delta,R}$, soit la constante de la transition $^1O_2 \rightarrow ^3O_2 + h\nu$, dépend énormément de l'environnement de l'oxygène singulet. Par exemple, il a été observé que $k_{\Delta,R}$ augmente avec la polarisabilité du solvant. Une collision avec un soluté peut également induire une désexcitation radiative.

La désexcitation non-radiative de l'oxygène singulet est facilitée par trois types d'interactions : le transfert d'énergie électronique à un soluté, la désactivation par transfert de charge et le transfert d'énergie électronique à vibrationnel, qui est le cas le plus fréquent. Lors de ce dernier, l'oxygène singulet doit transférer son énergie à un mode vibrationnel du solvant. Plus l'énergie du mode vibrationnel correspond à l'énergie de désexcitation de 1O_2 , plus la transition sera rapide (Figure 7).

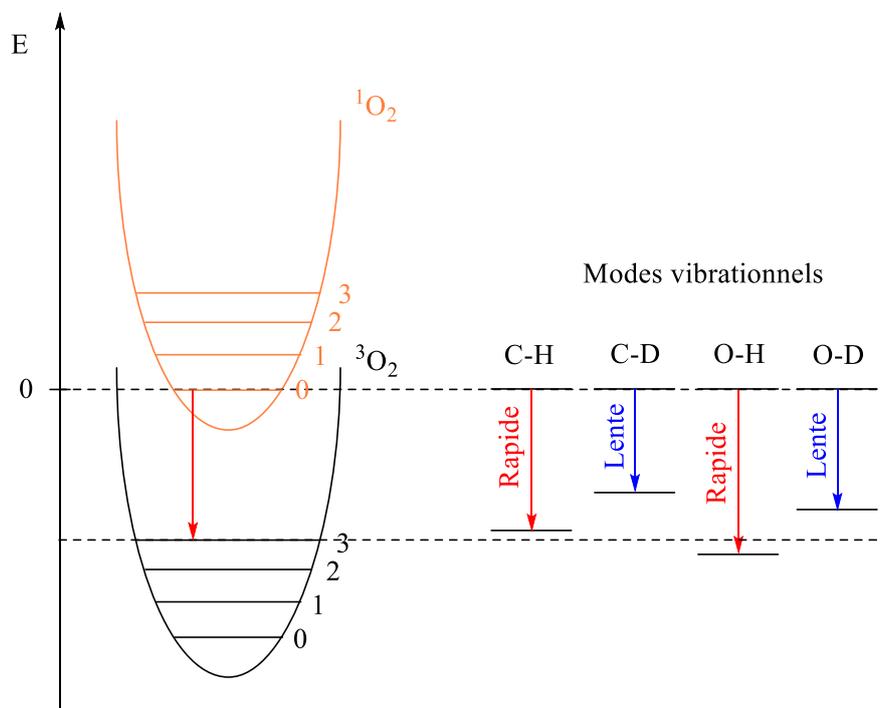


Figure 5 : Désexcitation de l'oxygène singulet par transfert d'énergie électronique aux modes vibrationnels de différents solvants

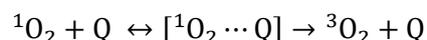
Pour cette raison, l'oxygène singulet se désexcite plus rapidement en présence de liaisons O-H et C-H, il est donc plus stable dans les solvants deutérés (Tableau 1).

Solvants	Chloroforme	Chloroforme- <i>d</i>	Toluène	Toluène- <i>d</i> ₈
Temps de vie (μs)	230	7000	29	280
Solvants	Méthanol	Méthanol- <i>d</i> ₄	Acétonitrile	Acétonitrile- <i>d</i> ₃
Temps de vie (μs)	9,5	270	77	440

Tableau 1 : temps de vie de l'¹O₂ en fonction du solvant

En milieu hétérogène, la désexcitation est souvent facilitée, en raison de la multiplication des collisions entre l'oxygène singulet et le milieu et, dans beaucoup de cas, du grand nombre de liaisons désactivantes (O-H, C-H, etc.).^[4]

La viscosité du solvant joue également un rôle dans la désactivation de l'oxygène singulet. Des travaux ont été effectués par le groupe de Ogilby concernant l'influence de la viscosité sur le temps de vie de l'oxygène singulet en présence d'azoture de sodium NaN₃, une molécule connue pour désactiver ¹O₂ (schématisée par l'appellation Q). La désexcitation peut se décrire selon l'équation 7 suivante :



Equation 7 : équation de désexcitation de ¹O₂ par une molécule désactivante Q

La désexcitation de ¹O₂ passe par un complexe [¹O₂ – Q], puis il y a transfert d'énergie de l'oxygène à la molécule Q. Les résultats ont été présentés sur la Figure 8 :

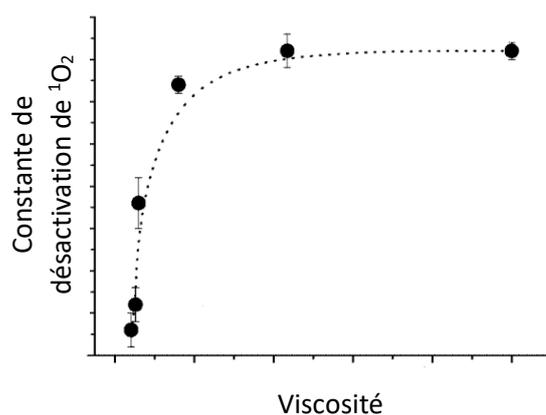


Figure 8 : constance de désactivation de ¹O₂ en fonction de la viscosité du milieu

On observe tout d'abord une augmentation rapide de la constante de désactivation avec la viscosité, jusqu'à l'atteinte d'un plateau. A basse viscosité, la désactivation dépend de la formation du complexe. A haute viscosité, elle ne dépend plus que de la probabilité de rencontre entre l'oxygène singulet et Q.^[24]

Le temps de vie de l'oxygène singlet est également influencé par la température et la pression.^[4,25]

III.2.b Désexcitation physique

L'oxygène singlet peut également être désactivé de manière physique. Par exemple, les amines tertiaires comme le DABCO (schéma 3) ont la capacité de désactiver $^1\text{O}_2$ de manière non-destructive grâce à leur doublet non-liants. Il y a dans un premier temps interaction faible entre celui-ci et l'oxygène singlet, amenant à la formation d'un exciplexe, puis une désexcitation par contact, reformant le dioxygène à l'état triplet et la molécule désactivante intacte.^[4,26]

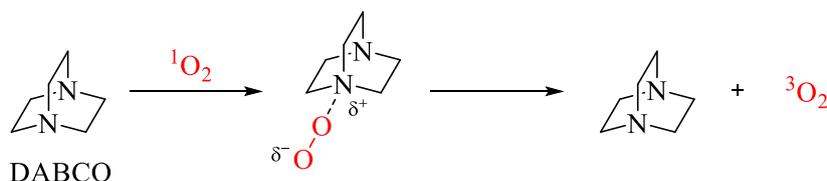


Schéma 3 : désexcitation physique de l'oxygène singlet par des amines tertiaires

D'autres composés, comme des caroténoïdes, peuvent également désactiver physiquement l'oxygène singlet (Schéma 4).^[4,27]

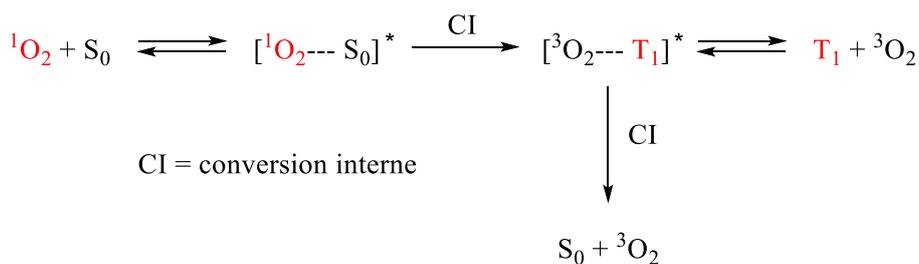
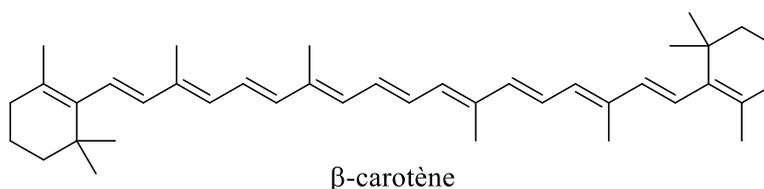


Schéma 4 : mécanisme de désactivation de l'oxygène singlet par le β -carotène (avec S_0 et T_1 les états singulet et triplet du carotène)

Ici, la désactivation se fait par conversion interne. L'oxygène singlet et le caroténoïde forment premièrement un complexe excité $[{}^1\text{O}_2 \cdots \text{S}_0]^*$. Un transfert d'énergie irréversible s'effectue ensuite par conversion interne au sein du complexe pour atteindre un second complexe $[{}^3\text{O}_2 \cdots \text{T}_1]^*$ plus bas en énergie. Ce dernier se désexcite une nouvelle fois par conversion interne, reformant le caroténoïde et le dioxygène.^[27]

En raison de sa haute réactivité et de ses méthodes de préparation efficaces, l'oxygène singulet a trouvé des applications dans différents domaines tels que la science des matériaux, synthèse organique et biologie.

IV. Applications de l'oxygène singulet

IV.1 Matériaux

L'oxygène singulet trouve des applications dans plusieurs domaines. En matériaux par exemple, il est utilisé en photolithographie. Au cours de leurs travaux Linker *et al.* ont fonctionnalisé des surfaces de silicium, comme du verre ou des plaquettes de silice, avec une monocouche ou un film de 9,10-Diphenylanthracène (DPA). Après l'incorporation du bleu de méthylène au sein de la couche, ces structures ont été irradiées via une lampe au sodium, à travers un photomasque et en présence de dioxygène. Seules les parties éclairées sont photooxygénées, entraînant ainsi une perte d'absorption et de fluorescence sur une zone contrôlée de la couche de DPA (Figure 9). La réaction est réversible, le motif anthracène est reformé en chauffant à 120°C pendant 30 minutes.^[28]

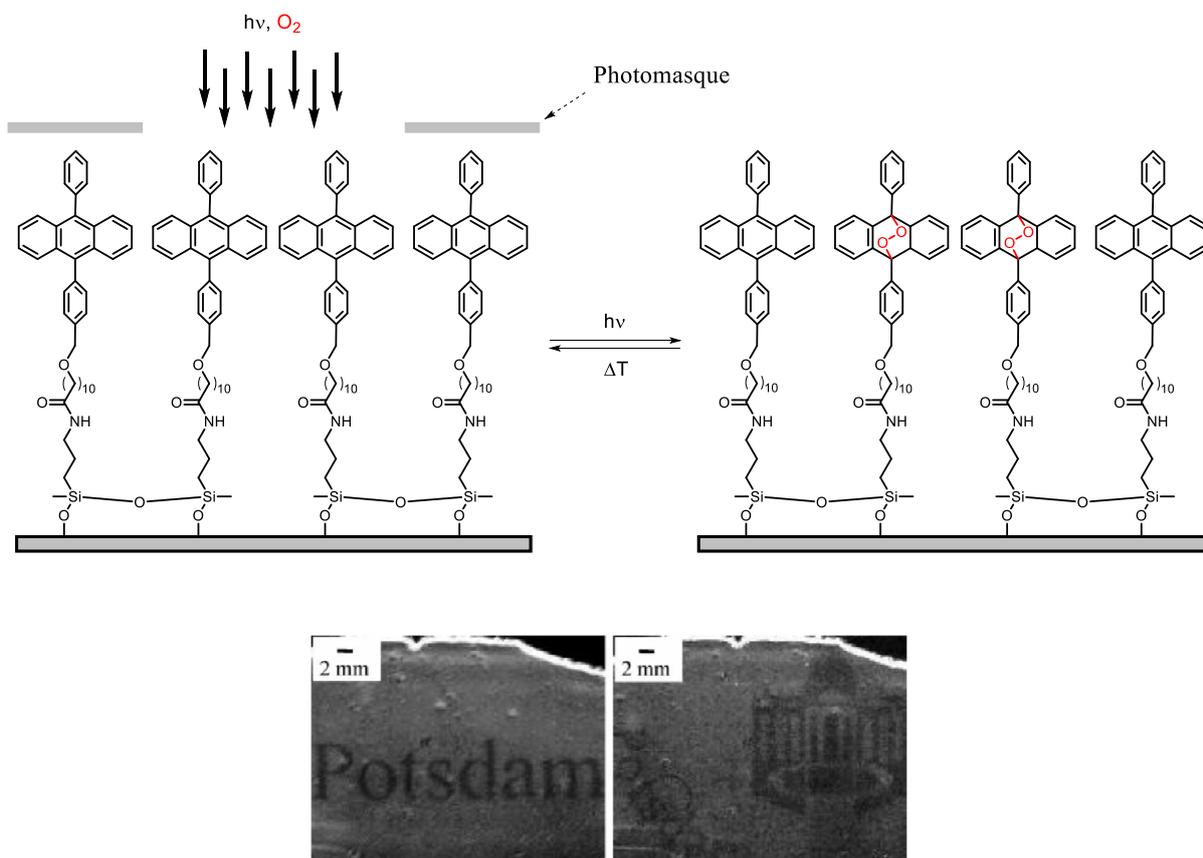


Figure 9 : réaction réversible de photooxygénation de surfaces de silicium^[28]

Cette technique permet une écriture simple et écologique sur des matériaux courants comme ceux à base de silicium.

IV.2 Biologie et Médecine

L'oxygène singulet est également de plus en plus utilisé en médecine et en biologie, avec l'exemple de la thérapie photodynamique (PDT), aussi appelée inactivation photodynamique (PDI).

IV.2.a Le principe de fonctionnement de la PDT et ses dérivés

La PDT est un procédé utilisé pour traiter des maladies en dermatologie, ophtalmologie ou encore en oncologie. Le traitement se fait grâce aux espèces réactives oxygénées (ROS), majoritairement constituées d'oxygène singulet. Dans le corps humain, ces espèces sont présentes naturellement dans les cellules, à un niveau constant, et sont primordiales. En effet, elles sont responsables de la régulation de toute l'activité des cellules ainsi que l'élimination de potentiels pathogènes.^[29] L'observation de ce phénomène a inspiré la PDT (Figure 10).

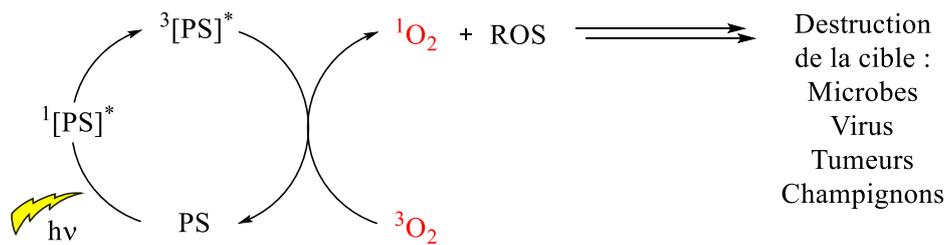


Figure 10 : Principe de la photothérapie dynamique

Lors du traitement, les ROS sont produits par photosensibilisation, localement sur la zone à soigner. Il y a ensuite réaction entre les ROS et la cible pathogène, entraînant sa destruction. La PDT possède de nombreux dérivés, nommés en fonction de la nature de la cible des ROS. Ainsi, il existe la PDT antimicrobienne, antivirale, antitumorale, antifongique, etc. Il existe même des variantes à ces dérivés, comme la thérapie antimicrobienne par lumière bleue (aBLT). Celle-ci ne nécessite pas d'ajout de photosensibilisateur, mais utilise les porphyrines déjà présentes dans les bactéries-cibles comme source d'oxygène singulet en les irradiant avec un laser bleu (405 nm).^[30]

IV.2.b Application de la PDT : le traitement du cancer de l'œsophage

La PDT est utilisée dans les hôpitaux comme traitement de certains cancers de l'œsophage.

Le patient reçoit une injection de photosensibilisateur, que les cellules du corps absorbent, avec une forte accumulation observée au niveau des cellules cancéreuses et pré-cancéreuses. La zone tumorale est ensuite irradiée sélectivement à l'aide d'une sonde lumineuse. Les espèces réactives oxygénées sont ainsi produites localement pour cibler et éradiquer la tumeur. A l'heure actuelle, le photosensibilisateur

délicivré pour ce genre de traitement est le Porfimère Sodique, ou Photofrin (Figure 11). Ce polymère de porphyrine possédant des maxims d'absorbance à 515 nm et 630 nm.^[31]

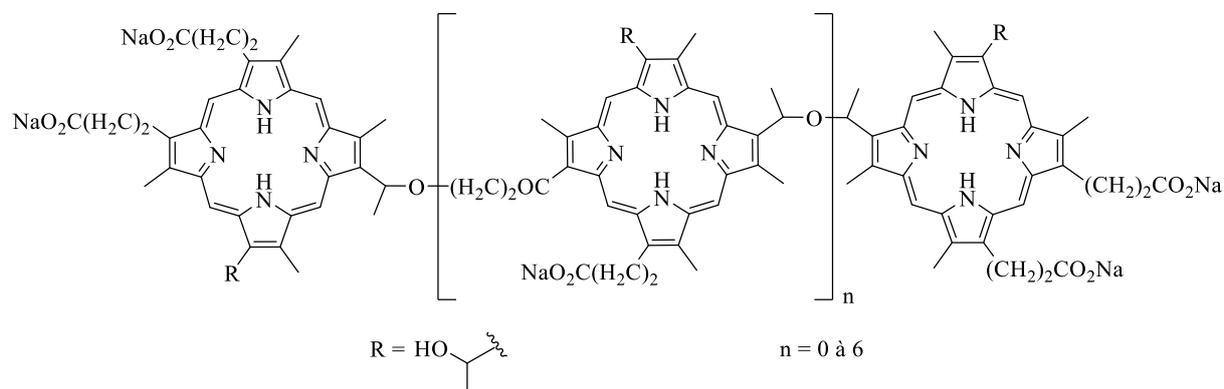


Figure 11 : molécule de Photofrin

Ces stratégies de traitement ont un avenir prometteur et leurs applications seront de plus en plus nombreuses. En effet, la photothérapie dynamique offre également l'énorme avantage de ne pas provoquer de résistance bactérienne. Ce phénomène est actuellement la cause de 50000 morts par an en Europe et aux Etats-Unis, 700000 dans le monde, et ce chiffre pourrait atteindre les 10 millions en 2050.^[32] Il est donc urgent de lutter contre ce phénomène et la PDT est une vraie solution en devenir.

Comme ses différentes aptitudes thérapeutiques le montrent, l'oxygène singulet est capable de réagir avec de nombreuses familles de composés d'intérêt, ce qui a motivé son utilisation en synthèse organique.

IV.3 Synthèse organique

Les propriétés de l'oxygène singulet et sa haute réactivité ont fait de lui un oxydant d'intérêt dans la synthèse de molécules complexes et à haute valeur ajoutée. La réactivité de l'oxygène singulet couvre plusieurs types de réactions (schéma 5).

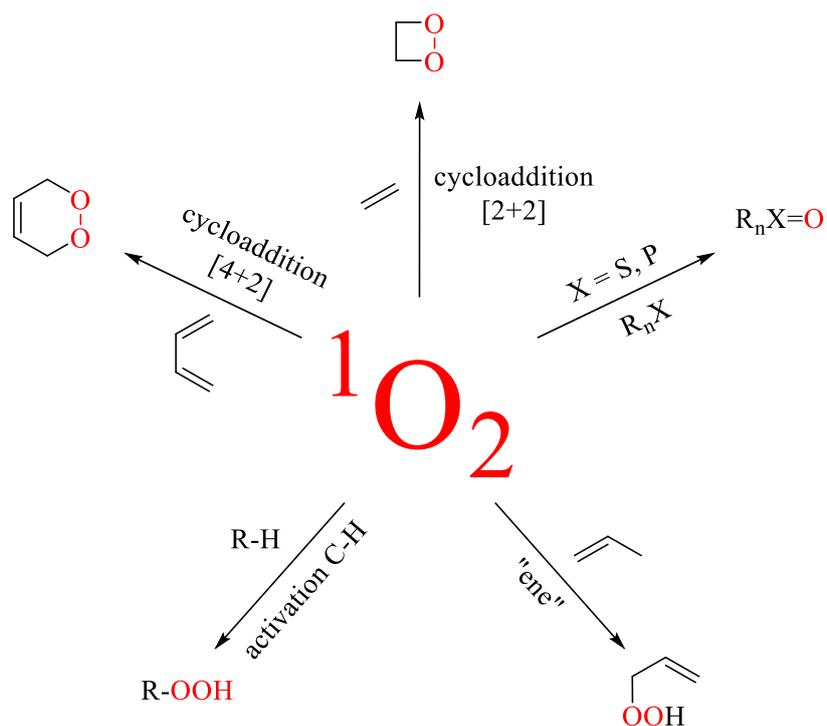


Schéma 5 : résumé de la réactivité de l'oxygène singulet

Tout d'abord, l'oxygène singulet est capable de participer à des réactions de Diels-Alder et des cycloadditions [2+2] donnant ainsi des endopéroxydes. Dans cet exemple, Fukuyama et Kitamura ont réalisé la synthèse de plusieurs alcaloïdes *erythrina*, dont la structure globale est représentée schéma 6.

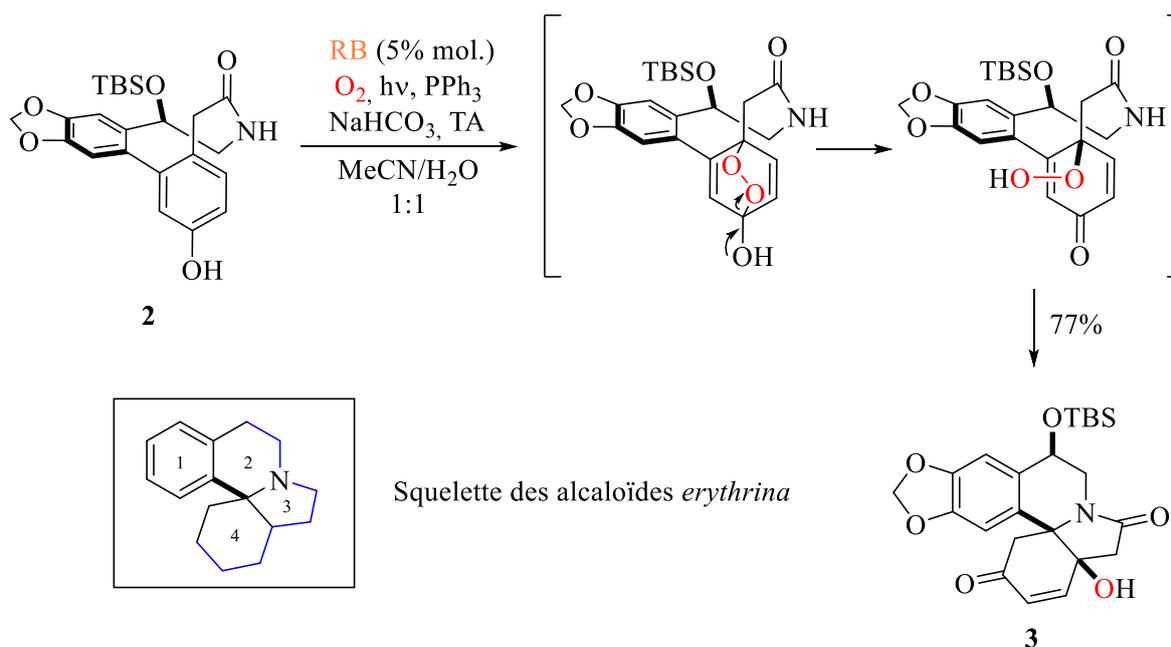


Schéma 6 : déaromatisation d'un phénol dans la synthèse multi-étape d'alcaloïdes *erythrina*

L'une des étapes de cette synthèse est la déaromatisation du phénol **2** par l'oxygène singulet. $^1\text{O}_2$ réagit premièrement en cycloaddition [4+2], formant un intermédiaire endoperoxyde. Puis celui-ci subit une ouverture de cycle, pour former un hydroperoxyde. Enfin, il cyclise pour former après réduction *in situ* par la triphénylphosphine (PPh_3) la structure pentacyclique **3**. Cette photooxygénation est entièrement diastéréosélective, guidée par l'environnement stérique autour du phénol.^[33]

L'oxygène singulet participe également à des réactions de type « ène » (ou ène-réaction) avec des composés oléfiniques possédant un hydrogène allylique, donnant des hydroperoxydes. Ici, le groupe de George a réalisé la synthèse du Rhodonoïde A en 2 étapes (schéma 7).

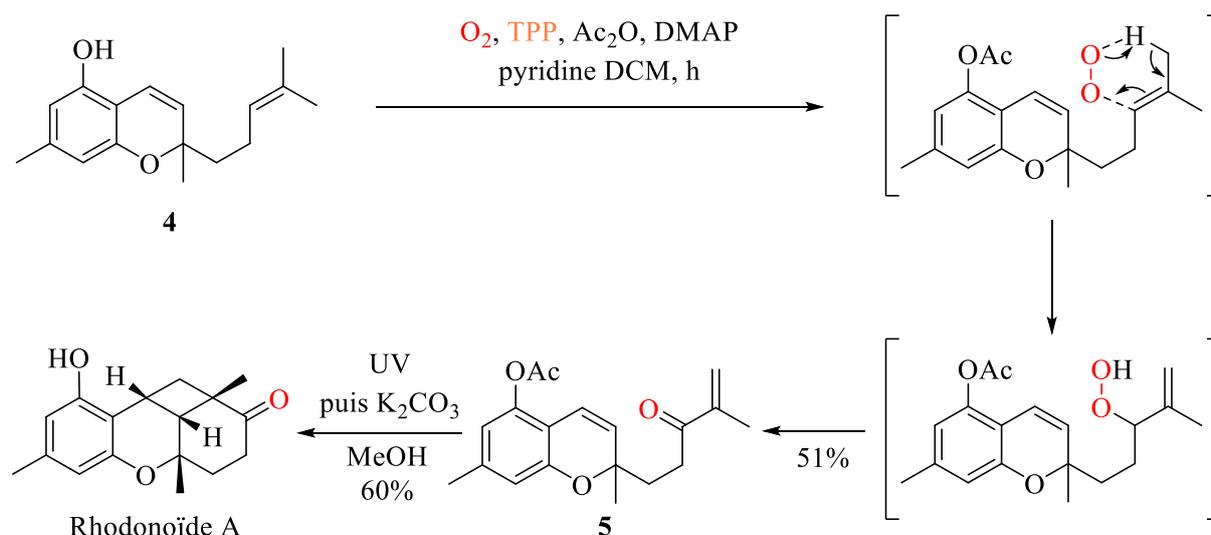


Schéma 7 : Synthèse du Rhodonoïde A passant par une ène-réaction avec l'oxygène singulet

La première est une réaction one-pot d'acétylation et de ène-réaction de **4**, menant à un intermédiaire hydroperoxyde. Celui-ci subit dans le même temps un réarrangement de Kornblum–DeLaMare pour former la cétone **5**. La deuxième étape est une photocycloaddition [2+2] / déprotection one-pot pour former le Rhodonoïde A.^[34]

L'oxygène singulet peut également oxyder certains substrats complexes par activation C-H (Schéma 8) :

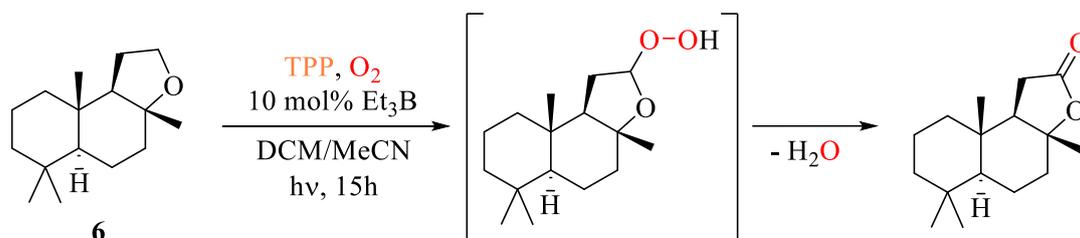


Schéma 8 : oxydation par l'oxygène singulet de l'Ambroxide **6** via activation C-H

Dans cet exemple, la photooxygénation de l'Ambroxide **6** a été réalisée sous LED bleues, pendant 15h en présence d'un acide de Lewis. La réaction passe par un intermédiaire hydroperoxyde, puis il y a formation de l'ester en libérant une molécule d'eau.^[35]

Enfin, l'oxygène singulet est également capable d'oxyder des hétéroatomes comme le soufre ou le phosphore. Le groupe de Guo a réalisé la photooxygénation de thioéthers en sulfides grâce à des photosensibilisateurs dérivés de la thioxanthone (schéma 9).

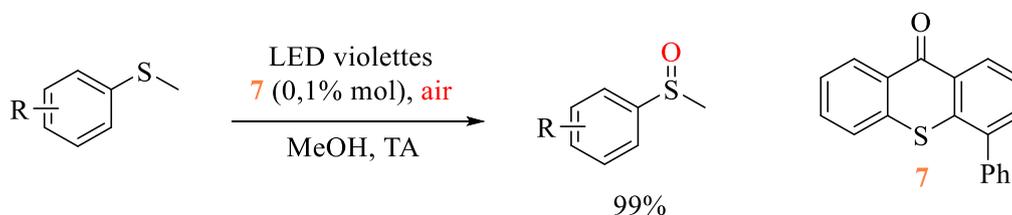


Schéma 9 : photooxygénation de thioéthers en sulfides par des dérivés de la thioxanthone

La réaction est quasi-quantitative, avec des traces de sulfone observées, et cette méthodologie peut s'étendre à de nombreux dérivés du thioéther de départ.^[36]

L'utilisation de l'oxygène singulet en synthèse est de plus en plus fréquente. Néanmoins, plusieurs problèmes sont encore d'actualité, notamment dans le domaine de la photooxygénation sélective.

V. Objectifs de la thèse

Cette thèse, intitulée « Développement de nouveaux photosensibilisateurs homogènes et hétérogènes pour des réactions de photooxygénations sélectives », s'appuie sur le savoir-faire du laboratoire dans le domaine de l'organocatalyse et de la photooxygénation. La première partie est orientée vers l'insertion énantiosélective d'atomes d'oxygène par photooxygénation, avec dans un premier temps l'optimisation d'un système catalytique composé d'un photosensibilisateur et d'un inducteur chiral, puis l'étude de sa polyvalence en réalisant son champ d'application. Dans une deuxième partie, l'adaptation de ces systèmes catalytiques en sélectivité de substrats est étudiée, à travers des réactions compétitives entre plusieurs substrats capables de réagir avec l'oxygène singulet. Enfin, le troisième chapitre portera sur la mise en place de cette technologie sur support hétérogène, dans le but d'augmenter sa capacité à effectuer des photooxygénations énantiosélectives.

VI. Bibliographie

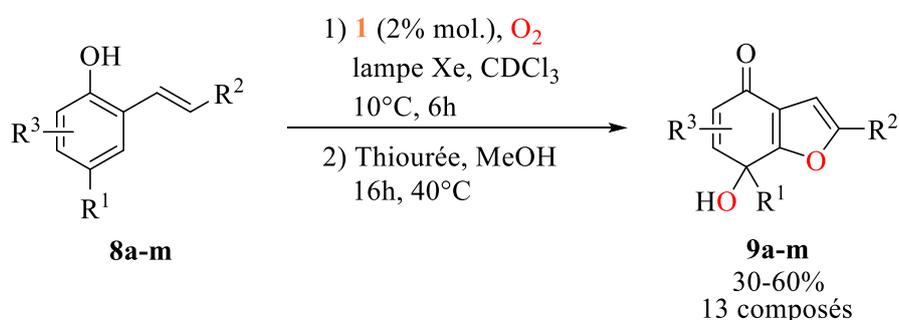
- [1] A. Greer, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 797–804.
- [2] C. S. Foote, *Acc. Chem. Res.* **1968**, *1*, 104–110.
- [3] A. A. Krasnovsky Jr., *J. Photochem. Photobiol. Chem.* **2018**, *354*, 11–24.
- [4] S. Nonell, C. Flors, *Singlet Oxygen: Applications in Biosciences and Nanosciences, Volume 1*, **2016**.
- [5] A. Jablonski, *Nature* **1933**, *131*, 839–840.
- [6] M. C. Daza, M. Doerr, S. Salzmann, C. M. Marian, W. Thiel, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2009**, *11*, 1688.
- [7] F. Wilkinson, W. P. Helman, A. B. Ross, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1993**, *22*, 113–262.
- [8] C. R. Lambert, I. E. Kochevar, *Photochem. Photobiol.* **1997**, *66*, 15–25.
- [9] P. Murasecco-Suardi, E. Gassmann, A. M. Braun, E. Oliveros, *Helv. Chim. Acta* **1987**, *70*, 1760–1773.
- [10] J. P. Tardivo, A. Del Giglio, C. S. de Oliveira, D. S. Gabrielli, H. C. Junqueira, D. B. Tada, D. Severino, R. de Fátima Turchiello, M. S. Baptista, *Photodiagnosis Photodyn. Ther.* **2005**, *2*, 175–191.
- [11] E. I. Alarcon, M. González-Béjar, P. Montes-Navajas, H. Garcia, E. A. Lissi, J. C. Scaiano, *Photochem Photobiol Sci* **2012**, *11*, 269–273.
- [12] A. Lazzaro, M. Corominas, C. Martí, C. Flors, L. R. Izquierdo, T. A. Grillo, J. G. Luis, S. Nonell, *Photochem Photobiol Sci* **2004**, *3*, 706–710.
- [13] M. B. Freijo, A. López-Arencibia, J. E. Piñero, G. McNaughton-Smith, T. Abad-Grillo, *Eur. J. Med. Chem.* **2018**, *143*, 1312–1324.
- [14] C. Flors, S. Nonell, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 7.
- [15] L. Huang, J. Zhao, S. Guo, C. Zhang, J. Ma, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 5627–5637.
- [16] W. Wu, H. Guo, W. Wu, S. Ji, J. Zhao, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 7056–7064.
- [17] A. Mauger, J. Farjon, P. Nun, V. Coeffard, *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 4790–4793.
- [18] S. Lacombe, T. Pigot, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 1571–1592.
- [19] “www.thorlabs.com,” can be found under https://www.thorlabs.com/navigation.cfm?guide_id=2210, **2020**.
- [20] C. Lontsi Djimeli, A. Tamsa Arfao, O. V. Noah Ewoti, M. E. Nougang, M. L. Mounsang, G. Bricheux, M. Nola, T. Sime-Ngando, *Int. J. Bacteriol.* **2014**, *2014*, 1–13.
- [21] J.-M. Aubry, S. Bouttemy, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 5286–5294.
- [22] K. Boehme, H. D. Brauer, *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 3468–3471.
- [23] W. Fudickar, T. Linker, *ChemPhotoChem* **2018**, *2*, 548–558.
- [24] M. K. Kuimova, G. Yahioglu, P. R. Ogilby, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 332–340.
- [25] R. L. Jensen, J. Arnbjerg, P. R. Ogilby, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8098–8105.
- [26] E. Lemp, G. Günther, R. Castro, M. Curitol, A. L. Zanocco, *J. Photochem. Photobiol. Chem.* **2005**, *175*, 146–153.
- [27] R. Schmidt, *J. Phys. Chem. A* **2004**, *108*, 5509–5513.
- [28] W. Fudickar, A. Fery, T. Linker, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9386–9387.
- [29] D. Trachootham, J. Alexandre, P. Huang, *Nat. Rev. Drug Discov.* **2009**, *8*, 579–591.
- [30] M. Maclean, K. McKenzie, J. G. Anderson, G. Gettinby, S. J. MacGregor, *J. Hosp. Infect.* **2014**, *88*, 1–11.
- [31] J. T. Higa, J. H. Hwang, in *Barretts Esophagus*, Elsevier, **2016**, pp. 133–149.
- [32] J. O’Neill, *Rev. Antimicrob. Resist.* **2014**.
- [33] H. Umihara, T. Yoshino, J. Shimokawa, M. Kitamura, T. Fukuyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 6915–6918.
- [34] L. Burchill, J. H. George, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2260–2265.
- [35] A. Sagadevan, K. C. Hwang, M.-D. Su, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 1812.
- [36] C. Ye, Y. Zhang, A. Ding, Y. Hu, H. Guo, *Sci. Rep.* **2018**, *8*, 2205.

Chapitre 1 : Photooxygénation asymétrique de composés β -dicarbonylés

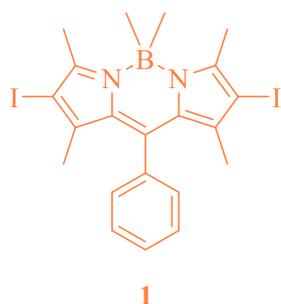
I. Introduction

La photooxygénation est une stratégie à fort potentiel en synthèse pour l'oxydation de groupements fonctionnels. En effet, cette stratégie est intéressante sous plusieurs aspects et notamment en raison de la capacité de l'oxygène singulet à réagir avec un grand nombre de fonctionnalités chimiques. Au sein de notre équipe, la photooxygénation a déjà été exploitée pour la désaromatisation de phénols. En 2018, la synthèse monotope de furanes bicycliques a été rapportée par photooxygénation de dérivés de phénols en présence d'un photosensibilisateur de la famille des Bodipy **1** (Schéma 10).^[1]

Méthodologie



Photosensibilisateur



Intermédiaires

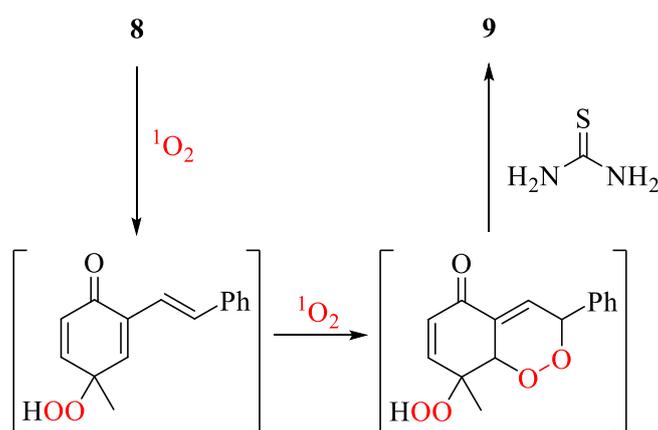


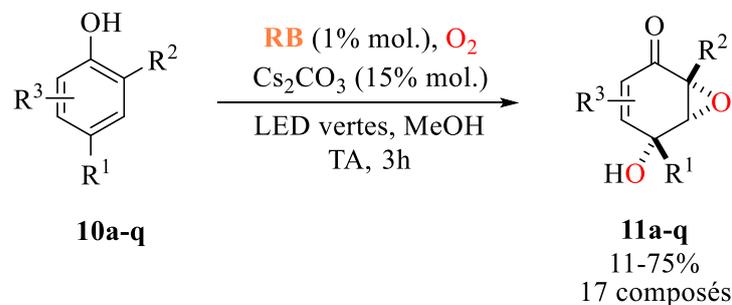
Schéma 10 : synthèse monotope de furanes bicycliques via la photooxygénation de dérivés de phénols

La réaction débute par la désaromatisation du phénol pour produire un intermédiaire hydroperoxyde. Cet intermédiaire réagit ensuite avec une molécule d'oxygène singulet *via* une cycloaddition [4+2] pour former le produit endoperoxyde. Enfin, une étape de réduction par la thiourée est réalisée, formant le furane **9**. Dans les meilleures conditions, la réaction a été réalisée en présence de 2% mol de Bodipy **1**, dans le chloroforme deutéré, à $10^\circ C$ pendant 6h et sous irradiation lumineuse impliquant une lampe au

Xénon. Cette méthodologie a été appliquée à 13 composés, et les rendements sont compris entre 30% et 60%.

En 2019, dans la continuité de ces travaux, notre groupe a également rapporté la synthèse de composés époxyquinols *via* une réaction de désaromatisation de phénols (Schéma 11).^[2]

Méthodologie



Photosensibilisateur

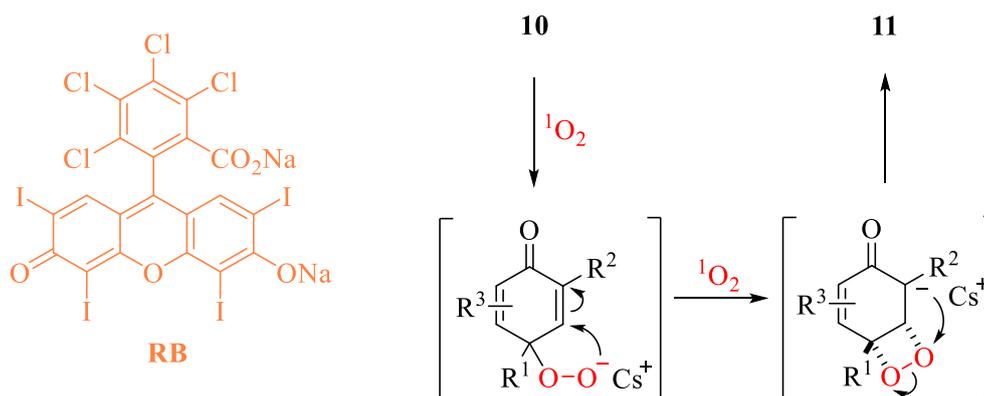


Schéma 11 : synthèse de composés époxyquinols *via* désaromatisation de phénols

Cette transformation permet l'introduction des deux atomes de l'oxygène singulet. Comme pour l'exemple précédent, la réaction débute par la désaromatisation du phénol formant un anion hydroperoxyde. La seconde étape est l'addition (1,4) intramoléculaire de l'anion hydroperoxyde sur l'énone, formant un intermédiaire endoperoxyde. Enfin, celui-ci évolue vers l'époxyquinol **11** par ouverture de l'endoperoxyde. Les meilleurs résultats de cette réaction ont été obtenus en présence de 1% mol de Rose Bengale, de 15% mol de carbonate de césium, dans le méthanol, pendant 3h à température ambiante et sous irradiation aux LED vertes. Cette méthodologie a été appliquée sur 17 dérivés de phénols, donnant des rendements entre 11% et 75%.

Ce dernier exemple permet l'addition contrôlée de deux atomes d'oxygènes de façon stéréosélective. Le contrôle de la sélectivité par l'utilisation d'espèces transitoires très réactives comme l'oxygène singulet reste un défi important en synthèse organique. Dans la suite de ce chapitre, nous allons discuter des paramètres influant sur la sélectivité lors de réactions impliquant l'oxygène singulet avant un état de l'art sur la photooxygénation asymétrique. Nos travaux dans ce domaine seront ensuite présentés.

II. La sélectivité en photooxygénation

De nombreux facteurs influent sur la sélectivité lors de la réaction de l'oxygène singulet avec une entité moléculaire. Ainsi, l'oxydation de certains substrats possédant plusieurs fonctions susceptibles de réagir avec l'oxygène singulet peut rapidement donner un mélange de produits, comme représenté avec l'acide domoïque AD (schéma 12).^[3]

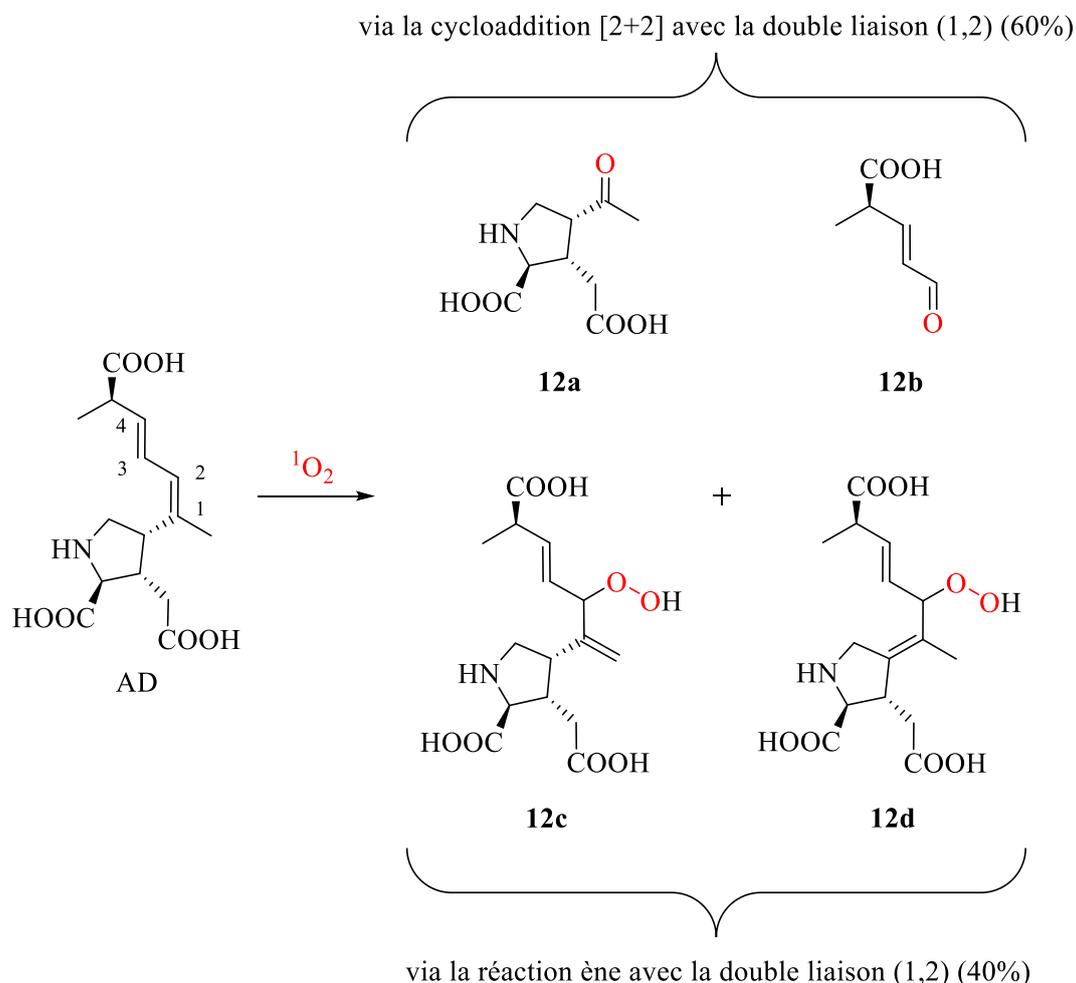


Schéma 12 : photooxygénation de l'acide domoïque (AD) en milieu marin synthétique

Dans cet exemple, il s'agit de travaux réalisés sur la photooxygénation de l'acide domoïque afin élucider les mécanismes réactionnels qui ont lieu en milieu naturel. L'acide domoïque étant une neurotoxine isolée d'une algue, les études ont été réalisées dans de l'eau de mer synthétique. Lors de sa photooxygénation, la formation de quatre produits a été observée : **12a** et **12b**, qui proviennent de la cycloaddition [2+2] entre l'oxygène singulet et la double liaison (1,2), puis de la décomposition de l'endopéroxyde ainsi formé, et **12c** et **12d**, qui proviennent de réactions ène avec cette même double liaison. Cet exemple illustre les problèmes de sélectivité rencontrés lors de photooxygénation impliquant l'oxygène singulet en tant qu'espèce réactive.

Le défi de la sélectivité des photooxygénations est d'autant plus important qu'elle dépend de plusieurs paramètres, incluant les caractéristiques intrinsèques aux substrats, mais également l'environnement de ces réactions.

II.1 Sélectivité en fonction des caractéristiques intrinsèques au substrat

La sélectivité d'une réaction dépend forcément du substrat. Les substituants présents sur sa structure peuvent jouer plusieurs rôles, plus ou moins complexes. Dans le cas d'une photooxygénation, la sélectivité est notamment influencée par les effets stériques, électroniques et les liaisons hydrogènes.

❖ Effets stériques

L'environnement stérique d'un substrat joue un rôle important dans la sélectivité d'une photooxygénation. Malgré sa petite taille, l'approche de l'oxygène singlet peut être gênée par la présence de groupements volumineux, comme illustré schéma 13 avec la photooxygénation diastéréosélective du 2-méthylborn-2-ène **13** et du 2,7,7-triméthylborn-2-ène **14**.^[4]

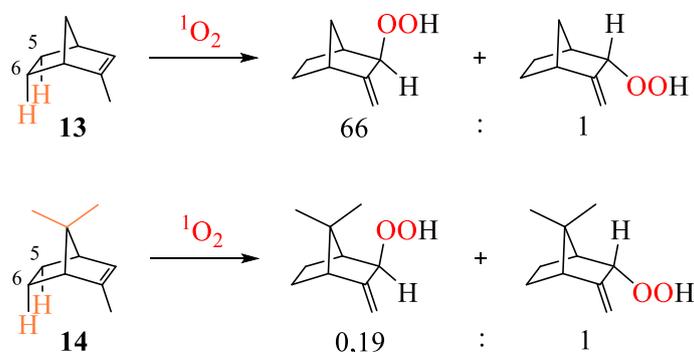


Schéma 13 : photooxygénation du 2-méthylborn-2-ène **13** et du 2,7,7-triméthylborn-2-ène **14**.

Lors des deux photooxygénations, l'oxygène singlet approche le substrat et réagit du côté le plus dégagé. Pour **13**, il s'agit de la face convexe, l'autre étant occupée par les deux hydrogènes en position 5 et 6. Il est observé un ratio 66:1 en faveur du produit *exo*. Pour **14**, la face la plus dégagée est la face concave, du fait des deux méthyles position 7, ce qui justifie le ratio obtenu de 0,19:1 en faveur du produit *endo*.

Cette influence de l'environnement stérique a également été mise en évidence dans l'exemple décrit schéma 14.^[5]

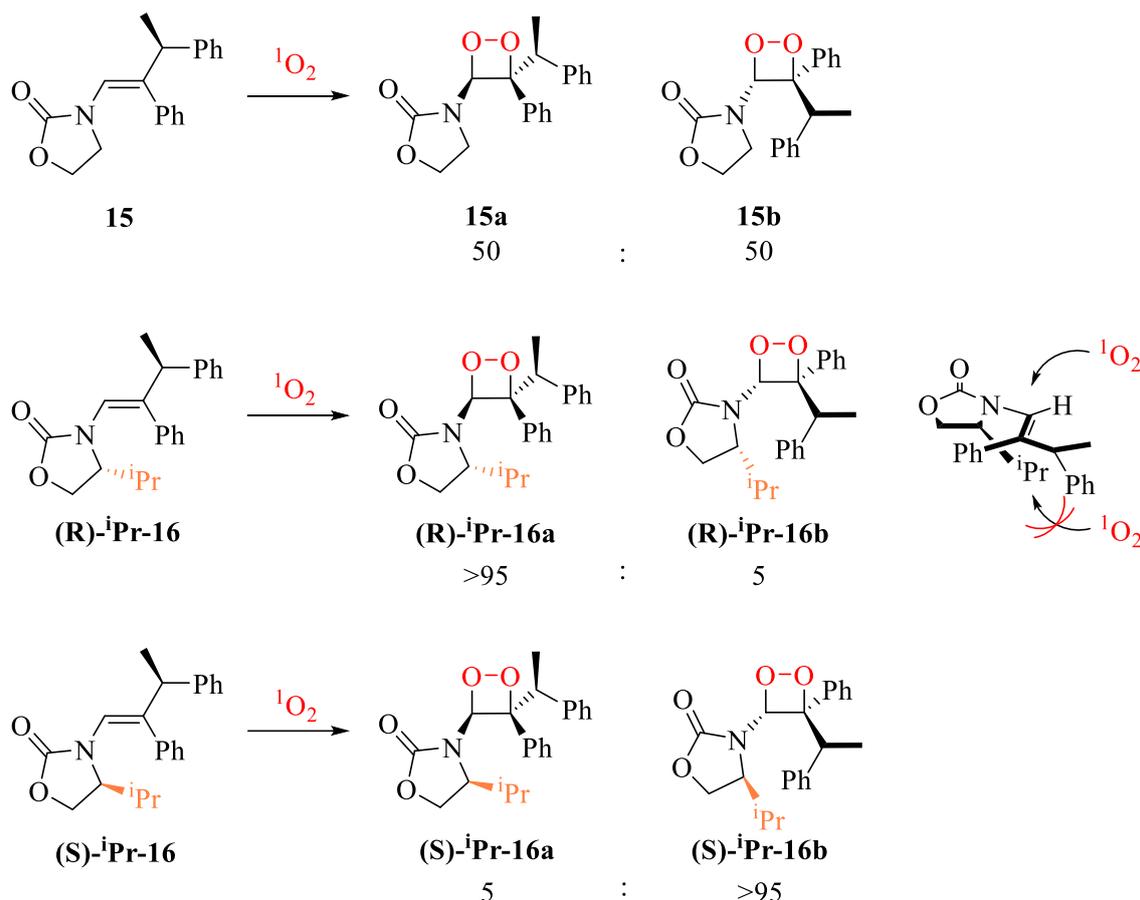


Schéma 14 : photooxygénation diastéréosélective de dérivés oxazolidinones asymétriques

Il s'agit de la photooxygénation diastéréosélective de Z-énecarbamates chiraux. Ces composés sont connus pour majoritairement réagir en cycloaddition [2+2] avec l'oxygène singulet.^[6] Dans ces travaux, les photooxygénations de trois énecarbamates **15**, **(R)-iPr-16** et **(S)-iPr-16** ont été réalisées. Dans le premier cas, la formation des deux endopéroxydes diastéréoisomères **15a** et **15b** est observée en quantité équimolaire. Lors de la photooxygénation de **(R)-iPr-16**, on observe la formation très majoritaire du composé **(R)-iPr-16a** (d.r. = 95 :5). Cette diastéréosélectivité vient du fait que l'une des faces de l'alcène est encombrée stériquement par le groupement iso-propyle, empêchant ainsi l'approche de l'oxygène singulet sur cette face. Cette hypothèse est vérifiée par la photooxygénation de **(S)-iPr-16**, diastéréoisomère de **(R)-iPr-16**. La formation très majoritaire du composé **(S)-iPr-16b** est alors observée (d.r. = 95:5).

❖ Effets électroniques

La sélectivité d'une photooxygénation dépend aussi des effets électroniques des substituants présents au sein du substrat. Par exemple, la sélectivité de la photooxygénation diastéréosélective de dérivés de norbornènes est impactée par les effets électroniques des substituants (Schéma 15).^[7]

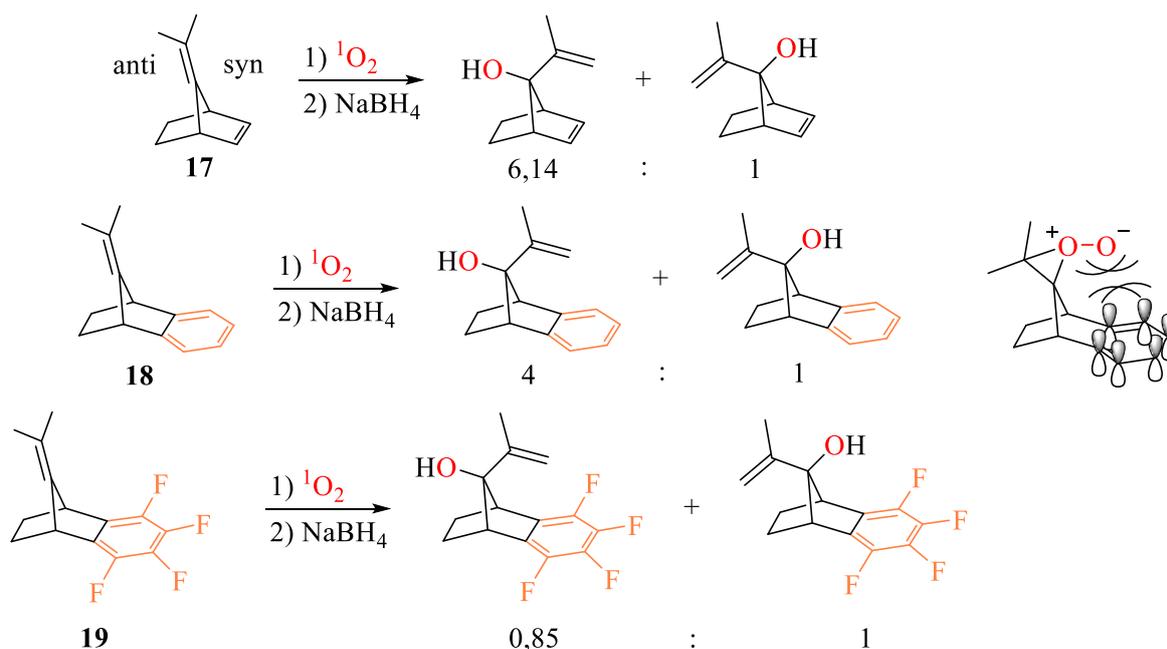


Schéma 15 : sélectivité de la photooxygénation de différents dérivés du norbornène en fonction de leurs substituants

Les photooxygénations de **17**, **18**, et **19** ont été réalisées par le groupe de Paquette dans le but d'étudier leur diastéréosélectivité. Après réduction, deux alcools ont été obtenus, correspondant à l'approche de l'oxygène singulet en *anti* et en *syn* sur chaque composé. On peut observer que l'approche en *anti* est clairement majoritaire pour **17** (6,14:1), que la sélectivité diminue pour **18** (4:1) et est finalement inversée pour **19** (0,85:1). Cette tendance s'explique par la déstabilisation de l'intermédiaire perépoxyde issu de la réaction en *syn* par le nuage électronique des substituants en positions 2 et 3 (Schéma 15, droite). Plus le nuage électronique est appauvri électroniquement, plus la différence de sélectivité s'atténue.^[8]

D'autres substituants peuvent également favoriser la formation d'un intermédiaire réactionnel, permettant ainsi des réactions de photooxygénation stéréosélectives, comme par exemple les silanes (Schéma 16).^[9]

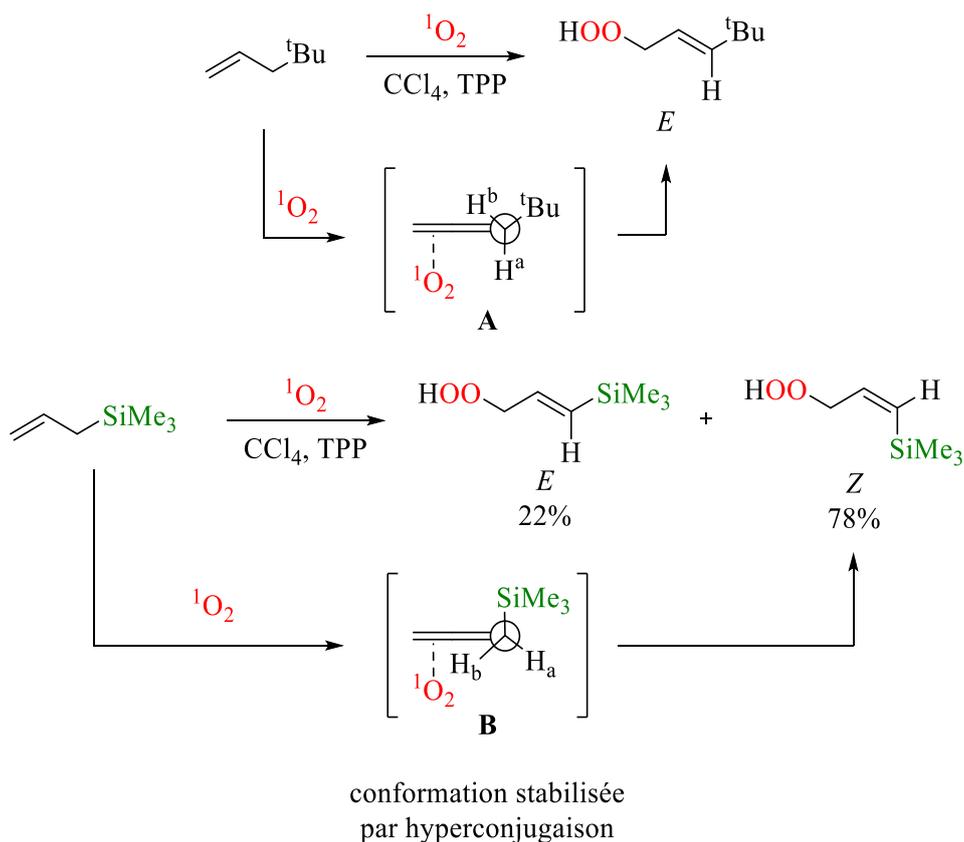


Schéma 16 : photooxygénation du 4,4-diméthylpentène et de son équivalent silylé l'allyltriméthylsilane

Dans cet exemple, des photooxygénations du 4,4-diméthylpentène, ainsi que son équivalent silylé l'allyltriméthylsilane ont été réalisés dans les mêmes conditions. Il s'agit d'une réaction de Schenck-ène, formant les oléfines *Z* et *E* selon la nature du substrat. Dans le premier cas, seule la formation de l'isomère *E* est observée. En effet, la gêne stérique entre le groupement allyle et le groupement ^tButyle favorise la formation de l'intermédiaire **A**, aboutissant exclusivement à l'isomère *E*. Dans le cas de la photooxygénation de l'allyltriméthylsilane, c'est l'isomère *Z* qui est formé majoritairement (78%). Le fait que le triméthylsilane soit légèrement plus petit que le groupement ^tButyle ne suffit pas à expliquer cette importante différence de réactivité. Les liaisons silicium-carbone ont la capacité d'interagir avec les systèmes π par hyperconjugaison. Ainsi, cette liaison a tendance à se placer de manière antipériplanaire par rapport à l'interaction π entre la double liaison et l'oxygène singulet, aboutissant à l'isomère *Z*.

❖ Liaisons hydrogènes

L'oxygène singulet est capable de former des liaisons hydrogènes avec différentes fonctions chimiques, appartenant aux substrats ou au solvant.^[10] Ce phénomène peut permettre la photooxygénation régiosélective et/ou stéréosélective de substrats possédant par exemple des groupements hydroxyyles (Schéma 17).^[11]

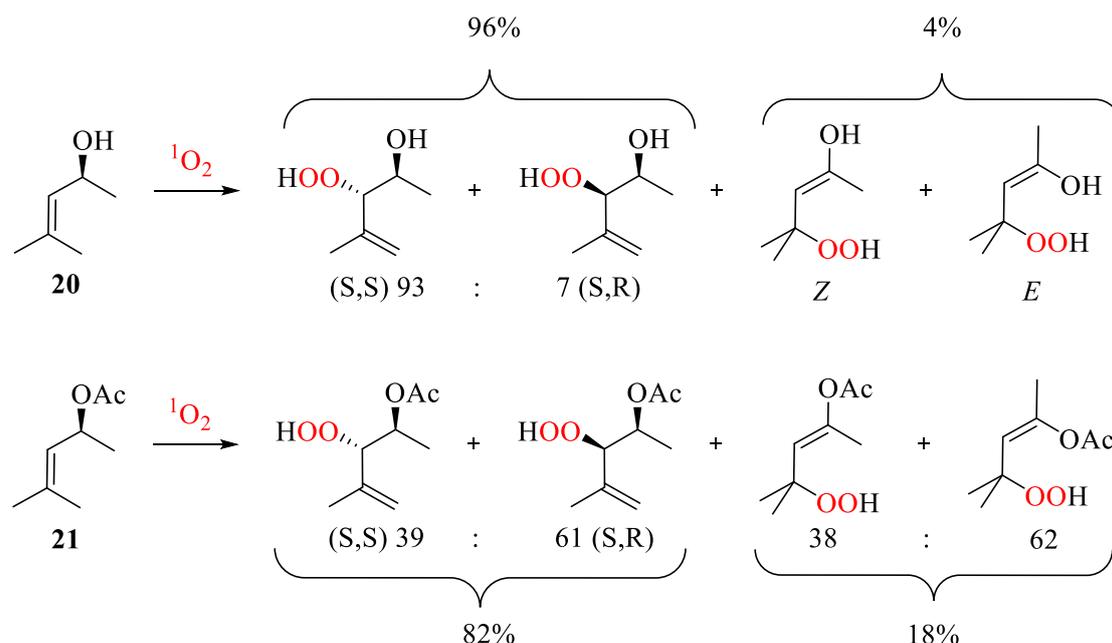


Schéma 17 : photooxygénation du 4-méthyl-3-penten-2-ol et de son dérivé acétylé

Dans cet exemple, les photooxygénations du 4-méthyl-3-penten-2-ol et de son dérivé acétylé ont été effectuées. Dans le cas de l'alcool **20**, la formation majoritaire du produit (S,S) (93%) est observée par réaction de Schenck-ène. La sélectivité de cette photooxygénation peut être expliquée par la formation d'une liaison hydrogène entre l'oxygène singulet et l'alcool, comme décrit Figure 12.

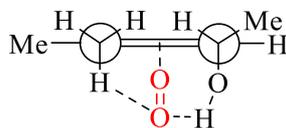


Figure 12 : intermédiaire exciplexe dans la formation du produit (S,S)

La conformation préférentielle de l'intermédiaire exciplexe est ici complètement guidée par la liaison hydrogène entre l'alcool et $^1\text{O}_2$, rendant la formation du produit (S,S) quasi-exclusive.

Dans le cas du dérivé **21**, la sélectivité est inversée car l'alcool est protégé sous forme d'une fonction ester et il ne peut plus participer à des liaisons hydrogènes avec l'oxygène singulet. La sélectivité est alors guidée par des effets stériques et l'approche de l'oxygène singulet s'effectue préférentiellement sur la face opposée à l'acétate. La formation de l'hydroperoxyde en position 3 reste majoritaire, mais le produit (S,R) est donc observé en plus grande quantité que le produit (S,S). De plus, la formation des produits *E* et *Z* est également plus importante.

Tous ces effets sont intrinsèques aux substrats, rendant la réactivité compliquée à prévoir. De plus, la sélectivité d'une photooxygénation est également régie par des paramètres extérieurs, tels que le solvant ou encore la nature de l'environnement de réaction.

II.2 Sélectivité en fonction de l'environnement de réaction

❖ Le solvant

Le choix du solvant peut également influencer sur la sélectivité des photooxygénations. En fonction de leurs caractéristiques comme leur polarité, différents solvants peuvent favoriser certains intermédiaires en les stabilisant. Dans cet exemple, la photooxygénation du β,β -diméthylstyrène a été réalisée dans plusieurs solvants. Un des méthyles a été deutéré pour identifier les deux isomères formés (Schéma 18).^[12]

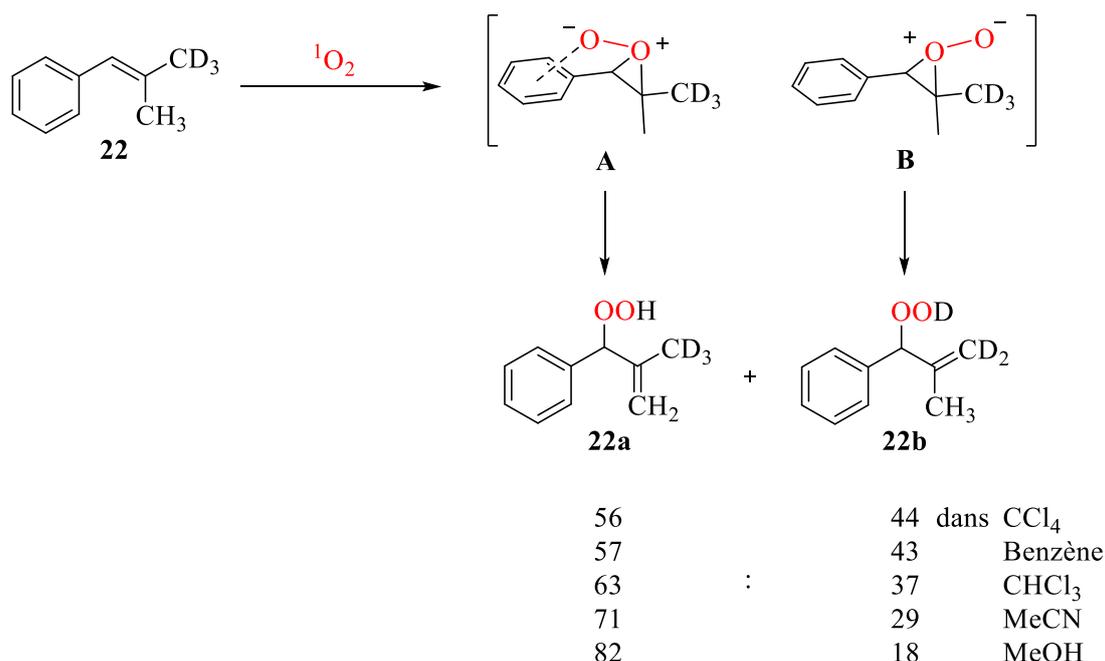


Schéma 18 : sélectivité de la photooxygénation du β,β -diméthylstyrène en fonction du solvant

Il est observé que le produit **22a** est légèrement majoritaire, et que ce phénomène s'intensifie avec l'augmentation de la polarité du solvant. En effet, la formation de **22a** passe par l'intermédiaire péroxyde **A** présentant une interaction électrostatique entre le cycle aromatique et l'atome d'oxygène (Schéma 18), le rendant plus stable que l'intermédiaire **B**. En présence de solvants polaires, cette stabilisation est accrue, par une polarisation plus importante de l'intermédiaire réactionnel.

Cet « effet solvant » peut également être accentué avec l'ajout d'additifs. Par exemple, le groupe de Griesbeck et Sottmann a travaillé sur la photooxygénation régiosélective d'alcènes di- et trisubstitués à l'aide d'hydrogels à base d'un copolymère appelé Pluronic F-127 (Schéma 19) :^[13]

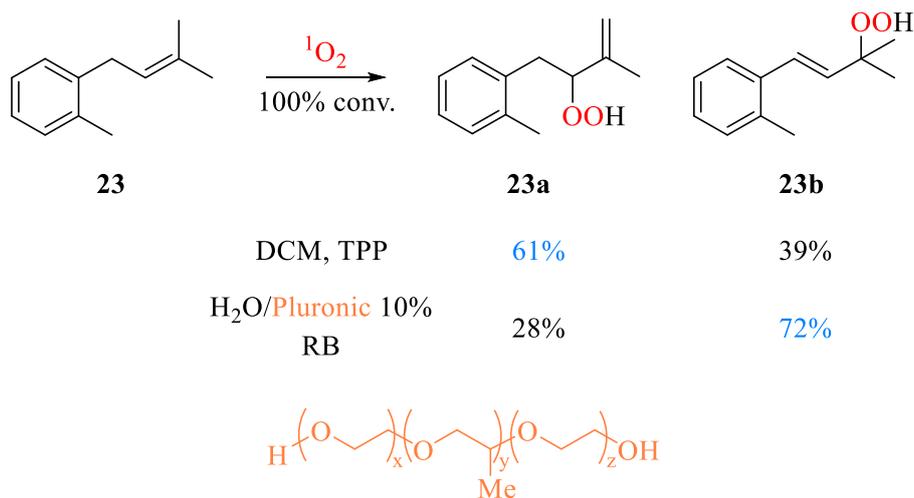


Schéma 19 : photooxygénation de **23** dans différents solvants et co-solvants

Ces travaux décrivent la photooxygénation de la molécule **23** dans différents systèmes de solvants dont le dichlorométhane et un hydrogel à base d'un copolymère appelé Pluronic F-127. Dans le dichlorométhane, le produit majoritaire est le composé **23a** (61:39). Cette régiosélectivité est inversée en présence de Pluronic® F-127, avec la formation majoritaire de **23b** (72:28). En effet, le copolymère en hydrogel forme des microréseaux hydrophobes dans lesquels le substrat est confiné. Dans ces conditions, l'environnement non-ionique entraîne une solvataion du substrat, favorisant la formation de l'hydroperoxyde tertiaire **23b**.

❖ La nature de l'environnement

L'environnement dans lequel se déroule la photooxygénation joue également un rôle important pour la sélectivité de la réaction. Chaque milieu possède ses propres caractéristiques à prendre en compte. Par exemple, certains milieux hétérogènes peuvent influencer la sélectivité d'une photooxydation en stabilisant des intermédiaires réactionnels ou conformations, favorisant la formation de certains produits.

Les zéolites sont un bon exemple de milieu hétérogène favorisant certains intermédiaires réactionnels. Ces structures ont été utilisées en photooxygénation avec le 2-méthyl-2-pentène et le résultat a été comparé à ceux dans l'acétonitrile (schéma 20).^[14]

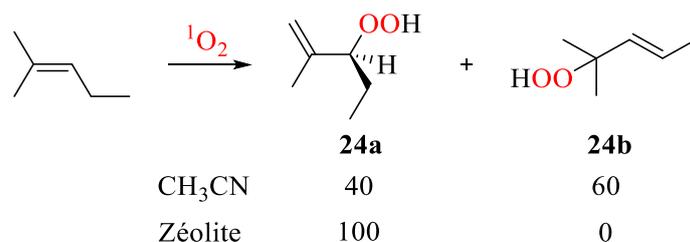


Schéma 20 : photooxygénation du 2-méthyl-2-pentène dans l'acétonitrile et en intra-zéolite

On observe que dans l'acétonitrile, le produit majoritaire est l'isomère **24b** pour un ratio de 60:40, alors qu'à l'intérieur de la zéolite, le seul produit formé est l'isomère **24a**. Cette différence drastique de régiosélectivité provient de l'immobilisation du substrat par la zéolite comme décrit schéma 21.

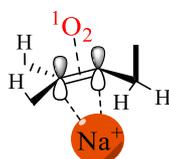


Schéma 21 : intermédiaire réactionnel de la formation de 24a

Ces structures supramoléculaires sont composées d'unités [SiO₄]⁴⁻ et [AlO₄]⁵⁻, ainsi que des cations Na⁺. Lors de la photooxygénation du 2-méthyl-2-pentène, un cation Na⁺ peut se complexer à la double liaison, occupant une face entière. La gêne stérique créée pousse le méthyle allylique à se positionner sur l'autre face, et force l'oxygène singulet à s'approcher par la face occupée par le groupement méthyle. Ainsi, les seuls hydrogènes à portée de l'oxygène singulet pour réaliser la réaction éne sont ceux se trouvant sur les deux autres méthyles, amenant à la formation de **24a**.

La réactivité et la sélectivité peuvent également être altérées par d'autres types de milieux. Par exemple, la photooxygénation du *trans*-stilbène a été réalisée en milieu homogène dans l'isooctane, ainsi qu'en présence de vésicules (Schéma 22).^[15]

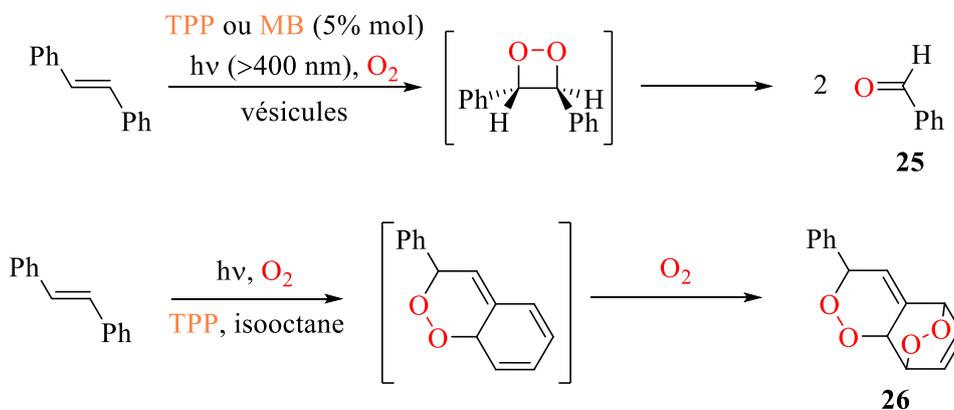


Schéma 22 : photooxygénation du *trans*-stilbène dans l'isooctane et en vésicules

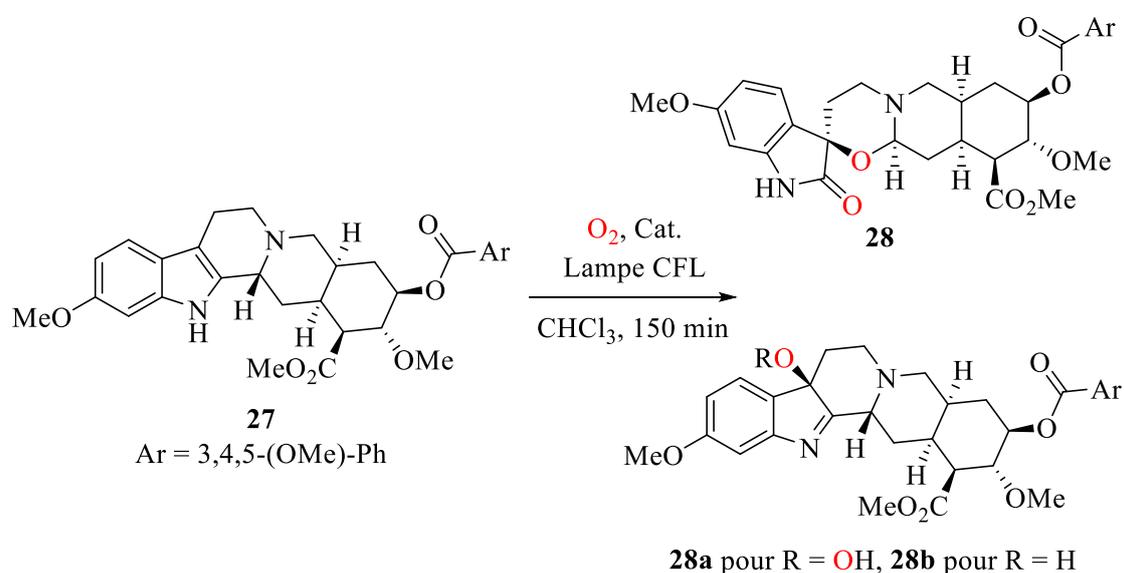
Dans un premier temps, les vésicules sont synthétisées par sonication d'un mélange équimolaire de deux surfactants : le bromure de triméthyl octylammonium et le laurate de sodium. Ensuite, les molécules de photosensibilisateurs (soit la Tétraphénylporphyrine, soit le Bleu de Méthylène) et de substrats y sont séparément incorporées, formant ainsi des vésicules de photosensibilisateurs et des vésicules de *trans*-stillbène. Lors de la photooxygénation, l'oxygène singlet produit est capable de diffuser d'une vésicule à l'autre pour réagir avec le *trans*-stillbène.

Dans ces conditions, seule la cycloaddition [2+2] a été observée, formant un intermédiaire endoperoxyde qui évolue ensuite en deux molécules d'aldéhydes **25**. Or, en milieu homogène, le *trans*-stilbène réagit majoritairement en cycloaddition [4+2] pour former le composé **26**. En effet, en milieu organisé comme en présence de vésicules, l'obtention de la conformation *s-cis* nécessaire à la cycloaddition [4+2] est difficile. La cycloaddition [2+2] est donc plus rapide.

Outre les paramètres structuraux propres aux substrats et l'environnement dans lequel est effectuée la photooxygénation, la nature du photosensibilisateur peut influencer la sélectivité lors de la photooxygénation.

II.3 Influence du système catalytique

En photooxygénation, le photosensibilisateur joue le rôle crucial de production de l'oxygène singlet. Cependant, il peut également influencer sur sa sélectivité, comme le montre l'exemple suivant (Schéma 23) :^[16]



Catalyseur	28/28a/28b (%)	Rendement 28 (%)
/	52/48/0	37
RB	55/27/18	46
MB	100/0/0	43

Schéma 23 : photooxygénation de la réserpine **27** à l'aide de différents catalyseurs

Ces travaux du groupe de Brasholz portent sur la photooxygénation de la réserpine **27**, formant un mélange des composés **28**, **28a** et **28b** dont le ratio dépend notamment de la nature du

photosensibilisateur. En absence de catalyseur, le substrat, possédant un temps de vie à l'état triplet relativement long et une énergie de 265 kJ/mol,^[17] est capable de produire lui-même de l'oxygène singlet. Dans ces conditions, un ratio proche de 1:1 est obtenu entre l'éther cyclique **28** et l'hydroperoxyde **28a**. En présence de Rose Bengale, la proportion d'éther **28** est la même, mais la formation d'alcool **28b** est également observée, avec un ratio de 55:27:18. En revanche, une photooxygénation totalement sélective du composé **28** est observée en présence de Bleu de Méthylène. Le mécanisme de la formation de ce composé est décrit de manière radicalaire, mais une variante peut être proposée avec l'oxygène singlet (schéma 24) :

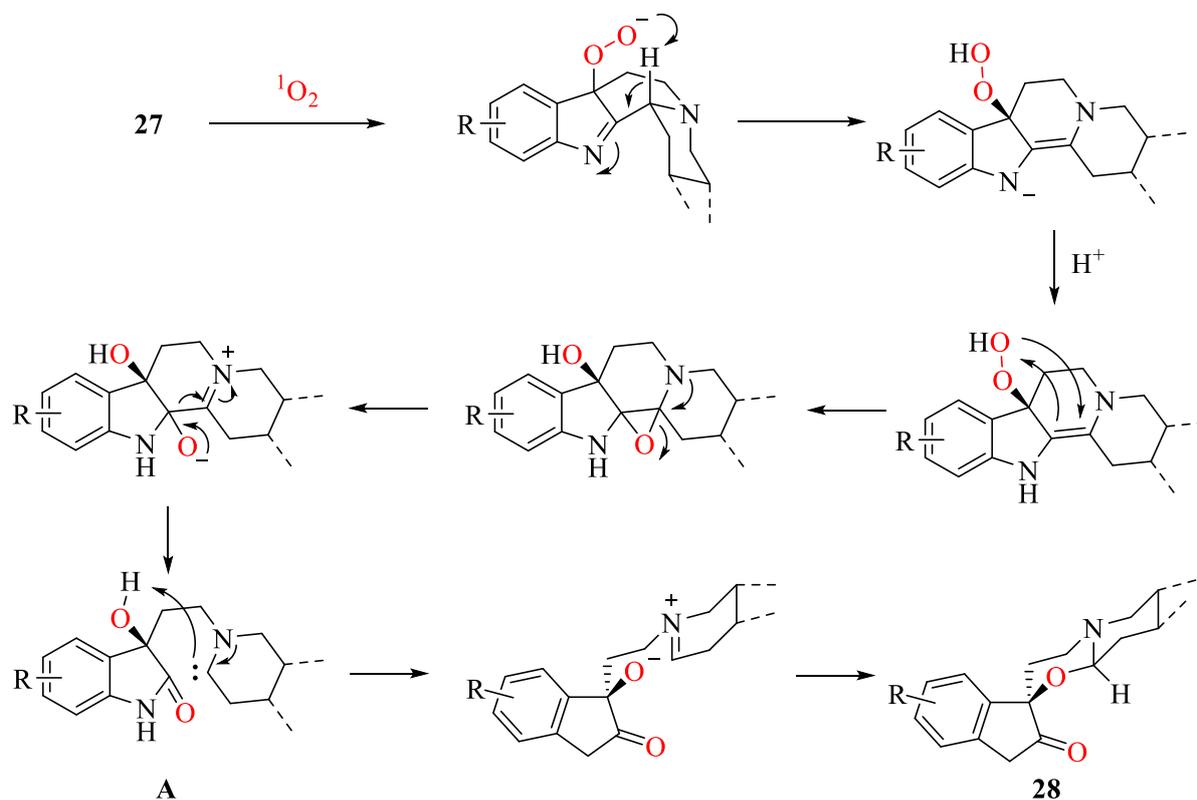
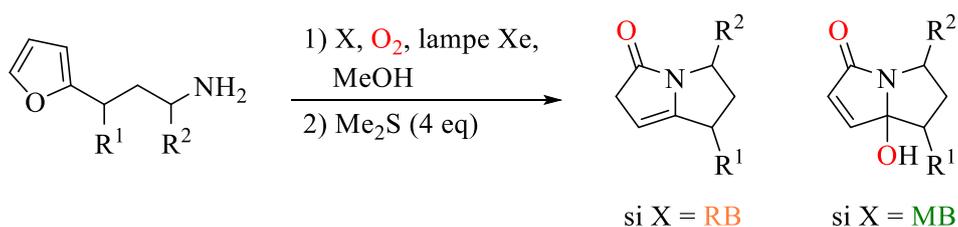


Schéma 24 : mécanisme de la formation du composé 27

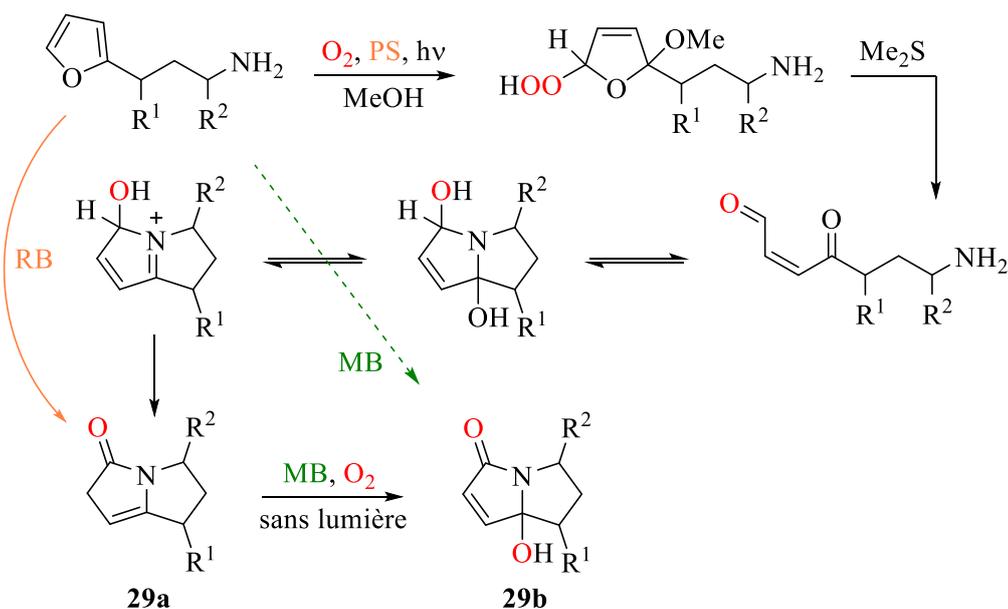
La formation de **28** passe notamment par un intermédiaire carbène **A**, évoluant ensuite par une cyclisation formant le motif bicyclic du composé **28**.

Dans certaines transformations, le photosensibilisateur peut jouer le double rôle de sensibilisateur de l'oxygène triplet vers son état excité singlet et d'agent redox comme décrit sur l'exemple ci-dessous (Schéma 25) :^[18]

Méthodologie



Mécanisme



Réaction d'oxydation par le Bleu de Méthylène

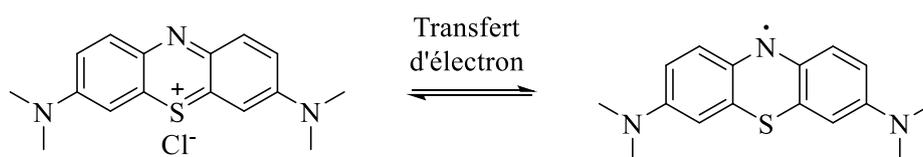


Schéma 25 : Photooxygénation de furylalkylamines par le Rose Bengale et le Bleu de Méthylène

Dans cet exemple, il a été observé que la photooxygénation de furylalkylamines ne formait pas le même produit en fonction du photosensibilisateur utilisé. Chacune d'elle est réalisée de manière monotopie, avec une phase d'irradiation à la lampe au Xénon de deux minutes sous atmosphère d'oxygène, puis l'ajout de quatre équivalents de diméthylsulfure. La réaction est ensuite agitée pendant le temps de réaction (entre 30 minutes et 5 heures en fonction des exemples). Quand le Rose Bengale est utilisé, il y a formation exclusive de la pyrrolizidine **29a** (avec des rendements entre 62% et 71% pour les composés testés). Lors de la photooxygénation en présence de Bleu de Méthylène, est observé la formation de **29b** (avec des rendements entre 65% et 70%). De plus, l'oxydation de la première pyrrolizidine **29a** en **29b** a pu également être réalisée en présence de Bleu de Méthylène et d'oxygène triplet (dans le noir).

Dans cette réaction, le Bleu de Méthylène joue dans un premier temps le rôle de photosensibilisateur, jusqu'à la formation de **29a**. Ensuite, il adopte le rôle d'agent redox. En effet, le mécanisme d'oxydation de **29a** en **29b** est un transfert d'électron et de proton couplés entre **29a**, une base et le Bleu de Méthylène.^[19] L'intermédiaire radical formé lors de ce transfert est ensuite oxydé par l'oxygène triplet, pour former le composé **29b**.

La quête de processus sélectifs en photooxygénation est une tâche difficile en raison notamment de la haute réactivité de l'oxygène singulet. Outre l'influence de la structure du substrat et des conditions réactionnelles (solvant, température, additif) sur la sélectivité, le système photocatalytique peut jouer un rôle majeur dans le résultat de la réaction. Cette influence est prépondérante dans le cadre de processus asymétrique et nous allons décrire dans la prochaine partie les différentes stratégies mises au point en photooxygénation énantiosélective.

III. Etat de l'art en photooxygénation énantiosélective

Le contrôle de l'énantiosélectivité lors de réactions impliquant l'oxygène singulet reste une tâche délicate.^[20-22] La haute réactivité de l'oxygène singulet contraint notamment le design de l'inducteur chiral (IC) qui peut être lié, ou non, au photosensibilisateur (PS) en charge de la production de l'oxygène singulet (Schéma 26).

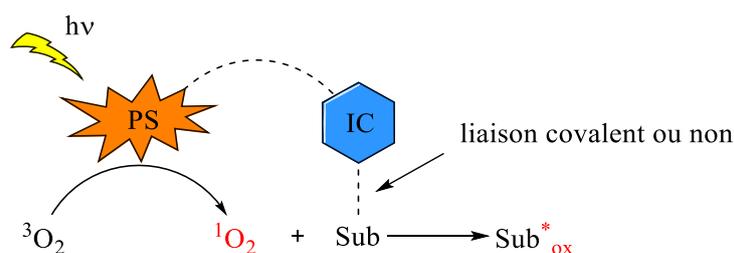


Schéma 26 : Induction de la chiralité en photooxygénation asymétrique

La photooxygénation énantiosélective implique généralement une quantité catalytique d'inducteur chiral dont la structure peut être un complexe organométallique ou un organocatalyseur. Les principaux défis résident dans l'utilisation d'un catalyseur chiral inerte vis-à-vis de l'oxygène singulet et permettant une induction optimale.

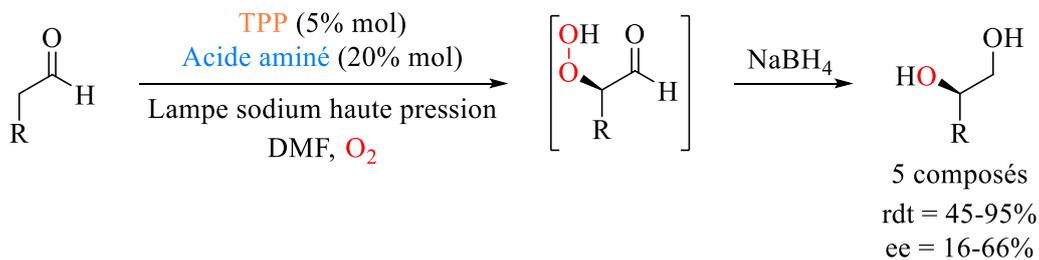
On peut distinguer dans la littérature deux types de systèmes catalytiques pour des photooxygénations : les systèmes catalytiques distincts où le photosensibilisateur et l'inducteur chiral ne sont pas liés et les catalyseurs bifonctionnels possédant les deux entités.^[23]

III.1 Les systèmes catalytiques distincts

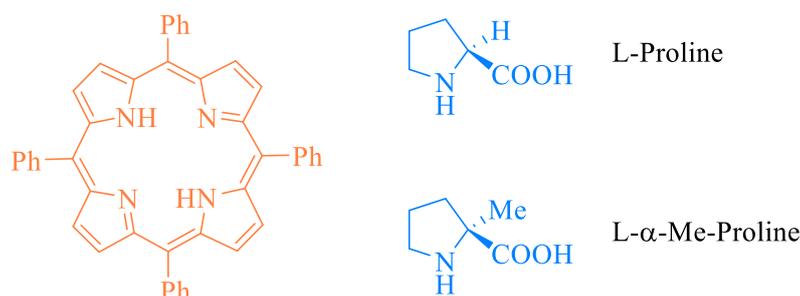
Il s'agit de la méthodologie la plus facile à mettre en oeuvre. En effet, le fait de ne pas devoir lier le photosensibilisateur et l'inducteur chiral permet d'éviter le développement d'une synthèse qui peut être chronophage et complexe.

En 2004, Córdova et son groupe ont rapporté des travaux sur la photooxygénation asymétrique d'aldéhydes en utilisant des acides aminés chiraux (Schéma 27).^[24]

Méthodologie



Système catalytique



Exemples

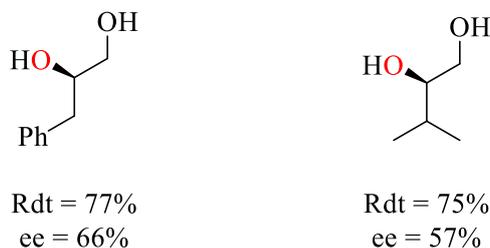


Schéma 27 : photooxygénation d'aldéhydes par la TPP et des acides aminés chiraux (Córdova, 2004)

Cette réaction permet la formation de diols chiraux *via* la formation d'un intermédiaire hydroperoxyde qui est réduit en présence de tétrahydroborate de sodium (NaBH_4).

Cette méthodologie a été développée sur une série de cinq aldéhydes. Leur photooxygénation a dans un premier temps été réalisée avec 20% mol. de proline, en présence de 5% mol. de TPP, sous irradiation à la lampe au sodium haute pression, dans le DMF et à différentes températures. Ces réactions ont donné des rendements entre 45% et 95% et des excès énantiomériques entre 16% et 48%. Il a été observé que les résultats étaient meilleurs à basse température. Dans un second temps, différents dérivés d'acides aminés ont été testés et les meilleurs résultats ont été obtenus avec la L- α -methylproline (Schéma X). Cette fois-ci, en présence de 20% mol. de L- α -methylproline et dans les nouvelles conditions (à 0°C), les rendements obtenus sont compris entre 72% et 77%, avec des excès énantiomériques entre 54% et 66%.

Cette méthodologie s'appuie sur un mécanisme impliquant la formation d'un intermédiaire énamine comme décrit sur le schéma 28.

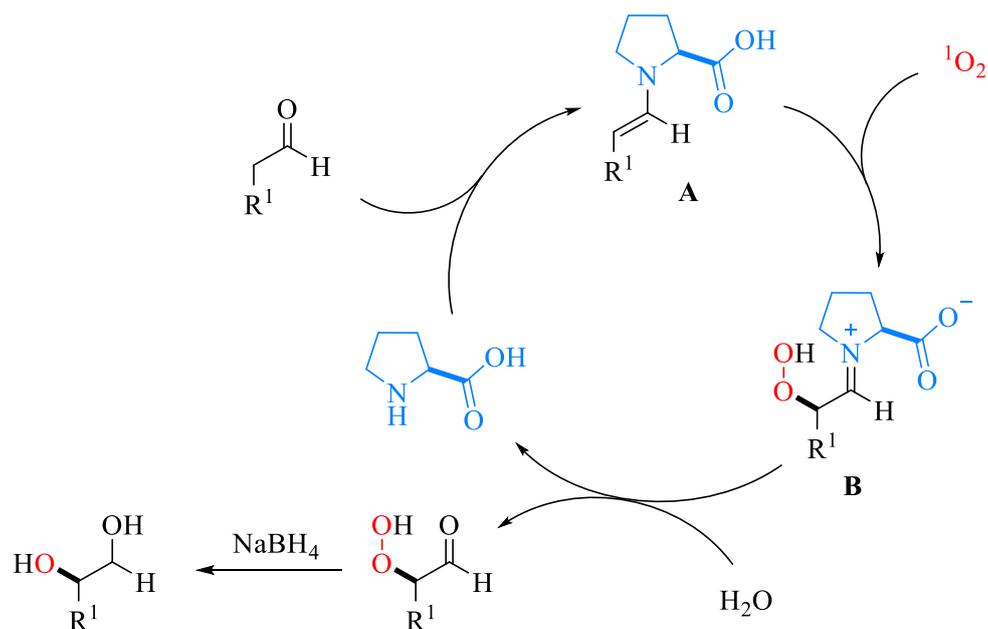


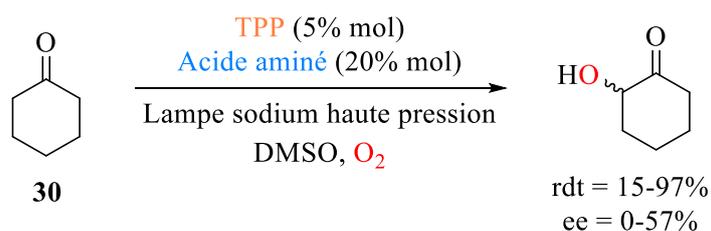
Schéma 28 : mécanisme de la photooxygénation

Le mécanisme débute par la formation de l'intermédiaire énamine **A** par condensation de l'aldéhyde avec la proline. Cet intermédiaire **A** réagit ensuite avec l'oxygène singulet de manière énantiosélective, donnant ainsi la structure iminium **B** comportant la fonction hydroperoxyde. Lors de cette étape, l'oxygène singulet approche par la face où se trouve la fonction acide carboxylique, grâce à une liaison hydrogène. L'hydrolyse de l'iminium **B** régénère le catalyseur et conduit à la formation de l' α -hydroperoxy aldéhyde, lequel est réduit en diol en présence de tétrahydruroborate de sodium.

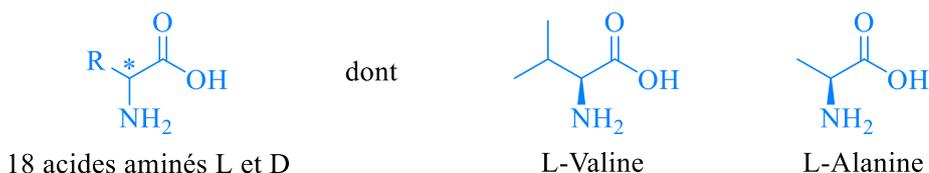
La même année, d'autres travaux ont été publiés par le groupe de Córdova, proposant cette fois-ci la photooxygénation de cétones à l'aide d'acides aminés (Schéma 29).^[25] Le mécanisme d'induction de chiralité implique également des intermédiaire de type énamine.

Tout d'abord, la photooxygénation a été optimisée avec la cyclohexanone en tant que substrat carbonyle (**30**). La réaction a été effectuée avec 18 acides aminés naturels, donnant des rendements entre 15% et 97%, avec des excès énantiomériques variant entre 0% et 57%. La L-alanine (rdt = 93%, ee = 56%) et la L-valine (rdt = 78%, ee = 49%) ont été retenues pour la suite de l'optimisation, ces deux composés induisant le plus efficacement la chiralité. D'autres paramètres comme la température ou le solvant ont été optimisés, et les meilleurs résultats ont été obtenus à température ambiante, dans le DMSO.

Méthodologie



Système catalytique



Applications

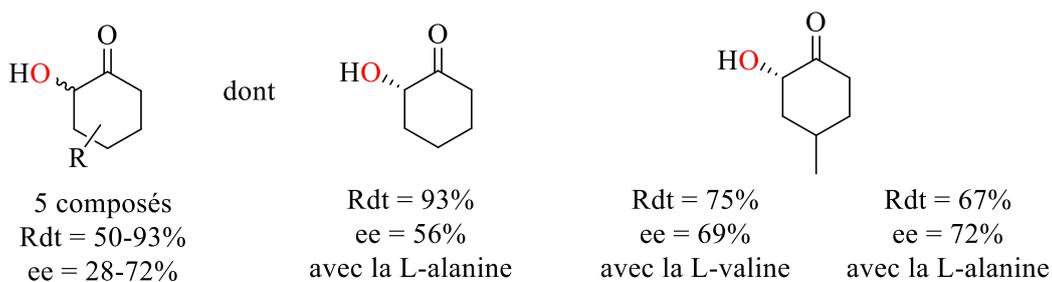


Schéma 29 : photooxygénation de cétones par la TPP et à l'aide d'acides aminés chiraux (Córdova, 2004)

Les conditions réactionnelles optimisées ont été appliquées à une série de cétones. L'oxydation en présence de 20% mol. de L-alanine ou de L-valine, de 1% mol. de TPP sous irradiation UV, produit les composés hydroxylés avec des rendements entre 50% et 93% et des excès énantiomériques entre 28% et 72%.

Il est intéressant de noter que l'énantiomère formé dépend non seulement de la chiralité de l'inducteur, mais également de sa structure (Schéma 30). En effet, il a été observé qu'un acide aminé cyclique comme la L-proline favorise la formation de l'énantiomère (R) alors qu'un acide aminé non cyclique de même chiralité comme la L-Alanine favorise la formation de l'énantiomère (S).

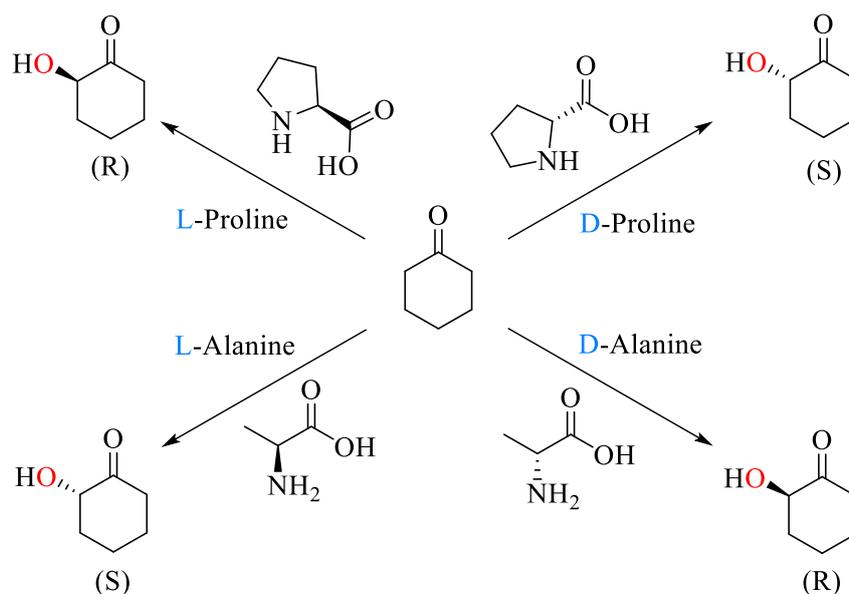


Schéma 30 : L'énantiosélectivité en fonction de la géométrie de l'inducteur chiral

En 2006, ce même groupe a poursuivi ses travaux sur la photooxygénation d'aldéhydes selon une stratégie similaire à celles décrites précédemment (Schéma 31) .^[26]

Méthodologie

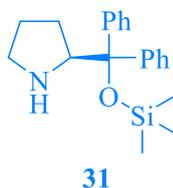
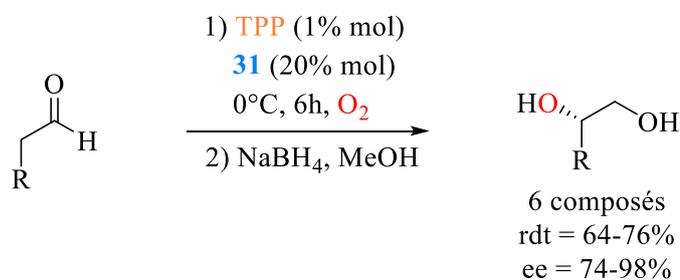
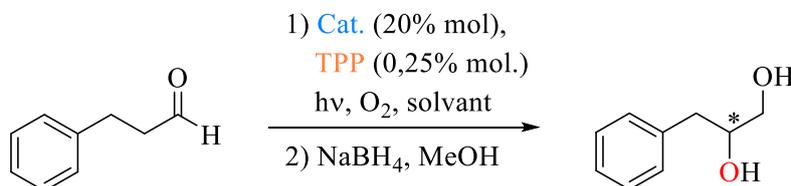


Schéma 31 : photooxygénation d'aldéhydes à l'aide d'amines secondaires encombrées

Dans ces travaux, les catalyseurs utilisés sont des amines secondaires cycliques dérivé de la L-Proline dont la molécule **31**. Ici, l'approche de l'oxygène n'est plus guidée par liaison hydrogène comme avec la proline mais par des contraintes stériques.^[27] Les résultats obtenus sont bons avec des rendements variant entre 64% et 76% et des excès énantiomériques entre 74% et 98%.

Néanmoins, les travaux de Córdova ont suscité la controverse au sein de la communauté scientifique. Ainsi, le groupe de Gryko a été interpellé par plusieurs résultats obtenus par Córdova, et a décidé de reproduire ses expériences sur la photooxygénation du 3-phénylpropanal en présence d'une sélection d'aminocatalyseurs (Schéma 32).^[28]

Réactions



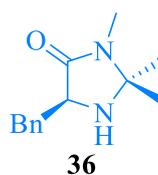
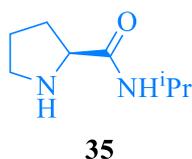
Comparaison des résultats

	32 / DMF	33 / DMF	34 / CCl ₄
Résultats Gryko	rdt = 23% ee = 14% (S)	rdt = 16% ee = 50% (S)	rdt = 11% ee = 62% (S)
Résultats Córdova	rdt = 91% ee = 48% (R)	rdt = 77% ee = 66% (R)	rdt = 70% ee = 87% (S)

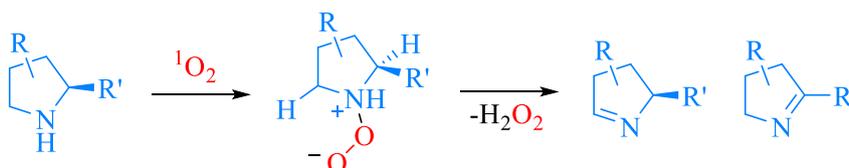
Schéma 32 : comparaison des résultats de Gryko et Córdova

Etonnamment, les résultats obtenus par le groupe de Gryko diffèrent grandement par rapport à ceux rapportés par Córdova, avec parfois des disparités au niveau des énantiomères obtenus. De plus, ce dernier a rapporté n'avoir observé aucun signe de dégradation ou d'oxydation de l'amine ou l'énamine formée. Or, les études du groupe de Gryko ont montré certains processus de dégradation, différents en fonction du type d'amines secondaires utilisées (Schéma 33), lors de l'étude de la photooxygénation du 3-phénylpropanal à l'aide du dérivé de prolinamide **35** et de l'imidazolidinone **36**.

Catalyseurs étudiés



Dégradation au niveau de l'amine secondaire



Dégradation au niveau de l'intermédiaire iminium hydroperoxyde

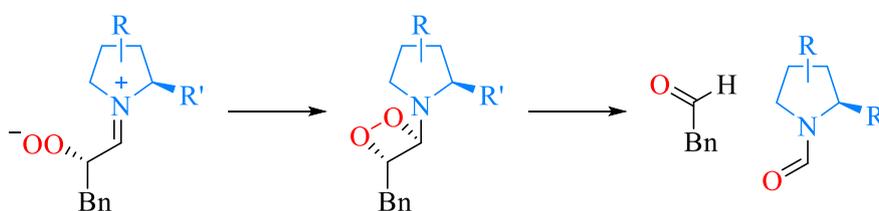
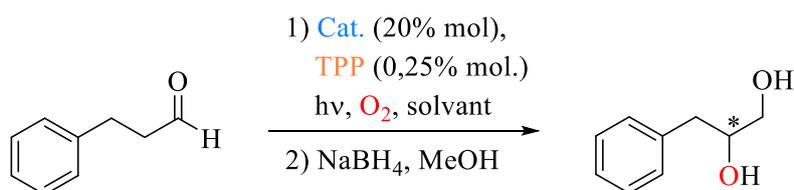


Schéma 33 : dégradation des dérivés prolinamides et imidazolidinones en présence d'oxygène singulet

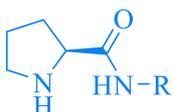
En effet, plusieurs réactions de dégradations sont généralement observées avec l'oxygène singulet, à plusieurs stades du mécanisme de la réaction. Premièrement, il peut y avoir oxydation de l'amine de départ, formant ainsi l'imine.^[29] Ensuite, la dégradation peut également être observée au stade de l'énamine. La double liaison de celle-ci peut réagir avec l'oxygène singulet pour former un intermédiaire endoperoxyde, qui évolue ensuite vers la formation de deux aldéhydes (ou cétones) par clivage de la liaison C-C. Les études menées par le groupe de Gryko ont montré que le composé **35** était stable en présence d'oxygène, contrairement au composé **36**, qui se dégrade légèrement. En revanche, la dégradation des intermédiaires endoperoxydes des deux catalyseurs est observée en petite quantité, formant ainsi les aldéhydes correspondants.

Ensuite, deux séries de catalyseurs ont été testées dans les mêmes conditions de photooxygénation du 3-phénylpropanal (Schéma 34) :

Méthodologie

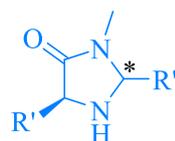


Système catalytique



11 prolinamides
rdt = 5-57%
ee = 12-79% (R)

Cat.



6 imidazolidinones
rdt = 5-62%
ee = 0-87% (S)

Meilleurs résultats

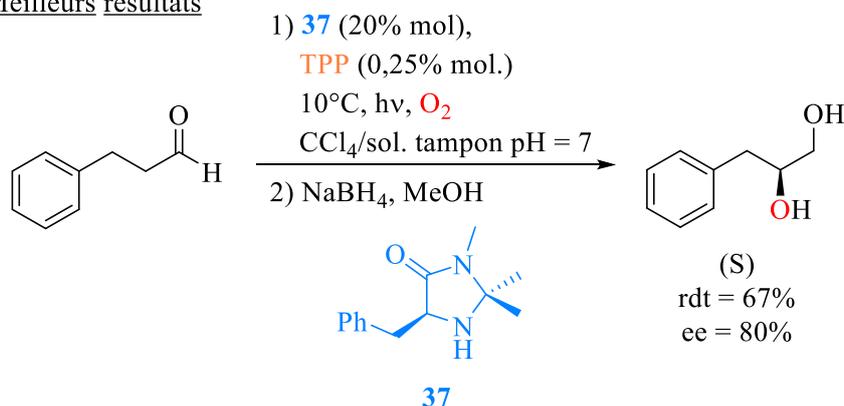
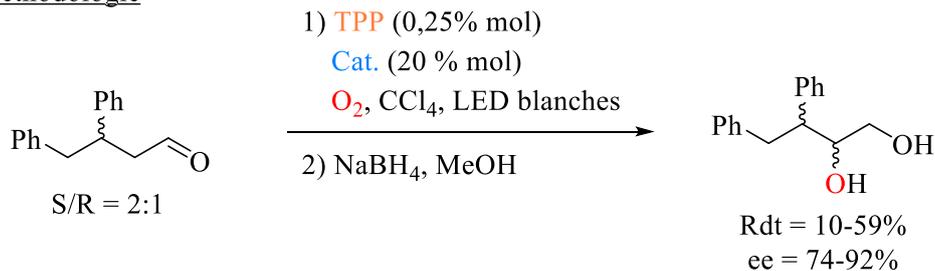


Schéma 34 : optimisation de la photooxygénation aminocatalysée du 3-phénylpropanal

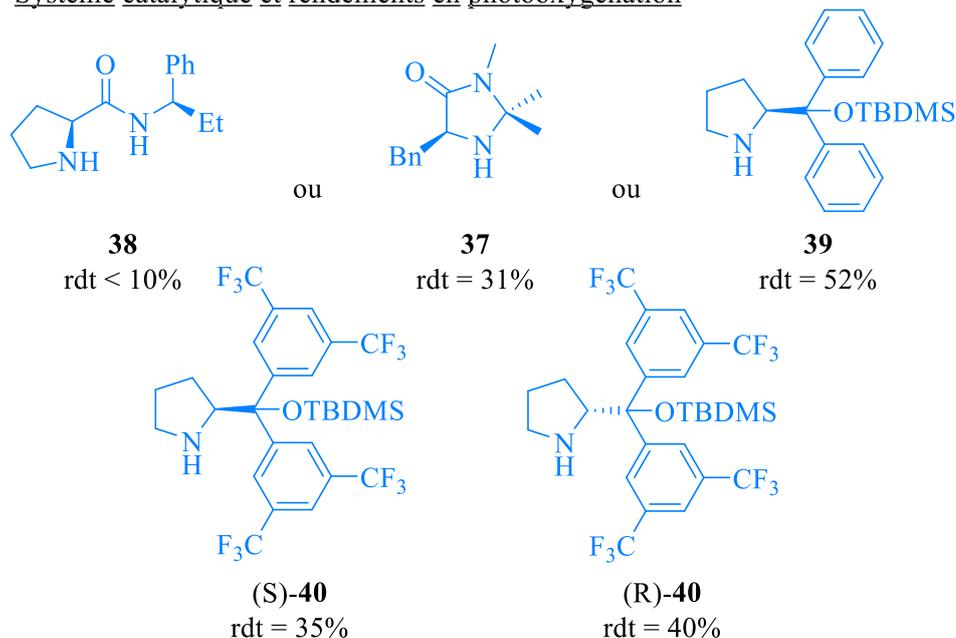
En présence de catalyseurs de la première série, composée de 11 prolinamides, l'énantiomère (R) a été formé majoritairement. Les rendements sont limités, variant de 5% à 57%, avec des excès énantiomériques compris entre 12% et 79%. Lors de l'utilisation de la seconde série de catalyseurs, composés de 6 imidazolidinones, l'énantiomère (S) a été obtenu majoritairement avec des rendements variant entre 5% et 62%. Les excès énantiomères sont compris entre 0% et 87%. Il est à noter que l'induction de chiralité est plus efficace avec des imidazolidinones *trans* qu'avec leurs équivalents *cis*. Enfin, la réaction a été optimisée avec le catalyseur **37**, dans les conditions décrites schéma 34. Les résultats obtenus sont un rendement de 67% et un excès énantiomérique de 80%.

En 2019, le groupe de Gryko a approfondi ces travaux de photooxygénation par aminocatalyse en étudiant l'oxydation d'aldéhydes présentant un centre stéréogène (Schéma 35).^[30]

Méthodologie



Système catalytique et rendements en photooxygénation



Induction de chiralité

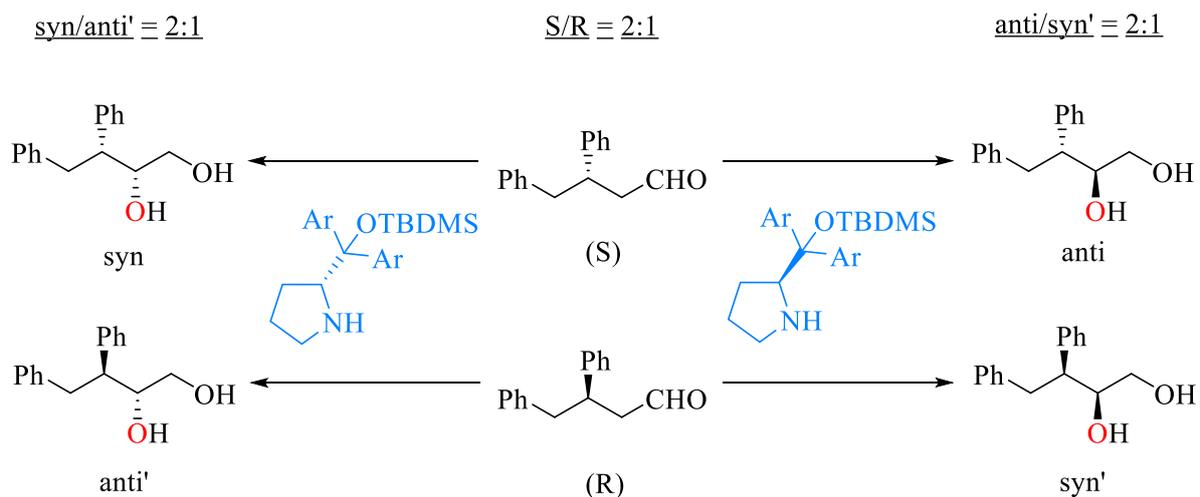


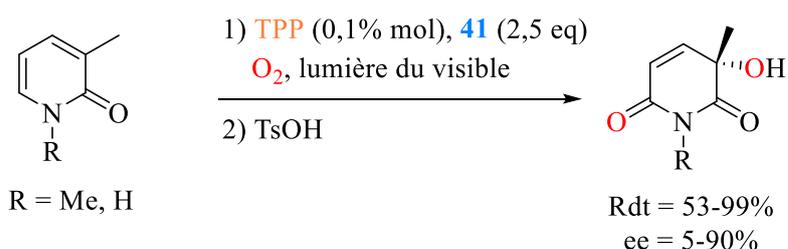
Schéma 35 : photooxygénation d'aldéhydes chiraux par aminocatalyse asymétrique

Dans ces travaux, la photooxygénation d'un mélange 2:1 de deux énantiomères du 3,4-diphénylbutanal a été réalisée à l'aide d'amines secondaires chirales. Cette transformation mène à quatre diastéréoisomères (appelés syn, anti, syn' et anti'). La série de catalyseurs comprend un dérivé de

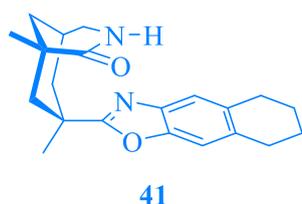
prolinamide **38**, d'imidazolidinone **37** et d'éthers de diarylprolinole silylés **39**, (S)-**40** et (R)-**40**. On observe tout d'abord que les rendements de photooxygénation sont meilleurs pour les éthers silylés que les deux autres catalyseurs. Les faibles rendements de photooxygénation en présence des catalyseurs **37** et **38** peuvent provenir de leur dégradation au cours du mécanisme d'oxydation, comme le démontrent les études du même groupe en 2015.^[28] Ensuite, on peut noter que l'induction de chiralité ne semble dépendre que du catalyseur et non du centre asymétrique présent avant la photooxygénation. En effet, le ratio 2:1 entre les énantiomères de départ est retrouvé après réaction sous forme de ratio syn/anti en fonction du catalyseur utilisé. Ainsi, un catalyseur (R) facilite la formation des composés syn et anti', alors que le catalyseur (S) facilite la formation des molécules syn' et anti. Enfin, les meilleurs résultats en sélectivité ont été obtenus pour les éthers silylés appauvris en électrons que sont **39** et **40**. En effet, le catalyseur **39** permet d'obtenir des ratios énantiomériques syn/syn' de 19:81 et anti/anti' de 91:9, alors que le catalyseur (R)-**40** permet l'obtention des ratios syn/syn' et anti/anti' de respectivement 96:4 et 4:96.

D'autres modes d'activation des substrats ont été rapportés en photooxygénation asymétrique. Ainsi, le groupe de Bach a réalisé en 2012 la photooxygénation de dérivés de 2-pyridones à l'aide de lactames bicycliques en tant qu'un inducteur chiral (Schéma 36).^[31]

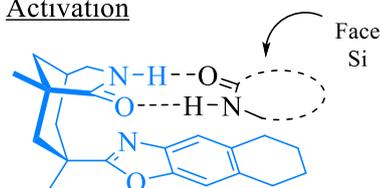
Méthodologie



Inducteur chiral



Activation



Applications

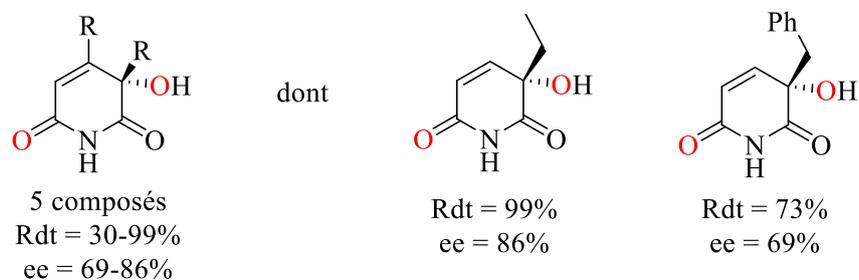


Schéma 3 : photooxygénation de pyridones à l'aide de lactames bicycliques

Dans cet exemple, le substrat se lie au catalyseur **41** par deux liaisons hydrogènes (N-H-O) et ainsi la face Si du substrat est suffisamment dégagée pour réagir avec l'oxygène singlet. La réaction entre l'oxygène et la pyridone est une cycloaddition [2+2], pour former l'endopéroxyde **42** (Schéma 37). En présence d'acide, celui-ci se protone, puis subit un réarrangement de Kornblum-DeLaMare, formant ainsi le produit final.

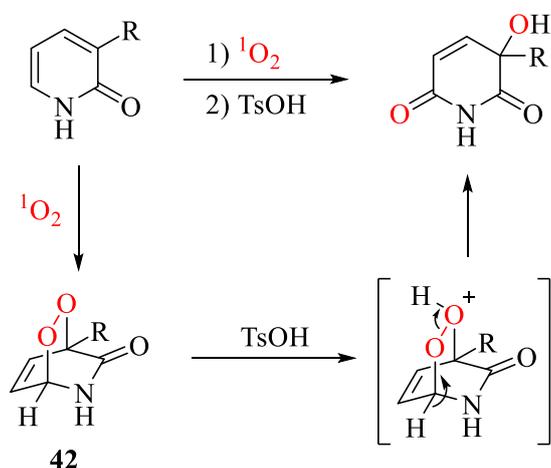


Schéma 37 : mécanisme de la photooxygénation de la pyridone

La méthodologie a été développée avec la 3-méthyl-2-pyridone et son dérivé N-méthylé. Après avoir fait varier le solvant et la température, les conditions optimales ont été fixées à -25°C , dans le trifluorotoluène. La méthodologie a ensuite été appliquée sur cinq composés pyridones. Les excès énantiomériques obtenus sont bons, allant entre 69% et 86%. Cependant, les rendements obtenus sont dans certains cas limités. En effet, seules les photooxygénations de deux pyridones de cette série dépassent les 70%, les autres se trouvant entre 30% et 46%. Cette limitation est due à la concurrence entre la formation du produit final et l'élimination de l'alcool tertiaire, rendu possible par les conditions acides nécessaires à l'ouverture de l'endopéroxyde (Schéma 38).

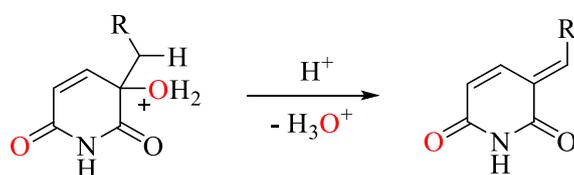
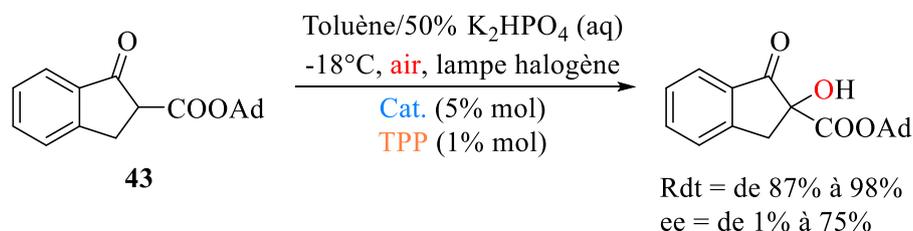


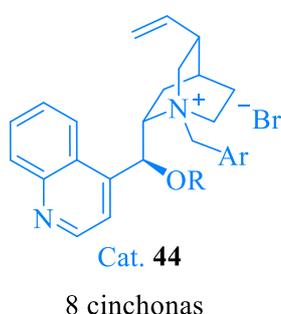
Schéma 38 : réaction secondaire observée en milieu acide

La même année, Meng et son groupe ont publié des travaux sur la photooxygénation de composés β -cétocarbonylés par la TPP et différents catalyseurs de transfert de phase dérivés de la famille des cinchonas (Schéma 39).^[32]

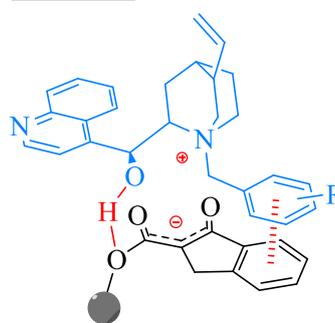
Méthodologie



Système catalytique



Activation



Applications

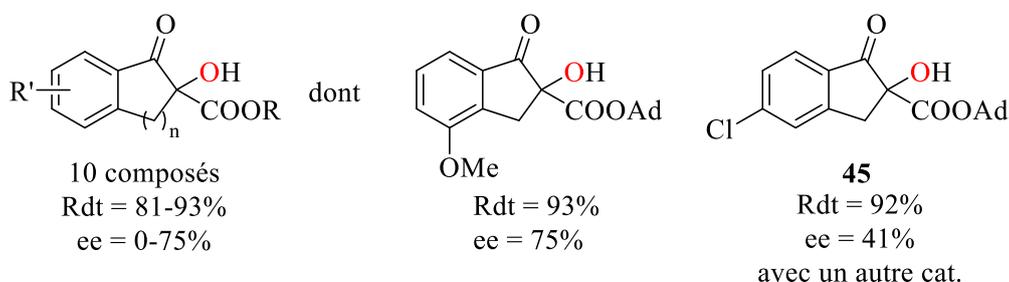


Schéma 39 : photooxygénation asymétrique de β -cétocarbonylés à l'aide de catalyseurs de transfert de phase (Meng, 2012)

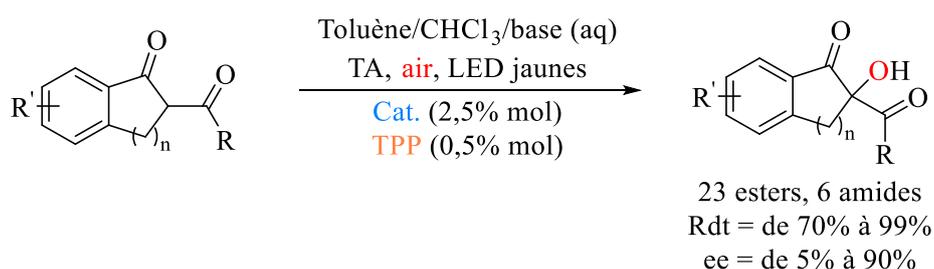
Cette méthodologie s'appuie sur la formation d'un intermédiaire énolate des composés β -cétocarbonylés, stabilisé par le catalyseur de transfert de phase par liaisons hydrogènes, empilements π et interactions de Van Der Waals. Ainsi, l'une des deux faces du réactif est totalement gênée stériquement, ne permettant l'approche de l'oxygène singulet que sur l'autre face.

La réaction a dans un premier temps été optimisée avec le β -cétocarbonylé **43**. Après avoir fait varier la source lumineuse, le temps d'irradiation et la température, huit différents cinchonas ont été testés dans la réaction de photooxygénation. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec le catalyseur **44** avec R = H et Ar = 3,5-di- CF_3 -phenyl (rdt = 87%, ee = 75%). Ensuite, un large panel de dix β -cétocarbonylés a été testé dans ces nouvelles conditions, en présence de 5% mol. de catalyseur et 1% mol. de TPP. Les résultats obtenus vont de 81% à 93%, et les excès énantiomériques de 39% à 75%, excepté pour le

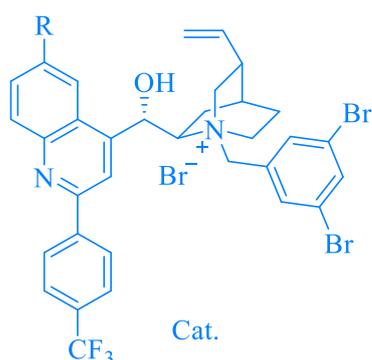
composé **45** qui ne présente aucun excès énantiomérique. Cette dernière observation est surprenante, et peut venir du fait que l'interaction formant la paire d'ion énolate – catalyseur est extrêmement forte, ce qui rend les deux entités extrêmement proches. Cette nouvelle géométrie ne permet pas les deux autres interactions primordiales à l'induction de chiralité. Un autre catalyseur (R = H, Ar = Ph) a été utilisé lors de cette photooxygénation, ce qui a permis l'obtention d'un rendement de 92% et d'un excès énantiomérique de 41%.

En 2016, ce même groupe de Meng rapporte des travaux approfondis sur la photooxygénation de composés β -dicarboxylés par des catalyseurs de transfert de phase (Schéma 40).^[33]

Méthodologie



Système catalytique



Exemples

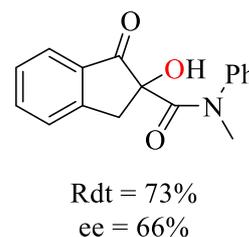
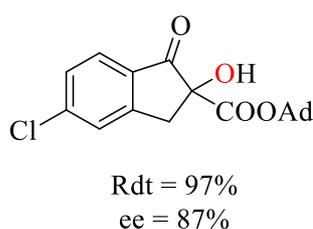
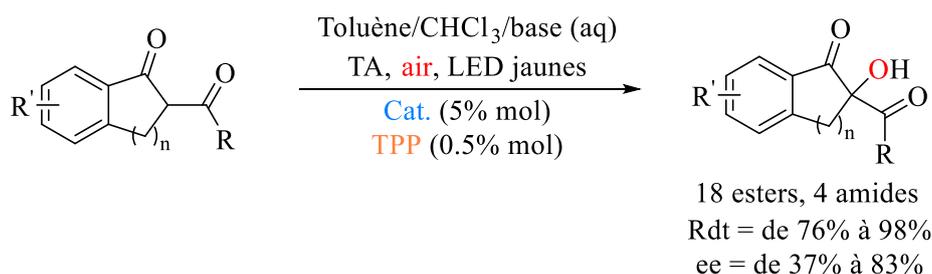


Schéma 40 : photooxygénation asymétrique de composés β -dicarboxylés à l'aide de catalyseurs de transfert de phase (Meng, 2016)

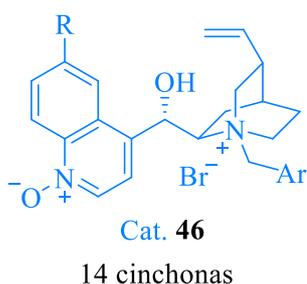
La méthodologie est très similaire à celle des travaux précédents, mais la partie quinoléine des cinchonas a cette fois-ci également été modifiée. L'influence de ces groupements a été observée lors de la photooxygénation d'un large panel de substrats, comprenant des esters et des amides. Les résultats obtenus avec les esters sont très bons, les rendements et excès énantiomériques variant respectivement entre 70% et 98% et entre 62% et 90%. De plus, cette technologie a été utilisée sur six amides. Si les rendements de la photooxygénation sont toujours aussi bons (rdt = 71-99%), l'induction de chiralité est un peu plus limitée et dépend beaucoup du substrat (ee = 5-66%).

La même année, ce groupe rapporte des travaux similaires au sujet de photooxygénations asymétriques de composés β -dicarboxylés, avec cette fois-ci des catalyseurs de transfert de phase de type N-oxyde (**46**, Schéma 41).^[34]

Méthodologie



Système catalytique



Exemples

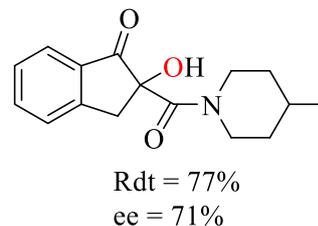
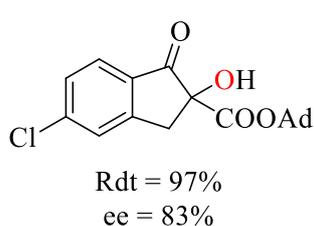
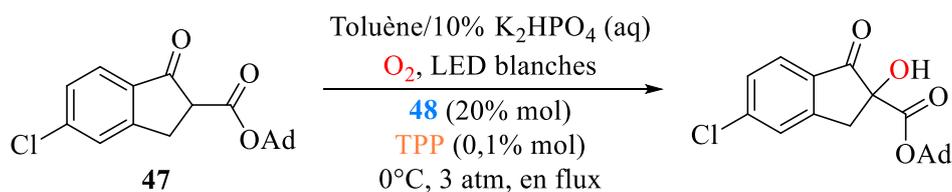


Schéma 41 : photooxygénation asymétrique de composés β -dicarbonylés à l'aide de catalyseurs de transfert de phase de type *N*-oxyde (Meng, 2016)

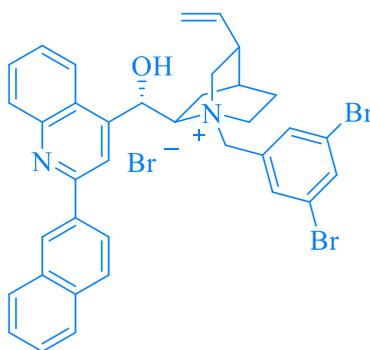
La photooxygénation du substrat **43** a une nouvelle fois été réalisée, en présence de 5% mol. de ces différents catalyseurs. Les excès énantiomériques sont compris entre 19% et 72%, les meilleurs résultats étant obtenus pour le catalyseur **46** pour R = H et Ar = 3,5-dibromo-phenyl. Ensuite, cette méthodologie a été utilisée sur une série de 18 esters, donnant de très bons résultats. Les rendements vont de 76% à 98% et les excès énantiomériques de 49% à 83%. Quatre amides ont également été testées, dans les mêmes conditions. Il a été observé que l'induction de chiralité est moins efficace mais reste tout à fait bonne (rdt = 77-94%, ee = 37-71%). De plus, ce catalyseur est réutilisable plusieurs fois, sans perte majeure d'efficacité. En effet, le même échantillon a été utilisé six fois dans la photooxygénation du composé **43**, et les résultats varient très peu (rdt = 96%, ee = 81% lors de la première utilisation, rdt = 91%, ee = 78% lors de la sixième).

En 2019, le groupe de Meng a utilisé leurs catalyseurs de transfert de phase pour réaliser des photooxygénations asymétriques en flux. Les tests en batch ont été réalisés avec dix cinchonas, puis sur 20 composés β -dicarbonylés, pour donner des rendements allant de 55% à 97%, et des excès énantiomériques de 4% à 90%. Ensuite, la méthodologie a été adaptée pour une utilisation en flux, (Schéma 42).^[35]

Méthodologie



Système catalytique



Cat. 48

Applications

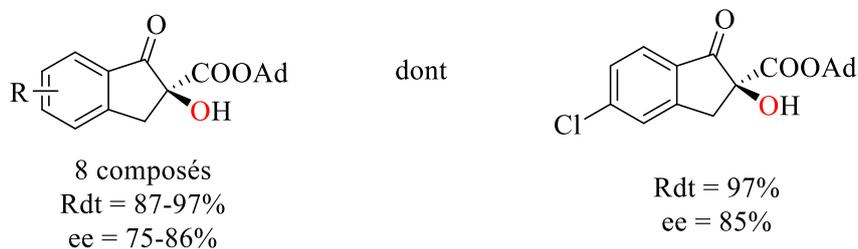
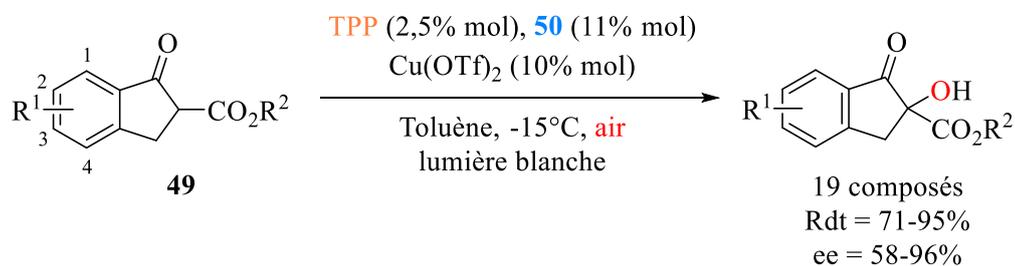


Schéma 42 : photooxygénation asymétrique de composés β -dicarbonylés en flux

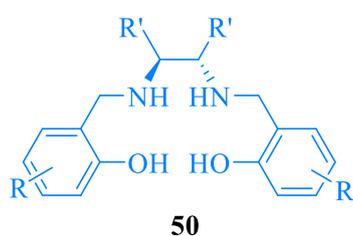
Les meilleurs résultats ont été obtenus pour 20% mol. de cinchona, 0,01% mol. de TPP, une solution à 10% mol. de phosphate de potassium, sous irradiation aux LED blanches à 0°C et 3 atmosphère. Cette méthodologie a pu être appliquée à huit composés, et les résultats sont très bons, les rendements allant de 87% à 97% et les excès énantiomériques de 75% à 86%. Les avantages majeurs de la photooxygénation en flux sont multiples. Premièrement, le temps de réaction est passé de 8h en batch à 53 secondes en flux. Ensuite, cette adaptation a rendu possible la photooxygénation du composé **47** à l'échelle du gramme, pour le même temps de réaction et la même énantiosélectivité. Cependant, le champ d'applications de cette technologie en flux n'est pas aussi large qu'en batch.

La même année, Meng a continué ses travaux de photooxygénation de β -cétosters, cette fois-ci à l'aide de complexe salen-cuivre (II) (Schéma 43) :^[36]

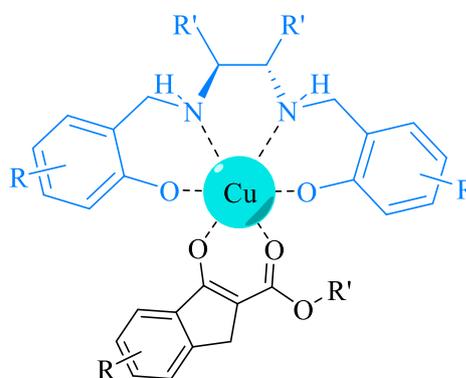
Méthodologie



Système catalytique



Activation



Exemples

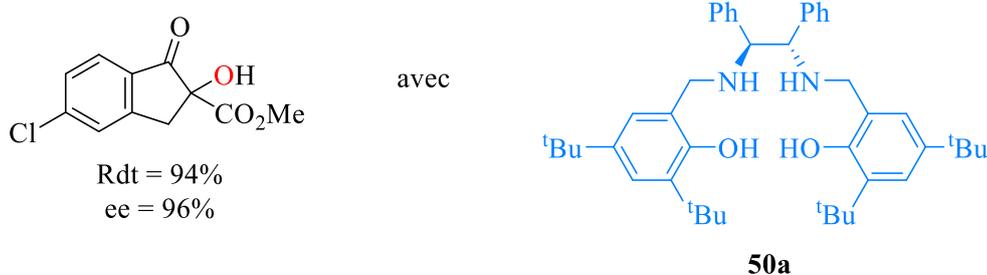


Schéma 4 : photooxygénation de β -cétosters à l'aide de complexe salen-cuivre (II)

Dans cet exemple, des complexes entre dérivés du salen et des métaux ont été utilisés pour stabiliser la forme énolate du β -cétostere grâce à leurs propriétés d'acides de Lewis, permettant ainsi un transfert de l'information chirale.

L'optimisation de la méthodologie a été réalisée à l'aide du composé **49** pour $\text{R}^1 = 3\text{-Cl}$ et $\text{R}^2 = \text{Me}$. Le premier paramètre a été la nature du complexe salen-cation. Etant générés *in situ* à partir d'un dérivé de salen et d'un acide de Lewis, ces deux composantes ont donc varié séparément. Les acides de Lewis à base de Zr^{2+} , Ti^{2+} , Mn^{2+} et Cu^{2+} ont été testés et les meilleurs résultats ont été obtenus pour $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Ensuite, une série de dérivés de salen **50** a été synthétisée en faisant varier les groupements R et R'. Tous les groupements utilisés présentent une gêne stérique conséquente, comme des phényles, naphtyles

ou encore des groupements silylés. Finalement, les meilleurs résultats ont été obtenus avec le catalyseur **50a**. Ensuite, d'autres paramètres comme la température et la charge en photosensibilisateur ont été optimisés.

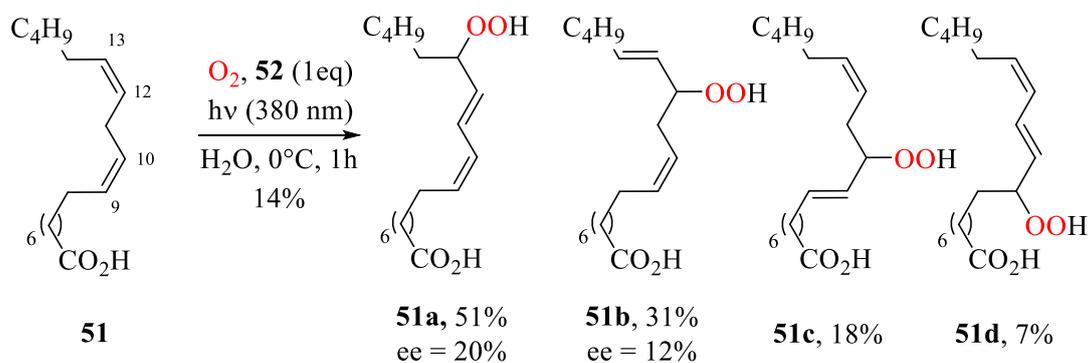
Cette méthodologie a été utilisée avec 19 composés β -cétosters, donnant de bons résultats. Les rendements obtenus vont de 71% à 95%, et les excès énantiomériques de 58% à 96%.

Les travaux de Meng fournissent dans l'ensemble de ses travaux d'excellents résultats, mais le champ d'applications des méthodologies développées se restreint aux composés β -dicarbonylés.

III.2 Les systèmes PS-IC liés

L'un des premiers exemples en photooxygénation asymétrique a été rapporté par l'équipe de Kuroda, en 1991, sur la photooxygénation de l'acide linoléique par une porphyrine connectée à deux motifs cyclodextrines (Schéma 44).^[37]

Méthodologie



Système catalytique

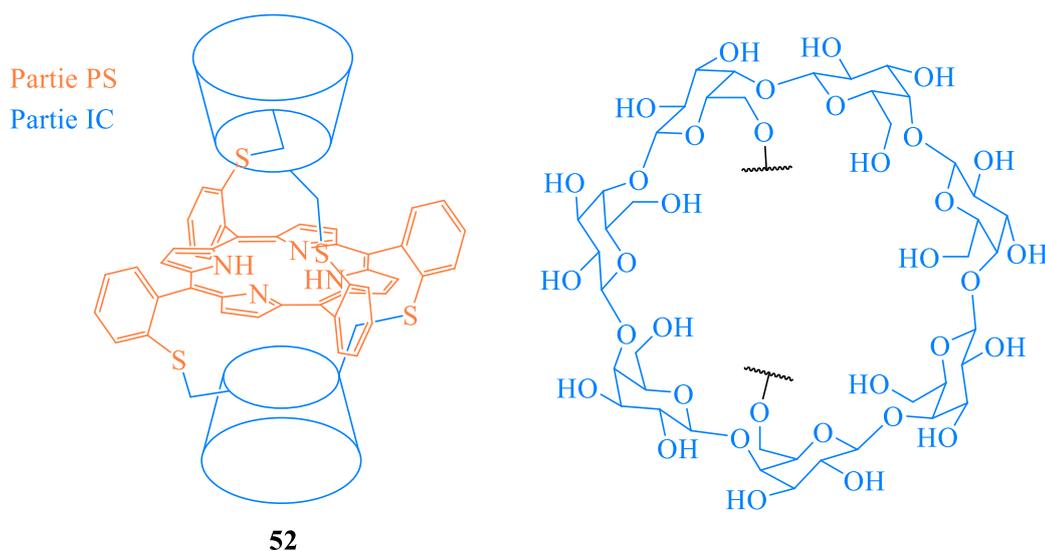
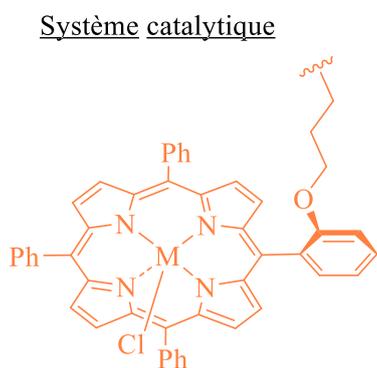
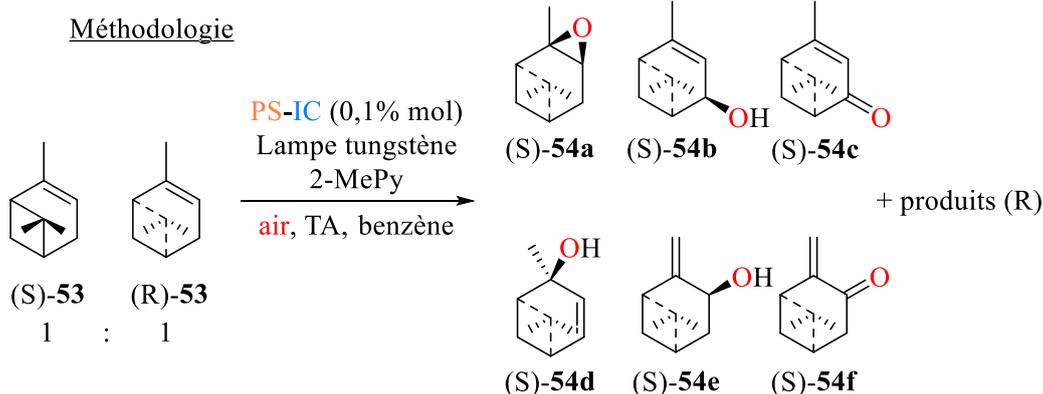


Schéma 44 : photooxygénation asymétrique de l'acide linoléique

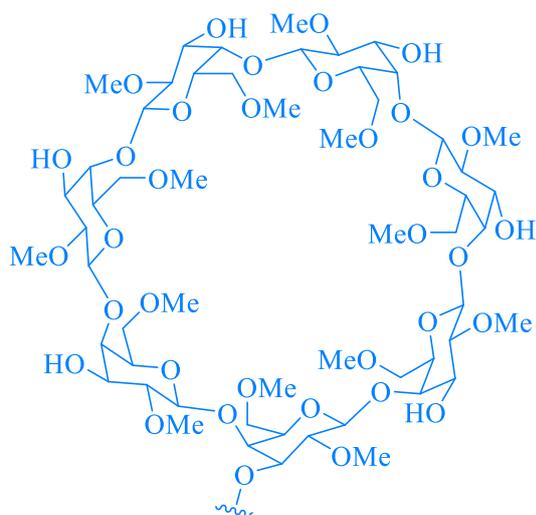
Dans ces travaux, les cyclodextrines utilisées sont des β -cyclodextrines. Il s'agit d'oligosaccharides cycliques (représentés schéma 44), hydrophiles à l'extérieur grâce à leurs fonctions hydroxyles, et possédant une cavité hydrophobe.^[38]

La photooxygénation de l'acide linoléique a été effectuée en présence d'un équivalent de **52**, à 0°C pendant 1h, et les résultats obtenus ont été comparés à ceux de la photooxygénation en présence de PS et de cyclodextrines séparés. Dans les deux cas, quatre produits ont été formés, résultant des deux réactions ène possibles avec chaque double liaison. Quand les deux entités sont séparées, les deux doubles liaisons réagissent de manière égale, avec les composés **51a** et **51d** formés majoritairement (**51a** = 31%, **51b** = 19%, **51c** = 19% et **51d** = 31% du rendement total). Les excès énantiomériques ont été mesurés pour **51a** et **51b**, mais sont inférieurs à 2%. En présence du photosensibilisateur chiral **52**, il a été observé que l'oxydation s'effectuait majoritairement sur la double liaison (12,13), donnant **51a** (51%) et **51b** (31%). Lors de cette photooxygénation, les cyclodextrines se lient par liaisons H à l'acide carboxylique du substrat. La partie hydrophobe de l'acide linoléique est piégée à l'intérieur de la cavité des cyclodextrines. Ainsi, la double liaison la plus proche de l'acide carboxylique est plus proche des parois de la cavité, et donc moins accessible pour l'oxygène singulet. De plus, les excès énantiomériques sont cette fois-ci de 20% pour **51a** et 12% pour **51b**, ce qui montre que les cyclodextrines empêchent également l'approche de l'oxygène singulet par une des faces du substrat. Si le contrôle de la sélectivité est bien meilleur quand le photosensibilisateur et l'inducteur chiral sont liés, Les excès restent faibles et la réaction peu efficace, le rendement total étant de 14%.

L'année suivante, le groupe de Weber a réalisé la photooxygénation de l' α -pinène à l'aide de porphyrine fonctionnalisée avec une cyclodextrine (Schéma 45).^[39]



PS-IC **55** pour $M = Fe^{3+}$
56 pour $M = Mn^{3+}$



Exemples

Pour 56 (Mn)	Rdt (%)	36/41	15/11	12/10
Pour 55 (Fe)	ee (%)	67/41	57/49	13/5
	Rdt (%)	11/9	15/11	11/9
	ee (%)	67/58	59/67	33/23

Schéma 45 : Photooxygénation de l' α -pinène à l'aide de porphyrine fonctionnalisée avec une cyclodextrine

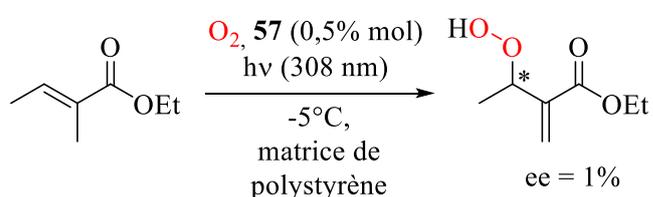
La photooxygénation d'un mélange 1:1 des énantiomères R et S du substrat a tout d'abord été réalisée en présence des photosensibilisateurs chiraux **55** et **56**, l'un contenant une porphyrine de Fer (III) et l'autre de Manganèse (III). Ces réactions ont été effectuées dans plusieurs solvants, et en présence ou non de 2-méthylpyridine qui joue le rôle de base. Dans la plupart des conditions, six produits de

configuration (S) ont été obtenus ainsi que leurs énantiomères (R). Cependant, dans tous les cas, l'énantiomère (S) est en excès.

Les meilleurs résultats ont été obtenus dans le benzène, avec le catalyseur au manganèse **56** et en présence de 2-méthylpyridine. En effet, pour des rendements équivalents, les excès énantiomériques sont supérieurs pour quasiment tous les produits obtenus, avec un maximum à ee = 67% pour les produits (S)-**54a** et (S)-**54d**. Enfin, ces résultats ont été comparés à ceux de la photooxygénation dans les mêmes conditions, mais en présence de la métalloporphyrine et de la cyclodextrine séparées. On observe que l'induction de chiralité est bien moindre en absence de lien entre le photosensibilisateur et l'inducteur chiral.

En 2011, le groupe de Griesbeck a réalisé la photooxygénation de l'éthyltiglate à l'aide d'une porphyrine fonctionnalisée par des sucres (Schéma 46).^[40]

Méthodologie



Système catalytique

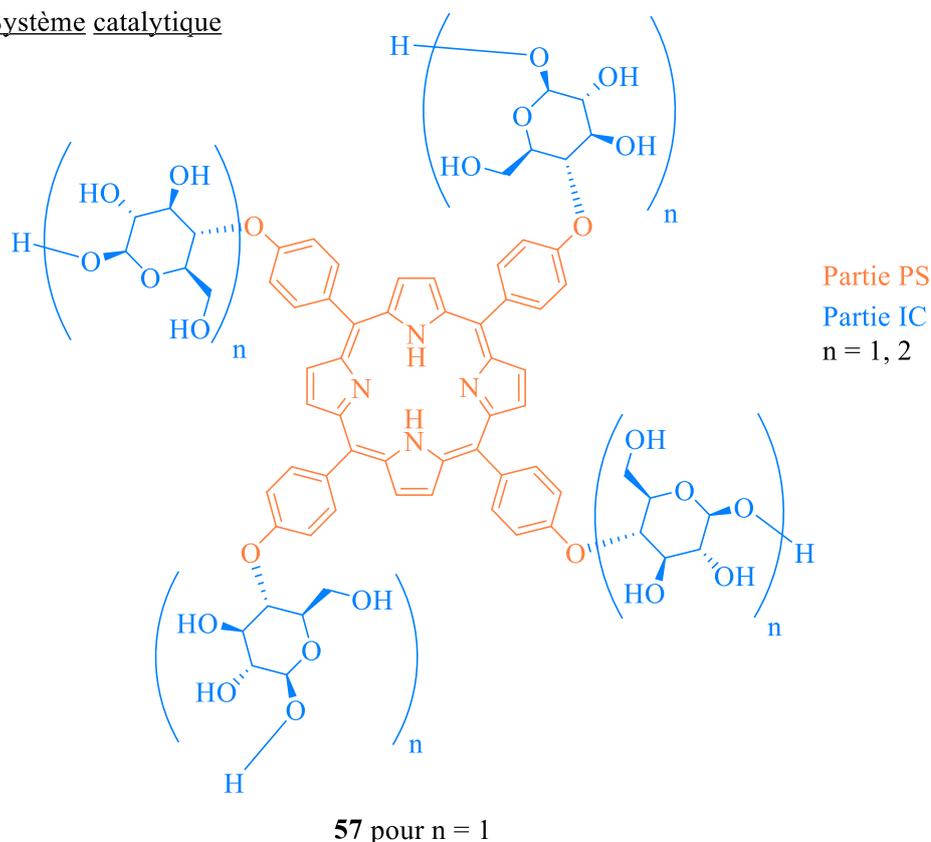
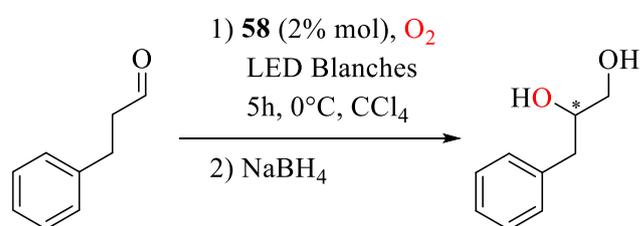


Schéma 46 : photooxygénation de l'éthyltiglate à l'aide d'une porphyrine fonctionnalisée par des sucres

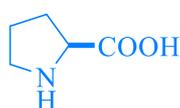
Dans un premier temps, une série de porphyrines chirales a été synthétisée en partant du glucose monomère (Schéma 46, $n = 1$, **57**) et dimère ($n = 2$), aussi appelé cellobiose, puis leur production en oxygène singulet a été comparée à celle de la tétraphénylporphyrine (TPP). Il s'est avéré que le photosensibilisateur **57** produit plus d'oxygène singulet que la porphyrine-cellobiose et que la TPP. Ce photosensibilisateur a ensuite été testé dans la photooxygénation de l'éthyltglylate. Ici, l'activation du substrat par l'inducteur chiral se fait par formation de liaisons hydrogènes. La stratégie est de créer un environnement chiral autour du photosensibilisateur afin de pallier le problème de la diffusion rapide de l'oxygène singulet induisant une réaction de photooxygénation non énantiosélective. Même si la formation de l'hydroperoxyde est observée, les excès énantiomériques sont extrêmement faibles (1%) dénotant la limite de la stratégie.

En 2014, le groupe de Gryko rapporte la photooxygénation d'aldéhydes par des porphyrines fonctionnalisées par des acides aminés chiraux (Schéma 47).^[41]

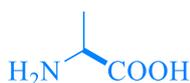
Méthodologie



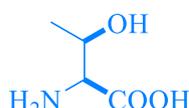
Optimisation PS séparé de l'IC



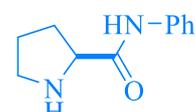
L-Pro
Rdt = 46%
ee = 16%



L-Ala
Rdt = 0%

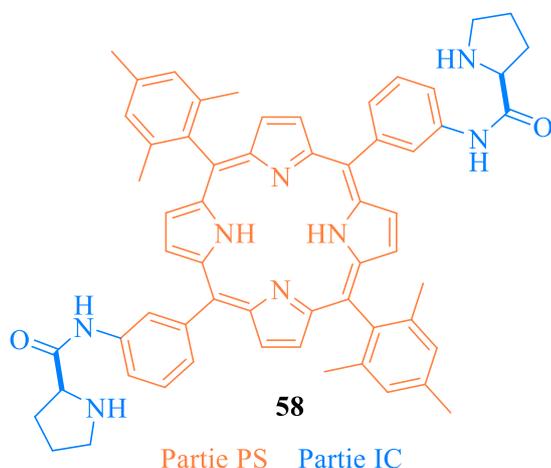


L-Thr
Rdt = 0%



L-Prolinamide
Rdt = 34%
ee = 76%

Système catalytique



En photooxygénation :
Rdt = 9%, ee = 64%

Schéma 47 : Photooxygénation du 3-phenylpropanal à l'aide de porphyrines fonctionnalisées par des acides aminés chiraux

Dans cet exemple, le mécanisme de l'induction de chiralité implique la formation d'un intermédiaire énamine (Schéma 28).

Dans un premier temps, l'optimisation de la réaction a été réalisée avec le photosensibilisateur et l'inducteur chiral séparés. La L-proline, la L-alanine, la L-thréonine et le L-Prolinamide avec une charge catalytique de 20% mol. ont été testés dans la photooxygénation du 3-phénylpropanal en présence de TPP (5% mol.), à 0°C et sous irradiation par une lampe à sodium haute pression. Les rendements après réduction par NaBH₄ vont de 0% à 46% et les excès énantiomériques de 6% à 76%. Les meilleurs résultats sont obtenus avec le L-Prolinamide (Rdt = 34%, ee = 76%).

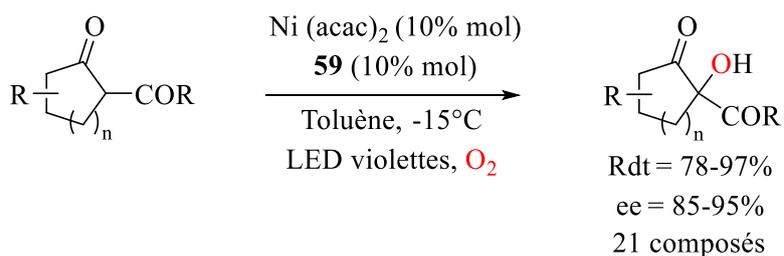
Après avoir sélectionné l'inducteur chiral le plus efficace, le groupe a synthétisé plusieurs photosensibilisateurs chiraux à base de porphyrines, fonctionnalisés une, deux ou trois fois par des L-prolinamides (composé **58** schéma 47 pour la version fonctionnalisée deux fois). Ces photosensibilisateurs ont ensuite été testés dans la photooxygénation du 3-phénylpropanal (schéma 47).

Les meilleurs résultats ont été obtenus pour le photosensibilisateur chiral **58** permettant la formation du produit désiré avec un rendement de 9% mais un excès énantiomérique de 64%. Les autres photosensibilisateurs ont fourni des rendements moindres et des excès énantiomériques nuls ou très faibles, même en cas d'augmentation de la charge catalytique. Ces faibles rendements peuvent s'expliquer en partie par la décomposition du système catalytique.

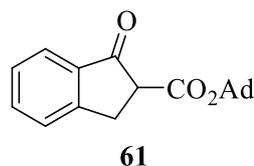
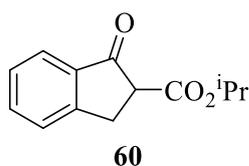
En comparant ces observations avec celles faites un an plus tard par le même groupe ^[28], il est étonnant de voir une telle décomposition pour un dérivé de prolinamide. En effet, il a été prouvé que ces composés, dans leur version séparé du photosensibilisateur, ne se décomposaient pas en imine au contact de l'oxygène singulet. Une explication possible est que cette réaction de dégradation n'intervient qu'en présence d'une haute concentration d'oxygène singulet, comme c'est le cas aux alentours du photosensibilisateur. Cela expliquerait pourquoi la version photosensibilisateur-prolinamine liée se décompose.

En 2017, le groupe de Xiao a rapporté la photooxygénation asymétrique de composés β-dicarbonylés par des photosensibilisateurs de la famille des diarylcétones liées à des bisoxazolines chirales (Schéma 48).^[42]

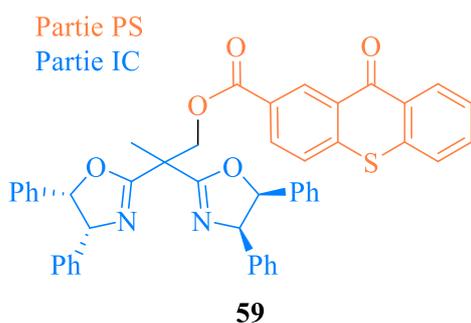
Méthodologie



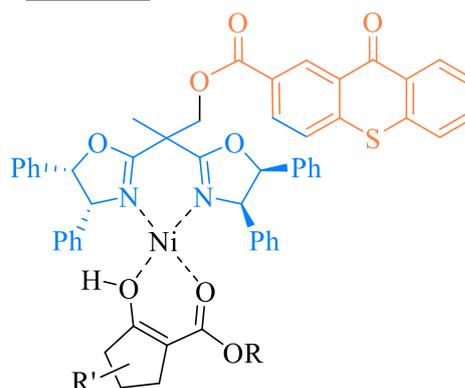
Substrat d'optimisation



Système catalytique



Activation



Exemples

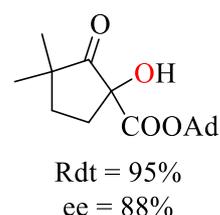
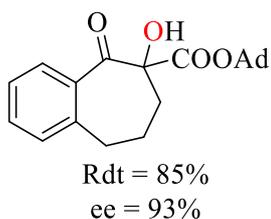
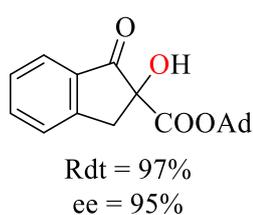


Schéma 48 : photooxygénation de composés β -dicarbonylés par des diarylcétones liées à des bisoxazolines chirales

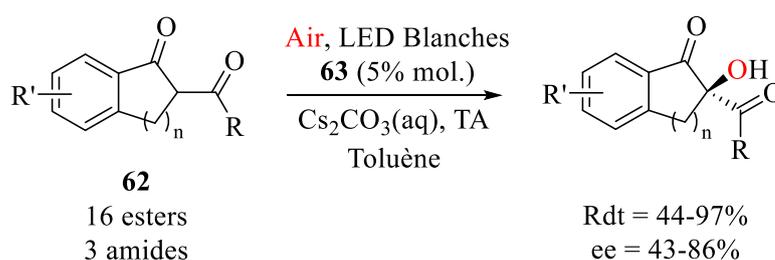
Dans ces travaux, l'activation du substrat se fait par interaction acide/base de Lewis, entre l'ion métallique et les atomes d'oxygène du substrat. La stratégie est de former *in situ* un complexe entre le substrat sous forme énoil et le photosensibilisateur à l'aide d'un cation métallique, pour ainsi activer le substrat et induire la chiralité.

Dans un premier temps, une série de sept bisoxazolines a été synthétisée, en faisant varier les différents groupements sur les fonctions oxazolines, et a été testé dans la photooxygénation de deux composés β -cétoesters **60** et **61**, en présence de différents complexes métalliques de Cu^{2+} , Zn^{2+} , Mg^{2+} , Ni^{2+} et Sc^{3+} et

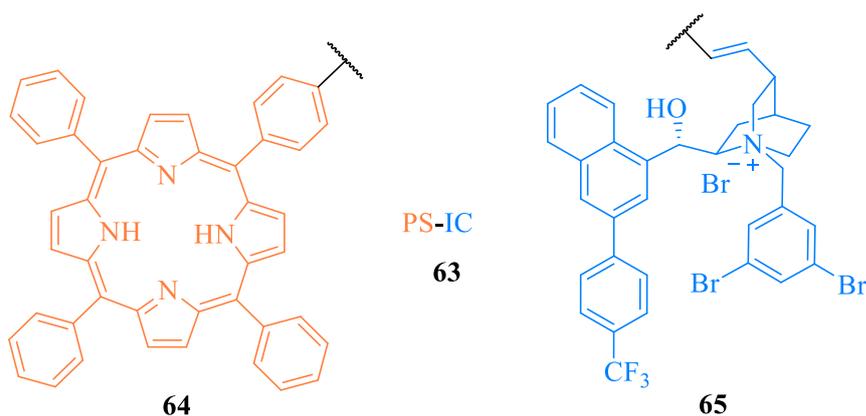
dans différents solvants. Les meilleurs résultats ont été obtenus pour le photosensibilisateur **59**, en présence de 10% mol. en Ni(acac)₂ dans le toluène, avec un rendement de 97% et un excès énantiomérique de 95%. Ce système catalytique a ensuite été appliqué à vingt autres composés de la famille des composés β-dicarbonylés, donnant de très bons rendements et excès énantiomériques, allant respectivement de 78% à 97% et de 85% à 95%. Cette méthodologie est particulièrement remarquable car elle permet une induction efficace de chiralité avec une grande variété de substrats β-dicarbonylés

L'année suivante, le groupe de Meng a rapporté la photooxygénation de composés β-cétoesters à l'aide de porphyrines fonctionnalisées par des catalyseurs à transfert de phase dérivés de cinchonas (Schéma 49).^[43]

Méthodologie



Système catalytique



Exemples

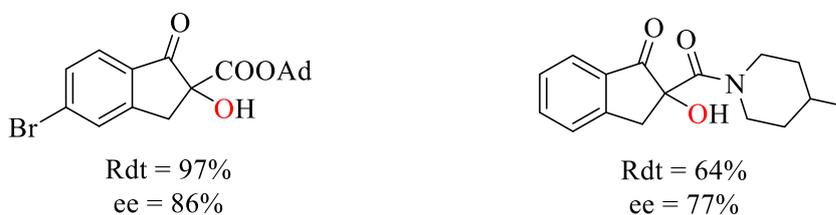


Schéma 49 : photooxygénation de β-cétoesters à l'aide de porphyrines fonctionnalisées par des catalyseurs à transfert de phase dérivés de cinchonas

Cette méthodologie s'inspire des précédents travaux du groupe sur la catalyse par transfert de phase (Schéma X).^[32-34] Le photosensibilisateur est cette fois-ci lié à l'inducteur chiral dans le but d'améliorer l'induction de chiralité des photooxygénations.

L'optimisation a été effectuée sur le composé **62** pour R = OAd, R' = H et n = 1. Tout d'abord, plusieurs photosensibilisateurs ont été testés en présence de l'inducteur chiral **65**, incluant différentes porphyrines, ainsi que différents dérivés de la fluorescéine. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec la tétraphénylporphyrine (**64**). Ensuite, après avoir expérimenté plusieurs stratégies de liaisons entre la TPP et l'inducteur chiral, le photosensibilisateur chiral **63** a été synthétisé. Il a ensuite été utilisé dans la photooxygénation de **62**, seul ou en présence d'une base comme Cs₂CO₃ et K₂HPO₄. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec deux équivalents de Cs₂CO₃. Enfin, cette méthodologie a été appliquée à 19 substrats, dont 16 esters et 3 amides. Les rendements varient entre 44% et 97%, et les excès énantiomériques entre 43% et 86%. Bien que les résultats soient un peu plus faibles sur les amides que sur les esters, cette méthodologie permet une induction efficace de la chiralité sur un important panel de substrat.

Le groupe de Meng a réalisé de nombreux travaux autour de la photooxygénation des composés β-dicarbonylés par différents types de cinchonas. Certains substrats sont communs aux différentes études, comme le composé **47** (schéma 50), ce qui permet d'établir une comparaison de l'efficacité des différents systèmes.

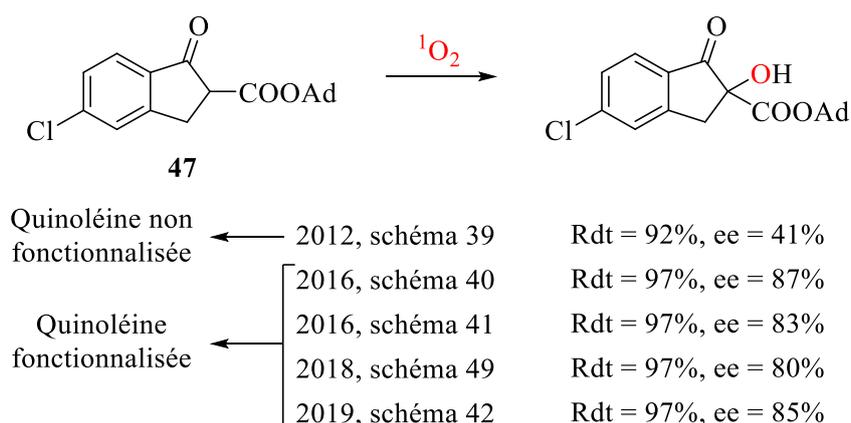


Schéma 50 : comparaison des résultats de la photooxygénation de **47** dans les différents travaux de Meng

Si le rendement de la réaction ne varie que très peu, on peut toutefois observer une différence d'induction de chiralité entre les cinchonas dont la partie quinoléine a été modifiée et où ce n'est pas le cas. Ces modifications peuvent donc avoir un impact bénéfique sur, soit la formation de l'intermédiaire menant à la photooxygénation énantiosélective, soit sur l'approche favorisée de l'oxygène singulet par une face du substrat.

III.3 Limitation des stratégies

Les exemples rapportés dans les parties précédentes démontrent des difficultés à mettre au point un système catalytique robuste pour une photooxygénation énantiosélective efficace. Au regard des excès énantiomériques obtenus dans la littérature, l'induction asymétrique pour beaucoup de transformations restent à améliorer tout comme le champ d'application des transformations souvent limité en termes de

diversité de substrats. Enfin, il est intéressant de noter que certains substrats utilisés, comme l'éthyltigliate [40] ou l'acide linoléique [37], ne requièrent pas d'activation pour être oxydés en présence d'oxygène singulet. Par conséquent, la photooxygénation peut avoir lieu hors du site actif chiral du catalyseur menant alors à une compétition entre le processus de photooxygénation énantiosélectif et celui menant à un mélange racémique (Figure 13). C'est dans ce contexte que se sont inscrites nos recherches sur la photooxygénation asymétrique de composés β -dicarbonylés.

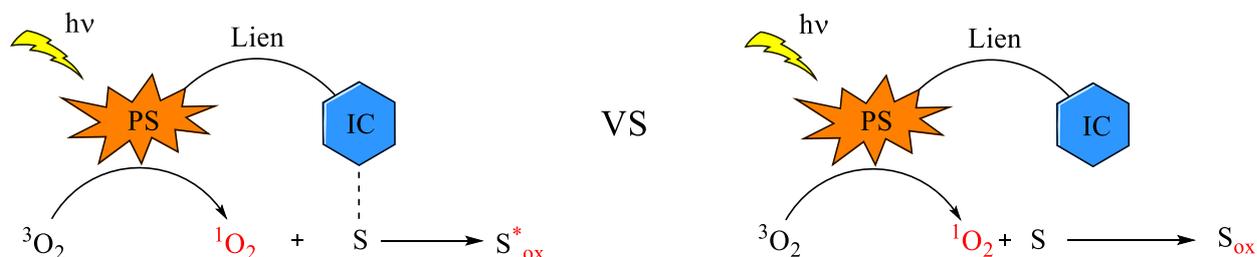


Figure 13 : Compétition entre la version asymétrique (à gauche) et la version sans activation/induction de chiralité (à droite)

IV. Projet de recherche

IV.1 Notre concept

Au regard des limitations énoncées précédemment, nous souhaitons développer un système catalytique où le motif chiral jouerait un rôle double: induire l'énantiosélectivité lors de la photooxygénation et désactiver l'oxygène singulet pour éviter des réactions parasites lorsque le substrat n'interagit pas avec l'inducteur chiral. (Figure 14).

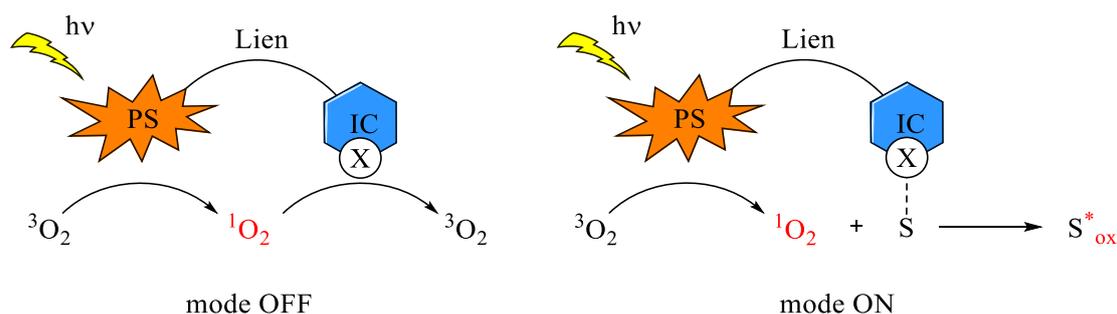


Figure 14 : notre stratégie de régulation de la production d'oxygène singulet

Ces systèmes catalytiques possèderaient un mode dénommé « OFF » en l'absence de substrat et un mode dit « ON » en présence de substrat. En mode OFF, l'inducteur chiral doit être capable de désactiver l'oxygène singulet constamment produit par le photosensibilisateur. En mode ON, le substrat se lie à l'inducteur chiral, inhibant ainsi sa capacité à désactiver l'oxygène singulet, permettant la photooxygénation et l'induction de chiralité.

Toute la stratégie de ce projet repose sur l'inducteur chiral, qui doit être en mesure de désactiver l'oxygène singulet de manière non destructive, tout en assurant une bonne induction de chiralité. Les dérivés de *Cinchona* dont font partie la quinine, cinchonine, quinidine et cinchonidine répondent à ces deux critères (Figure 15).

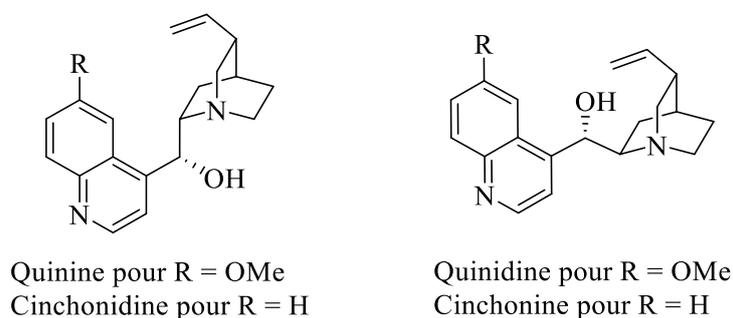


Figure 15 : structures de la quinine, quinidine, cinchonidine et cinchonine

Ces alcaloïdes sont principalement extraits de l'écorce du quinquina qui est arbre présent notamment au Pérou. Outre les vertus thérapeutiques de certains alcaloïdes de la famille des *Cinchonas* telle que la quinine, ces composés ont trouvé des applications importantes en catalyse asymétrique. En effet, les *Cinchonas* possèdent plusieurs sites actifs ouvrant la voie à divers modes d'activation (Figure 16).^[44]

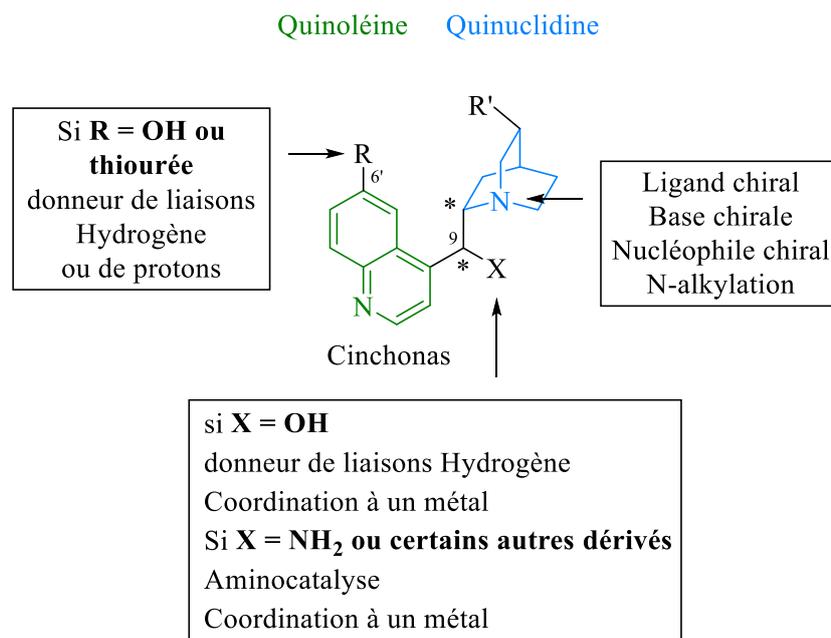


Figure 16 : différents sites actifs des cinchonas

Par exemple, le doublet non liant de l'azote de la partie quinuclidine permet aux *Cinchonas* de jouer plusieurs rôles, comme ligands dans un complexe organométallique, mais aussi bases ou nucléophiles chiraux.^[45] De plus, cet atome d'azote est facilement fonctionnalisable, ce qui peut mener à la formation de catalyseurs de transfert de phase.^[46] Certains *Cinchonas* possèdent également un groupement méthoxyle en position 6' de la quinoléine, qui peut être facilement transformé en alcool ou en urée. Ces fonctions peuvent aisément servir de donneur de liaisons hydrogènes ou de protons. Enfin, les *Cinchonas* ont naturellement un groupement hydroxyle en position 9 qui peut être notamment transformé en amine

menant à des aminocatalyseurs qui ont trouvé de multiples applications en organocatalyse asymétrique.^[47]

De plus, la partie quinuclidine des *Cinchonas* comporte une amine tertiaire capable de désactiver l'oxygène singulet. En effet, le groupe de Zanocco a réalisé une étude de la capacité des *Cinchonas* à désexciter physiquement l'oxygène singulet, et ce dans plusieurs solvants (Tableau 2).^[48]

Solvants	k_T Quinine/ 10^7 ($M^{-1} s^{-1}$)	k_T Cinchonidine/ 10^7 ($M^{-1} s^{-1}$)	k_T Quinidine/ 10^7 ($M^{-1} s^{-1}$)	k_T Cinchonine/ 10^7 ($M^{-1} s^{-1}$)
CHCl₃	2,33 ± 0,12	2,09 ± 0,13	2,62 ± 0,11	1,05 ± 0,13
DCM	5,69 ± 0,34	3,27 ± 0,18	3,88 ± 0,14	2,59 ± 0,15
MeOH	0,61 ± 0,08	0,39 ± 0,02	0,42 ± 0,03	0,22 ± 0,03
THF	17,3 ± 1,03	9,72 ± 0,11	14,8 ± 0,41	8,68 ± 0,44

Tableau 2 : constante totale de désactivation de l'oxygène singulet (k_T) par différents cinchonas dans plusieurs solvants

Cette capacité de désexcitation est déterminée par la constante totale de désactivation de l'oxygène singulet, notée k_T . Elle représente toutes les voies de désactivation de l'oxygène singulet y compris par réaction chimique (k_R). Certains des résultats de ces expériences figurent dans le tableau 2. Dans tous les solvants testés, les valeurs de k_T sont de l'ordre de $10^7 M^{-1} s^{-1}$. A titre de comparaison, l'anthracène, qui est connu pour être un piège à oxygène singulet efficace, possède une valeur de k_T de l'ordre de $10^5 M^{-1} s^{-1}$,^[49] ce qui prouve que ces quatre alcaloïdes désactivent efficacement l'oxygène singulet. De plus, la constante de désactivation de l'oxygène singulet par réaction chimique k_R de chacun de ces cinchonas a été mesurée, et est inférieure à $10^4 M^{-1} s^{-1}$. Ce résultat est la preuve que la désactivation de l'oxygène singulet se fait par interaction physique selon la représentation schématique proposée ci-dessous (Schéma 51).

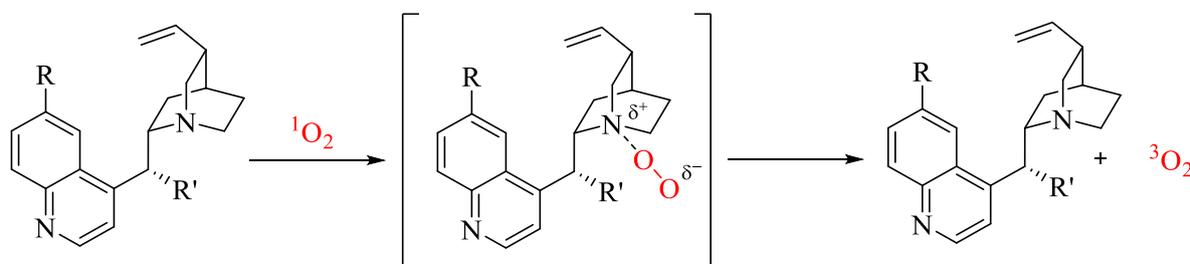


Schéma 51: mécanisme de désactivation de l'oxygène singulet par les cinchonas

Aucune dégradation n'est observée lors de tels mécanismes de dégradation. En effet, la règle de Bredt stipule qu'une double liaison ne peut pas être placée en tête d'un pont dans un système cyclique comme celui-ci.

Les dérivés de *Cinchonas* remplissent donc parfaitement les deux conditions nécessaires pour la mise en pratique de notre stratégie. Pour commencer nos travaux, il a fallu trouver une réaction modèle afin de développer notre méthode.

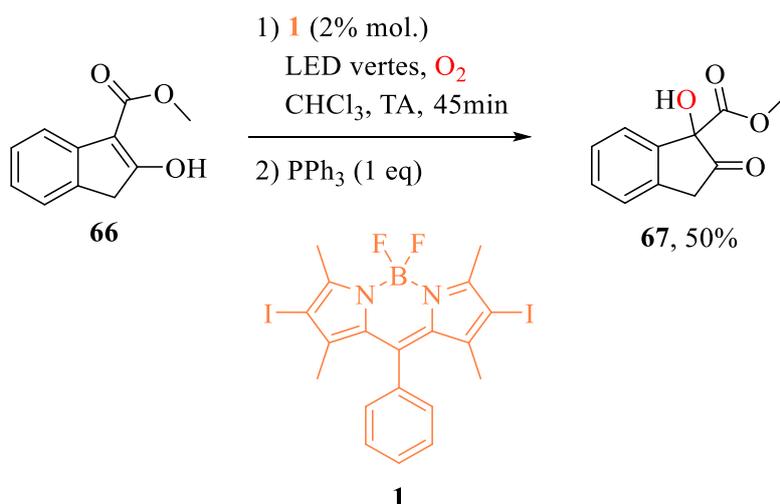


Schéma 53 : photooxydation de **66** en **67** en l'absence de quinine

En effet, la photooxygénation de **66** a été effectuée en présence de 2% mol. de Bodipy **1** sous bullage de dioxygène, sous irradiation par LED vertes dans le chloroforme, à température ambiante pendant 45 minutes. Après réduction par 1 équivalent de PPh₃, l'alcool **67** a été obtenu avec un rendement de 50%. Ces résultats montrent que ce substrat n'a pas besoin d'activation pour réagir avec l'oxygène singulet. En d'autres termes, cette réaction représente un défi pour nos systèmes catalytiques car une bonne régulation de la production d'oxygène singulet est nécessaire pour l'obtention de bons excès énantiomériques.

IV.2.a Optimisation de la photooxygénation du β -cétoester **66**

Pour des raisons pratiques, l'optimisation a d'abord été effectuée avec le photosensibilisateur et l'inducteur chiral séparés. Les réactions ont été réalisées à l'abri d'autres sources lumineuse que les LED utilisées grâce au montage représenté figure 17 :

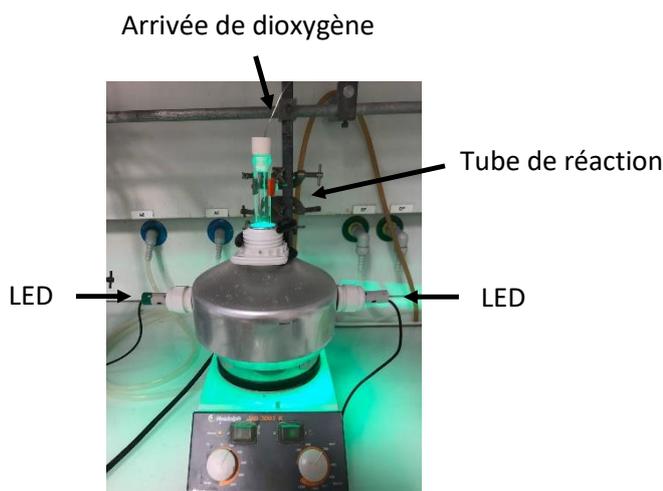


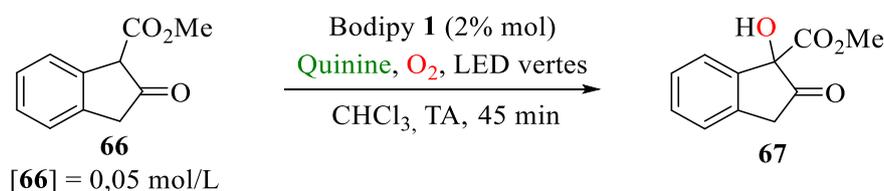
Figure 17 : Montage de photooxygénation utilisé tout au long de la thèse

Grâce à ce montage, les réactions de photooxygénations ont été réalisées de manière reproductible, en gardant un apport d'énergie lumineuse constant. Les LED sont positionnées à 1 cm de part et d'autre du tube de réaction, pour assurer une bonne irradiation, sans chauffer le tube par contact. Au-dessus du montage se trouve l'arrivée en dioxygène, régulée en amont et provenant d'un ballon d'oxygène.

Le premier paramètre auquel nous nous sommes intéressés a été la charge catalytique.

❖ Charge catalytique

La réaction, dont les conditions de départ sont représentées sur le schéma tableau 3, a été menée avec une charge catalytique en quinine de 2%, 5%, 10% et 20% mol. (Tableau 3, entrées 1 à 4)



Entrée	Catalyseur	Rendement (%)	ee (%)
1	Quinine (2% mol.)	33	n.d.
2	Quinine (5% mol.)	83	38
3	Quinine (10% mol.)	73	25
4	Quinine (20% mol.)	32	12

Tableau 3 : photooxygénation de X en X et optimisation de la charge catalytique

Les meilleurs rendements et excès énantiomériques ont été obtenus pour une charge catalytique de 5% mol. (entrée 2, rdt = 83%, ee = 38%). Au-delà de 5% mol. une chute du rendement et de l'excès énantiomérique a été observée avec la hausse de la charge en quinine. Cette diminution du rendement pourrait s'expliquer par la formation de dimère de quinine, s'associant par empilement π entre leur motif quinoléine, réduisant considérablement sa disponibilité et donc l'activation et l'induction de chiralité.^[51] Les résultats de la photooxygénation à 2% mol. ont révélé que la charge catalytique en quinine était trop faible pour former le produit désiré.

Les réactions menées en présence de quinine montrent la seule formation de l'alcool **67**. Lors du test de photooxygénation préliminaire de **66** sans quinine (Schéma 53), l'hydroperoxyde **68** était obtenu et le traitement par PPh₃ permettait d'obtenir l'alcool final. Ces deux résultats différents nous ont permis de proposer un mécanisme pour cette réaction (Schéma 54) :

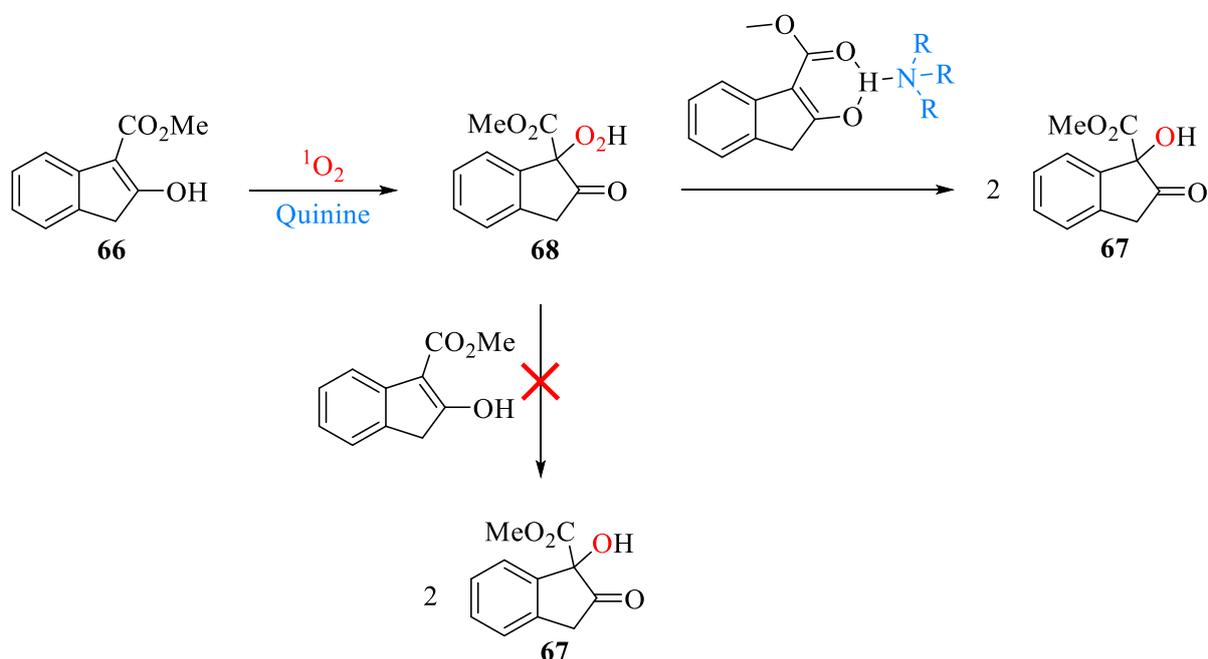
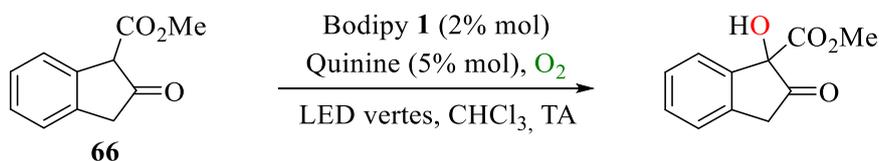


Schéma 54 : mécanisme de la photooxygénation de **66**

Dans un premier temps, **66** sous forme énol est capable de réagir avec l'oxygène singlet pour former l'hydroperoxyde **68**. En absence de quinine, cet intermédiaire ne réagit pas, jusqu'à l'étape de réduction. En présence de quinine, une nouvelle molécule de **66**, activée, est capable de réagir directement avec l'hydroperoxyde pour former deux molécules d'alcool.

❖ Administration de dioxygène

Nous avons ensuite étudié l'influence du mode d'administration de l'oxygène sur les rendements et énantiosélectivités de la réaction (Tableau 4).



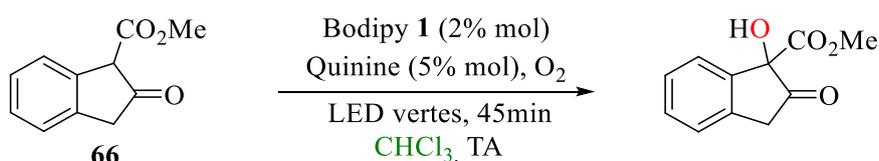
Entrée	Apport en O ₂	Temps de réaction	Rendement (%)	ee (%)
1	Bullage d'O ₂	45 min	83	38
2	Atmosphère d'O ₂	240 min	51	34

Tableau 4 : Optimisation de la méthode d'administration du dioxygène

Une atmosphère d'oxygène a été instaurée à la place du bullage, pour avoir un apport en oxygène plus régulier (entrée 2). Cependant, dans les mêmes conditions, la réaction sous atmosphère d'O₂ a fourni un excès énantiomérique similaire (34%), pour un rendement bien plus faible (51%) et un temps de réaction plus que cinq fois supérieur (240 min). Nous nous sommes ensuite intéressés à l'influence du solvant et de la concentration en substrat sur la photooxygénation.

❖ Solvant et concentration

Dans un premier temps, la réaction a été effectuée avec une concentration en substrat deux fois plus grande (0,1 mol/L) (Tableau 5, entrée 2).



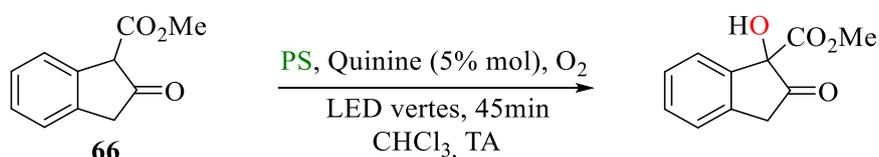
Entrée	Catalyseur	Solvant	Concentration 66	Rendement (%)	ee (%)
1	Quinine (5% mol.)	CHCl ₃	0,05 mol/L	83	38
2	Quinine (5% mol.)	CHCl ₃	0,1 mol/L	89	33
3	Quinine (10% mol.)	CHCl ₃	0,05 mol/L	73	25
4	Quinine (10% mol.)	Toluène	0,05 mol/L	67	25

Tableau 5 : Variation du solvant et de la concentration du substrat

Les résultats obtenus sont presque les mêmes, avec néanmoins une petite baisse de l'excès énantiomérique (33%). Une concentration à 0,05 mol/L a donc été conservée. Dans un second temps, l'importance du solvant a été jaugée remplaçant le chloroforme par le toluène (entrée 4). Cet essai a été réalisé avec 10% mol. en quinine, et comparé à l'entrée 3. Les excès énantiomériques obtenus sont sensiblement les mêmes (25%) pour un rendement plus faible (67%). Nous avons donc décidé de garder le chloroforme pour notre photooxygénation. Ensuite, nous avons testés plusieurs photosensibilisateurs dans cette réaction.

❖ Les photosensibilisateurs

La photooxygénation a été effectuée en présence de divers photosensibilisateurs tels que le Bodipy 1, la tétraphénylporphyrine ou le bleu de méthylène (Tableau 6) :



Entrée	Photosensibilisateur	Rendement (%)	ee (%)
1	Bodipy 1 (2% mol.)	83	38
2	TPP (2% mol.)	61	36
3	MB (2% mol.) ^a	0	0
4	1 (1% mol.)	69	34

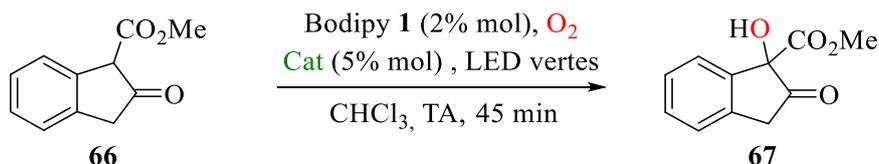
Tableau 6 : Test des différents photosensibilisateurs (avec TPP = tétraphénylporphyrine et MB = Bleu de méthylène). ^a : irradiation avec une lampe au Xénon

La réaction en présence de TPP (entrée 2) a fourni un excès énantiomérique de 36%, ce qui proche de la valeur avec le Bodipy 1. Cependant, le rendement obtenu est plus faible (61%). En présence de MB (entrée 3), la réaction a été réalisée sous irradiation à la lampe au Xénon, car le photosensibilisateur n'absorbe pas les longueurs d'ondes des LED vertes (535 nm). Il a été observé que le substrat s'est totalement dégradé, sans aucune trace d'alcool. Nous avons donc décidé de continuer avec le Bodipy 1 en étudiant l'influence de la charge catalytique.

Dans un second temps, la réaction a également été effectuée avec une charge en photosensibilisateur de 1% molaire (entrée 4). Ici également, le but était de réduire l'excès d'oxygène singulet produit. Les résultats obtenus sont légèrement moins bons, avec un rendement de 69% et un excès énantiomérique de 34%. Les conditions de l'entrée 1 ont donc été conservées pour la suite de l'optimisation.

- ❖ Les différents *Cinchonas*
 - Les *Cinchonas* commerciaux

Dans un premier temps, plusieurs *Cinchonas* commerciaux ont été testés dans la réaction de photooxygénation de **66**. Ainsi, la cinchonidine, la quinidine et la cinchonine ont été utilisées, et les résultats ont été comparés à ceux obtenus avec la quinine (Figure 18).



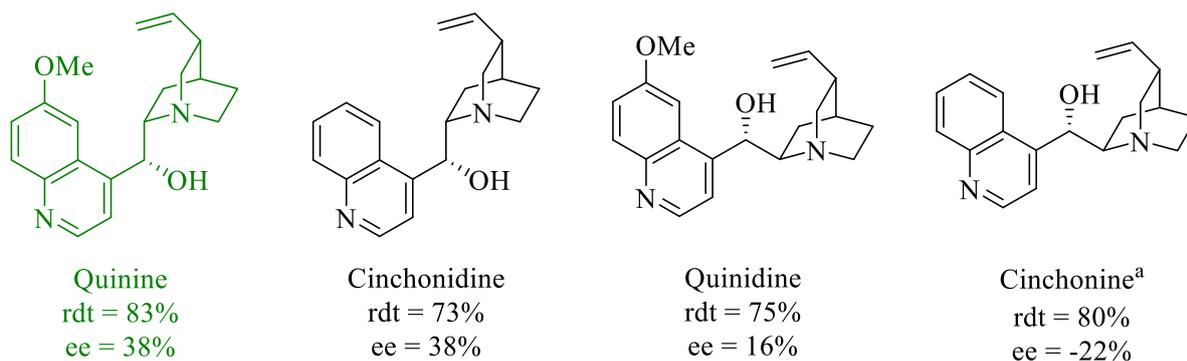


Figure 18 : différents cinchonas commerciaux utilisés et résultats des photooxygénations (^a : l'autre énantiomère est obtenu avec la cinchonine)

On observe que les meilleurs résultats sont obtenus avec la quinine. Il est intéressant de constater que les structures de la quinine et la cinchonidine donnent des meilleurs excès énantiomériques (38%) que celles de la quinidine et la cinchonine (16% et 22%). Une légère baisse du rendement est également observable entre la photooxygénation en présence de quinine (83%) et de cinchonidine (73%).

Des cinchonas de structure plus complexes ont ensuite été testés (Figure 19).

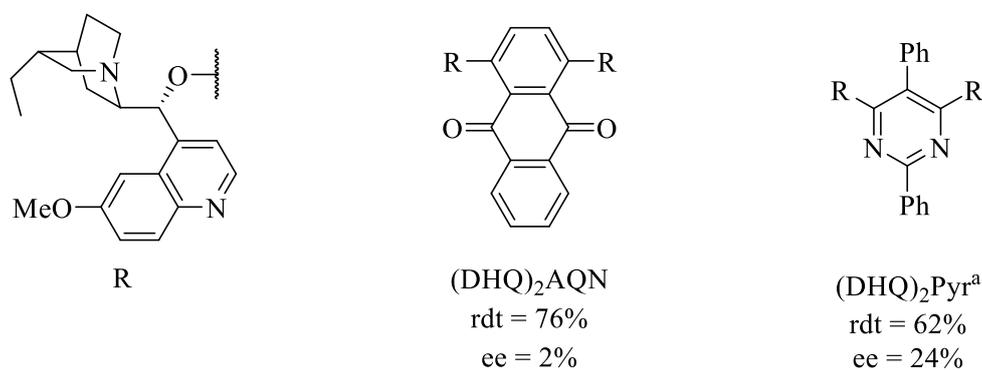


Figure 19 : Résultats de la photooxygénation test en présence de (DHQ)₂AQN et (DHQ)₂Pyr (^a : l'autre énantiomère est obtenu avec (DHQ)₂Pyr)

(DHQ)₂AQN, un cinchona dérivé de l'antracènedione et (DHQ)₂Pyr, dérivé de pyrimidine, ont fourni des rendements acceptables (respectivement 76% et 62%). Cependant, l'induction de chiralité s'est révélée être assez faible (2% et 24%).

- Les cinchonas synthétisés

Au regard des résultats prometteurs obtenus avec la quinine, nous nous sommes intéressés à préparer des dérivés de la quinine afin de les tester dans la réaction de photooxygénation et d'étudier l'impact des modifications sur les résultats (Schéma 55).

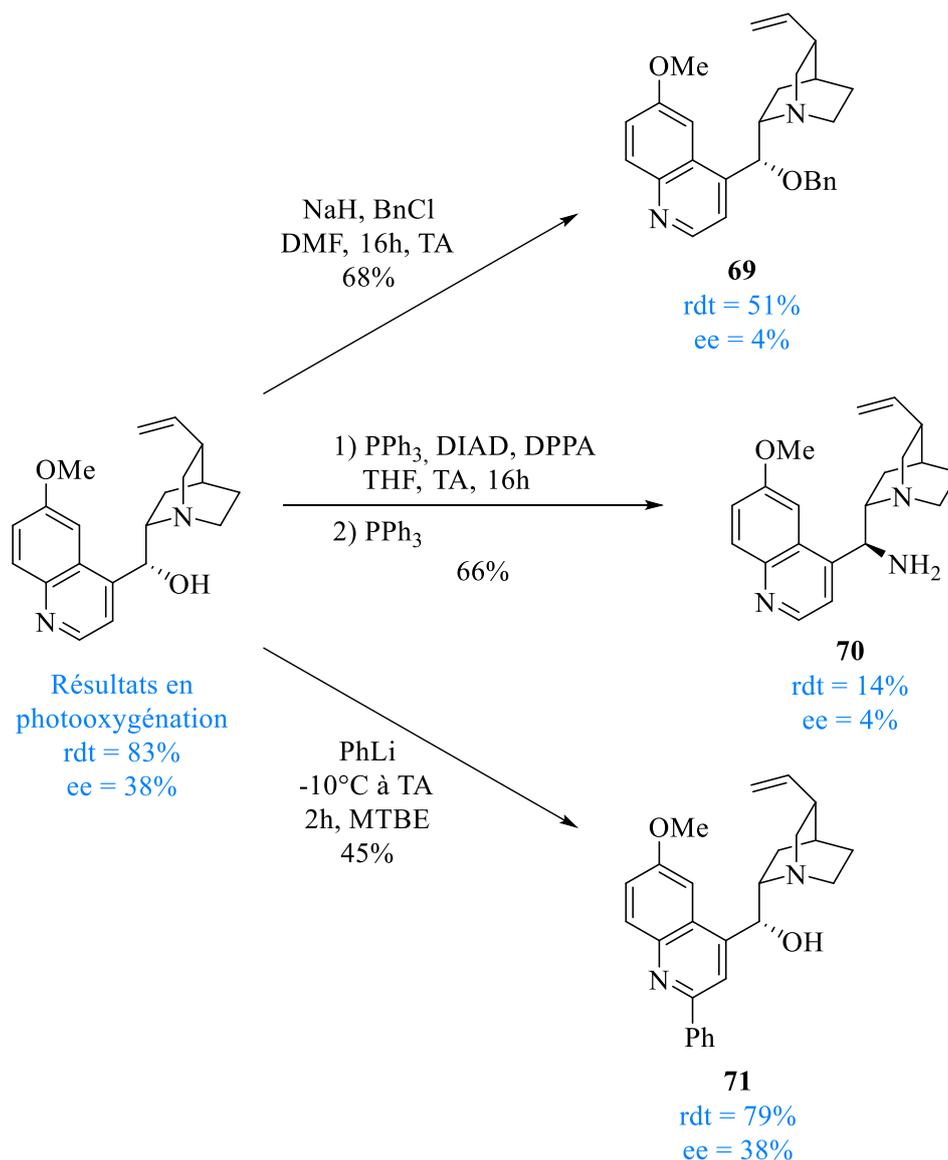


Schéma 55 : synthèse des différents cinchonas et résultats des différentes photooxygénations

Le premier cinchona à avoir été synthétisé est le composé **69**. La protection de l'alcool de la quinine a été réalisée à l'aide de chlorure de benzyle, en présence d'hydruure de sodium, dans le DMF, pendant 16h et à température ambiante, pour un rendement de 68%. Ce composé a ensuite été testé en photooxygénation, donnant un rendement de 51% et un excès énantiomérique 4%. Ces faibles résultats montrent l'importance de la fonction alcool dans l'activation et l'induction de chiralité du substrat.

Ensuite, une amine dérivée de la quinine a été synthétisée par la réaction de Mitsunobu. L'alcool est dans un premier temps activé à l'aide de l'azodicarboxylate de diisopropyle (DIAD) et la triphénylphosphine (PPh₃), puis un intermédiaire azoture est formé grâce à l'azoture de diphenylphosphoryle, avec une inversion de configuration. Enfin, l'azoture est réduit en amine **70** par un nouvel ajout de triphenylphosphine, avec un rendement global de 66%. Ce composé a ensuite été impliqué dans la réaction de photooxygénation. Cependant, les résultats obtenus sont très faibles, avec un rendement de 14% et un excès énantiomérique de 4%.

Enfin, la partie quinoléine de la quinine a été fonctionnalisée en position 1' par un groupement phényle à l'aide de phényl lithium, pour former le composé **71** à 45%. Le but de cette synthèse est d'ajouter un potentiel empilement π entre le substrat et le catalyseur, tout en augmentant l'encombrement stérique pour faciliter l'induction de chiralité, comme dans certains travaux de Meng.^[33] Malheureusement, aucune amélioration n'a été observée, les excès énantiomériques obtenus étant les mêmes qu'avec la quinine (38%), pour un rendement moins bon (79%). La quinine a donc été conservée dans la méthodologie de photooxygénation.

Après ces différentes étapes d'optimisation de la réaction modèle en présence du photosensibilisateur et de l'inducteur chiral séparé, nous avons lié les deux parties dans le but d'augmenter le contrôle de la production d'oxygène singulet en rapprochant la quinine du photosensibilisateur. Ainsi, nous nous sommes lancés dans la synthèse du photosensibilisateur chiral Bodipy-Quinine pour le tester en photooxygénation.

- ❖ Le photosensibilisateur chiral Bodipy-Quinine
 - Sa synthèse

La première étape a été la synthèse du dérivé acétylénique de la quinine **73** en partant de la quinine (Schéma 56).

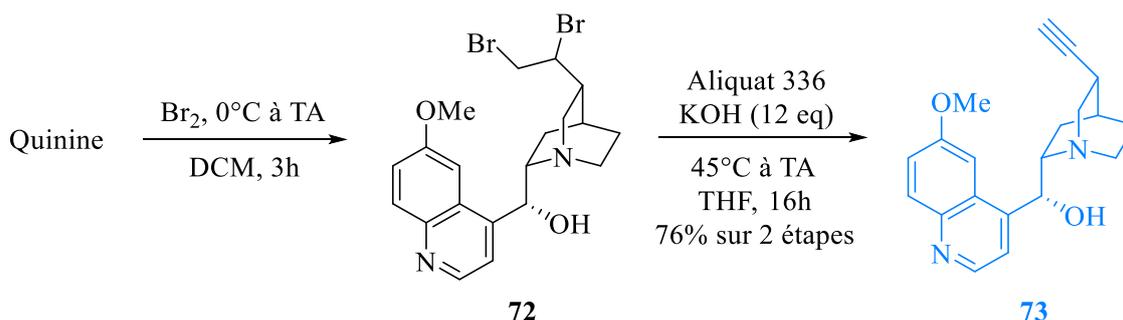


Schéma 56 : Synthèse de la partie quinine X du photosensibilisateur chiral

La quinine est d'abord bromée à l'aide de dibrome pour obtenir le composé **72**. Ensuite, cet intermédiaire dibromé subit une double élimination en présence d'hydroxyde de potassium et d'aliquat 336. Ce dernier composé permet une meilleure séparation de la paire d'ions potassium et hydroxyde et ainsi accélérer la réaction. Le composé acétylénique **73** est obtenu avec un rendement de 76% sur les deux étapes.

Ensuite, la partie photosensibilisatrice **77** a été synthétisée en partant du 4-hydroxybenzaldéhyde et du 2,4-diméthylpyrrole, comme décrit Schéma 57.

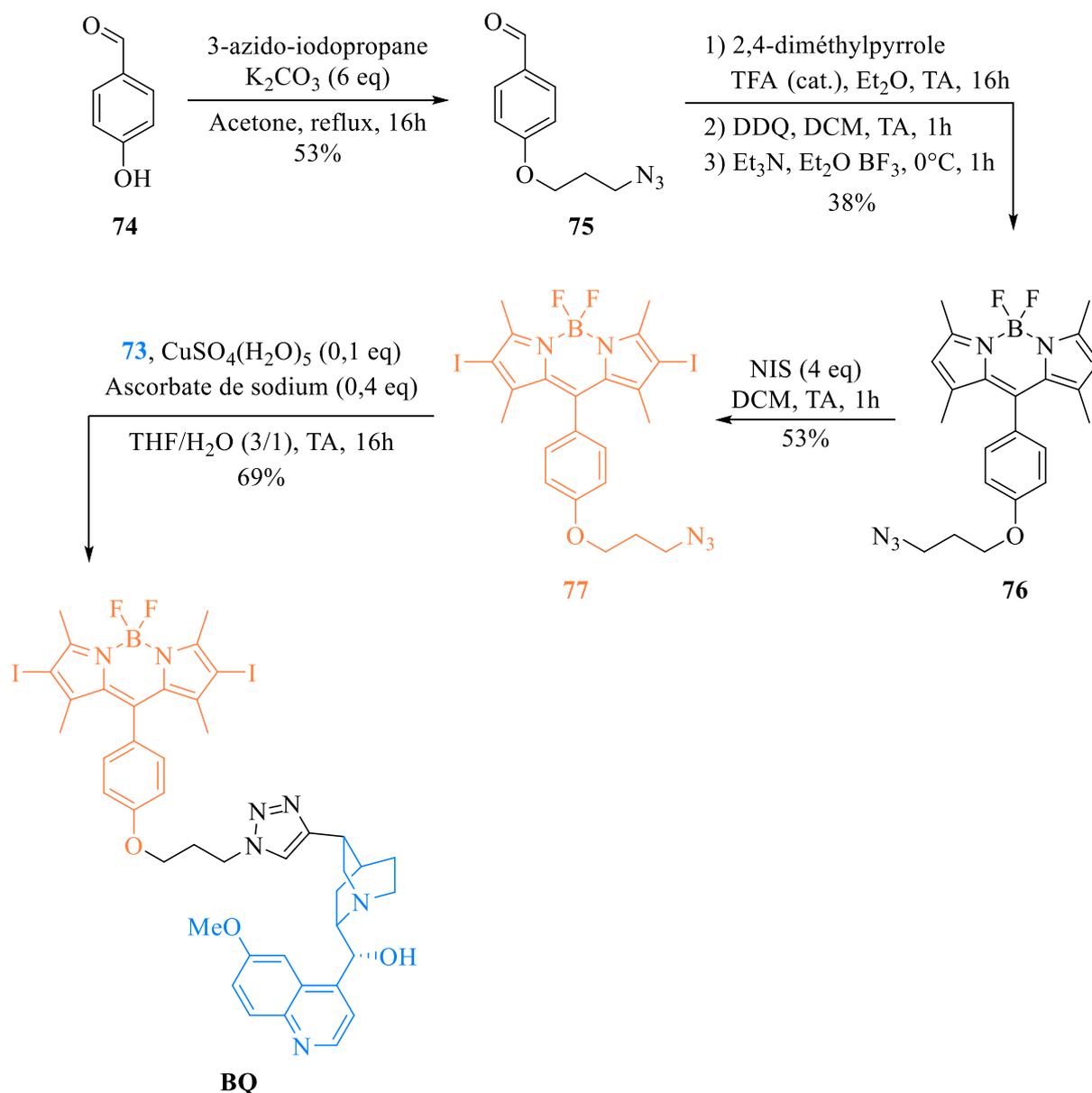


Schéma 57 : suite de la synthèse du photosensibilisateur chiral

Dans un

- Son utilisation en photooxygénation

Le photosensibilisateur bifonctionnel a ensuite été utilisé dans la réaction-test de photooxygénation de **66** (schéma 58).

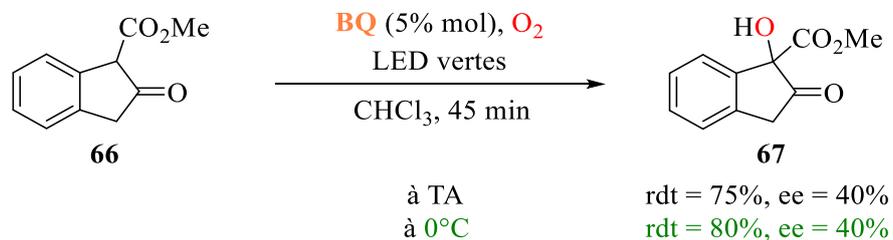


Schéma 58 : photooxygénation du composé **66** à l'aide du photosensibilisateur chiral **BQ**

Les résultats obtenus sont très légèrement meilleurs qu'avec la quinine et le photosensibilisateur séparés, avec un rendement de 75% pour un excès énantiomérique de 40%. Un meilleur rendement a été observé (80%) lorsque la photooxygénation est réalisée à 0°C, mais pas d'amélioration d'excès énantiomériques (40%). Ces dernières conditions réactionnelles à froid ont été conservées lors de la suite des travaux.

❖ Champ d'applications de ce système catalytique

Le champ d'application de la réaction en présence du photosensibilisateur **BQ** a été étudié dans les conditions réactionnelles optimisées (schéma 59).

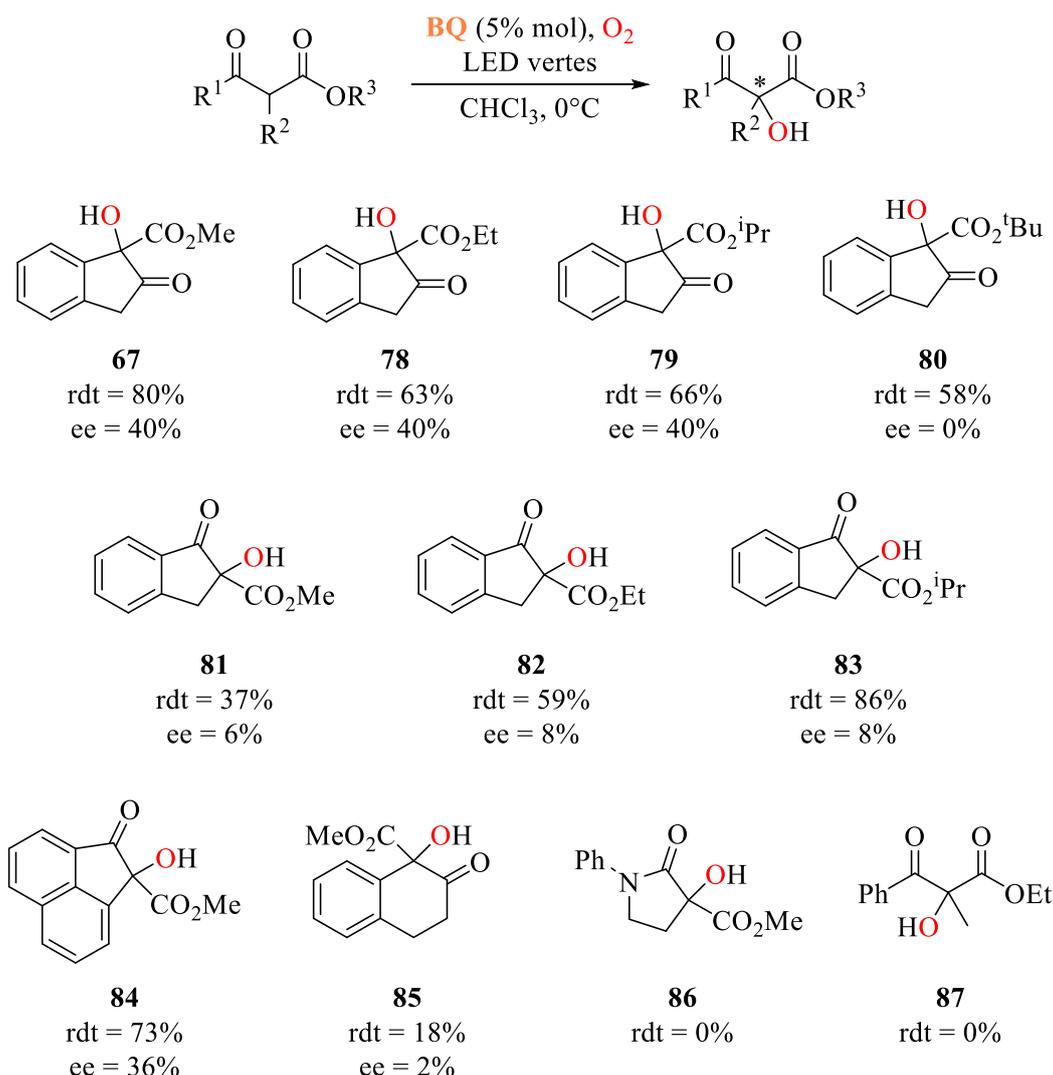


Schéma 59 : champ d'applications du photosensibilisateur chiral *BQ*

Dans un premier temps, les dérivés *éthyl*, *méthyl*, *iso-propyl* et *tert-butyl* du composé **66** ont été testés en photooxygénation. Ainsi, les composés **78**, **79** et **80** ont été obtenus avec des bons rendements, et des excès énantiomériques identiques (40%), excepté pour l'alcool **80**, qui n'a présenté aucun excès énantiomérique. Une explication possible serait un encombrement stérique trop important dû au groupement *tert-butyle*, empêchant une induction efficace de chiralité de la part de la quinine. Dans un second temps, des composés 1-oxo-2-indanecarboxylate d'éthyle ont été testés, donnant ainsi les alcools **81**, **82** et **83**. Si les composés de départ présentent également une forme d'énol dans le chloroforme, on peut néanmoins observer que l'induction de chiralité est bien moins bonne que pour leurs isomères étudiés précédemment (ee = 6-8%). Ce système catalytique n'est donc pas applicable à ce type de composés, même si les rendements sont modérément bons (rdt = 37-86%). Ensuite, un composé acenaphène a été testé, formant le composé **84** avec un rendement de 73% et un excès énantiomérique de 38%. On retrouve dans ce composé le motif 2-oxo-1-indanecarboxylate, ce qui peut expliquer les résultats obtenus, qui sont très similaires à ceux de la première série. Un dérivé de la 2-tétralone a également été photooxygéné, formant le composé **85** avec des faibles rendements (18%) et excès énantiomériques (2%). Contrairement aux composés précédemment testés, les dérivés de la 2-tétralone ne sont pas entièrement plans, ce qui pourrait compliquer la coordination de la quinine et ainsi

l'induction de chiralité. Enfin, deux composés non cycliques ont été testés en photooxygénation. Cependant, les produits **86** et **87** n'ont jamais pu être observés.

Bien que les excès énantiomériques obtenus soient intéressants, ils sont limités et le champ d'applications est restreint. Face à ces observations, de plus amples études mécanistiques ont été menées.

IV.3 Etudes mécanistiques

IV.3.a Cinétiques de réactions

Afin de vérifier l'efficacité du contrôle de notre système catalytique sur la production d'oxygène singulet, des études cinétiques ont été réalisées (Schéma 60).

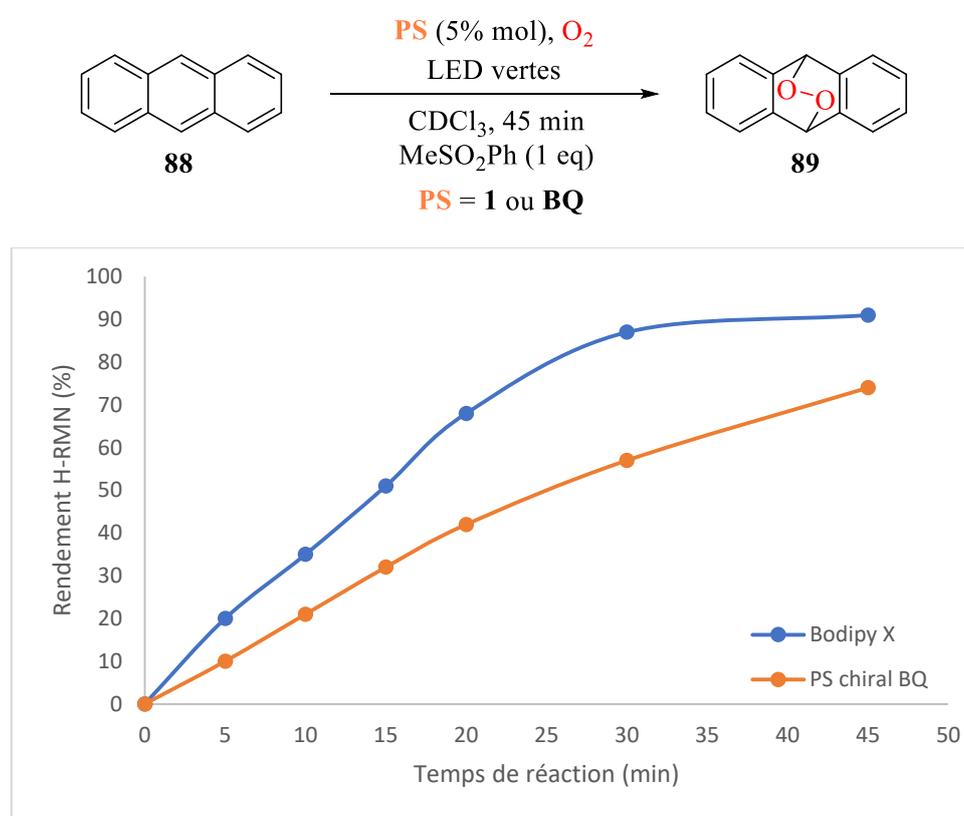


Schéma 60 : suivis cinétiques de la photooxygénation de l'anthracène

Dans un premier temps, la cinétique de la réaction de photooxygénation de l'anthracène **88** a été effectuée en présence de Bodipy **1** seul et avec le photosensibilisateur chiral **BQ**. En effet, l'anthracène est connu pour être un piège à oxygène singulet efficace et sa photooxygénation permet de comparer les performances des deux photosensibilisateurs. Les rendements ¹H-RMN ont été déterminés grâce à la méthylphénylsulfone jouant le rôle d'étalon interne. En comparant les courbes, on s'aperçoit que la cinétique de réaction est plus rapide en absence de quinine, avec **1** seul (90% de rendement après 45 minutes, contre 74% avec **BQ**). En effet, l'anthracène ne proposant pas d'interactions avec la quinuclidine, la quinine joue uniquement son rôle de désactivation de l'oxygène singulet et ralentit ainsi la photooxygénation.

La cinétique de photooxygénation du 2-oxo-1-indanecarboxylate de méthyle a ensuite été étudiée selon le même mode opératoire que celui utilisé pour l'antracène (Schéma 61).

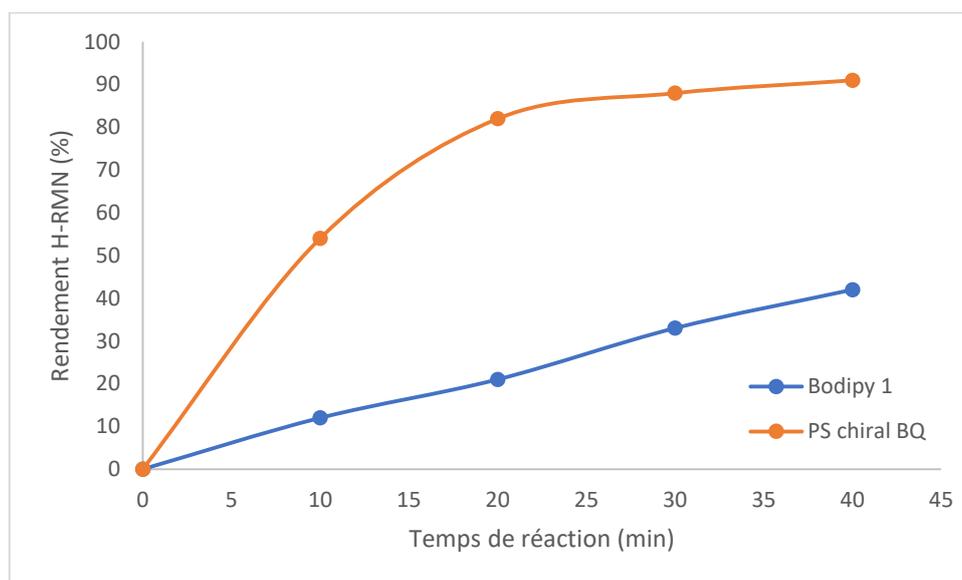
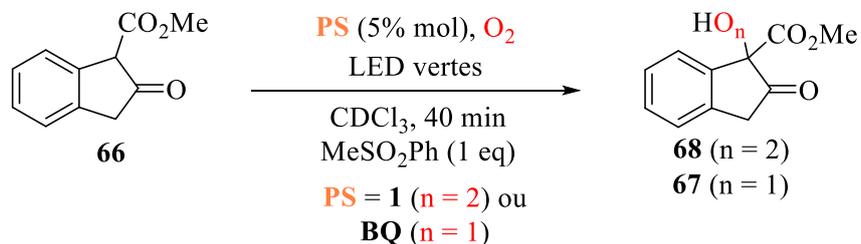


Schéma 61 : suivis cinétiques de la photooxygénation du 2-oxo-1-indanecarboxylate de méthyle

Comme prévu, on observe la formation de l'hydroperoxyde **68** en présence de **1** et la formation de l'alcool **67** avec **BQ**. Cette fois-ci, on remarque que la photooxygénation est bien plus rapide en présence de **BQ** (90% de rendement après 40 minutes contre 42% avec **1**). Dans cette réaction, la quinine active le substrat expliquant une cinétique plus rapide.

Ces résultats démontrent la capacité de la quinine d'activer le substrat tout en agissant comme une espèce capable de désactiver physiquement l'oxygène singulet. Néanmoins, les excès énantiomériques obtenus semblent atteindre un plafond aux alentours des 40%. Afin d'obtenir des informations complémentaires aux études cinétiques, le mécanisme de l'induction de chiralité au sein de la photooxygénation a donc été étudié avec quelques réactions de contrôle.

IV.3.b Etude de l'induction de la chiralité dans la photooxygénation test

Les travaux préliminaires ont révélé que cette réaction pouvait se décomposer en deux étapes (Schéma 62):

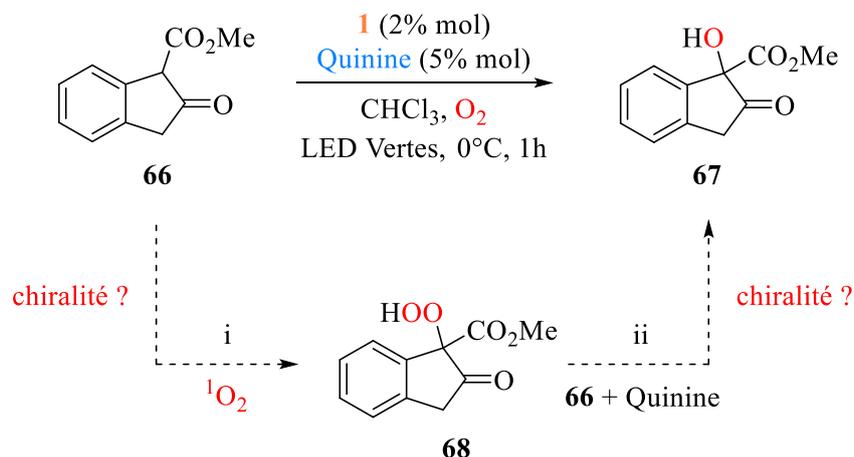


Schéma 62 : Mécanisme de la photooxygénation test

La première étape est la réaction entre l'oxygène singulet et le substrat menant à l'intermédiaire hydroperoxyde **68** en présence de quinine ou non, puis la réaction de celui-ci avec une deuxième molécule de substrat, en présence de quinine, pour former deux molécules d'alcools **67**. Nous avons donc étudié chaque étape en s'intéressant notamment à l'induction de chiralité.

❖ La formation de l'hydroperoxyde (i)

Nous nous sommes d'abord intéressés à la première étape en étudiant la photooxygénation du composé **66** en présence de triphénylphosphine afin de réduire in-situ la fonction hydroperoxyde (Schéma 63) :

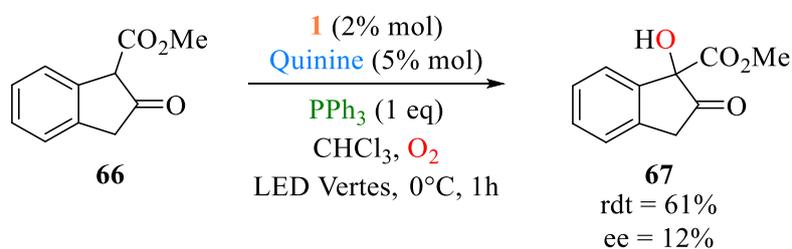


Schéma 63 : photooxygénation du composé **66** en présence de triphénylphosphine

En effet, en présence de triphénylphosphine dans le milieu réactionnel, l'hydroperoxyde est directement réduit en alcool **67**, sans intervention d'une autre molécule de substrat. Le rendement de la réaction est

de 61%, avec un excès énantiomérique de 12%. La valeur de l'énantiosélectivité observée démontre la faible capacité de la quinine à induire de la chiralité lors de la réaction de l'oxygène singulet avec **66**.

❖ La formation de l'alcool (ii)

Nous nous sommes ensuite intéressés à la réaction de l'hydroperoxyde **68** avec le substrat dans les conditions de la photooxygénation. Dans ce but, le protocole expérimental décrit sur le schéma ci-dessous a été mis en place (Schéma 64) :

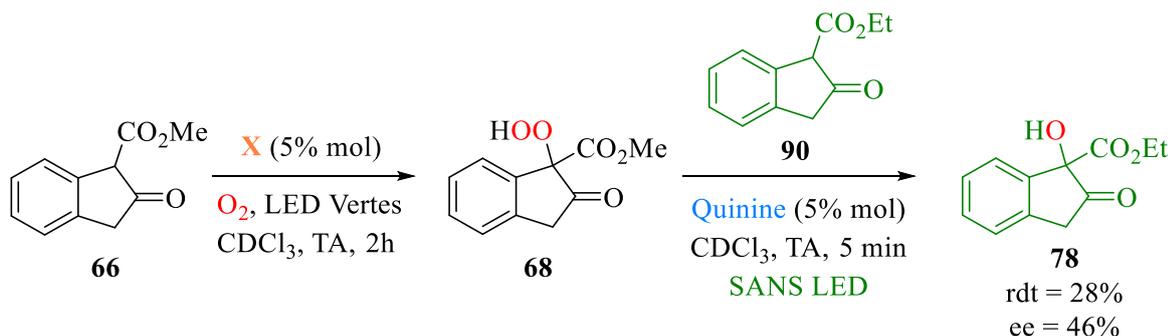


Schéma 64 : photooxygénation du composé X, puis transfert de l'hydroperoxyde au composé X à l'aide de la quinine

Dans un premier temps, le composé **66** a été photooxygéné en l'absence de quinine, pour limiter la réaction à la formation de l'hydroperoxyde **68**, avec une conversion totale. Ensuite ont été ajoutés le dérivé éthylé **90**, ainsi que la quinine à 5% mol., et le milieu réactionnel a été isolé de toute source lumineuse. Au bout de 5 minutes de réaction, la conversion de **90** s'est avérée totale. L'alcool **78** a pu être isolé avec un rendement de 28% et un excès énantiomérique de 46%.

Lors de la réaction de photooxygénation du composé **66**, le centre stéréogène de l'alcool final **67** est créé soit lors de la formation de l'hydroperoxyde (étape i), soit lors du transfert de celui-ci à une autre molécule de substrat (étape ii) (Schéma 65). Or, ces résultats montrent bien que la seconde étape de la photooxygénation est l'étape énantiomériquement déterminante.

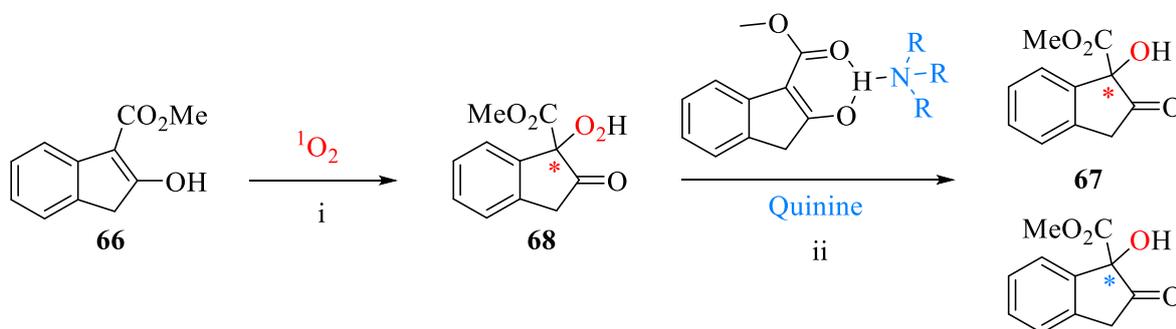


Schéma 65 : création du centre stéréogène en fonction de chaque étape de la réaction

V. Conclusion

En conclusion, nous avons développé un nouveau photosensibilisateur chiral composé d'un noyau Bodipy et d'une partie dérivée de la quinine. Cette dernière joue un double rôle. En absence de substrat, elle est capable de désactiver l'oxygène singulet par interaction physique non destructive, permettant ainsi de limiter la photooxygénation racémique du composé. En présence de substrat, cette capacité est inhibée et la quinine permet une photooxygénation énantiosélective. Ce catalyseur bifonctionnel a été appliqué à la photooxygénation d'un ensemble de composé β -dicarbonylés, et les excès énantiomériques obtenus atteignent les 40%. Des études cinétiques et des expériences de contrôles ont également été effectuées pour comprendre au mieux le mécanisme de cette réaction.

VI. Bibliographie

- [1] A. Mauger, J. Farjon, P. Nun, V. Coeffard, *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 4790–4793.
- [2] L. Péault, P. Nun, E. Le Grogneq, V. Coeffard, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7398–7401.
- [3] M. Jaramillo, J. A. Joens, K. E. O’Shea, *Environ. Sci. Technol.* **2020**, acs.est.9b07380.
- [4] C. W. Jefford, A. F. Boschung, *Helv. Chim. Acta* **1974**, *57*, 2242–2257.
- [5] W. Adam, S. G. Bosio, N. J. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8814–8815.
- [6] W. Adam, S. G. Bosio, N. J. Turro, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 14004–14005.
- [7] L. A. Paquette, L. W. Hertel, R. Gleiter, M. C. Boehm, M. A. Beno, G. G. Christoph, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7106–7121.
- [8] Y.-D. Wu, Y. Li, J. Na, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 4625–4628.
- [9] N. Shimizu, F. Shibata, S. Imazu, Y. Tsuno, *Chem. Lett.* **1987**, 1071–1074.
- [10] P. Bayer, R. Pérez-Ruiz, A. Jacobi von Wangelin, *ChemPhotoChem* **2018**, *2*, 559–570.
- [11] W. Adam, B. Nestler, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6549–6550.
- [12] M. Stratakis, M. Orfanopoulos, C. S. Foote, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1315–1318.
- [13] A. G. Griesbeck, J. Uhlig, T. Sottmann, L. Belkoura, R. Strey, *Chem. - Eur. J.* **2012**, *18*, 16161–16165.
- [14] X. Li, V. Ramamurthy, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10666–10667.
- [15] H.-R. Li, L.-Z. Wu, C.-H. Tung, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2446–2451.
- [16] T. von Drathen, F. Hoffmann, M. Brasholz, *Chem. - Eur. J.* **2018**, *24*, 10253–10259.
- [17] B. Savory, H. Turnbull, *J. Photochem.* **1983**, *23*, 171–181.
- [18] D. Kalaitzakis, M. Triantafyllakis, M. Sofiadis, D. Noutsias, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 4681–4685.
- [19] D. Kalaitzakis, A. Kouridaki, D. Noutsias, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 6381–6385.
- [20] Q. Zhou, Y. Zou, L. Lu, W. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1586–1604.
- [21] E. Meggers, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3290–3301.
- [22] R. Brimiouille, D. Lenhart, M. M. Maturi, T. Bach, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 3872–3890.
- [23] J. Zhou, Ed., *Multi-Catalyst System in Asymmetric Catalysis*, Wiley, Hoboken, New Jersey, **2014**.
- [24] A. Córdova, H. Sundén, M. Engqvist, I. Ibrahim, J. Casas, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8914–8915.
- [25] H. Sundén, M. Engqvist, J. Casas, I. Ibrahim, A. Córdova, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6532–6535.
- [26] I. Ibrahim, G.-L. Zhao, H. Sundén, A. Córdova, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4659–4663.
- [27] A. Vega-Peñaloza, S. Paria, M. Bonchio, L. Dell’Amico, X. Companyó, *ACS Catal.* **2019**, *9*, 6058–6072.
- [28] D. J. Walaszek, K. Rybicka-Jasińska, S. Smoleń, M. Karczewski, D. Gryko, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 2061–2070.
- [29] G. Jiang, J. Chen, J.-S. Huang, C.-M. Che, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4568–4571.
- [30] D. J. Walaszek, M. Jawiczuk, J. Durka, O. Drapała, D. Gryko, *Beilstein J. Org. Chem.* **2019**, *15*, 2076–2084.
- [31] C. Wiegand, E. Herdtweck, T. Bach, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 10195.
- [32] M. Lian, Z. Li, Y. Cai, Q. Meng, Z. Gao, *Chem. - Asian J.* **2012**, *7*, 2019–2023.
- [33] Y. Wang, Z. Zheng, M. Lian, H. Yin, J. Zhao, Q. Meng, Z. Gao, *Green Chem.* **2016**, *18*, 5493–5499.
- [34] Y. Wang, H. Yin, X. Tang, Y. Wu, Q. Meng, Z. Gao, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7042–7050.
- [35] X.-F. Tang, J.-N. Zhao, Y.-F. Wu, Z.-H. Zheng, S.-H. Feng, Z.-Y. Yu, G.-Z. Liu, Q.-W. Meng, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 7938–7942.
- [36] F. Yang, J. Zhao, X. Tang, Y. Wu, Z. Yu, Q. Meng, *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 1673–1677.
- [37] Y. Kuroda, T. Sera, H. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 2793–2794.
- [38] R. V. Stick, S. J. Williams, *Disaccharides, Oligosaccharides and Polysaccharides - Carbohydrates: The Essential Molecules of Life*, **2009**.

- [39]L. Weber, I. Imiolczyk, G. Haufe, D. Rehorek, H. Hennig, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 301.
- [40]A. G. Griesbeck, M. A. Miranda, J. Uhlig, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2011**, *10*, 1431.
- [41]D. J. Walaszek, K. Maximova, K. Rybicka-Jasińska, A. Lipke, D. Gryko, *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2014**, *18*, 493–505.
- [42]W. Ding, L.-Q. Lu, Q.-Q. Zhou, Y. Wei, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 63–66.
- [43]X. Tang, S. Feng, Y. Wang, F. Yang, Z. Zheng, J. Zhao, Y. Wu, H. Yin, G. Liu, Q. Meng, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 3624–3633.
- [44]C. E. Song, *Cinchonas Alkaloids in Synthesis and Catalysis: Ligands, Immobilization and Organocatalysis*, Weinheim: Wiley-VCH, **2009**.
- [45]N. Shiomi, M. Kuroda, S. Nakamura, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 1817–1820.
- [46]M. W. Ha, H. Park, in *Green Chem. Ser.* (Ed.: M. North), Royal Society Of Chemistry, Cambridge, **2015**, pp. 82–134.
- [47]J. Duan, P. Li, *Catal Sci Technol* **2014**, *4*, 311–320.
- [48]E. Lemp, G. Günther, R. Castro, M. Curitol, A. L. Zanooco, *J. Photochem. Photobiol. Chem.* **2005**, *175*, 146–153.
- [49]F. Wilkinson, W. P. Helman, A. B. Ross, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1995**, *24*, 663–1021.
- [50]G. Bartoli, M. Bosco, A. Carlone, A. Cavalli, M. Locatelli, A. Mazzanti, P. Ricci, L. Sambri, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4966–4970.
- [51]G. Uccello-Barretta, L. D. Bari, P. Salvadori, *Magn. Reson. Chem.* **1992**, *30*, 1054–1063.

Chapitre 2 : Sélectivité de Substrat en Photooxygénation par des systèmes Bodipy/Quinine

I. Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons évoqué le développement de systèmes catalytiques permettant des réactions de photooxygénation énantiosélectives, ainsi que, dans certains exemples, des réactions stéréosélectives et régiosélectives. Certains de ces catalyseurs présentent parfois plus d'affinité pour une molécule par rapport à un autre, par le biais de différentes interactions, comme des liaisons hydrogènes, ou encore des interactions acides/bases de Lewis. Dans un mélange réactionnel composé de plusieurs substrats, cette différence d'affinité peut également permettre des réactions sélectives d'un substrat en particulier. Les enzymes ont une propension toute particulière à promouvoir des transformations sélectives selon la nature des substrats.

Ce sont des protéines conçues par les organismes vivants dans le but de catalyser une certaine réaction sur une seule famille de composés, voire un seul substrat. Leur efficacité vient en majeure partie de la structure de leur site actif, et de sa capacité à reconnaître le substrat ciblé (Schéma 66).^[1]

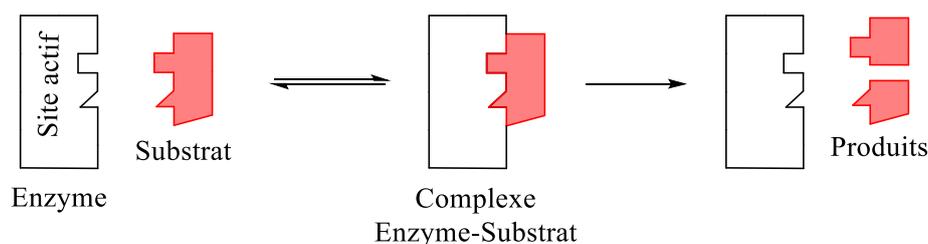


Schéma 66 : sélectivité de substrats lors d'une catalyse enzymatique

En effet, les enzymes possèdent un site actif composé des fonctions chimiques nécessaires à la catalyse de la réaction ciblée, et qui permet également la reconnaissance du substrat. L'arrangement spatial de ce site est complexe, et forme une structure ne permettant d'accueillir qu'une seule molécule, à la manière d'une serrure ne fonctionnant qu'avec une seule clef.

La réaction de catalyse d'une enzyme passe par un complexe entre l'enzyme et le substrat, formé grâce à des interactions non-covalentes comme des interactions électrostatiques, des liaisons hydrogènes et des interactions de van der Waals.^[2] Lors de la formation de ce complexe, la structure du site actif épouse parfaitement celle du substrat. Dans ces conditions, toutes les fonctions nécessaires à la catalyse de la réaction se trouvent autour du substrat, et cette proximité rend la catalyse extrêmement efficace. En effet, certaines enzymes sont capables de réaliser près de 10^6 fois leur cycle catalytique en une seconde.^[1,2]

En synthèse organique, l'utilisation d'enzymes reste limitée.^[3] Bien que des progrès aient été faits au fil des années dans ce domaine, les conditions d'utilisations sont très spécifiques à l'enzyme utilisée et l'adaptation à la synthèse organique n'est pas toujours aisée.^[4] Pour pallier ces problèmes, certains groupes de recherche se sont lancés dans la conception de système catalytique capable de mimer le fonctionnement d'une enzyme pour réaliser des réactions sélectives de substrats.

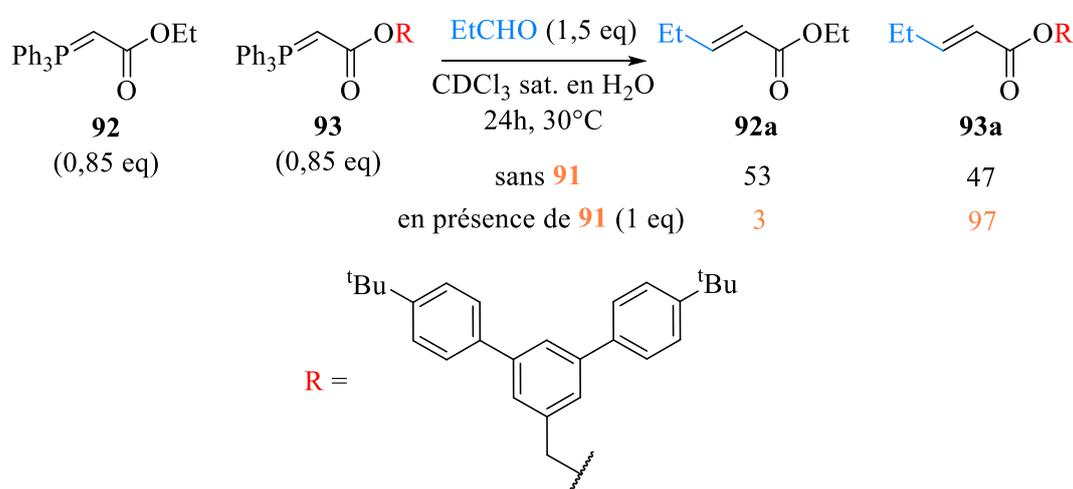
II. Sélectivité de substrats par des catalyseurs organiques

Il y a encore peu d'exemples de système catalytique mimant le fonctionnement d'enzyme. En plus du fait que les méthodologies les plus attractives sont généralement celles adaptables à plusieurs substrats et non spécifique à une seule structure,^[5] la réalisation d'un tel système est complexe à réaliser.^[6] Le développement d'un site actif aussi performant que celui d'une enzyme demande des travaux de modélisations et d'optimisations très fastidieux. Au sein des exemples recensés dans la littérature, les stratégies de reconnaissance et/ou de discrimination d'un substrat par rapport à un autre diffèrent selon le catalyseur utilisé et les propriétés du substrat visé.

❖ Par la taille du substrat

La différence de taille entre les substrats peut être utilisée comme facteur discriminant lors d'une réaction. Par exemple, le groupe de Tiefenbacher a réalisé des travaux sur la réaction de Wittig sélective, à l'aide de capsule hexamérique de resorcinarène **91** (Schéma 67).^[7]

Méthodologie



Additif permettant la sélectivité

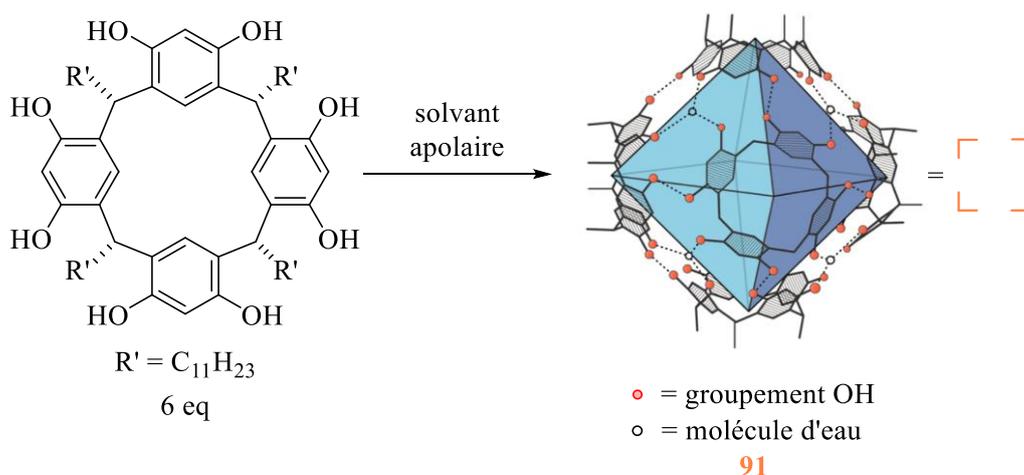


Schéma 67 : Réaction de Wittig sélective à l'aide de capsule hexamérique de resorcinarène

Ce sont des capsules moléculaires formées spontanément dans les solvants apolaires à partir de six molécules de résorcin[4]ène^[8] et capable de se comporter comme un acide de Brønsted, avec un pKa entre 5,5 et 6. La cavité de ces entités est hydrophile et son volume interne est d'approximativement 1400 Å. Ces propriétés rendent possible l'encapsulation de plusieurs substrats, à conditions qu'ils se comportent comme des bases de Brønsted et que leur taille ne dépasse pas le diamètre des unités résorcin[4]ène formant la capsule. Cette stratégie a été utilisée pour réaliser une réaction de Wittig sélective entre deux ylures **92** et **93**, l'un deux étant fortement encombré. La réaction a ainsi été effectuée en présence de 0,85 équivalents de chaque substrat, de 1,5 équivalents de propanal, dans le chloroforme saturé en eau, et avec un équivalent de capsule **91**. Il a été observé que la formation du composé **93a** est très largement majoritaire (ratio **92a:93a** 3:97). La même réaction a été effectuée en absence de capsule, et presque aucune sélectivité n'a pu être observée (53:47). Dans cet exemple, il y a discrimination du composé **92** capable d'entrer dans la cavité de la capsule (Schéma 68).

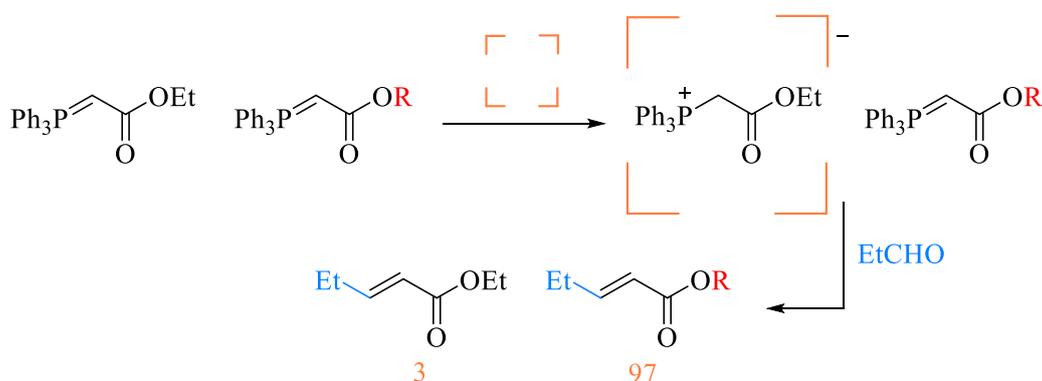


Schéma 68 : discrimination du composé **92** par la capsule moléculaire

Si la protonation des deux composés a été observée, celle du composé **92** est irréversible à l'intérieur de l'hexamère. Ainsi, seul le composé **93** est capable de réagir avec le propanal et de former l'alcène correspondant.

Cette stratégie a également été utilisée dans l'hydrolyse sélective de deux acétals **94** et **95**, l'un possédant une longue chaîne carbonée (Schéma 69).^[7]

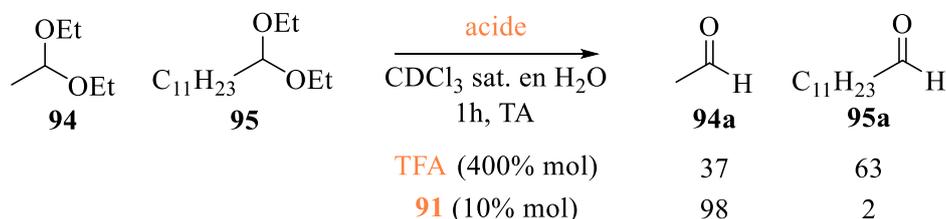


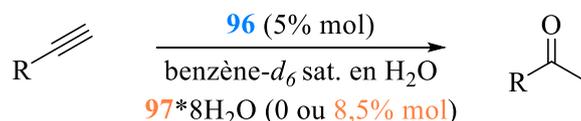
Schéma 69 : hydrolyse sélective en présence de la capsule **91**

La réaction a été effectuée à l'aide de 10% mol. de capsule **91**, formant très majoritairement l'acétaldéhyde **94a** (ratio **94a:95a** 98:2). Ces résultats ont été comparés à ceux de la même réaction, mais en présence de quatre équivalents d'acide trifluoroacétique (TFA), où la sélectivité est nettement moins marquée et en faveur de la formation de l'autre aldéhyde (ratio **94a:95a** 37:63). Dans cet exemple

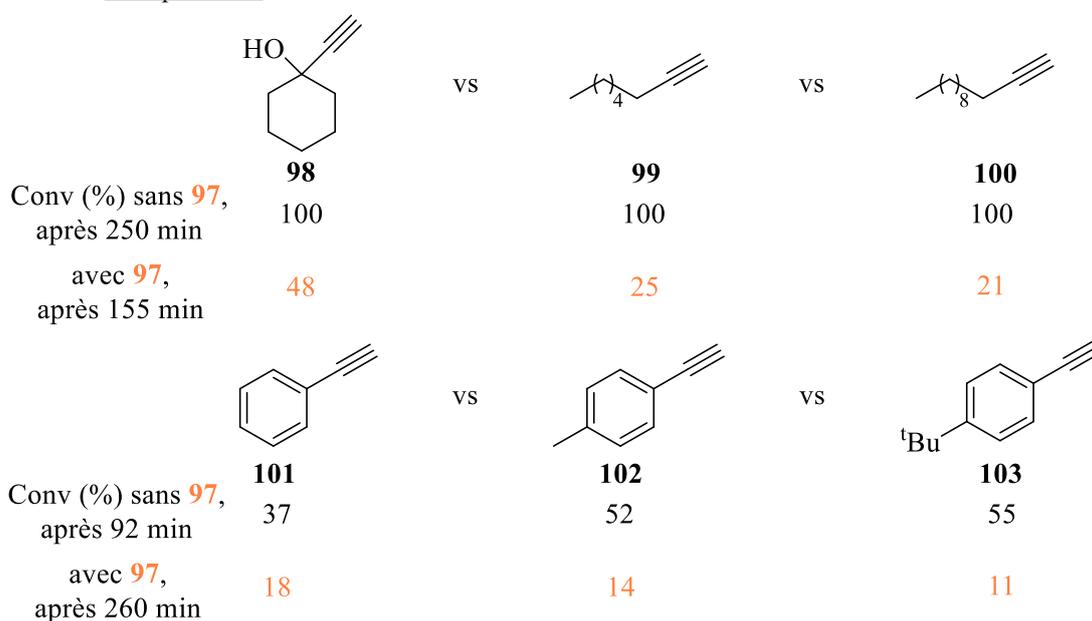
et en présence de capsule moléculaire, le substrat **94** encapsulé est largement privilégié dans la réaction d'hydrolyse.

D'autres travaux traitent de réactions sélectives en présence de composés dérivés du résorcine[4]ène, comme par exemple ceux du groupe de Scarso et Strukul, à propos de l'hydratation de plusieurs composés alcyne catalysée par des catalyseurs d'or (Schéma 70).^[9]

Méthodologie



Compétitions



Système catalytique

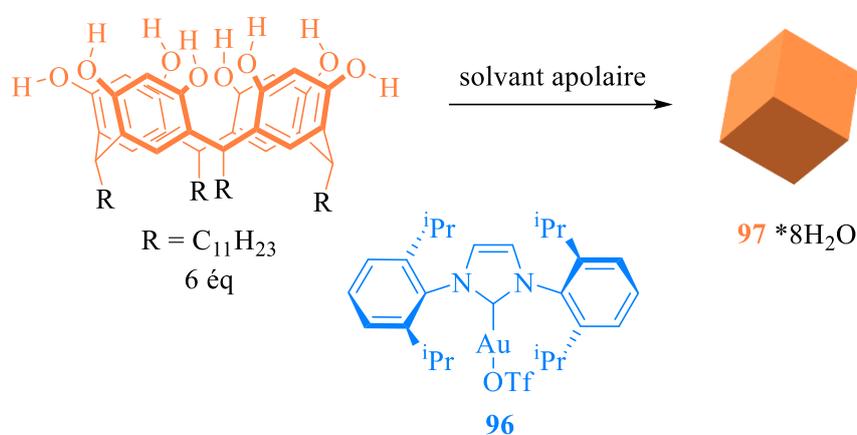


Schéma 70 : hydratation sélective d'alcyne à l'aide de capsules hexamériques de résorcine[4]ène et de catalyseur d'or

Dans cet exemple, la capsule formée par les molécules de résorcine[4]ène permet de piéger les substrats, mais également le catalyseur **96**. La réaction d'hydratation est effectuée sur deux mélanges équimolaires

de trois alcynes, et les résultats des réactions en absence et en présence de capsules **97** *8H₂O sont comparés. Dans un premier temps, l'hydratation des molécules **98**, **99** et **100** a été étudiée. En absence de capsules, aucune sélectivité n'a été observée après 250 minutes, avec une conversion totale de chaque substrat. En présence de 8,5% mol. de capsules, une légère sélectivité est observée en faveur du composé **98**, avec une conversion de 48% au bout de 155 minutes, contre 25% et 21% pour les deux autres substrats. Cette différence peut s'expliquer par une affinité plus grande entre la structure du composé **98** et l'espèce laissée libre par le catalyseur au sein de la capsule. Ensuite, la réaction a été effectuée sur un mélange de trois substrats aromatiques **101**, **102** et **103**. En absence de capsule, une légère sélectivité a été observée pour les composés plus riches en électrons comme le composé **103** (conversion de 55% après 92 minutes contre 37% pour **101**) et à moindre échelle **102** (52%). En présence de capsules, la sélectivité de l'hydratation est inversée. En effet, au bout de 260 minutes, on observe une conversion légèrement plus avancée du composé **101** (18% contre 11% et 14%). Ce changement de sélectivité vient de la différence de taille des substrats, devenue un critère discriminant au sein de la capsule. En effet, les composés les plus encombrés comme **102** et **103** sont moins facilement encapsulés et la réaction est donc moins efficace.

Les dérivés de résorcin[4]ène peuvent également être utilisés sous forme monomérique, comme par exemple dans les travaux rapportés par Sémeril et Matt, au sujet de l'hydrogénation sélective d'oléfines (Schéma 71).^[10]

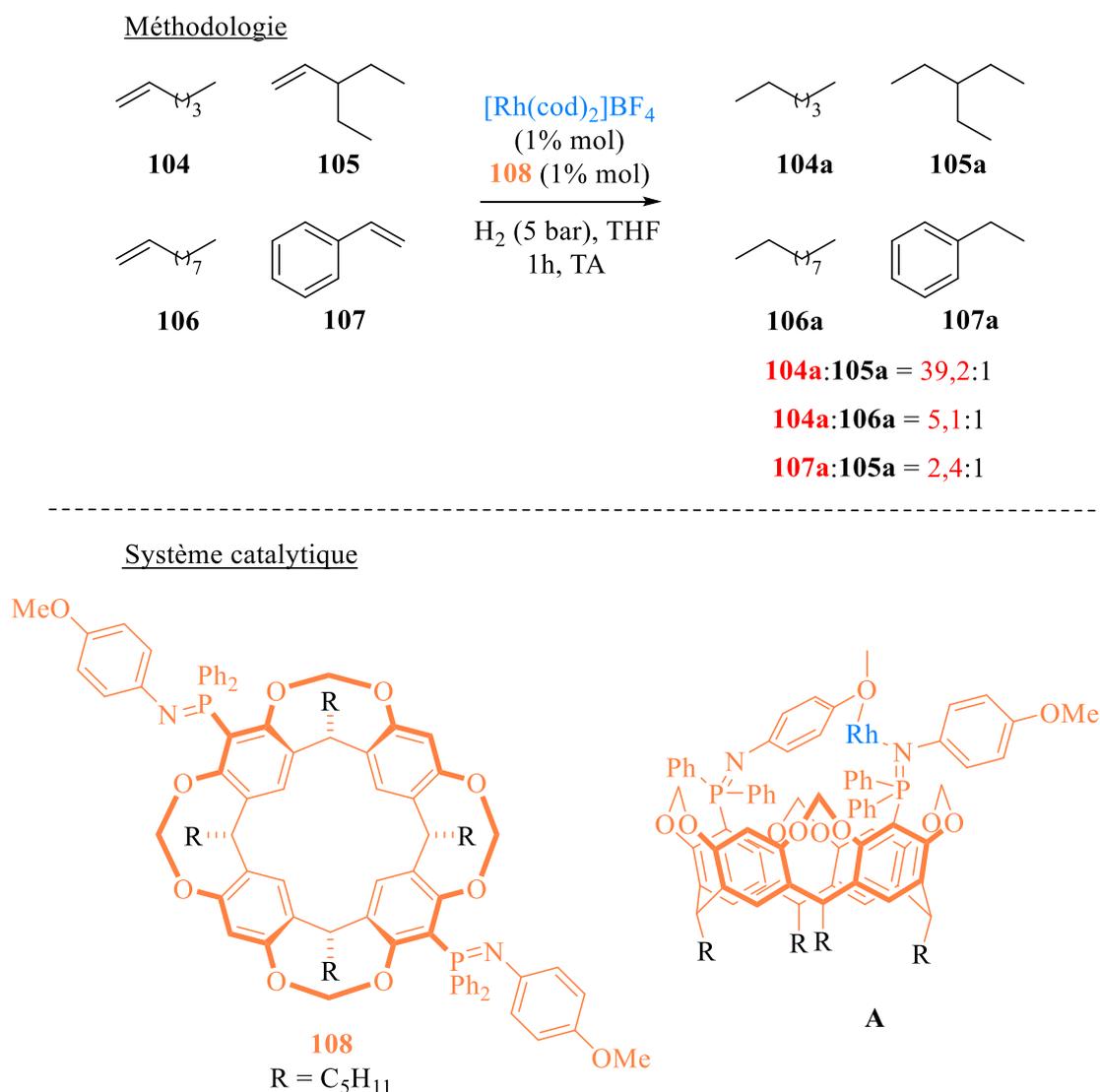
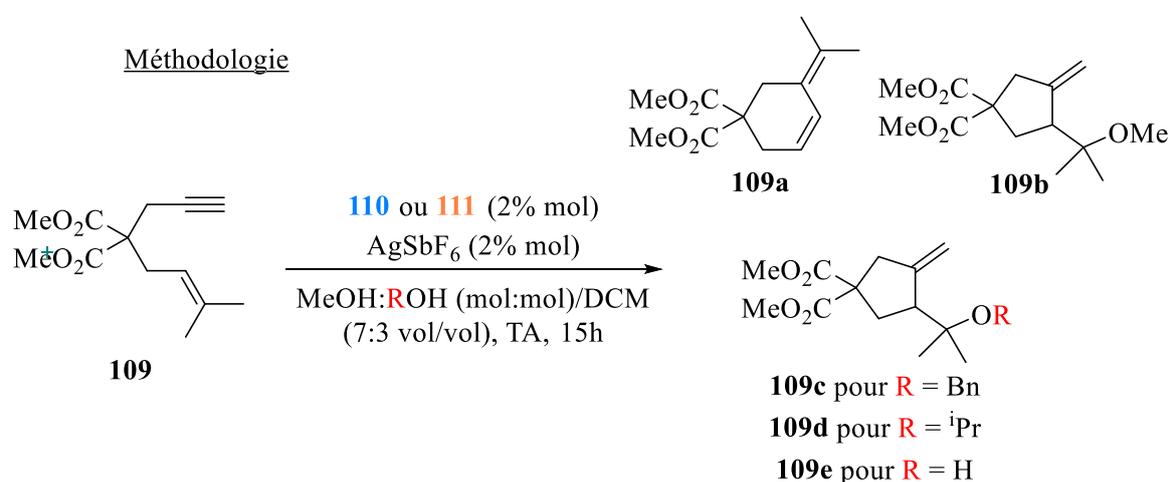


Schéma 71 : hydrogénation sélective de différents alcènes en présence du dérivé de résorcin[4]ène X

Dans cet exemple, différentes oléfines ont été hydrogénées par paire, en présence d'1% mol. de tétrafluoroborate de bis(1,5-cyclooctadiène)rhodium(I) et d'1% mol. de **108**, sous pression de 5 bar de dihydrogène et dans le tétrahydrofurane. Dans la plupart des cas, il a été observé que la réaction montre une sélectivité envers le composé le moins volumineux. Cette observation est flagrante entre l'hexène **104** et le 3-éthylpentène **105**, avec un ratio de 39,2:1 entre leur produit d'hydrogénation respectif. Dans cet exemple, il y a également discrimination du substrat le plus volumineux. Le mécanisme réactionnel proposé passe par la chélation du cation Rh⁺ de telle manière à former une cavité fermée (intermédiaire A). Ainsi, le composé se trouvant encapsulé, c'est-à-dire le moins volumineux, est privilégié dans la réaction d'hydrogénation. Ces résultats ont été obtenus au bout d'une heure de réaction, avec une conversion incomplète. Les compétitions ont été répétées avec un temps de réaction de 5h et 8h, mais la sélectivité a chuté avec l'augmentation du taux de conversion (ratio **104a:105a** de 39,2:1 pour 1h contre 4,1:1 pour 8h).

Très récemment, les groupes de Sollogoub, Fensterbank et Mouriès-Mansuy ont également rapportés des travaux concernant des réactions sélectives par discrimination par la taille. Dans cet exemple, des réactions d'alkoxycyclisations sélectives ont été effectuées à l'aide de complexes cyclodextrines/or (Schéma 72).^[11]



Système catalytique

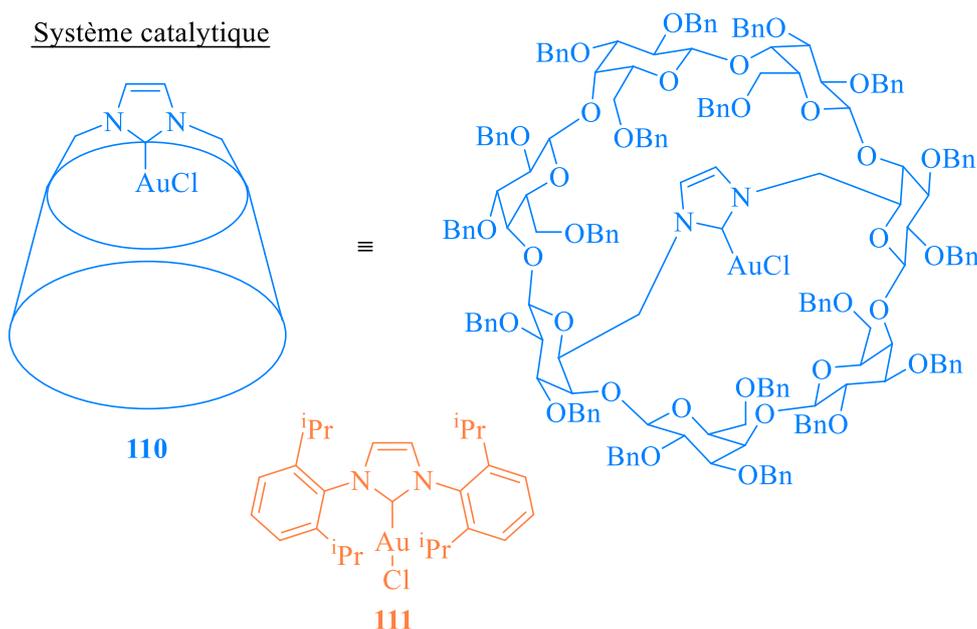


Schéma 72 : réaction de cyclisation sélective à l'aide de complexes cyclodextrines/or

La cyclisation du composé **109** a été étudiée en présence de 2% mol. d'hexafluoroantimonate d'argent, en présence d'un mélange équimolaire de deux alcools dont le méthanol, dans le dichlorométhane et à température ambiante. La réaction a été effectuée avec différents mélanges d'alcools, en faisant varier la taille de ceux-ci, et en présence de **110** ou **111**. Avec l'utilisation des dérivés de cyclodextrines, la stratégie est décrite par le mécanisme schéma 73.

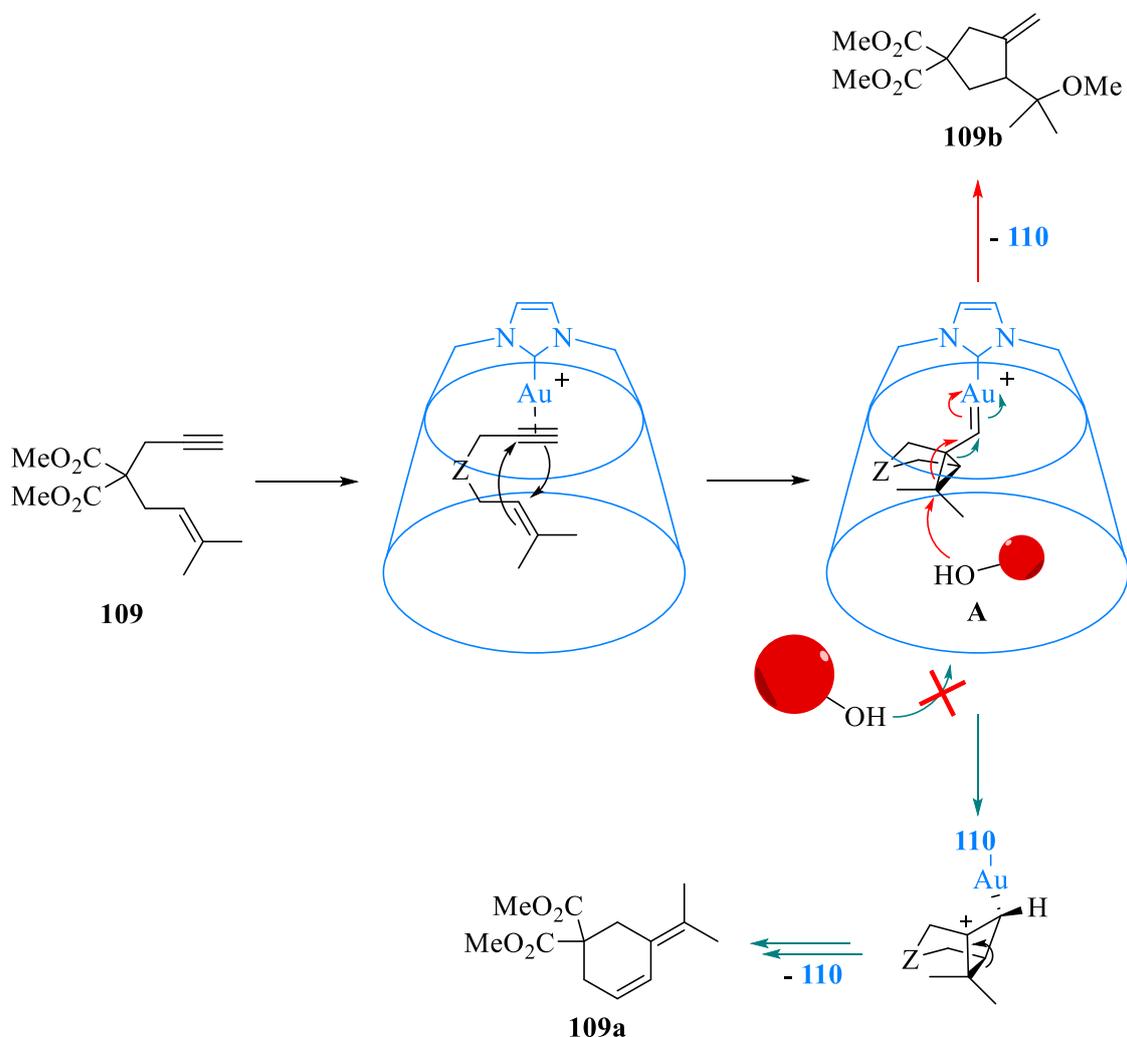


Schéma 73 : cyclisation du substrat **109** en fonction de la taille de l'alcool utilisé

Dans un premier temps, le composé **109** est activé par le cation Au^+ à l'intérieur de la cavité de la cyclodextrine. Ensuite, l'étape de cyclisation s'effectue, formant l'intermédiaire bicyclique **A**. En absence de nucléophile, il y a réarrangement de la structure vers un système moins tendu, qui mène à la formation du composé **109a**. En revanche, en présence d'alcool dans la cavité, il y a ouverture du cycle à trois centres de l'intermédiaire **A** par addition nucléophile de l'alcool, formant ainsi les produits **109b-e**, en fonction de l'alcool qui a réagi. Cette stratégie repose sur la capacité des différents alcools à pénétrer ou non dans la cavité hydrophobe du système catalytique.

Les résultats de ces réactions ont été reportés Tableau 7.

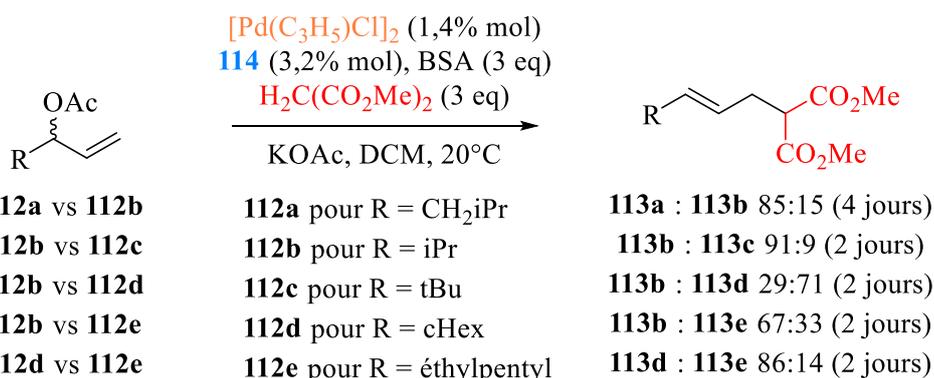
Catalyseur	R	Rendement 109a (%)	Rendement 109b (%)	Rendement 109c,d,e (%)
111	Bn	0	53	27 (109c)
110	Bn	30	28	35 (109c)
111	iPr	0	58	42 (109d)
110	iPr	30	50	10 (109d)
111	H	0	41	17 (109e)
110	H	20	23	5 (109e)

Tableau 7 : résultats des réactions de cyclisations

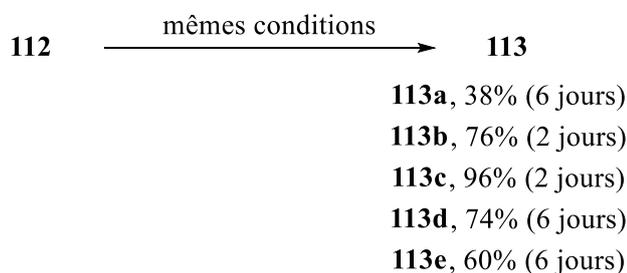
En présence du catalyseur **111**, le produit **109b** est majoritaire quels que soient les alcools utilisés (Tableau X). Il est important de noter que le produit **109a** n'est jamais observé dans ces conditions. Or, avec le complexe de cyclodextrines **110**, la sélectivité change en fonction du système d'alcool utilisé. En présence d'un mélange méthanol : phénylméthanol, les trois produits sont obtenus de manière quasiment équimolaire avec un rendement de 30% pour **109a**, 28% pour **109b** et 35% pour **109c**. Le fait que le phénylméthanol puisse pénétrer la cavité si facilement malgré sa taille peut venir de l'empilement π entre le groupement phényle de l'alcool et ceux de la cyclodextrine. Avec le mélange méthanol : isopropanol, la formation du produit **109d** est nettement moins observée qu'avec le catalyseur **111** (10% de rendement contre 42%). Le produit **109a** est une nouvelle fois formé avec 30% de rendement. Dans ce cas, la sélectivité s'explique par la difficulté de l'isopropanol à entrer dans la cavité et ainsi à réagir avec le substrat. Enfin, en présence d'un mélange méthanol : eau, les rendements obtenus ont été plus faibles. En effet, 40% du substrat a été récupéré après réaction. Cela peut s'expliquer par la plus faible pénétration du mélange d'alcool, plus polaire, dans la cavité hydrophobe de la cyclodextrine.

D'autres travaux, du groupe de Rebek, traitent de réactions d'alkylations allyliques sélectives à l'aide de complexes de palladium composés de ligands à cavité (Schéma 74).^[12]

Méthodologie



Rendements des réactions sur les substrats seuls



Système catalytique

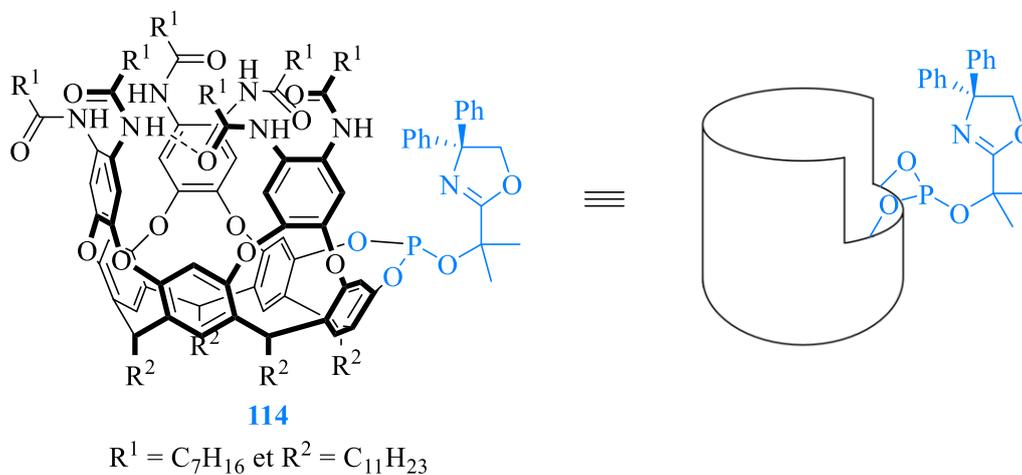


Schéma 74 : alkylations allyliques sélectives à l'aide de complexes de palladium composés de ligands à cavité

Dans ces travaux, plusieurs composés allyliques ont été amenés à réagir avec trois équivalents de diméthylmalonate, trois équivalents de *N,O*-bis(triméthylsilyl)acétamide (BSA), 1,4% mol. de chlorure d'allylpalladium et de 3,2% mol. du ligand **114**. Chaque composé a d'abord été testé individuellement dans ces conditions, puis en compétition avec un deuxième substrat. Le mécanisme de ces réactions est décrit schéma 75.

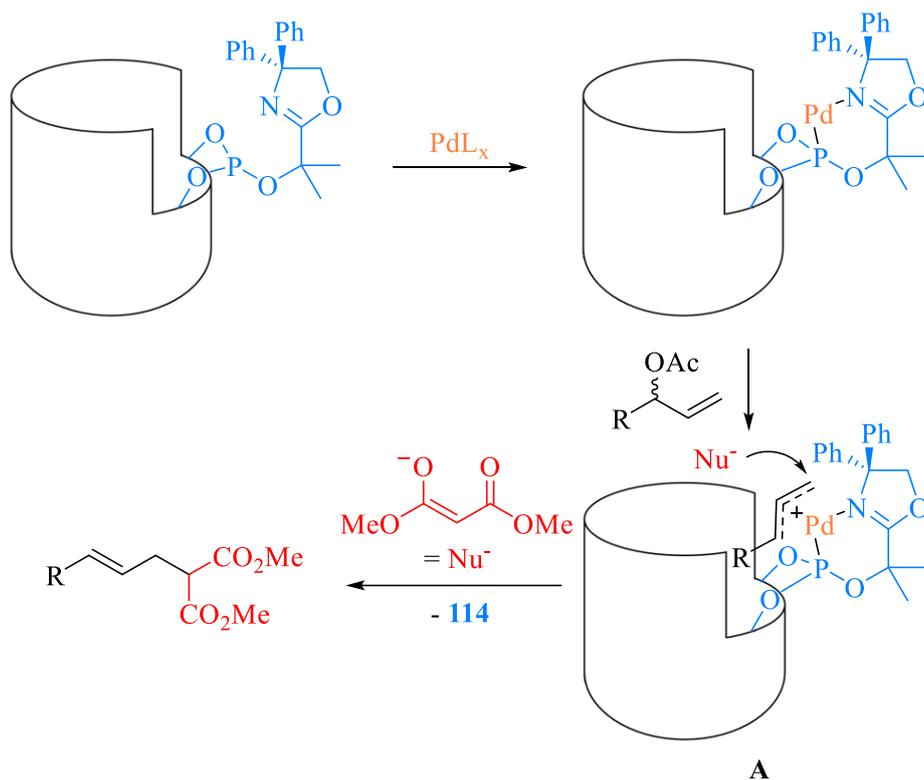


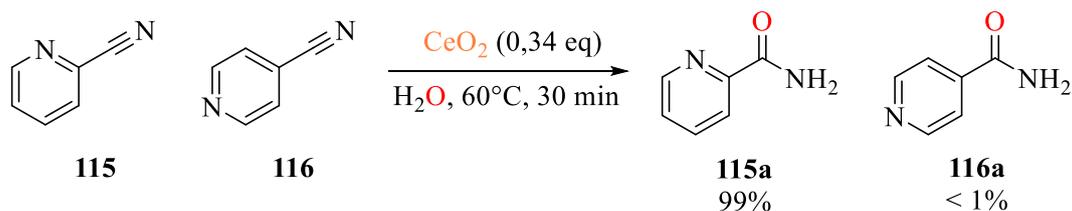
Schéma 75 : mécanisme de l'alkylation allylique

La réaction passe par la formation d'un complexe **A** entre le substrat, le palladium et le ligand à cavité. Au sein de cet intermédiaire, la position du substrat est guidée par la répulsion stérique entre le groupement R et les deux groupements phényles, ce qui rend la réaction totalement régiosélective. Dans ces conditions, l'alkylation des différents substrats fournit des résultats différents pour chacun d'entre eux. Les conversions des substrats **112a**, **112d** et **112e** n'ont pas été totales au bout de six jours, avec des rendements de respectivement 38%, 74% et 60%. En revanche, deux jours ont suffi pour l'alkylation complète des substrats **112b** et **112c** avec des rendements de 76% et 96%. Il y a donc une réelle différence de cinétique entre les composés. Lors des réactions en compétition, la sélectivité observée est surprenante. En effet, dans plusieurs cas, les ratios de produits observés ne vont pas dans le sens des réactions individuelles. C'est le cas par exemple de la compétition entre les substrats **112a** et **112b**, où le ratio observé au bout de quatre jours est de 85:15 en faveur de la formation de **113a**. Une hypothèse à cette observation serait que le composé **112a** se lie plus rapidement au palladium, mais l'étape d'addition oxydative est extrêmement lente. Ainsi, ce composé inhiberait le complexe de palladium, empêchant l'alkylation de l'autre composé. En partant de ce constat, la sélectivité de ce système catalytique est dirigée par la cinétique de formation du complexe substrat/palladium.

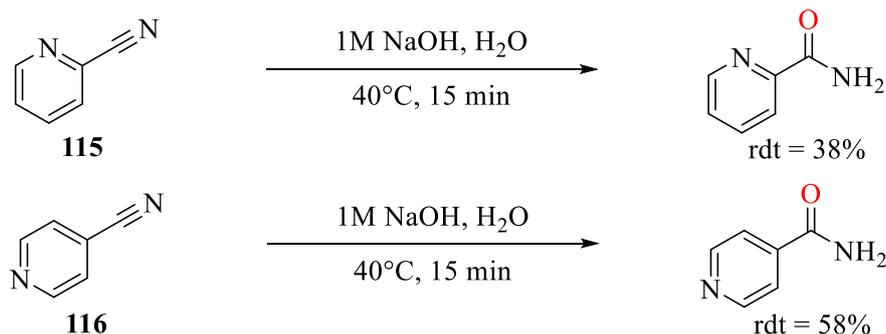
❖ Par des interactions Acide/Base de Lewis

La reconnaissance du substrat peut également s'effectuer par interaction entre une base et un acide de Lewis, comme par exemple dans les travaux des groupes de Tamura et Shimizu, où de l'oxyde de cérium est utilisé dans une réaction d'hydratation sélective de cyanopyridine (Schéma 76).^[13]

Méthodologie



Hydratations de chaque composé



Intermédiaire réactionnel

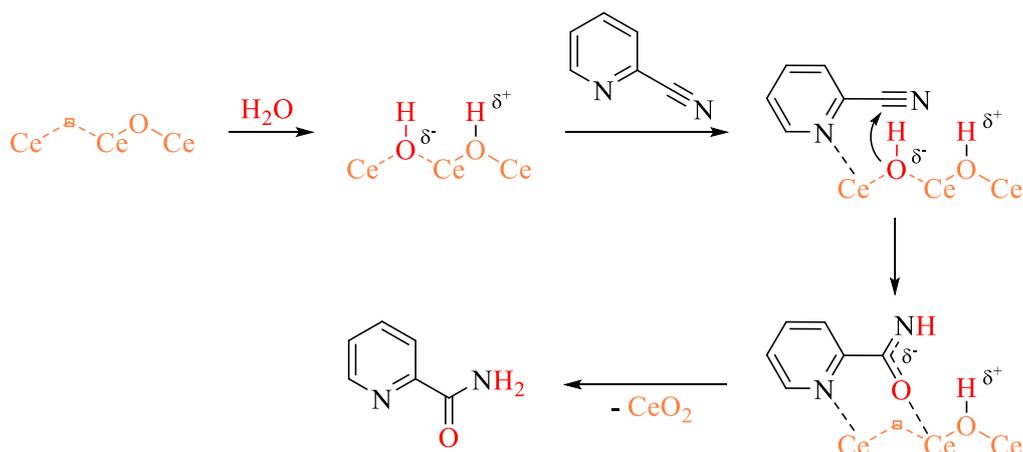


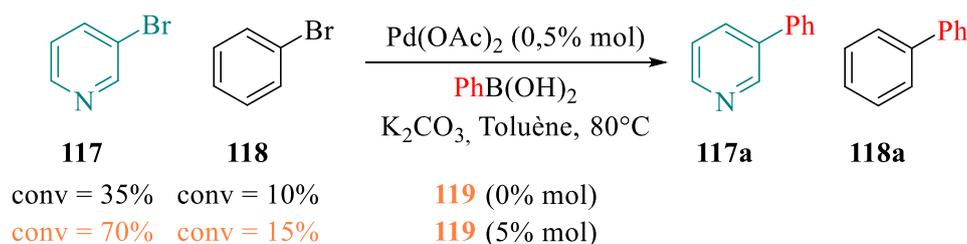
Schéma 76 : hydratation sélective de dérivés cyanopyridines à l'aide d'oxyde de cérium

Dans ces travaux, la réaction a été effectuée sur un mélange de 2-cyano et 4-cyanopyridine (**115** et **116**), en présence de 30 mg d'oxyde de cérium, d'1,5 équivalents d'eau et à 60°C. Dans ces conditions, l'hydratation est quasiment totalement sélective de la 2-cyanopyridine **115**. Pourtant, l'hydratation de chaque composé dans des conditions plus classiques a montré de meilleurs résultats pour la 4-cyanopyridine (58% vs 38%). Cette différence de réactivité s'explique par la formation d'un complexe entre les différentes pyridines et l'oxyde de cérium. Dans un premier temps, il y a dissociation d'une molécule d'eau dans un site de la structure de l'oxyde de cérium, menant à la formation d'entités $\text{OH}^{\delta-}$ et $\text{H}^{\delta+}$. Ensuite, l'atome d'azote du cycle aromatique se lie de manière non-covalente à un atome de cérium, formant le complexe pyridine- CeO_2 . Dans le cas de la 2-cyanopyridine **115**, cette étape rapproche considérablement la fonction cyano- des entités $\text{OH}^{\delta-}$ et $\text{H}^{\delta+}$, ce qui permet une réaction rapide

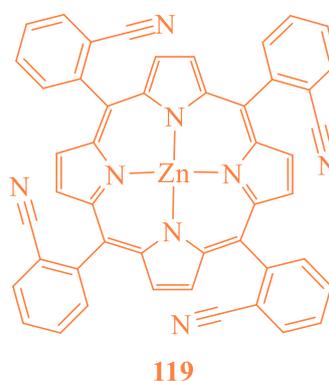
et efficace. Au contraire, dans le cas de la 4-cyanopyridine, cette interaction n'oriente pas la fonction cyano du côté réactif du complexe, et la réaction se fait difficilement.

D'autres types d'acide de Lewis ont également été utilisés dans des réactions sélectives de substrats, comme les complexes métalliques. Par exemple, le groupe de Gramage-Doria a rapporté des travaux à propos de réactions de Suzuki-Miyaura sélectives à l'aide de métalloporphyrines (Schéma 77).^[14]

Méthodologie



Système catalytique



Intermédiaire réactionnel

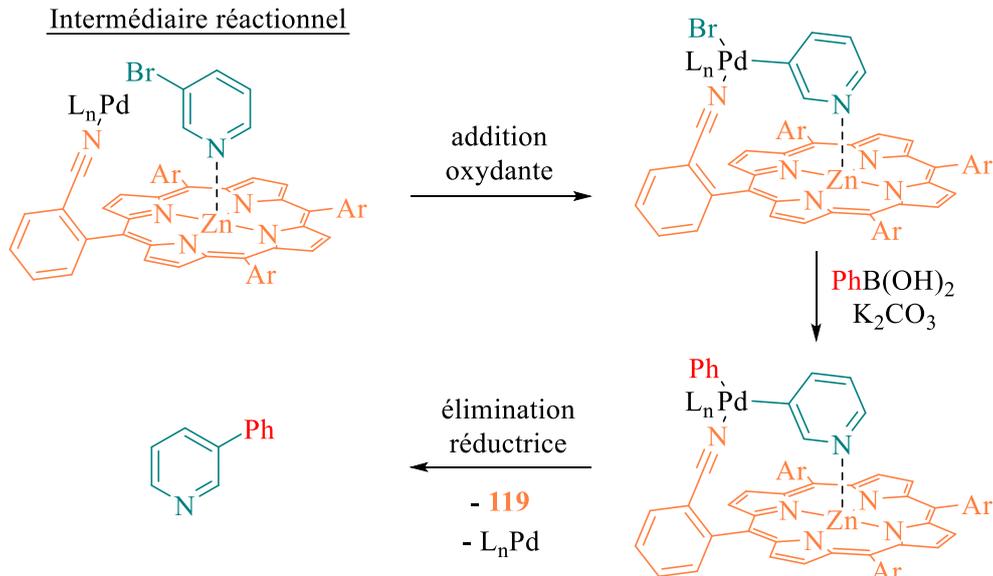


Schéma 77 : couplage de Suzuki-Miyaura sur des bromopyridines, à l'aide de métalloporphyrines

Dans ces travaux, le couplage de Suzuki-Miyaura a été effectué sur un mélange entre la 3-bromopyridine **117** et le bromobenzène **118**, en présence de 0,5% mol. d'acétate de palladium (II) et d'un équivalent d'acide phénylboronique et de carbonate de potassium, à 80°C. La réaction a été effectuée dans un

premier temps dans ces conditions, puis avec 5% mol de dérivés de porphyrine de zinc **119**, et les résultats ont été comparés. Lors de la première réaction, les taux de conversion des deux substrats sont restés faibles, avec 35% pour **117** et 10% pour **118** (ratio 3,5:1). En présence de la porphyrine **119**, la sélectivité pour le substrat **117** s'est accentuée, avec une conversion de 70% contre 15% pour **118** (ratio de 4,7:1). Cette légère augmentation de sélectivité s'explique par le double rôle que joue la porphyrine : dans un premier temps, la fonction cyano des groupements aryles de la porphyrine joue le rôle de ligand pour le cation Pd²⁺. Ensuite, le noyau zincique forme une interaction acide/base de Lewis avec l'azote de la pyridine **117**, et non avec le bromobenzène **118**. Ainsi, la distance entre le palladium et la liaison C_{sp2}-Br est réduite dans le cas de **117** et l'étape d'addition oxydante est facilitée.

D'autres travaux, du groupe d'Ananikov, portent sur la fonctionnalisation C-H sélective de composés organosulfurés dérivé du pétrole (Schéma 78).^[15]

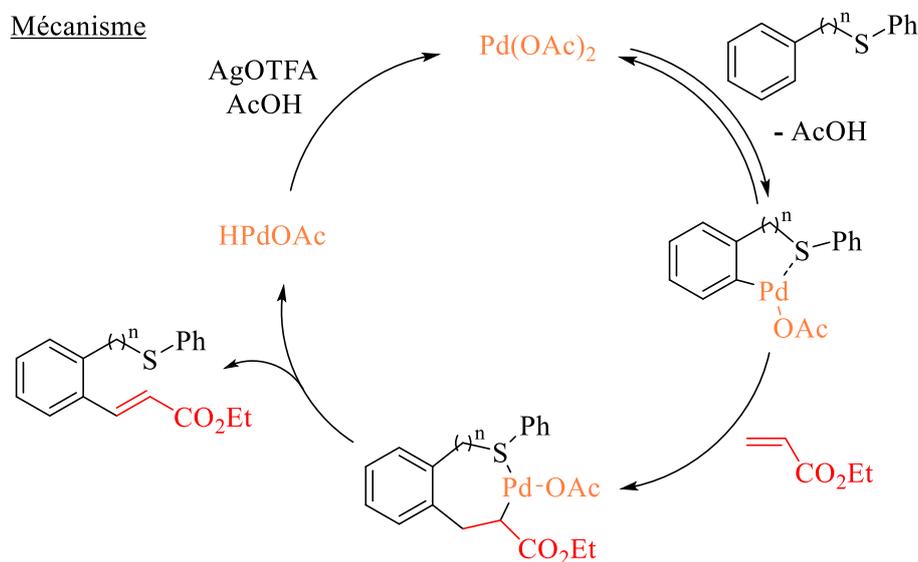
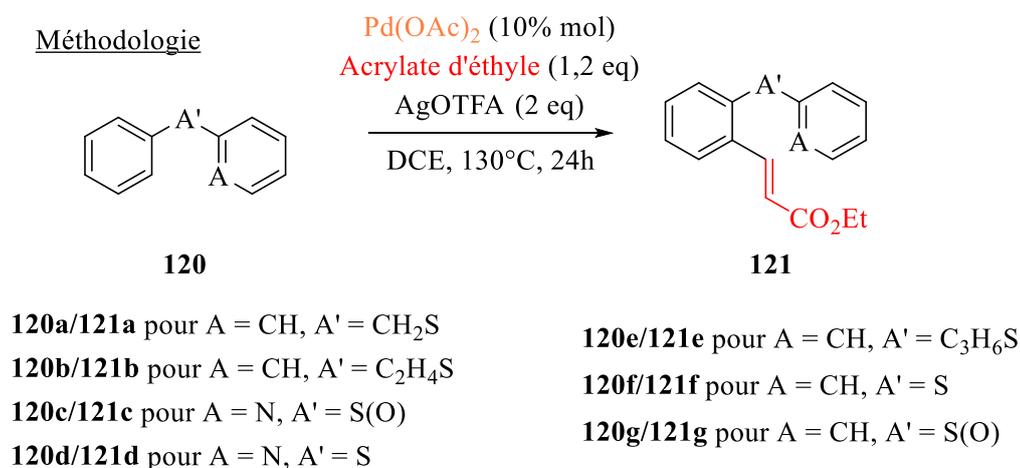


Schéma 78 : alkylation de composés organosulfurés par l'acétate de palladium

Dans cet exemple, des composés organosulfurés ont été testés deux à deux dans une réaction d'alkénylation compétitive, en présence de 10% mol. d'acétate de palladium, de 1,2 équivalents d'acrylate d'éthyle (2 équivalents pour les composés possédant une fonction pyridine), deux équivalents

de trifluoroacétate d'argent, dans le 1,2-dichloroéthane (DCE) à 130°C pendant 24 heures. Les rendements RMN obtenus et produits formés ont été reportés dans le tableau 8.

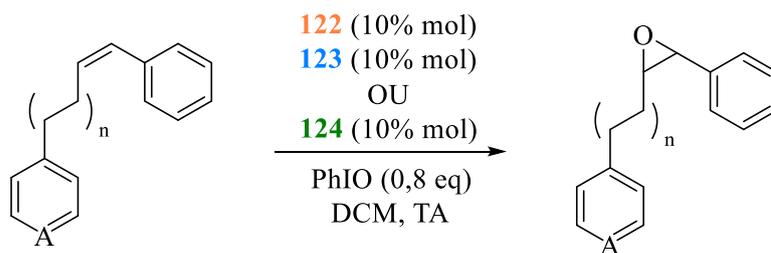
Substrats	120b	120c	120d	120e	120f	120g
120a	121a (57%)	121a (51%)	121a (56%)	121a (57%)	121a (48%)	121a (52%)
120b		121b (61%)	121b (56%)	121b (58%)	121b (49%)	121b (59%)
120c			121c (31%)	121c (45%)	121c (25 / 57% ^a)	121c (24 / 57% ^a)
120d				121d (28%)	121d (25 / 49% ^b)	121d (27 / 50% ^b)
120e					NR	NR
120f						NR
120g						

Tableau 8 : résultats des alkénylations compétitives des composés organosulfurés. ^aPhI(OAc)₂ à la place de AgOTFA. ^bK₂S₂O₈ à la place de AgOTFA. NR : pas de réaction

De manière surprenante, la formation d'un seul produit est observée lors de ces réactions compétitives, même avec l'ajout de 0,8 équivalents supplémentaires en alcène. On observe que les thioéthers **120a** et **120b** sont plus réactifs que leur thiopyridines ou sulfoxydes correspondants. Les rendements les plus faibles ont été obtenus avec les compétitions **120c/120f**, **120c/120g**, **120d/120f** et **120d/120g**, avec respectivement des rendements de 25%, 24%, 25% et 27%. Cependant, ils ont pu être nettement améliorés avec l'utilisation de diacétate d'iodobenzène ou de persulfate de potassium à la place du trifluoroacétate d'argent. En revanche, les réactions compétitives **120e/120f**, **120e/120g**, et **120f/120g**, n'ont formé aucun produit. Ces réactions ont également été effectuées sur des systèmes à trois, quatre et cinq composés. Lors de ces réactions, la sélectivité en faveur des composés **120a** et **120b** est restée la même.

Le groupe de Lindbäck a réalisé des travaux au sujet de réactions d'époxydation sélective de dérivés de styrène et stillbène, à l'aide d'un système supramoléculaire formé d'un catalyseur au manganèse **122** et d'un récepteur **123** (Schéma 79).^[16]

Méthodologie



125a pour A = N, n = 1
125b pour A = CH, n = 1
125c pour A = N, n = 0
125b pour A = CH, n = 0

126a/126b = 1,1 avec **124**
 = 2,0 avec **122** + **123**
126c/126d = 1,1 avec **124**
 = 2,1 avec **122** + **123**

Système catalytique

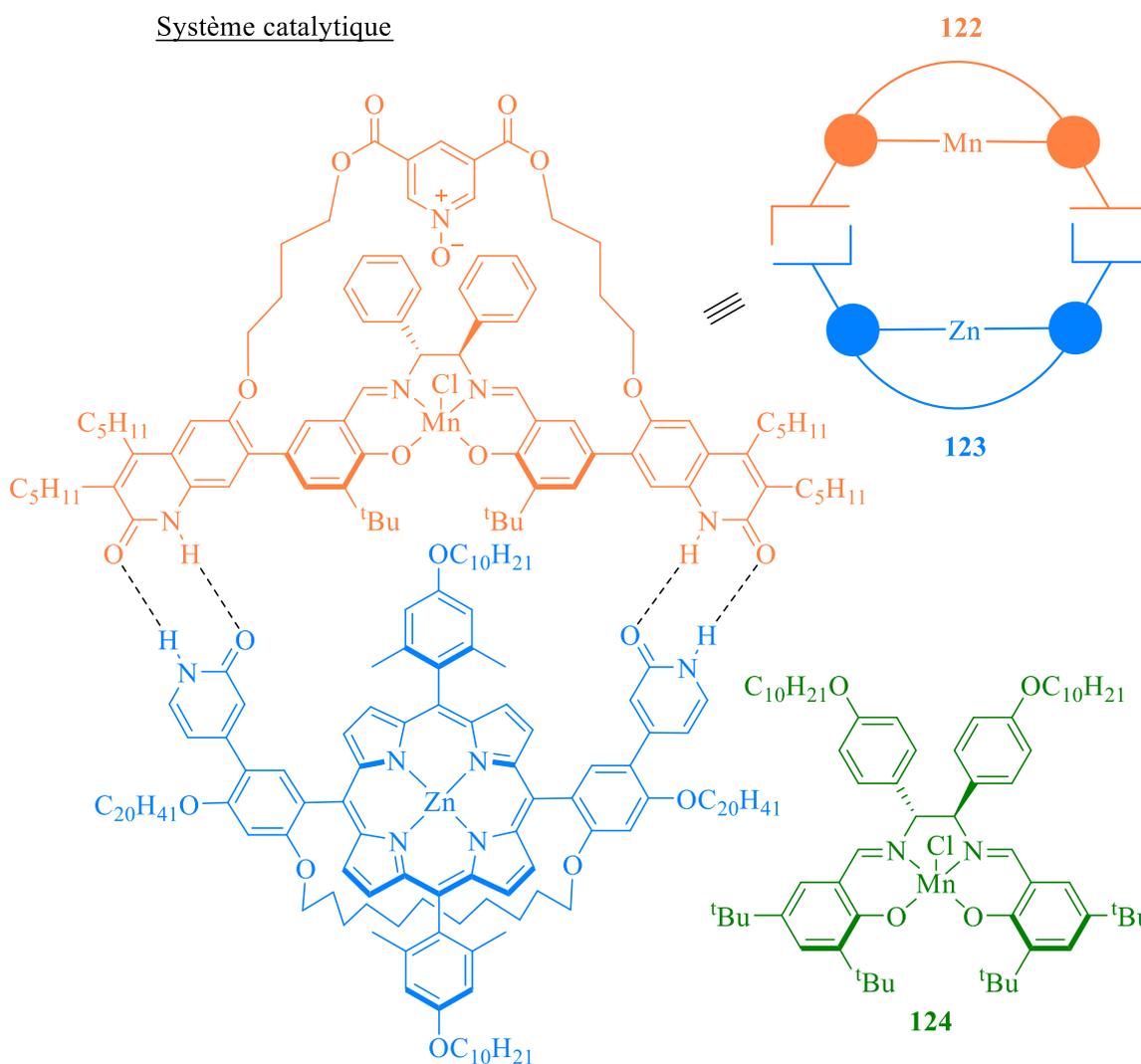


Schéma 79 : époxidation sélective de dérivés du styrène et du stillbène à l'aide de systèmes supramoléculaires catalyseur de manganèse/récepteur

Les réactions sont réalisées sur des paires de composés, différents d'un seul atome (avec A = N pour l'un d'entre eux et A = CH pour l'autre), en présence de 10% mol. de système catalytique, de 0,8

équivalents d'iodosobenzène, dans le dichlorométhane et à température ambiante. Ces époxydations ont été réalisées en présence du catalyseur **124**, puis une nouvelle fois en présence du système supramoléculaire **122/123**, et les résultats ont été comparés. Dans le premier cas, quasiment aucune sélectivité n'est observée pour la paire de styrène **125a/125b**, ni pour la paire de stillbène **125c/125d** (ratios **126a/126b** et **126c/126d** de 1,1). En revanche, en présence du système **122/123**, une faible sélectivité est observée dans chaque réaction compétitive, en faveur du substrat possédant un atome d'azote (ratio **126a/126b** de 2,0 et **126c/126d** de 2,1). Cette différence de sélectivité s'explique par des différents intermédiaires réactionnels formés en présence du système supramoléculaire (Schéma 80).

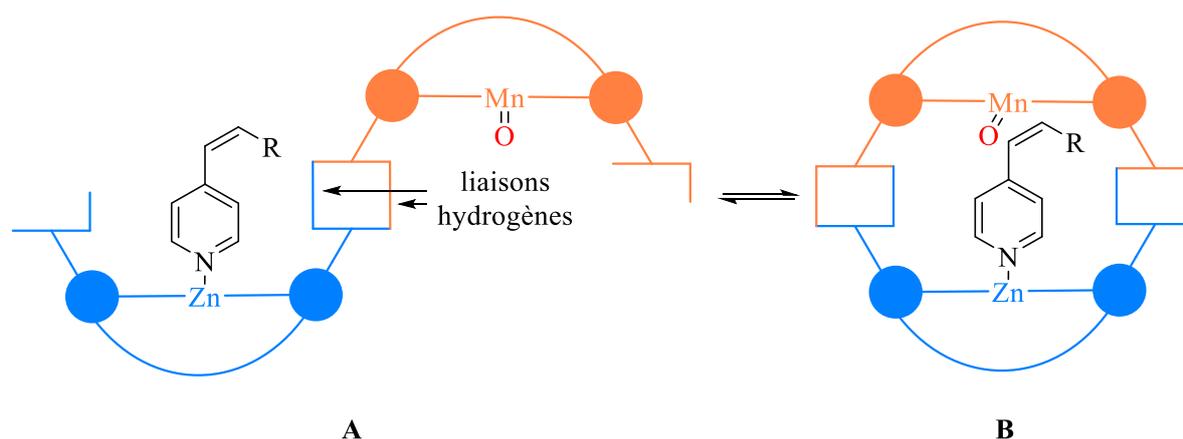


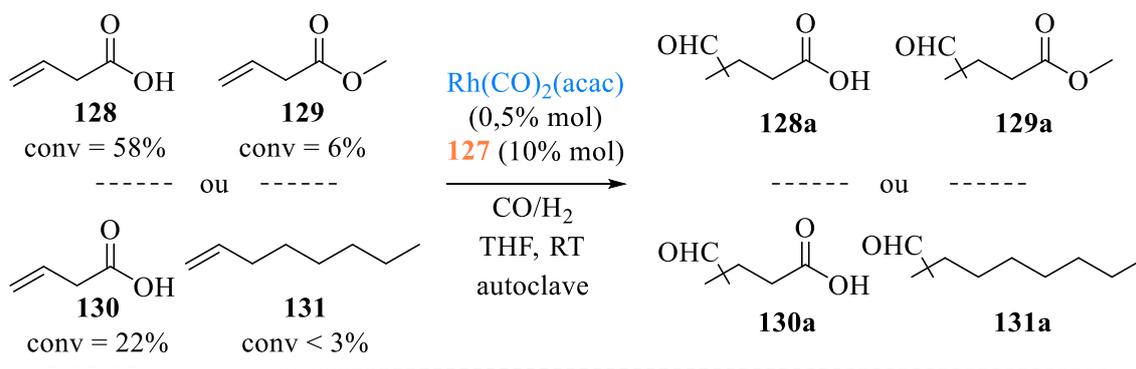
Schéma 80 : intermédiaires réactionnels de l'époxydation

En solution, le système supramoléculaire est formé grâce à des liaisons hydrogènes entre les fonctions amides de chaque partie. Il possède une forme ouverte et une forme fermée, en équilibre l'une avec l'autre. En présence de substrat possédant un atome d'azote, celui-ci se lie par interaction acide/base de Lewis avec le métal zinc du récepteur, formant l'intermédiaire **A**. Ensuite, le système se ferme (intermédiaire **B**), rapprochant ainsi le catalyseur au manganèse de la double liaison réactive et facilitant la réaction d'époxydation. Ce système supramoléculaire a également été testé sur des composés de conformation *E*, et des résultats similaires ont été observés.

❖ Par des liaisons Hydrogènes

Le système catalytique peut également se lier à certains substrats par liaisons hydrogène. Par exemple, le groupe de Breit a réalisé l'hydroformylation sélective d'esters et acides carboxyliques insaturés, catalysée à l'aide de complexe de rhodium et d'un dérivé de picolinamide **127** (Schéma 81).^[17]

Méthodologie



Système catalytique

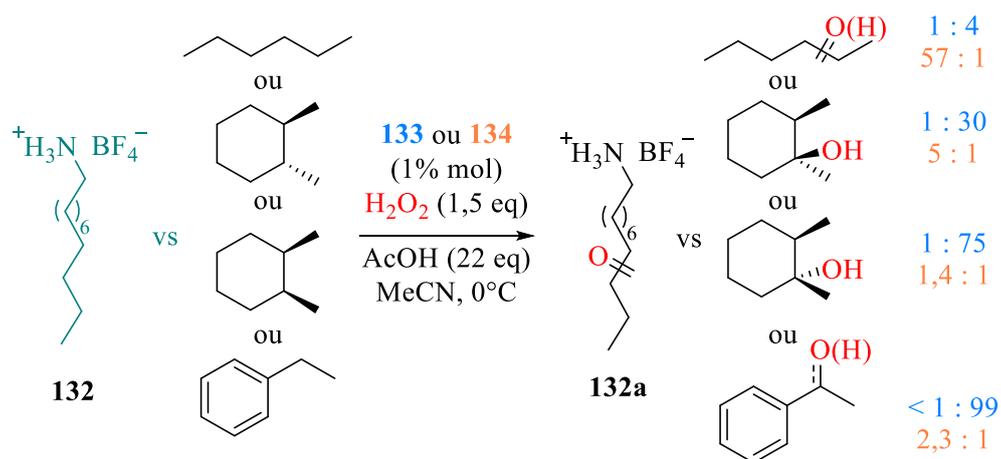


Schéma 81 : hydroformylation sélective d'esters et acides carboxyliques insaturés

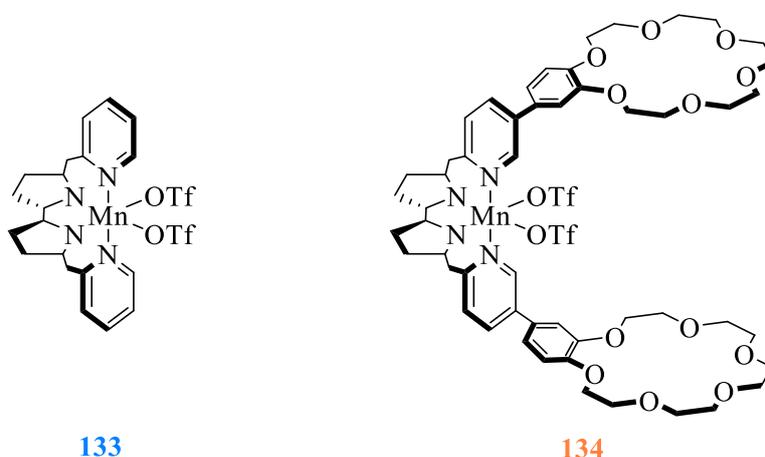
Les réactions d'hydroformylation ont été effectuées sur deux substrats en même temps, dont un possédant une fonction acide carboxylique, en présence de 0,5% mol. d'acétylacétonatodicarbonylrhodium (I) et 10% mol. de catalyseur **127**, en autoclave sous pression de monoxyde de carbone et de dihydrogène. La stratégie est de privilégier la réaction avec l'acide carboxylique à l'aide de deux liaisons hydrogènes entre celui-ci et la fonction guanidyle du catalyseur **127**. Ce dernier joue également le rôle de ligand du métal Rh grâce à l'atome de phosphore qu'il possède. Ainsi, ce double rôle permet de faciliter la rencontre entre le complexe de rhodium et la double liaison, et donc la réaction d'hydroformylation. Cette stratégie s'est vérifiée lors des deux compétitions présentées schéma 81, la réaction étant sélective des acides carboxyliques. En effet, le taux de conversion de **128** est de 58% dans la première compétition et celui de **130** est de 22% dans la seconde, contre 6% et 3% pour les autres substrats.

D'autres travaux traitent également de réactions rendues sélectives grâce à des liaisons hydrogènes entre le substrat et le catalyseur, comme les travaux rapportés par le groupe de Costas, portant sur l'oxydation C-H sélective à l'aide de complexes de manganèse fonctionnalisés par des éthers couronnes (Schéma 82).^[18]

Méthodologie



Système catalytique



Intermédiaire réactionnel

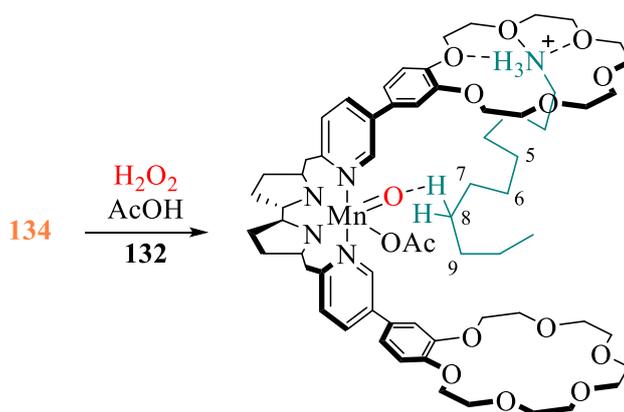


Schéma 82 : oxydation C-H sélective à l'aide de complexes de manganèse fonctionnalisés par des éthers couronnes

Dans ces travaux, des réactions d'oxydations ont été réalisées sur deux substrats simultanément, dont l'alkylammonium **132**, en présence de d'eau oxygénée et d'acide acétique, dans l'acétonitrile et à 0°C. Chaque réaction a d'abord été effectuée avec 1% mol. de **133**, puis avec 1% mol. du catalyseur

comportant des motifs éthers couronnes **134** et les résultats ont été comparés. Dans le premier cas, l'oxydation du composé **132** reste minoritaire (ratio des produits formés compris entre 1:4 et 1:75), voire quasiment inexistante dans le cas de la compétition entre **132** et l'éthylbenzène (ratio de < 1:99). En présence du catalyseur **134**, la sélectivité de substrat est inversée de manière significative, avec des ratios compris entre 1,4:1 et 57:1 en faveur de **132**. Ce changement de réactivité s'explique par les liaisons hydrogènes entre l'ammonium et les éthers couronnes du nouveau catalyseur **134**. Ainsi, la chaîne carbonée du composé **132** se trouve à proximité du complexe de manganèse et les liaisons C-H en C(8) et C(9) sont activées de manière efficace. Après l'obtention de ces résultats encourageants, la réaction d'oxydation a été réalisée sur trois, quatre puis cinq substrats simultanément, dans les mêmes conditions que précédemment exceptée la charge en eau oxygénée qui est de 300 équivalents (schéma 83).

Compétitions à 5 substrats

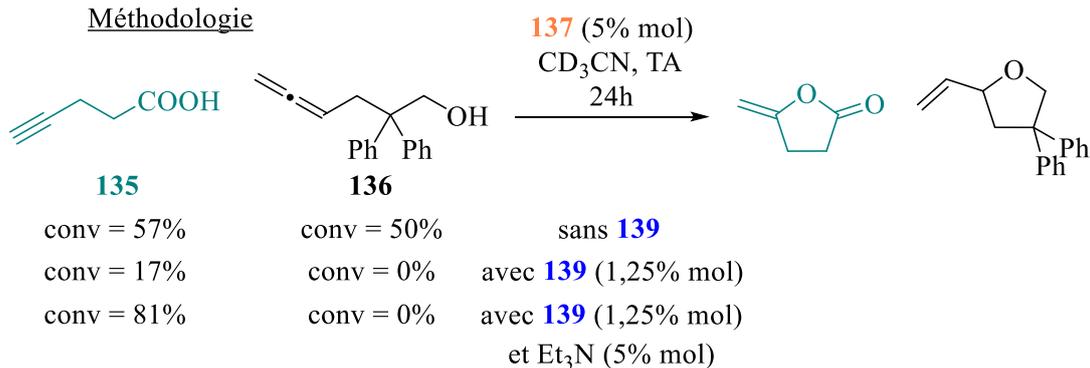
ratio						
de produit	avec 133	1	8,5	14	7,5	2,5
(avec H ₂ O ₂	avec 134	49	2	10	2	1
300 eq)						

Schéma 83 : oxydation sélective réalisée sur cinq substrats

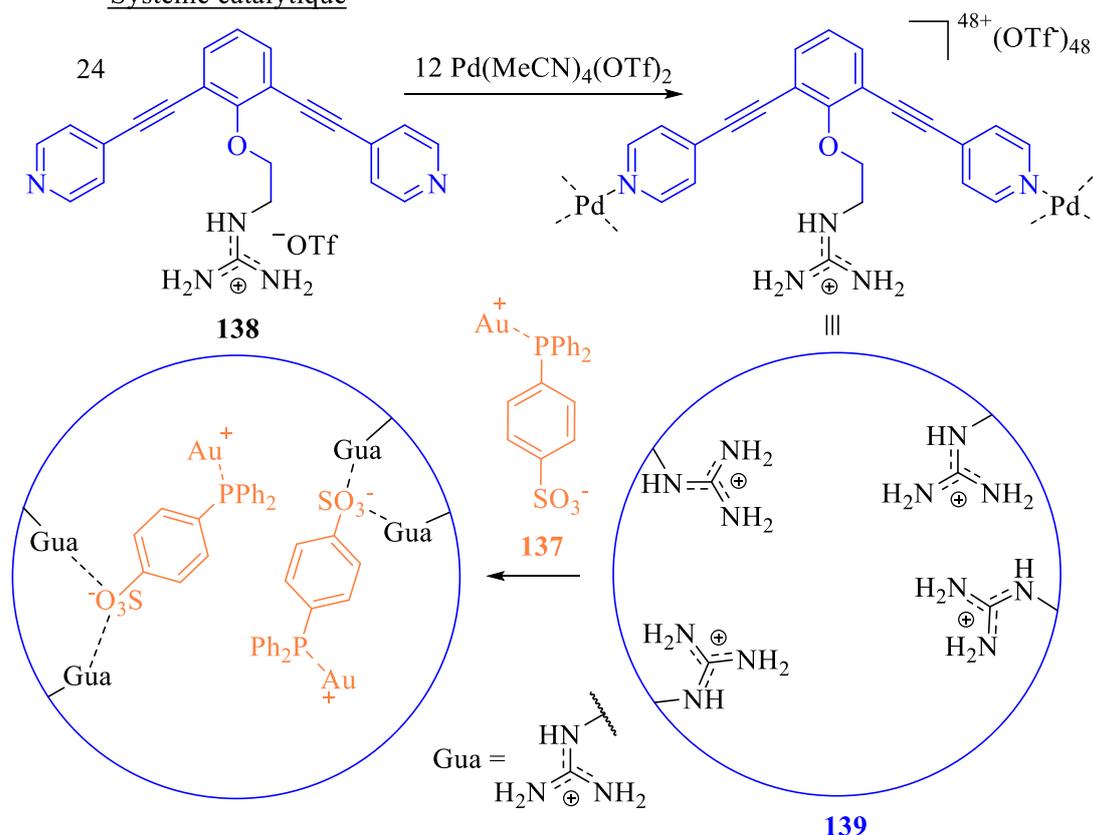
En présence de **133**, la réaction ne montre que peu de sélectivité, et l'oxydation de l'alkylammonium **132** est la moins observée. En revanche, en présence du catalyseur **134**, l'oxydation s'est montrée sélective en faveur de **132** puisque ses produits d'oxydation représentent 77% des produits observés.

La reconnaissance par liaisons hydrogènes est également utilisée pour catalyser des réactions au mécanisme plus complexe, comme par exemple les travaux rapportés par le groupe de Reek, portant sur la cyclisation sélective de substrat à l'aide de nanosphères formées à l'aide de complexes métalliques et encapsulant des catalyseurs d'or (I) (Schéma 84).

Méthodologie



Système catalytique



Intermédiaire réactionnel

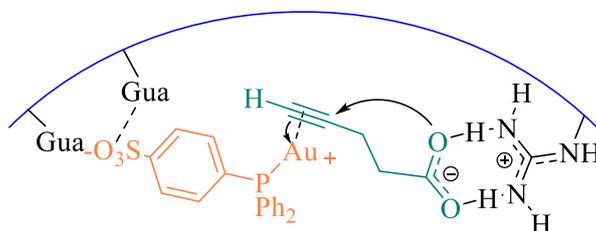


Schéma 84 : cyclisation sélective à l'aide de nanosphères encapsulant des catalyseurs d'or

Il s'agit d'une nanosphère Pd₁₂L₂₄ (L signifiant ligand), composée de 24 unités **138**, possédant chacune une fonction guanidinium (Gua), de 12 cations Pd²⁺ et de 48 contre-ions triflates. Ainsi, l'intérieur de la

nanosphère est capable de proposer plusieurs liaisons hydrogènes, avec des catalyseurs et des substrats hydrophiles. Dans ces travaux, la cyclisation compétitive entre l'acide acétylénique **135** et l'allenol **136** a été effectuée en présence de 5% mol. de catalyseur d'or **137**, dans l'acétonitrile et à température ambiante, d'abord en absence de nanosphère, puis en présence de 1,25% mol. de **139**. Sans nanosphère, la réaction de cyclisation montre peu de sélectivité, le taux de conversion des deux substrats étant de 57% pour **135** et 50% pour **136**. En présence de nanosphère, la cyclisation est totalement sélective, car seule la conversion de **135** est observée (17%). Cette différence de sélectivité s'explique par l'encapsulation du catalyseur **137** et du substrat **135** dans la sphère. En effet, les fonctions guanidiniums sont capables de se lier par liaisons hydrogènes au catalyseur et au substrat, rapprochant ainsi le cation Au^+ et l'alcyne, facilitant l'étape de cyclisation catalysée par l'or. Afin d'améliorer la conversion, la réaction a été répétée en présence de 5% mol. de triéthylamine dans le but de déprotoner l'acide carboxylique. Ainsi, la conversion est passée à 81% et la sélectivité est restée la même.

Dans tous ces exemples, on peut clairement observer l'importance de l'étape de reconnaissance du substrat par le système catalytique dans la sélectivité de la réaction. Certains de ces travaux utilisaient des catalyseurs proposant des liaisons hydrogènes dans le but d'activer un seul substrat, ou de le rapprocher du site actif. Face à cette observation, nous avons envisagé l'adaptation de nos différents systèmes Bodipy/quinine dans un projet de photooxygénation sélective de substrats.

III. Projet de recherche

III.1 Concept

Dans le chapitre précédent, le système Bodipy/Quinine a été étudié pour son utilisation en photooxygénation asymétrique. Lors des travaux réalisés, il a été observé que la quinine avait un double rôle : activation du composé 1,3-dicarbonylé permettant son oxydation par l'oxygène singulet produit par le Bodipy et désactivation de l'oxygène singulet vers son état triplet en l'absence de ce substrat.

Pour ce projet, nous avons émis l'hypothèse que, dans une réaction compétitive entre plusieurs substrats, la présence ou l'absence de quinine pourrait rendre la photooxygénation sélective selon la nature des fonctions chimiques portées par les substrats (Schéma 85) :

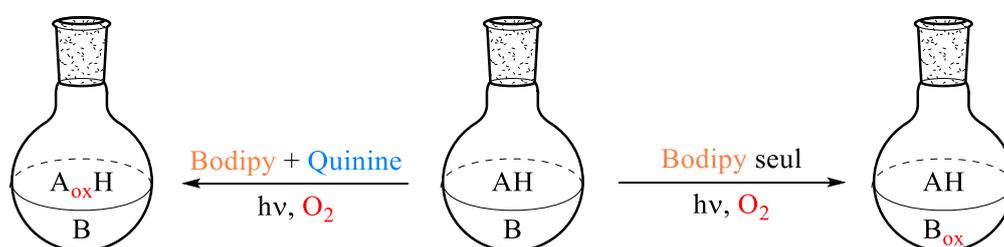


Schéma 85 : photooxygénations sélectives d'un mélange de substrats en fonction du système Bodipy/Quinine utilisé (AH = substrat donneur de liaisons hydrogène, B = substrat non donneur de liaisons hydrogène)

Il y aurait ainsi deux scénarios : dans un mélange de composés donneurs (AH) et non-donneurs (B) de liaisons hydrogènes, la photooxygénation en présence de quinine serait sélective des composés AH grâce à leur activation par l'atome d'azote de la quinuclidine de la quinine. Les composés B ne seraient pas oxydés, l'oxygène singulet étant désactivé par la quinine. En revanche, en absence de quinine, il serait

possible de photooxygéner sélectivement les composés B, les composés AH ne bénéficiant d'aucune activation.

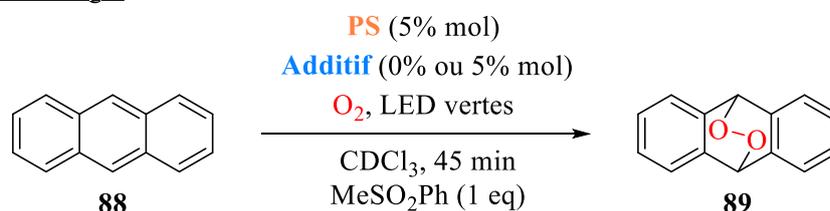
Dans le cadre de ce projet, nous nous sommes tout d'abord intéressés à l'influence de la quinine et ses dérivés quant à leur capacité à désactiver physiquement l'oxygène singlet, à travers des études cinétiques.

III.2 Résultats et Discussion

III.2.a Etudes cinétiques

La capacité à désactiver l'oxygène singlet a été déterminée à travers la photooxygénation d'un piège à oxygène singlet, l'antracène, ne permettant pas de former des liaisons hydrogènes (Schéma 86).

Méthodologie



Système catalytique

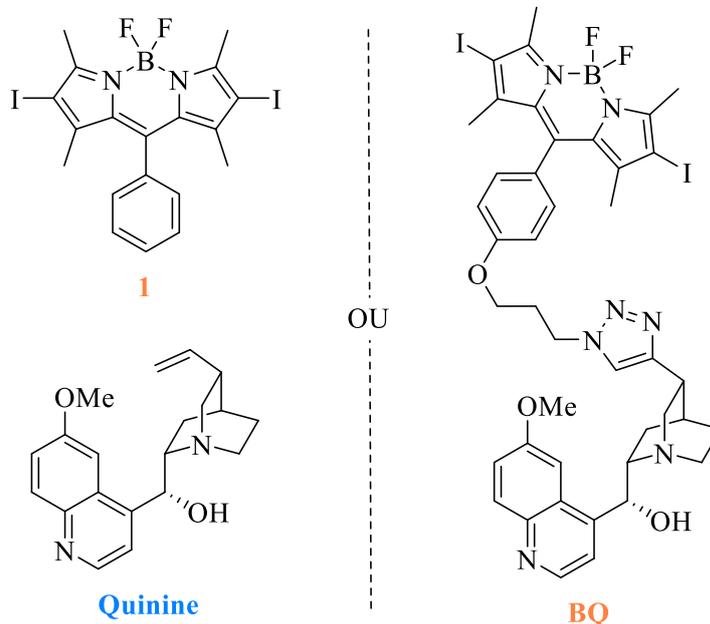


Schéma 86 : photooxygénation de l'antracène en présence de plusieurs systèmes Bodipy/Quinine

L'antracène a été photooxygéné avec 5% mol. de système catalytique, dans le chloroforme deutéré, sous LED vertes, sous atmosphère de dioxygène, pendant 45 minutes à température ambiante. Un équivalent de méthylphénylsulfone a également été ajouté en temps qu'étalon interne, permettant d'établir des rendements ¹H-RMN. Dans un premier temps, la photooxygénation a été réalisée en

présence de Bodipy **1** seul, du système catalytique composé de **1** (5% mol) et de quinine (5% mol), et de **BQ**. Les cinétiques ont été portées sur la figure 20.

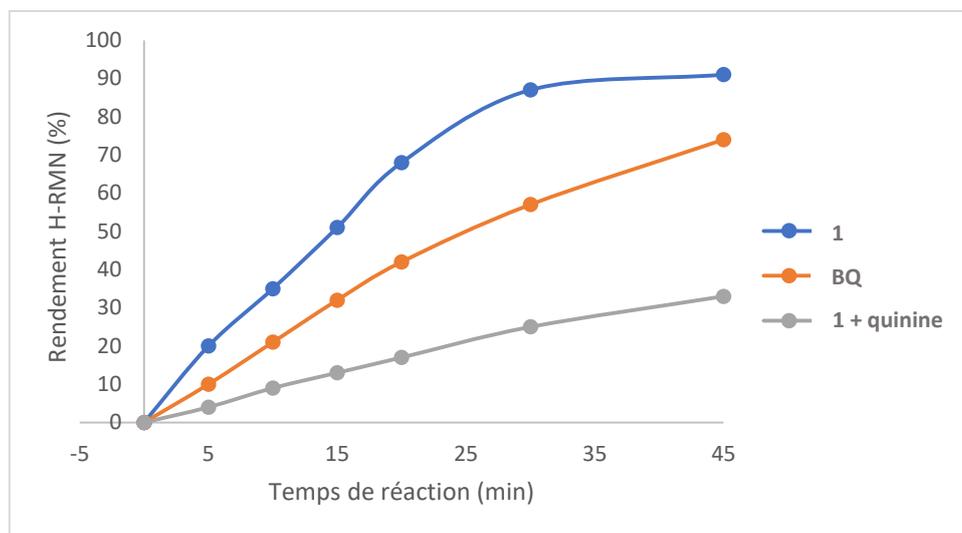


Figure 20 : cinétique de la photooxygénation de l'anthracène par **1**, **1** + quinine ou **BQ**

On observe clairement que la présence de quinine ralentit la photooxygénation de l'anthracène. En effet, celle-ci est bien plus rapide en présence de Bodipy **1** seul (rendement RMN de 90% après 45 minutes) qu'avec le système **1** + quinine (33%) ou le photosensibilisateur **BQ** (74%). En revanche, une grande différence de cinétique entre la photooxygénation en présence du système catalytique **1**/quinine et de **BQ** est également observable. Ce résultat surprenant nous a incité à étudier l'influence de la fonctionnalisation de l'alcène de la quinine sur les cinétiques de photooxygénation. Dans ce cadre, différents dérivés de la quinine ont été préparés par cycloaddition de Huisgen (Schéma 87).

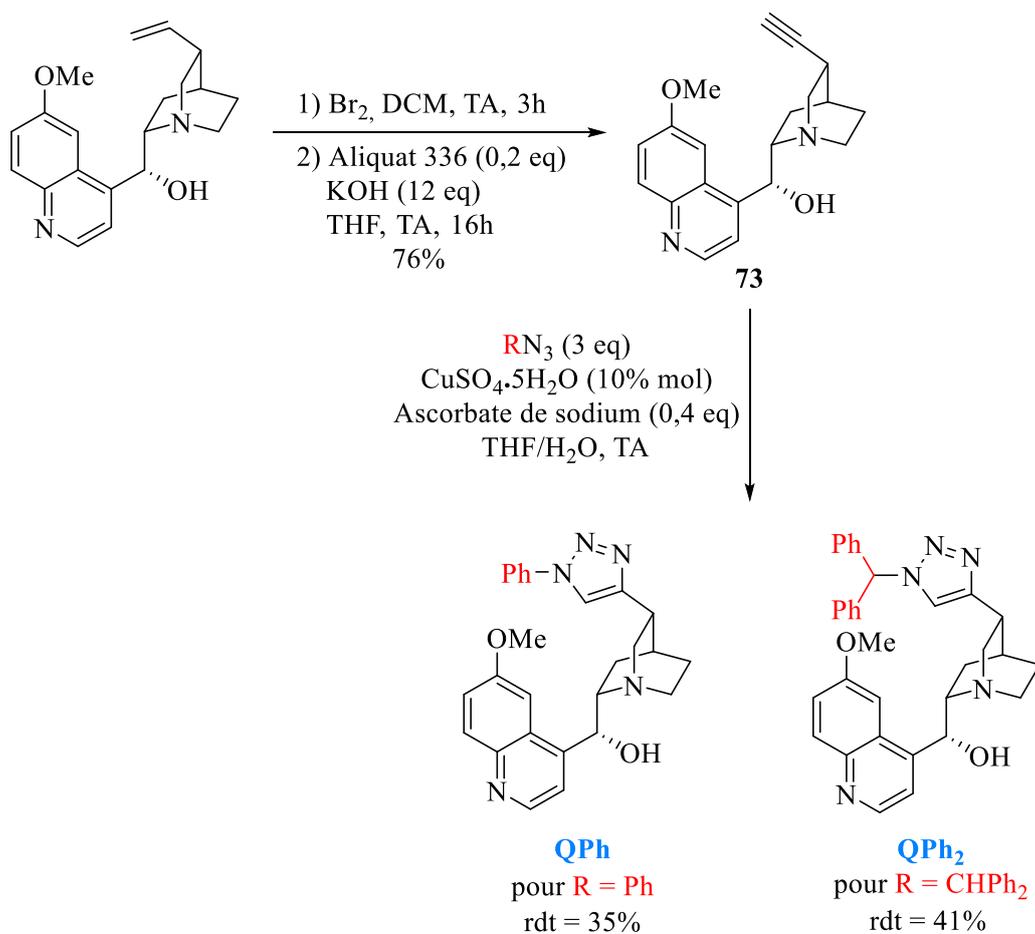


Schéma 87 : synthèse des dérivés de la quinone *QPh* et *QPh₂*

Tout d'abord, la fonction vinyle de la quinone est dibromée, puis subit une double élimination en présence de 12 équivalents d'hydroxyde de potassium, formant ainsi le composé **73** à 76% sur les deux étapes. Ensuite, une réaction de Huisgen a été réalisée en présence de sulfate de cuivre (II) pentahydraté, d'ascorbate de sodium et de l'azoture correspondant respectivement à la formation des composés **QPh** et **QPh₂**. Les deux composés ont été obtenus respectivement avec un rendement de 35% et 41%.

Ces deux nouveaux composés ont été testés dans la photooxygénation de l'anthracène dans les mêmes conditions que les études cinétiques précédentes (Figure 21).

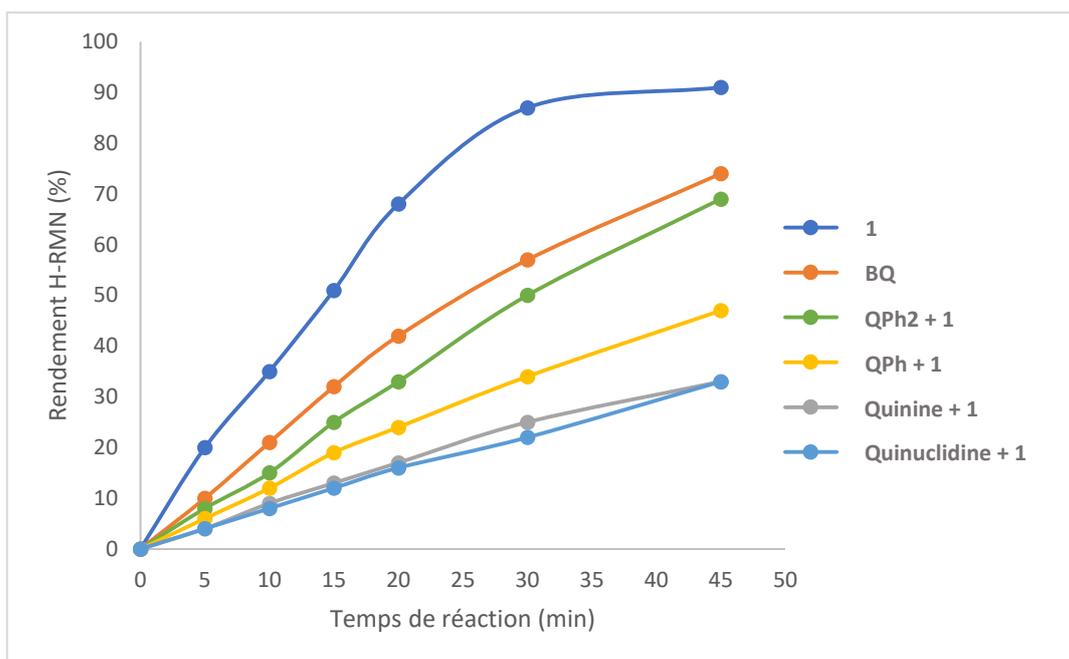


Figure 21 : cinétique de la photooxygénation de l'anthracène par différents systèmes catalytiques

En comparant ces résultats avec les précédents, on observe que la photooxygénation est plus rapide lorsque la taille du groupement greffé à la quinine augmente. En effet, la photooxygénation en présence de **QPh** a fourni un rendement de 47% après 45 minutes, et **QPh₂** un rendement de 69%. Il y a donc une réelle influence de la fonctionnalisation de l'alcène de la quinine sur la désactivation de l'oxygène singulet. Une explication possible serait l'augmentation de la gêne stérique autour de la quinuclidine, ce qui compliquerait l'approche de l'oxygène singulet et ainsi sa désactivation. Afin de constater l'influence des autres fonctions chimiques de la quinine dans la désactivation de l'oxygène singulet, la quinuclidine a également été testée en tant qu'additif. Cependant, les résultats ont été identiques à ceux de la quinine (33% après 45 minutes). Dans la continuité des travaux précédents vers la photooxygénation asymétrique, nous avons continué notre étude avec la quinine.

Les précédents travaux ont donc prouvé que la quinine était capable de désactiver efficacement l'oxygène singulet, mais également d'activer certains substrats donneurs de liaisons hydrogène dans le cadre d'une réaction de photooxygénation, notamment le composé **66**. Nous avons voulu mettre à profit ces deux propriétés dans un contexte de sélectivité de substrat, à travers des réactions compétitives.

III.2.b Compétitions entre deux substrats

De manière logique, les premières réactions compétitives ont été effectuées avec le 2-oxoindane-1-carboxylate de méthyle **66** dans le rôle du substrat donneur de liaisons hydrogènes.

❖ Réactions compétitives avec le 2-oxoindane-1-carboxylate de méthyle **66**

Pour la première réaction, nous avons gardé l'anthracène dans le rôle du substrat dépourvu de fonctions impliquées dans des liaisons hydrogènes (Schéma 88).

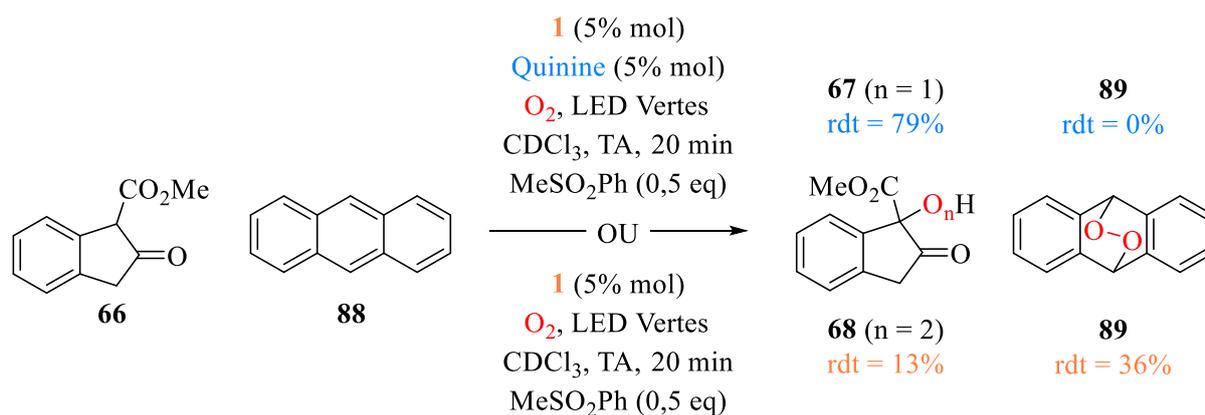


Schéma 88 : photooxygénation compétitive entre le composé **66** et l'anthracène **88** à l'aide de systèmes Bodipy/Quinine

Cette réaction a été effectuée en présence de 5% mol. de Bodipy **1**, sous atmosphère de dioxygène, LED vertes, dans le chloroforme deutérée, à température ambiante et pendant 20 minutes, dans un premier temps en présence de 5% mol. de quinine. Lors de cette réaction, seule la formation de l'alcool **67** est observée, avec un rendement RMN de 79%. Ces résultats confirment les hypothèses de travail émises précédemment. La faible charge catalytique en quinine (5% mol.) a permis de totalement empêcher la photooxygénation de l'anthracène, ce qui peut s'expliquer par les constantes de désactivation de l'oxygène singulet rapportées pour chaque substrat : $5,4 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ dans le chloroforme pour l'anthracène et $2,3 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ pour la quinine.^[19,20] Dans un second temps, la réaction a été répétée en absence de quinine. Dans ces nouvelles conditions, c'est la formation de du 9,10-endoperoxyde d'anthracène qui est majoritaire (36%), sans aucune trace de l'alcool **67**. Néanmoins, l'hydroperoxyde **68** est formé à hauteur de 13%.

Une fois ces résultats encourageants obtenus, nous avons voulu étudier plus en détail l'interaction entre la quinine et le composé **66**, à commencer par la nature du complexe. Pour cela, la méthode de Job a été utilisée. Dans le contexte d'un complexe binaire, il s'agit de l'étude d'une propriété physique du complexe par rapport à la fraction molaire d'une des deux entités, permettant ainsi de déterminer sa stœchiométrie.^[21] De nombreux groupes de recherche se sont servis de cette méthode en chimie organométallique^[22], mais également en catalyse, pour des complexes substrats-catalyseurs^[23]. Dans le cas de notre système, le complexe entre la quinine et le substrat est formé grâce à des interactions impliquant l'azote de la quinuclidine et l'alcool en position 9 de la quinine. Ainsi, la formation du complexe doit influencer sur le déplacement chimique des atomes d'hydrogènes aux alentours de ces fonctions chimiques.^[24] Dans cette optique, nous avons choisi de suivre la variation du déplacement chimique du proton H⁹, à travers des titrages RMN (Figure 22).

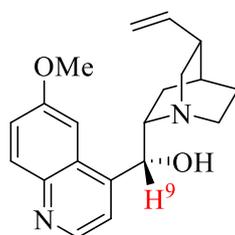


Figure 22 : structure de la quinine et position du proton H⁹ suivi par RMN

Lors de ces expériences, plusieurs échantillons ont été réalisés avec des ratios molaires Quinine/**66** différents et les spectres RNM ont été enregistrés. Le déplacement chimique de H⁹ pour chaque ratio a été reporté sur la Figure 23.

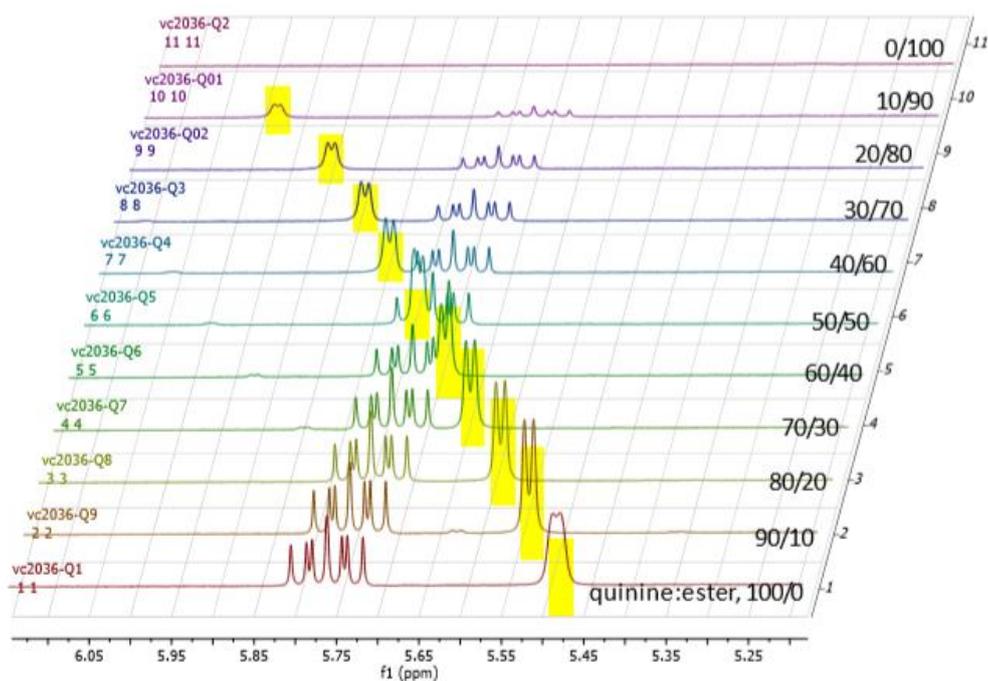


Figure 23 : déplacement chimique de H^9 en fonction du ratio molaire quinine/66

On observe que le proton H^9 est de plus en plus déblindé au fur et à mesure que la fraction molaire en substrat **66** augmente.

Ensuite, ces valeurs de déplacement chimique ont été interprétées selon la méthode de Job. Ainsi, la différence de déplacement chimique de H^9 multipliée par la fraction molaire en quinine a été reportée sur un graphe en fonction de la fraction molaire en quinine (Figure 24).

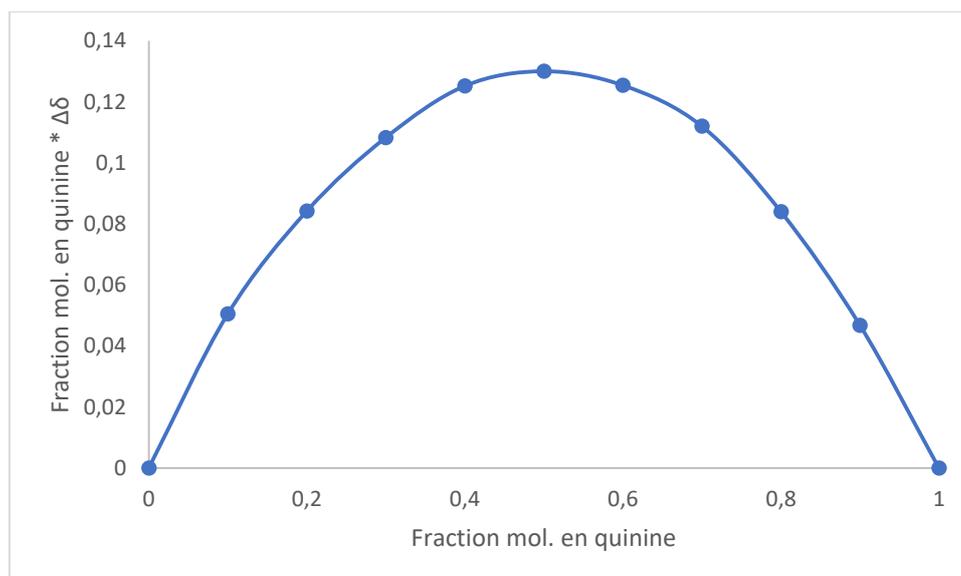


Figure 24 : méthode de Job concernant le complexe quinine/66

La courbe tracée possède un maximum pour une fraction molaire en quinine de 0,5, ce qui signifie que le complexe quinine/**66** formé est un complexe 1/1. Ces expériences ont également été réalisées sur le proton H⁸ de la quinine, et les mêmes résultats ont été obtenus (Figure 25).

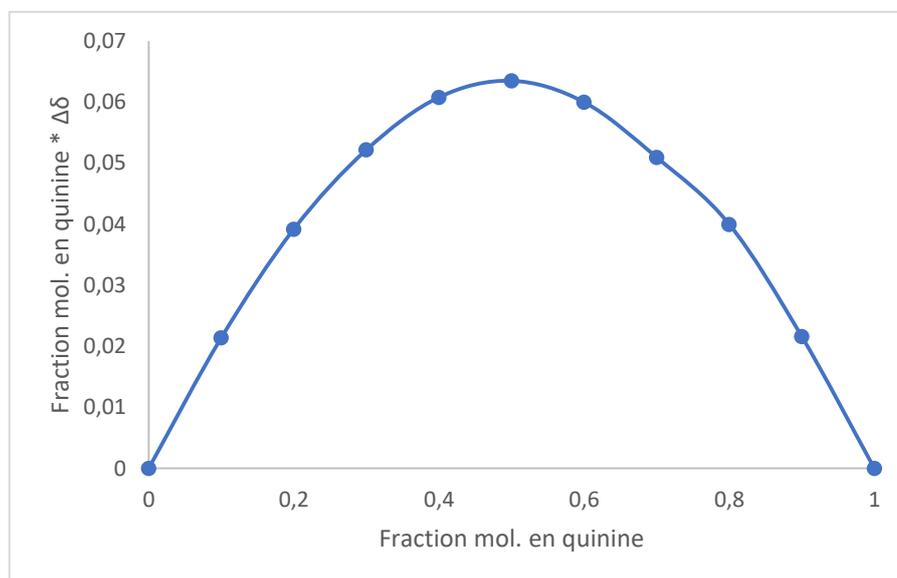
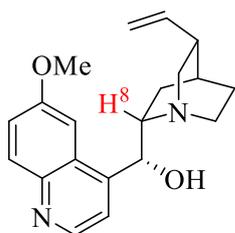


Figure 25 : méthode de Job en suivant la variation du proton H⁸

La quinine ayant également des propriétés de fluorescence,^[25] son évolution a été suivie dans plusieurs mélanges au ratio quinine/**66** différents. Cependant, la variation de cette propriété entre les différentes solutions s'est révélée quasiment nulle.

La méthode de Job permet également de déterminer la constante d'association d'un complexe.^[22,23] Pour cela, une nouvelle série de titrages RMN a été réalisée, à partir d'une solution mère en quinine dans le chloroforme deutérée, ainsi que du composé **66**. Lors de cette expérience, la concentration en quinine est restée fixe, à 0,05 mol/L, et le composé **66** a été ajouté par portion. Pour chaque nouvelle concentration en substrat, la variation de déplacement chimique du proton H⁹ de la quinine a été suivie par RMN et portée sur un graphe en fonction du nombre d'équivalent de substrat (Figure 26).

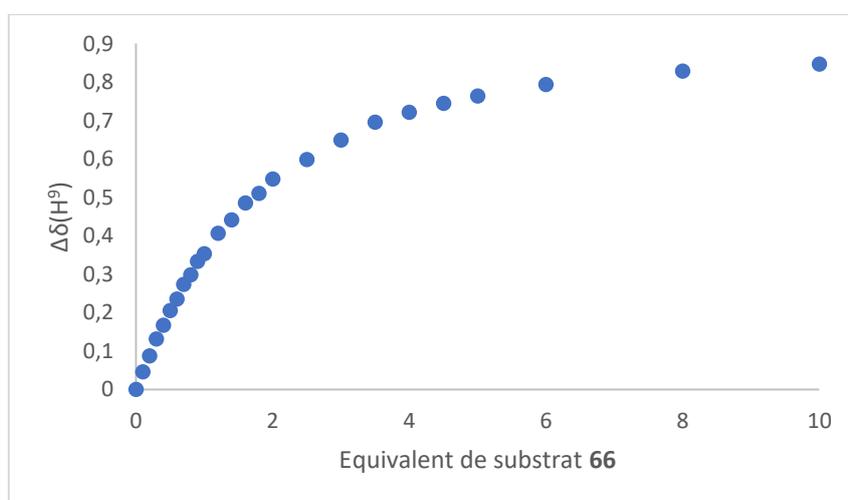


Figure 26 : détermination de la constante d'association du complexe quinine/**66** par la méthode de Job

A l'aide de ces résultats et du programme Bindfit,^[26,27] la courbe a été tracée et une constante d'association K_a de $18,9 \text{ M}^{-1} \pm 1,149\%$ a été déterminée. Ce résultat a été comparé aux constantes d'associations obtenus lors des travaux de Kumpulainen et Brouwer au sujet de la réaction d'Henry catalysée par un dérivé de la quinine.^[24] Lors de ces travaux, des complexes cinchona/composé nitré ont été observés et leur constante d'association a été estimée (Schéma 89).

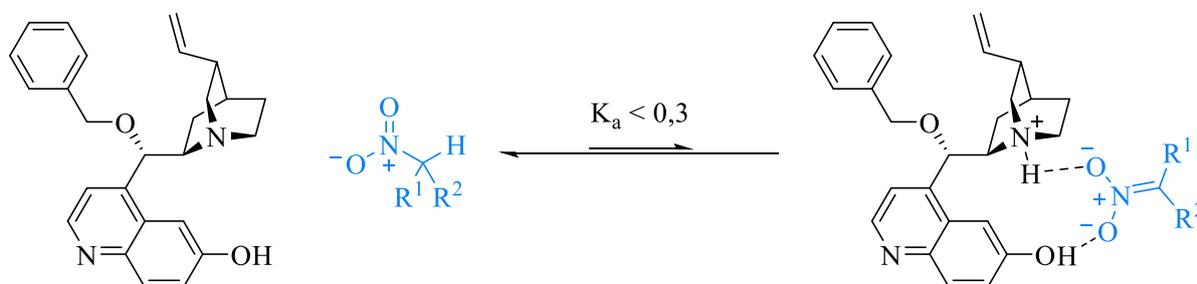


Schéma 89 : complexe catalyseur/substrat des travaux de Kumpulainen et Brouwer et sa constante d'association

Le mécanisme de formation proposé dans ces travaux inclue également des liaisons hydrogènes entre le substrat et le cinchona, et la constante d'association obtenue est inférieure ou égale à $0,3 \text{ M}^{-1}$. L'obtention d'une valeur supérieure, ainsi que les travaux précédemment réalisés nous ont permis de proposer le mécanisme de la photooxygénation décrit Schéma 90.

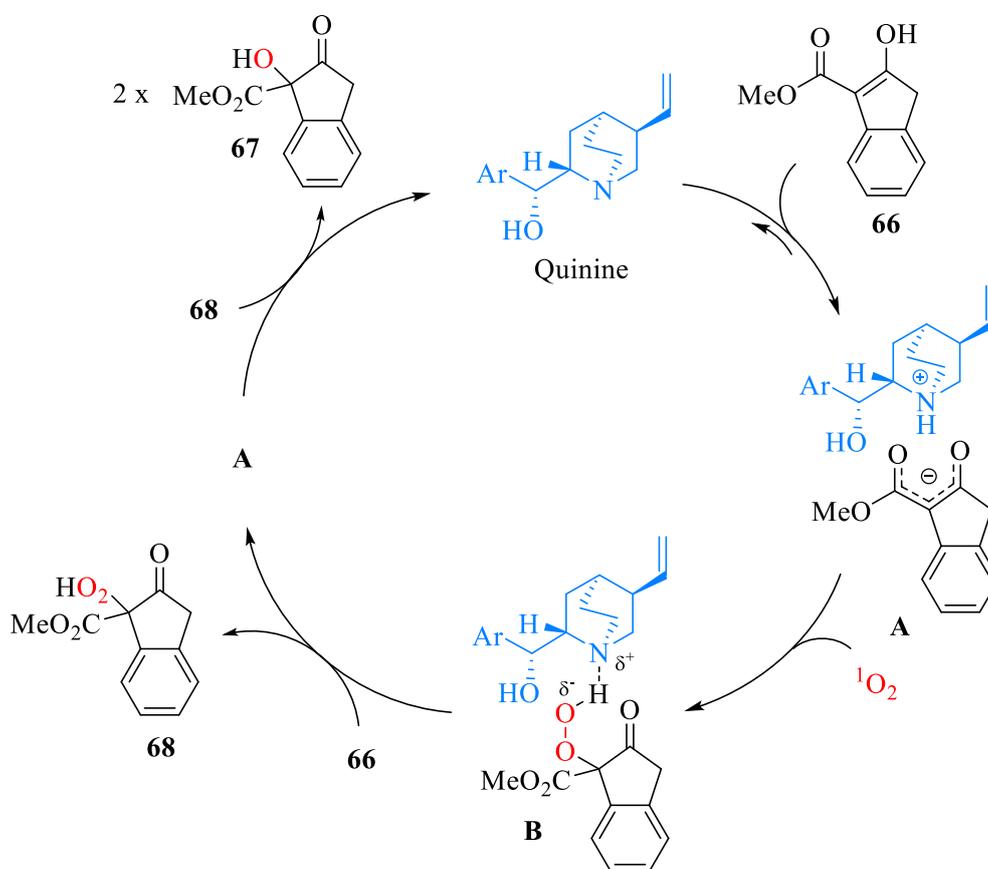


Schéma 90 : mécanisme de la photooxygénation de 66 catalysée par la quinine

Dans un premier temps, la quinine et le substrat **66**, majoritairement sous forme énoil dans le CDCl_3 , forment le complexe **A**. Cet intermédiaire accroît la réactivité du système énoilique, facilitant ainsi la réaction avec l'oxygène singulet pour former un nouvel intermédiaire **B**, et l'hydroperoxyde **68**. Enfin, un nouvel équivalent de **66** complexé à la quinine (complexe **A**) est oxydé par l'hydroperoxyde, formant ainsi deux équivalents de l'alcool **67**.

Dans un second temps, nous avons voulu tester nos systèmes catalytiques à l'aide d'une autre réaction compétitive, avec le composé **66**, cette fois-ci confronté au cyclopentène **136** (Schéma 91).

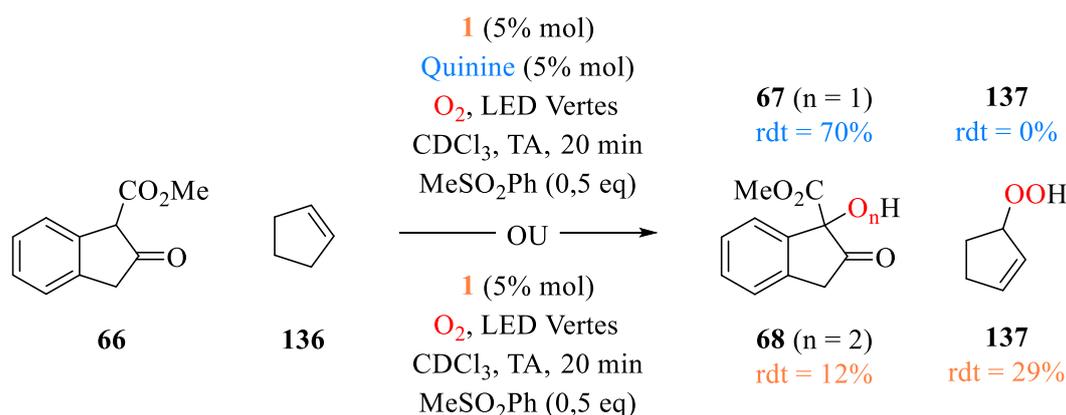


Schéma 91 : photooxygénation compétitive entre le composé **66** et le cyclopentène **136** à l'aide de systèmes Bodipy/Quinine

En effet, le cyclopentène réagit avec l'oxygène singulet par réaction de Schenk-ene, formant ainsi le composé **137**.^[28] Ce composé possède une constante de réaction avec l'oxygène singulet de $10^5 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$, du même ordre de grandeur que celle de l'antracène.^[29] De plus, il ne peut pas proposer de liaisons hydrogènes, ce qui en fait un bon substrat pour une réaction compétitive avec le substrat **66**.

Ces réactions ont été effectuées dans les mêmes conditions que les compétitions précédentes. En présence de quinine, c'est à nouveau une photooxygénation totalement sélective de l'ester **66** qui a été observée, avec un rendement RMN de 70%. En absence de quinine, la sélectivité est inversée avec un rendement RMN de 29% pour la formation de l'hydroperoxyde **137**, contre 12% pour la formation de **68**.

Ensuite, nous avons voulu investiguer les réactions compétitives avec une autre famille de composés donneurs de liaisons hydrogènes. Ainsi, nous avons exploré la réactivité des phénols, avec l'utilisation du *para*-crésol **138**.

❖ Réactions compétitives avec le *para*-crésol **138**

La désaromatisation des phénols par photooxygénation est une thématique d'intérêt du groupe.^[30-32] En effet, elle permet l'obtention de structures complexes, à haute valeur ajoutée et utile en synthèse organique. De plus, les phénols peuvent être synthétisés à partir de la biomasse, ce qui contribue à la revalorisation des déchets chimiques.^[33] Dans le cadre de notre projet, nous avons choisi le *para*-crésol **138**. Ce composé est donneur de liaisons hydrogènes et se désaromatise en présence d'oxygène singulet, formant l'hydroperoxyde **139** (Schéma 92).

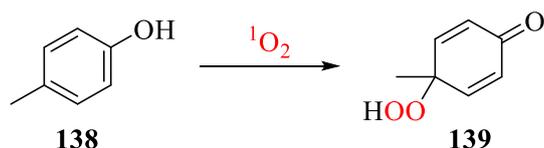


Schéma 92 : photooxygénation du para-crésol **138** en **139**

Les premières expériences compétitives ont été effectuées avec le cyclopentène. Dans un premier temps, plusieurs charges en quinine ont été testées (Schéma 93).

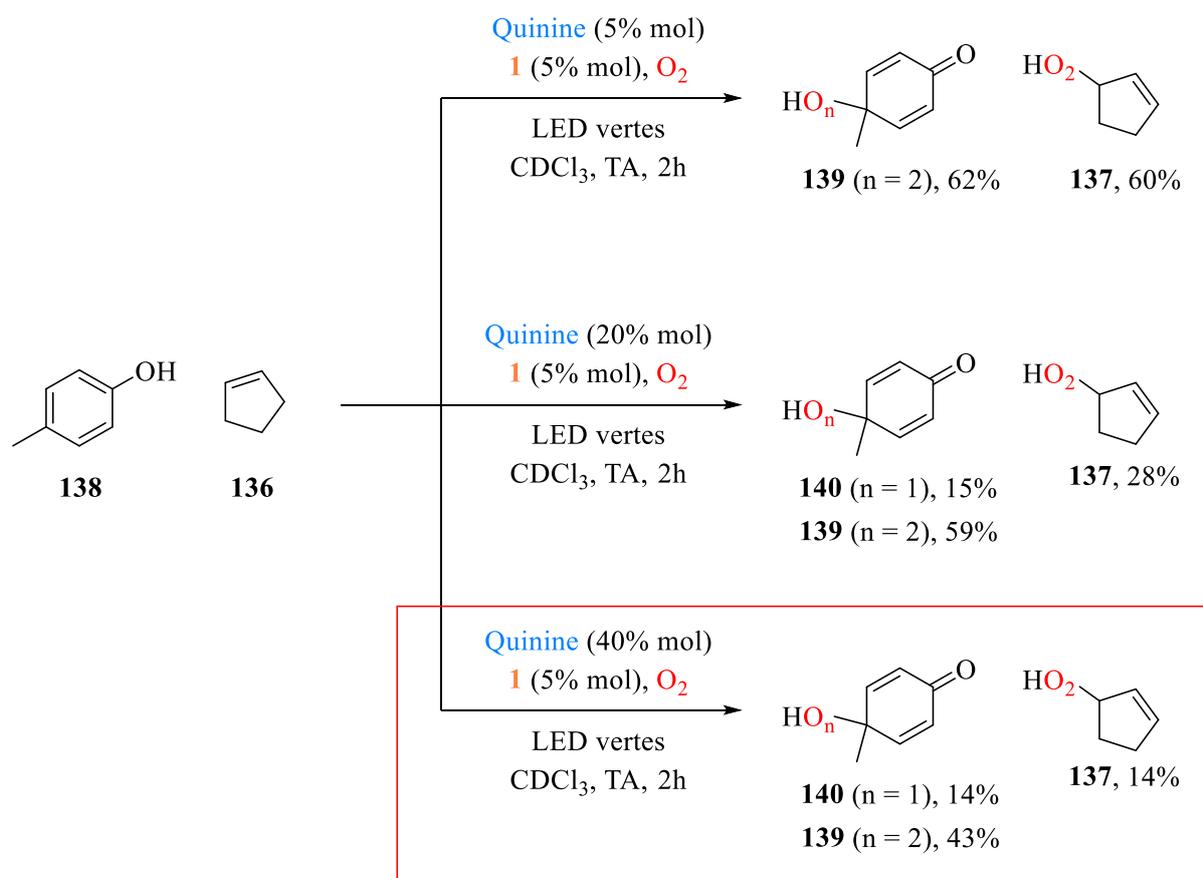


Schéma 93 : test de différentes charges en quinine dans la photooxygénation sélective du para-crésol et du cyclopentène

La réaction a été testée avec 5%, 20% et 40% mol. en quinine et les différents résultats ont été comparés. La première observation a été le temps de réaction nécessaire pour obtenir une conversion totale du crésol. En effet, la photooxygénation a duré 2 heures au lieu de 20 minutes pour le composé **66**. En présence de 5% mol. de quinine, les produits **139** et **137** sont produits de manière équimolaire (respectivement 62% et 60% de rendement RMN). En présence de 20% mol., on observe la formation des hydroperoxydes **139**, et **137** mais également de l'alcool **140**. Ces conditions permettent une réaction légèrement sélective, puisque le ratio entre les produits d'oxydation du crésol et du cyclopentène est de 2,6:1. Cette sélectivité est améliorée en présence de 40% mol. de quinine, avec un ratio de 4,1:1 entre les différents produits. Ces dernières conditions ont donc été conservées, et les résultats obtenus ont été comparés à la réaction compétitive sans quinine (Schéma 94).

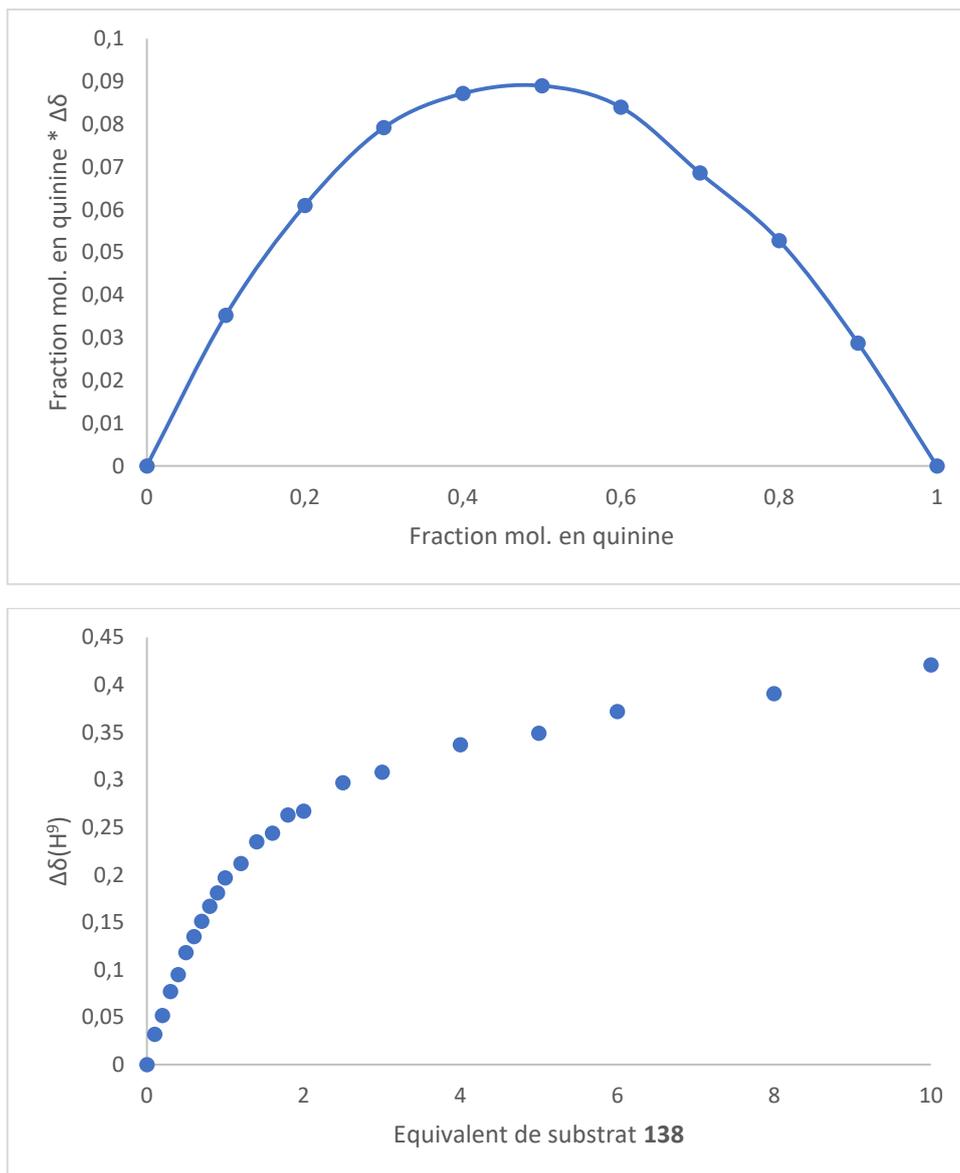


Figure 27 : Méthode de Job du complexe para-crésol/quinine

Grâce à la méthode de Job, le complexe quinine/crésol a également été identifié comme étant un complexe 1:1, avec une constante d'association $K_a = 28,2 \text{ M}^{-1} \pm 7,49\%$.

Ensuite, le *para*-crésol a été mis en compétition avec l'anthracène, dans les mêmes conditions que la réaction compétitive précédente (Schéma 96).

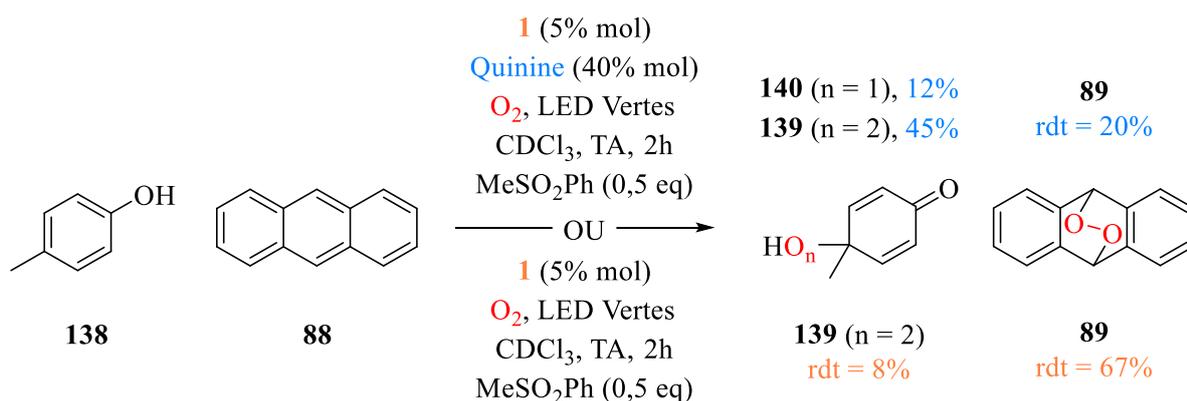


Schéma 96 : photooxygénation compétitive entre le *para*-crésol **X** et l'anthracène **X** à l'aide de systèmes Bodipy/Quinine

En présence de 40% mol. en quinine, la photooxygénation est sélective du *para*-crésol avec un rendement RMN de 12% pour la formation de **140** et de 45% pour **139**, contre 20% pour la formation de **89**. En revanche, la sélectivité est inversée en absence de quinine, avec un rendement RMN de 67% pour la formation de l'endoperoxyde contre 8% pour **139**. Afin de tester la sélectivité de notre système catalytique dans des conditions plus compétitives, nous avons décidé de réaliser la photooxygénation d'un mélange équimolaire entre les quatre substrats précédemment utilisés.

III.2.c Compétitions entre les quatre substrats

La réaction a été réalisée en présence de 5% mol. de Bodipy **1**, dans le chloroforme deutéré sous LED vertes, à température ambiante et sous atmosphère d'oxygène. Cette photooxygénation a été effectuée en absence d'additif, ainsi qu'avec 20% mol. en quinine (Schéma 97).

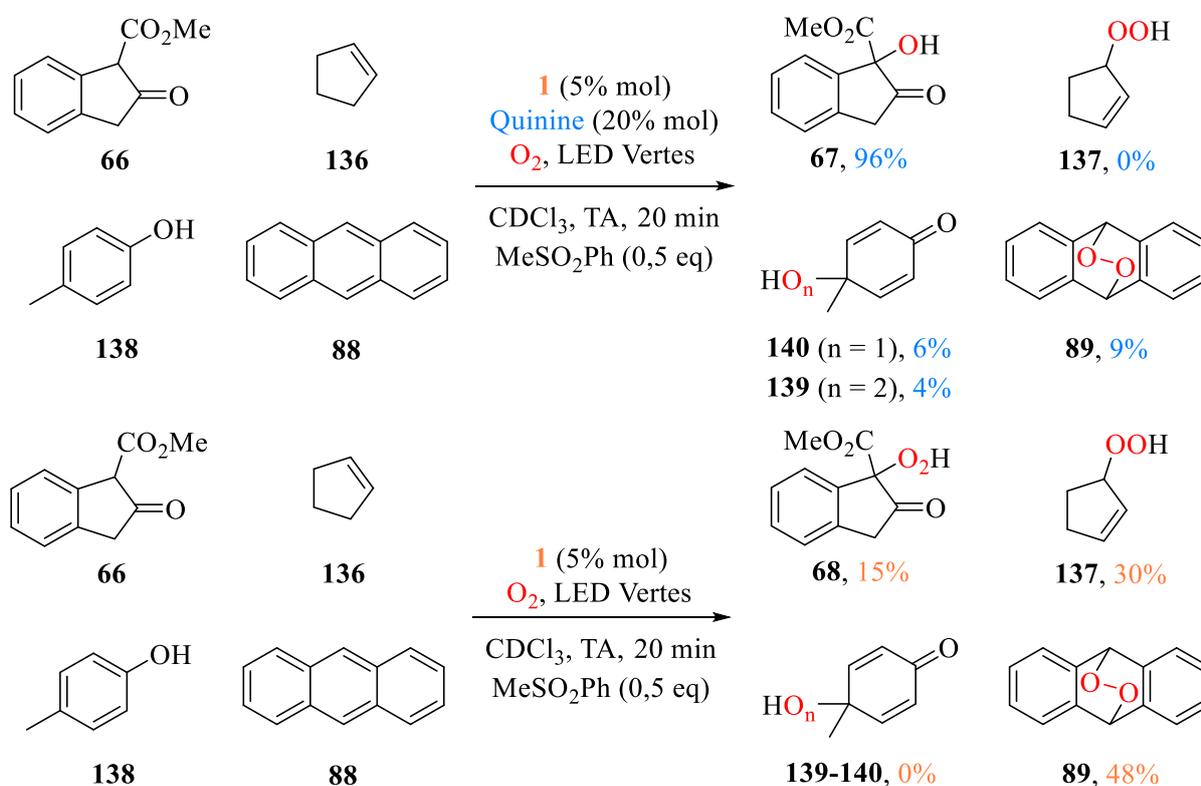


Schéma 97 : photooxygénation compétitive entre les quatre substrats à l'aide de systèmes Bodipy/Quinine

En présence de catalyseur, la photooxygénation montre une très bonne sélectivité envers le composé dicarboxylé **66**, avec un rendement RMN de 96% en 20 minutes contre 10% pour le crésol, 9% pour le cyclopentène et 0% pour l'anthracène. Les faibles rendements obtenus pour la photooxygénation du crésol s'explique par le temps de réaction imposé, de 20 minutes au lieu de 2 heures comme pour les expériences précédentes le concernant. En revanche et comme attendu, la photooxygénation en absence de quinine des composés donneurs de liaisons hydrogènes **66** et **138** est bien plus lente que celle de l'anthracène et du cyclopentène (respectivement 15% et 0% de rendement RMN contre 48% et 30%).

Après l'obtention de ces résultats, nous avons décidé de tester nos systèmes catalytiques pour de la photooxygénation sélective de fonctions chimiques présentes sur un même substrat. En effet, une telle capacité à pouvoir cibler un seul site actif d'une molécule complexe suscite de plus en plus l'attention des chercheurs dans le domaine de la synthèse totale, et porte le nom de fonctionnalisation tardive.^[35] Pour les réactions d'oxydations, certains systèmes catalytiques et enzymatiques permettent des réactions régiosélectives sur des composés et structures complexes, permettant ainsi l'obtention de molécules d'intérêt en synthèse totale.^[36] Dans notre cas, divers substrats possédant un site actif donneur de liaisons hydrogène et autre non-donneur ont été testés en photooxygénation.

III.2.d Photooxygénation régiosélective en fonction du système catalytique utilisé

Dans un premier temps, nous nous sommes penchés sur la photooxygénation du cardanol **141** (Schéma 98).

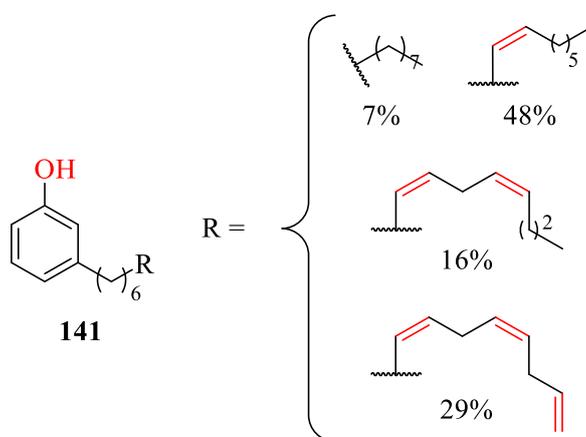


Schéma 98 : structure du cardanol X^[37]

C'est un mélange de plusieurs composés phénoliques, possédant d'aucune à trois insaturations.^[37] Ce composé, provenant de la pyrolyse de la coque de la noix de cajou, est un déchet de l'industrie alimentaire non-toxique, produit à hauteur de 450 000 tonnes par an.^[38] Son utilisation en tant que substrat est donc intéressante dans une démarche de revalorisation de la biomasse. Dans le cadre de notre projet, la partie phénol serait la partie donneuse de liaisons hydrogènes, et pourrait s'oxyder en présence de l'oxygène singulet. Les différentes doubles liaisons pourraient jouer le rôle du site actif non-donneur de liaisons hydrogène, et réagir en cycloaddition [2+2] ou en réaction de Schenck-ène.

La réaction a été effectuée dans des conditions très similaires aux réactions compétitives précédentes, avec 0% mol., 5% mol. ou 40% mol. en quinine. Dans le premier cas, la formation de produits de dégradation des différentes doubles liaisons a pu être observée par RMN, au bout de deux heures. Ces

produits sont un mélange des réactions de cycloadditions [2+2] et de Schenck-ène. En revanche, le noyau aromatique n'a pas réagi. Ces résultats confirment les conclusions obtenues lors des compétitions d'oxygénation. En présence de 5% mol. de quinine, un résultat similaire a été observé. Nous avons donc estimé que la charge catalytique en quinine n'était pas assez importante pour activer le phénol et désactiver l'oxygène singulet à proximité des doubles liaisons. Par conséquent, la charge catalytique de 40% mol. en quinine a été testée, afin de reprendre les conditions des photooxygénations sélectives du *para*-crésol. Malheureusement, dans ces nouvelles conditions et au bout de quatre heures, aucune réaction n'a été observée. Face à ces résultats, il a été suggéré que la partie phénol, substitué en position *méta*, n'était pas assez réactive. Pour vérifier cette hypothèse, la photooxygénation du *méta*-crésol a été testée (Schéma 99).

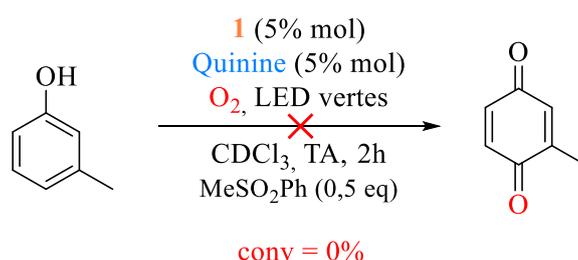


Schéma 99 : photooxygénation du *méta*-crésol

Au bout de deux heures de réaction, aucune conversion n'a été observée, validant ainsi notre hypothèse sur le manque de réactivité de la partie phénol du cardanol. Face à ces observations, nous nous sommes lancés dans la synthèse d'un substrat possédant une partie phénol substitué en *para*, dont la réactivité avec nos systèmes catalytiques est plus connue, ainsi qu'une partie alcène susceptible de participer à des réactions de Schenck-ène.^[39] Ainsi, nous avons synthétisé le composé **142** à partir du tyrosol **143** ainsi que du composé **144**, un dérivé du citronellol, qui sont tous deux connus pour réagir avec l'oxygène singulet (Schéma 100).^[40,41]

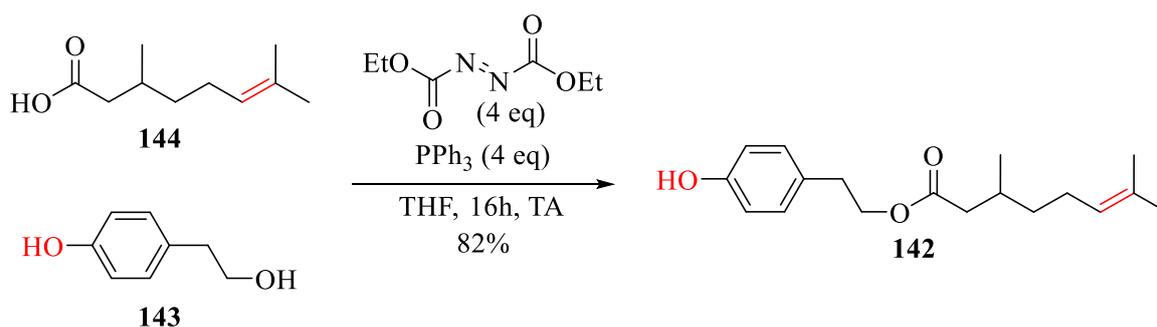
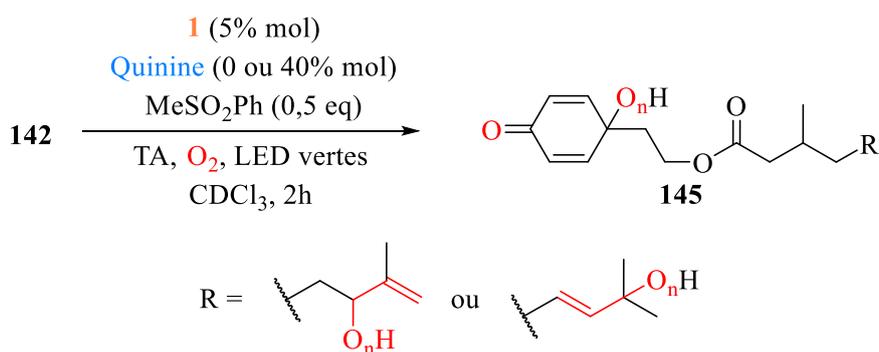


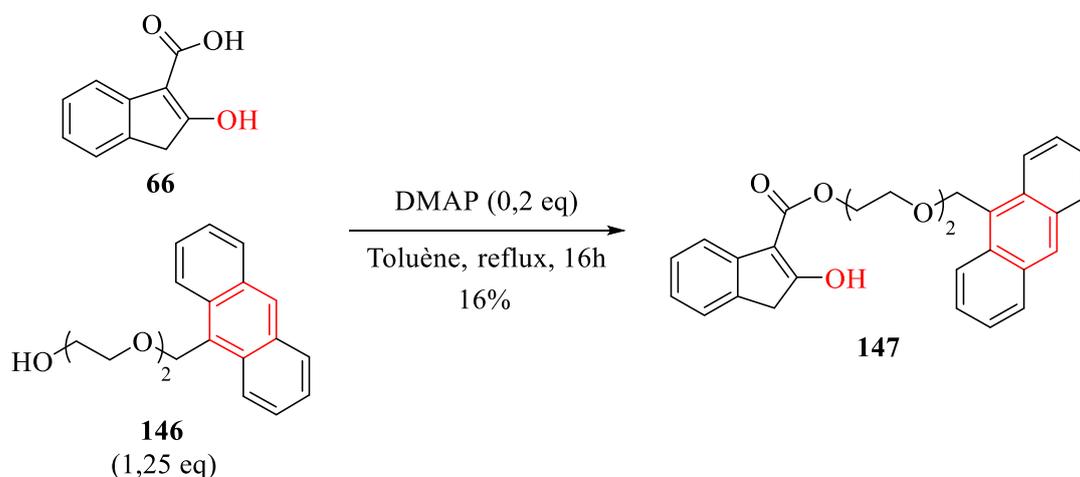
Schéma 100 : synthèse du composé **142**

Il a été synthétisé par réaction d'estérification, en présence de quatre équivalents de l'azidocarboxylate de diéthyle (DEAD) et de triphénylphosphine, avec un rendement de 82%. Ensuite, la photooxygénation de ce composé a été effectuée dans les conditions habituelles (Schéma 101).



*Schéma 101 : photooxygénation du composé **142** à l'aide du Bodipy **1** et de la quinine*

Les conditions favorables à la photooxygénation de *para*-crésol ont été reprises pour cet exemple, avec une charge catalytique en quinine de 40% mol. Lors de la photooxygénation, une conversion de 33% de la partie phénol a été observée par RMN, contre 0% pour la partie alcène. Seulement, la nature du produit n'a pas pu être déterminée, la réaction dégradant en partie le substrat. La réaction a été répétée en absence de quinine, mais les mêmes résultats ont été observés, avec néanmoins une conversion de la partie phénol un peu moindre (22%). Face au manque de réactivité de la partie alcène, nous avons décidé de synthétiser un substrat possédant les motifs ester de 2-oxoindane et anthracène utilisés individuellement lors des compétitions de substrats (Schéma 102).



*Schéma 102 : Synthèse du substrat **147***

Il a été synthétisé par estérification, à partir du composé **66** et du dérivé d'anthracène **146**, en présence de 0,2 équivalents de DMAP, dans le toluène, à reflux pendant 16 heures, avec un rendement de 16%. Il a ensuite été testé en photooxygénation (Schéma 103).

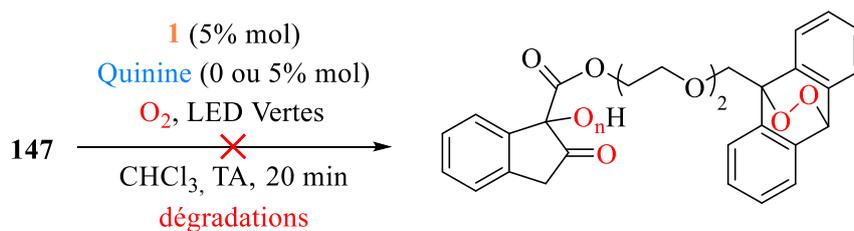


Schéma 103 : photooxygénation régiosélective de **147**

La réaction a été réalisée dans les mêmes conditions que lors de la photooxygénation compétitive entre l'anthracène et le composé **66**. Cependant, en absence comme en présence de quinine, on observe une totale dégradation du composé, sans pouvoir isoler aucun produit issu des sites actifs. En effet, certains dérivés d'anthracène, substitués en positions 9 et/ou 10 sont connus pour se dégrader en présence d'oxygène singulet.^[42] Il n'a donc pas été possible de réaliser de réaction régiosélective sur ce type de composé.

IV. Conclusion

En conclusion, nous avons développé des systèmes catalytiques permettant des photooxygénations sélectives dans le cadre de réactions compétitives entre deux composés. En présence de quinine, il a été possible de sélectivement oxyder les substrats donneurs de liaisons hydrogènes, tout en désactivant l'oxygène singulet pour limiter la photooxygénation de l'autre composé. En absence de quinine, le manque d'activation des substrats donneurs de liaisons hydrogènes a permis de cibler les substrats non-donneurs de liaisons hydrogènes. Ces systèmes catalytiques ont été testés sur des réactions compétitives à deux et quatre substrats, et les complexes intermédiaires formés ont été étudiés à travers des titrages RMN et l'utilisation de la méthode de Job. Enfin, ces systèmes catalytiques ont été testés sur différents substrats dans le cadre de réactions de photooxygénation régiosélective.

V. Bibliographie

- [1] N. V. Bhagavan, in *Medical Biochemistry*, **2002**, pp. 85–108.
- [2] P. K. Robinson, *Essays Biochem.* **2015**, *59*, 1–41.
- [3] H.-P. Meyer, E. Eichhorn, S. Hanlon, S. Lütz, M. Schürmann, R. Wohlgemuth, R. Coppolecchia, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 29–40.
- [4] M. T. Reetz, *Chem Rec* **2016**, *16*, 2449–2459.
- [5] E. Lindbäck, S. Dawaigher, K. Wärnmark, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 13432–13481.
- [6] M. Raynal, P. Ballester, A. Vidal-Ferran, P. W. N. M. van Leeuwen, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1734–1787.
- [7] Q. Zhang, K. Tiefenbacher, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 16213–16219.
- [8] L. R. MacGillivray, J. L. Atwood, *Nature* **1997**, *389*, 469–472.
- [9] A. Cavarzan, J. N. H. Reek, F. Trentin, A. Scarso, G. Strukul, *Catal. Sci. Technol.* **2013**, *3*, 2898.
- [10] T. Chavagnan, C. Bauder, D. Sémeril, D. Matt, L. Toupet, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 70–76.
- [11] C. Tugny, N. del Rio, M. Koohgard, N. Vanthuynne, D. Lesage, K. Bijouard, P. Zhang, J. Meijide Suárez, S. Roland, E. Derat, O. Bistri-Aslanoff, M. Sollogoub, L. Fensterbank, V. Mouriès-Mansuy, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 5964–5972.
- [12] C. Gibson, J. Rebek, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1887–1890.
- [13] M. Tamura, K. Sawabe, K. Tomishige, A. Satsuma, K. Shimizu, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 20–26.
- [14] P. Zardi, T. Roisnel, R. Gramage-Doria, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 627–634.
- [15] K. V. Luzyanin, A. N. Marianov, P. G. Kislitsyn, V. P. Ananikov, *ACS Omega* **2017**, *2*, 1419–1423.
- [16] E. Lindbäck, S. Cherraben, J.-P. Francoïa, E. Sheibani, B. Lukowski, A. Proñ, H. Norouzi-Arasi, K. Månsson, P. Bujalowski, A. Cederbalk, T. H. Pham, T. Wixe, S. Dawaigher, K. Wärnmark, *ChemCatChem* **2015**, *7*, 333–348.
- [17] T. Šmejkal, B. Breit, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 311–315.
- [18] G. Olivo, G. Capocasa, O. Lanzalunga, S. Di Stefano, M. Costas, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 917–920.
- [19] E. Lemp, C. Valencia, A. L. Zanocco, *J. Photochem. Photobiol. A* **2004**, *168*, 91–96.
- [20] F. Wilkinson, W. P. Helman, A. B. Ross, *J. Phys. Chem. Ref. Data* **1995**, *24*, 663–1021.
- [21] P. Job, *Ann Chimie* **1928**, *9*, 113–203.
- [22] J. S. Renny, L. L. Tomasevich, E. H. Tallmadge, D. B. Collum, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11998–12013.
- [23] M. Wilking, C. G. Daniliuc, U. Hennecke, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 18601–18607.
- [24] T. Kumpulainen, J. Qian, A. M. Brouwer, *ACS Omega* **2018**, *3*, 1871–1880.
- [25] R. F. Chen, *Anal. Biochem.* **1967**, *19*, 374–387.
- [26] D. Brynn Hibbert, P. Thordarson, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 12792–12805.
- [27] “Bindfit,” can be found under <http://app.supramolecular.org/bindfit/>, **2019**.
- [28] E. D. Mihelich, D. J. Eickhoff, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4135–4137.
- [29] V. Y. Shlyapintokh, V. B. Ivanov, *Russ. Chem. Rev.* **1976**, *45*, 99–110.
- [30] L. Péault, P. Nun, E. Le Grogneç, V. Coeffard, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 7398–7401.
- [31] A. Mauger, J. Farjon, P. Nun, V. Coeffard, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 4790–4793.
- [32] J. Fischer, P. Nun, V. Coeffard, *Synthesis* **2020**, *52*, 1617–1624.
- [33] C. Amen-Chen, H. Pakdel, C. Roy, *Bioresour. Technol.* **2001**, *79*, 277–299.
- [34] H. Shibuya, C. Kitamura, S. Maehara, M. Nagahata, H. Winarno, P. Simanjuntak, H.-S. Kim, Y. Wataya, K. Ohashi, *Chem. Pharm. Bull.* **2003**, *51*, 4.
- [35] T. Cernak, K. D. Dykstra, S. Tyagarajan, P. Vachal, S. W. Krska, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 546–576.
- [36] W. Sun, H. Xue, H. Liu, B. Lv, Y. Yu, Y. Wang, M. Huang, C. Li, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 4253–4260.
- [37] B. Briou, Valorisation du cardanol et d’acides et d’aldéhydes lipidiques dans le domaine des matériaux polymères, Université Montpellier, **2018**.
- [38] C. Voirin, S. Caillol, N. V. Sadavarte, B. V. Tawade, B. Boutevin, P. P. Wadgaonkar, *Polym. Chem.* **2014**, *5*, 3142–3162.
- [39] P. Bayer, R. Pérez-Ruiz, A. Jacobi von Wangelin, *ChemPhotoChem* **2018**, *2*, 559–570.

- [40]I. Saito, Y. Chujo, H. Shimazu, M. Yamane, T. Matsuura, H. J. Cahnmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 5272–5277.
- [41]N. Monnerie, J. Ortner, *J Sol Energy Eng* **2001**, *123*, 171–174.
- [42]W. Fudickar, T. Linker, *ChemPhotoChem* **2018**, *2*, 548–558.

Chapitre 3 : Synthèse et immobilisation de systèmes Bodipy/Quinine sur support hétérogène pour des réactions de photooxygénation asymétriques

I. Introduction

Lors des deux chapitres précédents, nos travaux se sont focalisés sur le développement d'un système catalytique Bodipy/Quinine pour contrôler la sélectivité de réactions de photooxygénation. Lors des expériences d'oxydations énantiosélectives du chapitre 1, les résultats obtenus ont été encourageants mais les sélectivités se sont avérées limitées, notamment dans le cadre de photooxygénations asymétriques. Des travaux récemment décrits dans la littérature ont montré que l'immobilisation d'un système catalytique sur support permettait son hétérogénéisation, tout en ayant un impact positif sur la sélectivité et/ou la réactivité. Par exemple, l'équipe de An a décrit en 2017 la synthèse de catalyseurs bifonctionnels hétérogènes où les silanols de la silice mésoporeuse jouent le rôle de sites acides activant le substrat (Schéma 104).^[1]

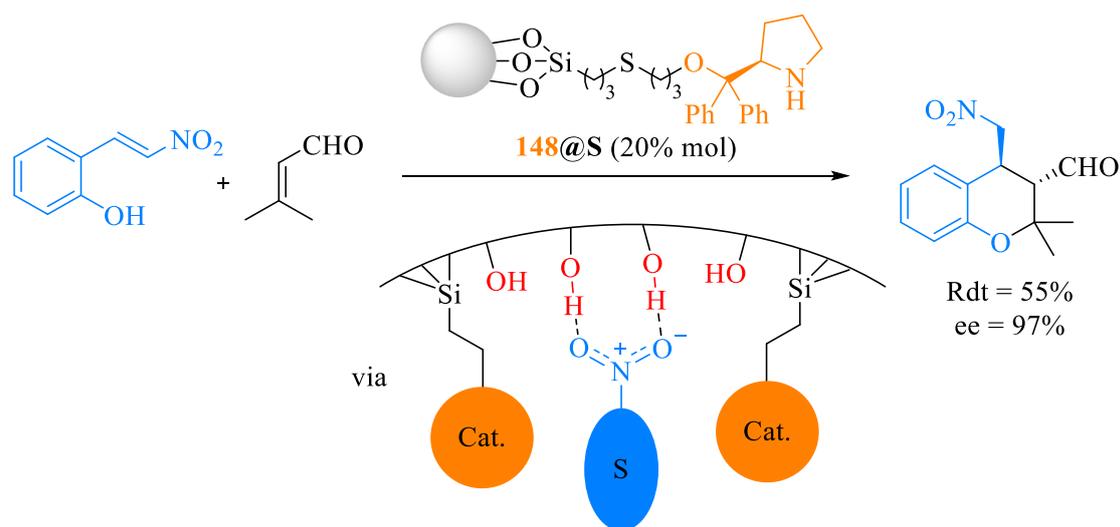
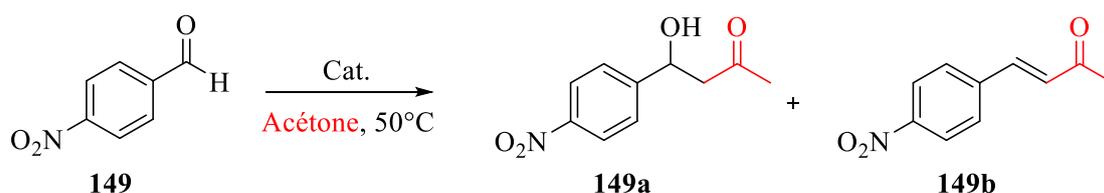


Schéma 104 : réaction de double addition de Michael catalysée par un système bifonctionnel sur silice mésoporeuse

Dans ces travaux, une réaction de double addition de Michael a été réalisée à l'aide du système catalytique **148@S**, ainsi qu'avec sa version homogène **148**. Dans le premier cas, un rendement de 55% a été obtenu, ainsi qu'un excès énantiomérique de 97%. Les résultats obtenus en homogène ont été moins bons (rdt = 33% et ee = 70%), ce qui prouve l'amélioration de la catalyse grâce au support. De plus, des études de réutilisation du système supporté ont été réalisées, le catalyseur restant efficace même après cinq utilisations.

Dans d'autres cas, le fait de greffer un système catalytique sur un support et ainsi de pouvoir bénéficier de leur présence en un seul site actif peut également améliorer l'efficacité de la catalyse, de la même manière qu'une enzyme. Ces interactions favorables portent le nom d'effet de coopérativité. Par exemple, le groupe de Lin a travaillé en 2005 sur un système catalytique bifonctionnel proposant d'un tel effet, composé d'**AEP** (3-[2-(2-aminoéthylamino)éthylamino]propyle, en orange) et d'**UDP** (uréidopropyle, en bleu) (Schéma 105).^[2]

Méthodologie



Sans et avec effet de confinement

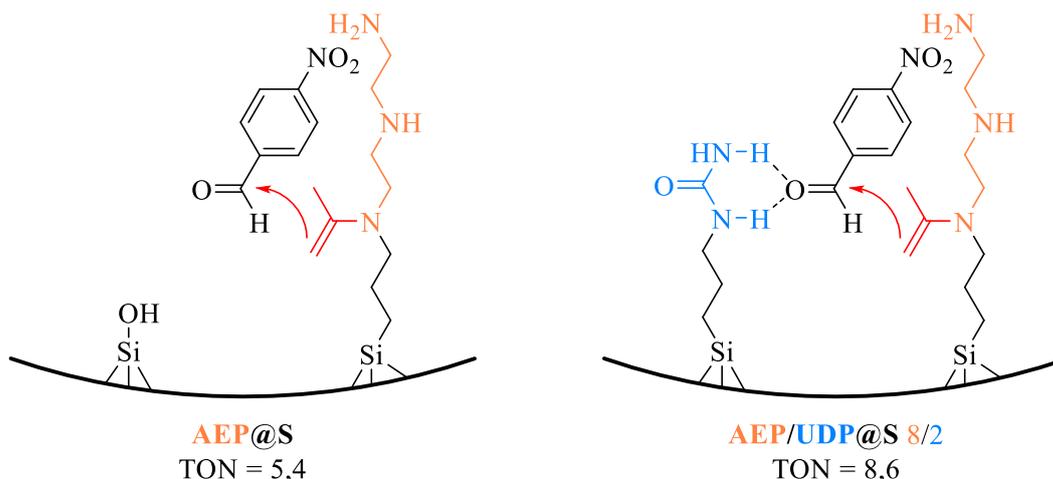


Schéma 105 : effet de coopérativité lors de la catalyse de la réaction d'aldolisation entre **149** et l'acétone par un système bifonctionnel immobilisé sur silice

Dans cet exemple, la réaction d'aldolisation du composé **149** a été réalisée à l'aide de plusieurs systèmes supportés, dont **AEP@S** et **AEP/UDP@S** (avec un ratio APE/UDP 8/2) et le TON a été déterminé dans chaque cas (le TON, ou « nombre de *turnovers* » d'un catalyseur étant le nombre de molécules de produits formés par le nombre de molécules de catalyseur). Les résultats obtenus mettent en valeur l'effet de confinement dont bénéficie le système catalytique **AEP/UDP@S**.

Outre l'intérêt de recyclabilité des catalyseurs, ces deux exemples montrent que l'immobilisation des systèmes catalytiques peut améliorer leur sélectivité et/ou la réactivité. Dans ce chapitre, nous allons examiner des exemples de photooxygénations utilisant un photosensibilisateur supporté, puis nous aborderons la stratégie utilisée pour immobiliser notre système Bodipy/Quinine.

II. Systèmes catalytiques supportés en photooxygénation

Dans la littérature, il existe une multitude d'exemples de photooxydation à l'aide de systèmes catalytiques supportés.^[3,4] Par exemple, certains travaux traitent de photooxydations à l'aide de dioxyde de titane ou de zéolithes supportés, produisant en partie de l'oxygène singulet, mais également d'autres « espèces réactives oxygénés » (ROS) amenant à une oxydation du substrat.^[5,6]

Dans un souci de concision, nous allons nous focaliser sur les systèmes catalytiques composés de photosensibilisateurs organiques ou organométalliques, immobilisés sur des supports hétérogènes dans

le cadre d'application de l'oxygène singulet en synthèse organique. Les différents travaux seront traités en fonction de la nature de leur support, et des exemples d'utilisation en flux seront également fournis.

II.1 Les photosensibilisateurs immobilisés sur polymères organiques

En 2009, le groupe de Luis a rapporté la synthèse et l'utilisation d'un photosensibilisateur dérivé du Rose Bengale (RB) sur polymère monolithique (Schéma 106).^[7]

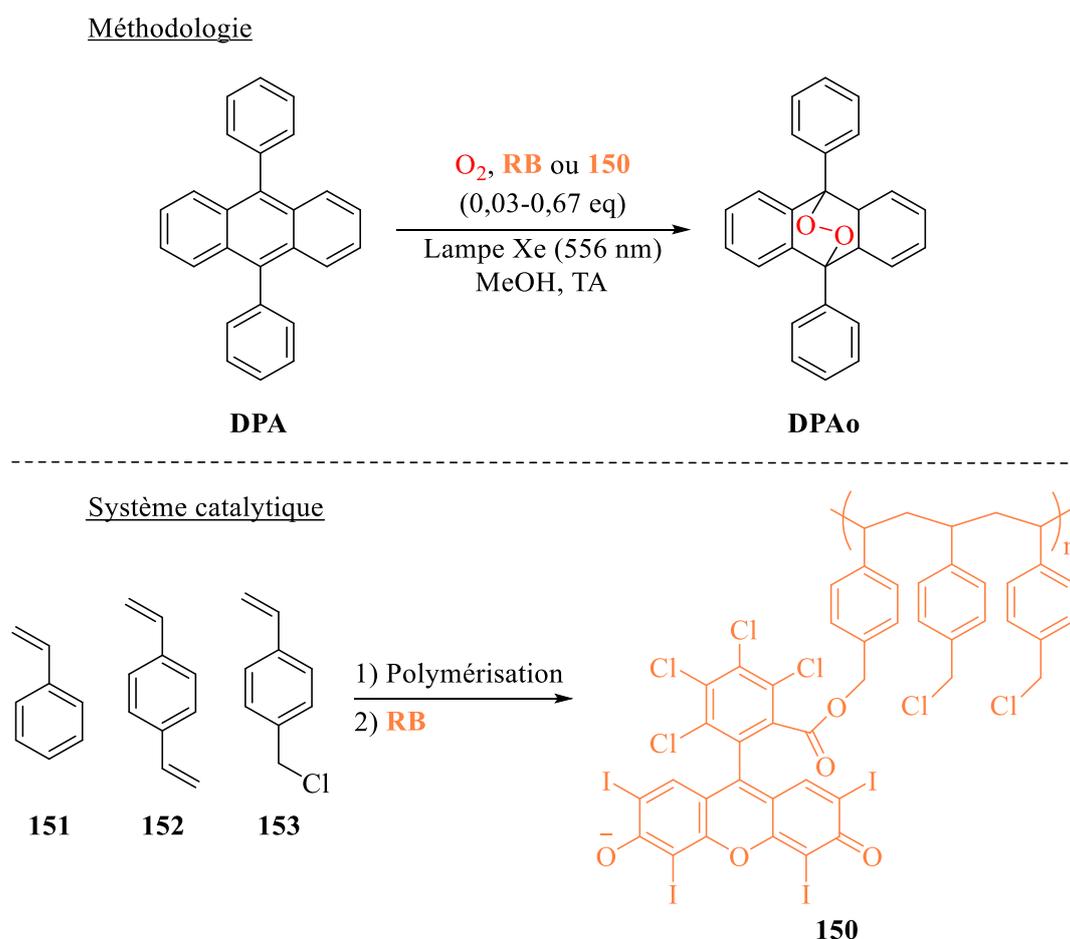
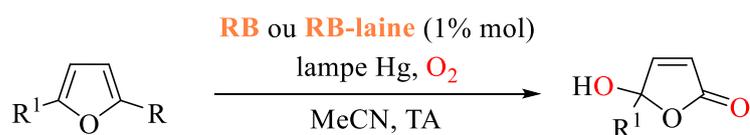


Schéma 106 : photooxygénation du 9,10-diphénylanthracène à l'aide de Rose Bengale immobilisé sur polymère

Dans ces travaux, un polymère monolithique poreux contenant des groupements chlorométhyles a été synthétisé par polymérisation d'un mélange de styrène **151**, divinylbenzène **152** et chlorométhylstyrène **153**, puis traité de manière à former des particules de petites tailles. Ce support a enfin été dérivé en présence de Rose Bengale, pour former le photosensibilisateur supporté **150**. Ce dernier a été testé dans la réaction de photooxygénation du 9,10-diphénylanthracène (**DPA**), dans le méthanol, à température ambiante en présence d'oxygène. Cette réaction a été effectuée avec différentes charges en photosensibilisateur. Dans chaque cas, la cinétique de la réaction a été suivie et la constante cinétique a été déterminée. Les mêmes expériences ont été réalisées avec le Rose Bengale sans support, et les résultats des deux séries de réactions ont été confrontés. Il a été observé que la réaction est bien plus rapide en présence du catalyseur **150** qu'avec le Rose Bengale non supporté (constante de vitesse de 37,3 min⁻¹ pour **150** contre 7,5 min⁻¹ pour **RB**, à des concentrations similaires). Cette différence peut provenir du fait que le Rose Bengale est connu pour former des agrégats au-delà d'une certaine concentration.^[8] Ainsi, les molécules de Rose Bengale seraient moins disponibles pour produire de

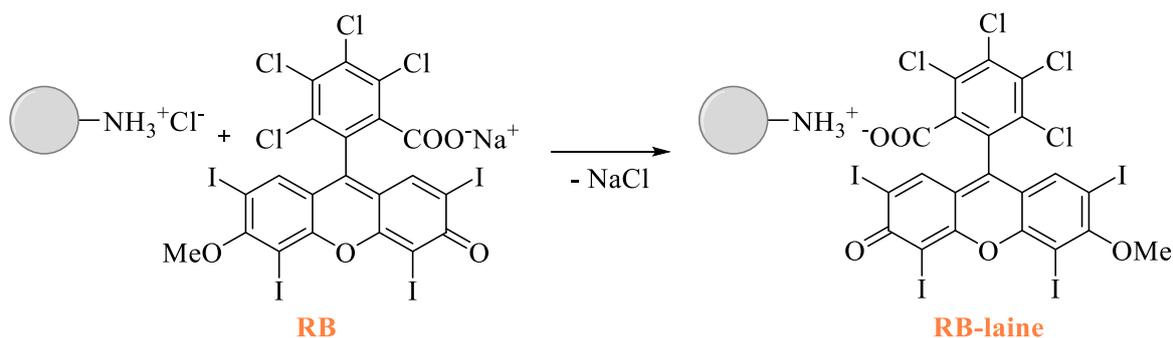
Méthodologie



154a pour R = CHO, R¹ = H
154b pour R = CHO, R¹ = CH₂OH
154c pour R = COOH, R¹ = H

155a = 155c pour R¹ = H
155b pour R¹ = CH₂OH

Synthèse de RB-laine



Résultats

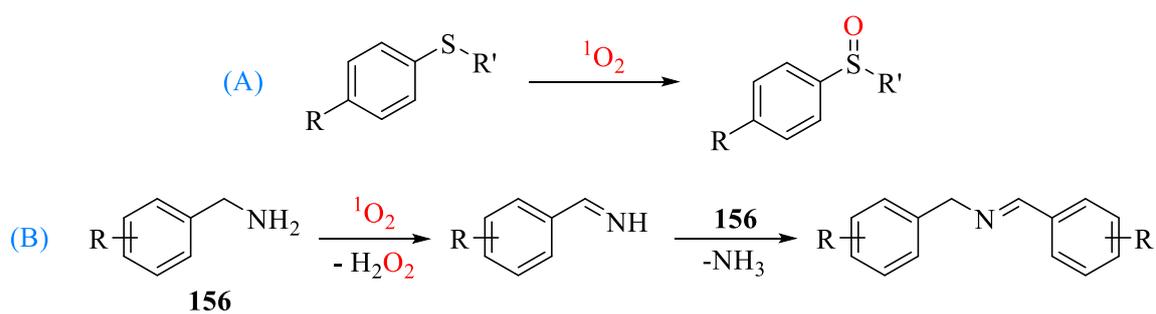
Substrat	Photosensibilisateur	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
154a	RB	5	80
154a	RB-laine	10	71
154b	RB-laine	8	78
154c	RB-laine	12	68

Schéma 108 : photooxygénation de dérivés de furanes à l'aide de Rose bengale immobilisé sur laine

Le photosensibilisateur supporté a été testé dans la photooxygénation de trois dérivés du furane, **154a**, **154b** et **154c**. La photooxygénation est efficace pour les trois composés, avec des rendements entre 68% et 78%. Des résultats similaires ont été obtenus en utilisant **RB** comme photosensibilisateur, avec cependant un temps de réaction nettement plus court. Ce photosensibilisateur supporté permet néanmoins la photooxygénation efficace de furanes, et ce en pouvant réutiliser la même laine pour plusieurs cycles de réactions.

Entre 2018 et 2020, le groupe de Ji a rapporté une série de travaux sur des polymères de photosensibilisateurs dérivés de porphyrines et sur leurs applications dans l'oxydation de sulfures et le couplage d'amines (Schéma 109).^[12-14]

Méthodologie



Systèmes catalytiques utilisés

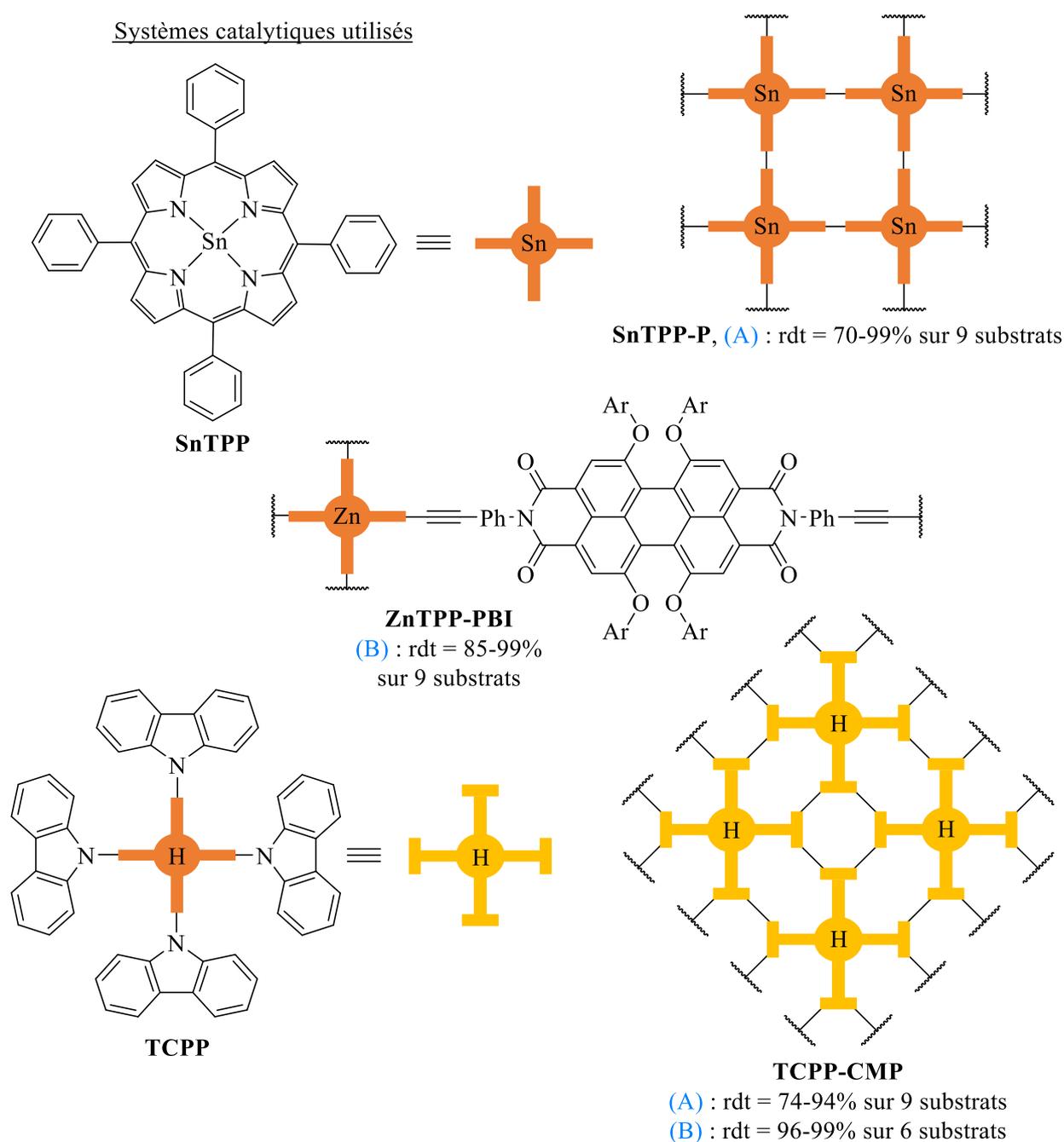


Schéma 109 : réactions d'oxydation de sulfures et de couplage d'amines catalysées par des polymères de porphyrines

Dans ces différents exemples, de nouveaux photosensibilisateurs sont synthétisés à partir de dérivés de porphyrines et par différents couplages organométalliques (Yamamoto pour **SnTPP-P**, Sonogashira pour **ZnTPP-PBI** et une polymérisation oxydante au Fe (III) pour **TCPP-CMP**). Ces nouveaux composés ont ensuite été testés dans des photooxygénations de composés soufrés, ainsi que dans des réactions de couplage d'amines où l'oxygène singulet joue un rôle prépondérant dans la formation de l'imine intermédiaire. La première observation est le fait que, dans tous les cas, les expériences en présence des polymères photosensibilisateurs donnent des résultats identiques ou meilleurs qu'en présence des monomères. De plus, certains composés comme **TCPP** subissent un photoblanchiment lors de longs temps de réactions, alors que leurs équivalents polymères possèdent une bonne photostabilité et sont réutilisables jusqu'à cinq voire six fois.

II.2 Les photosensibilisateurs immobilisés sur supports inorganiques

En 2006, le groupe de Wu et Zhao a rapporté l'utilisation de complexe de bipyridine et de platine immobilisé sur silice mésoporeuse, dont les pores jouent le rôle de nanoréacteur afin de faciliter les photooxygénations testées (Schéma 110).^[15]

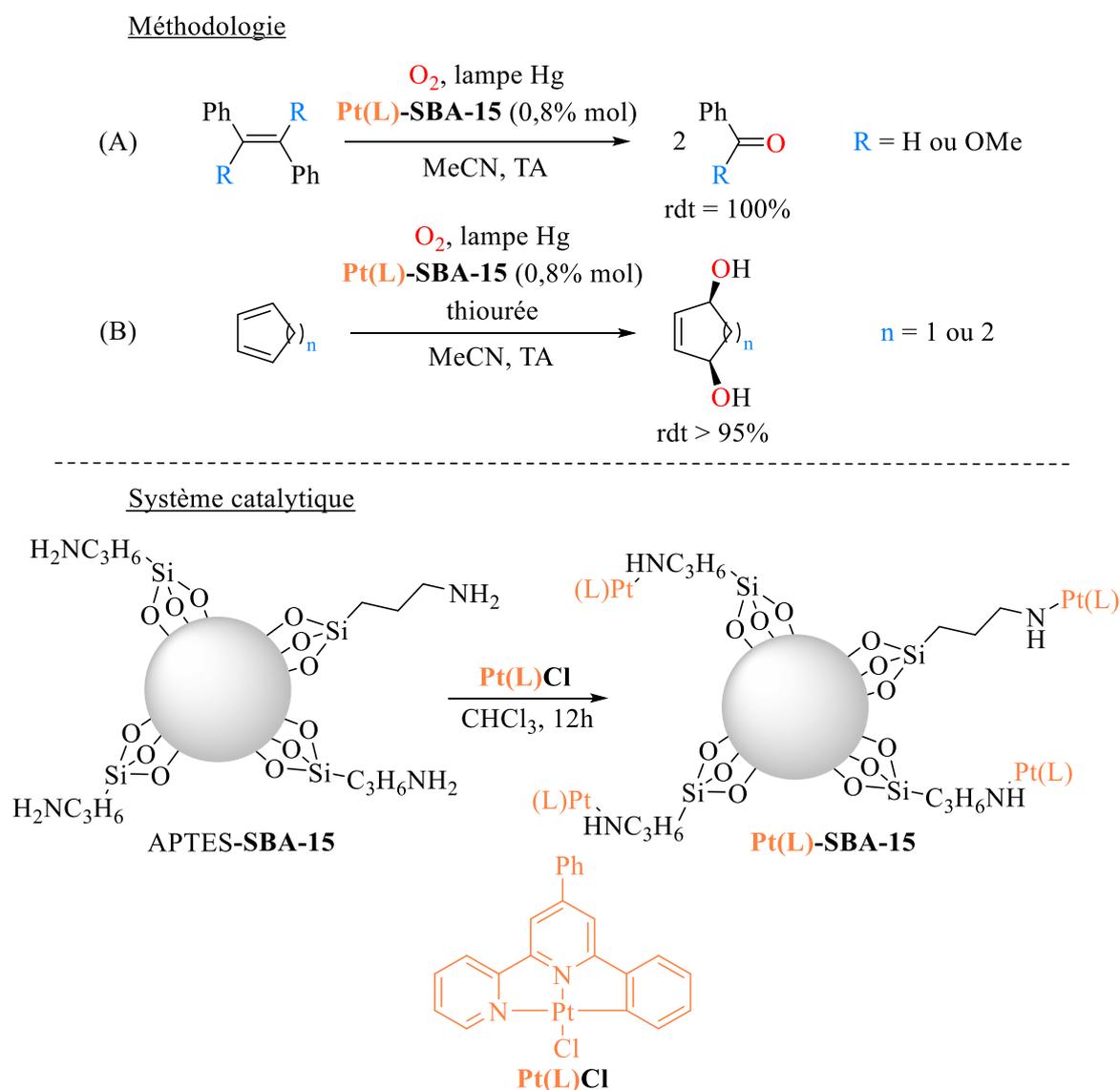


Schéma 110 : photooxygénation d'alcènes et de diènes à l'aide de complexes de bipyridine et de platine immobilisés sur silice mésoporeuse

Dans ces travaux, le photosensibilisateur utilisé est le composé **Pt(L)Cl**, formé à l'aide de 4,6-diphényl-2,2'-bipyridine et de tétrachloroplatinate de potassium. Il est ensuite immobilisé sur la silice mésoporeuse modifiée APTES-**SBA-15**, par addition du platine, formant ainsi **Pt(L)-SBA-15**. Ce photosensibilisateur supporté a ensuite été testé dans la photooxygénation de quatre substrats : deux alcènes (A) et deux diènes cycliques (B). Chaque réaction est effectuée dans l'acétonitrile, à température ambiante, en présence de 0,8% molaires de photosensibilisateur, en présence de dioxygène et sous irradiation à la lampe au mercure. En présence de catalyseur supporté, des études ont rapporté que la concentration locale en alcène à l'intérieur des pores était huit fois supérieure à la concentration en catalyse homogène. Ainsi, les pores de la silice jouent un rôle de nanoréacteur et facilite la réaction. Pour la première série, la photooxygénation est très efficace, avec une conversion et un rendement de 100% au bout de 2 heures de réaction pour R = H et 66 minutes pour R = OMe. Dans ces exemples, il s'agit d'une cycloaddition [2+2], suivi d'une étape de coupure de l'intermédiaire endoperoxyde, formant ainsi le benzaldéhyde pour R = H et le benzoate de méthyle pour R = OMe. Pour la série B, les résultats sont également très bons, avec l'obtention d'un rendement supérieur à 95% au bout de 3 heures de réactions. Il est important de noter qu'un équivalent de thiourée a été introduit dans le milieu réactionnel avant photooxygénation dans le but de réduire *in situ* l'endoperoxyde formé lors de la réaction de Diels-Alder. Ce photosensibilisateur a également été utilisé lors de la photooxygénation d'un composé plus complexe : le 7-déhydrocholesterol **157** (Schéma 111).

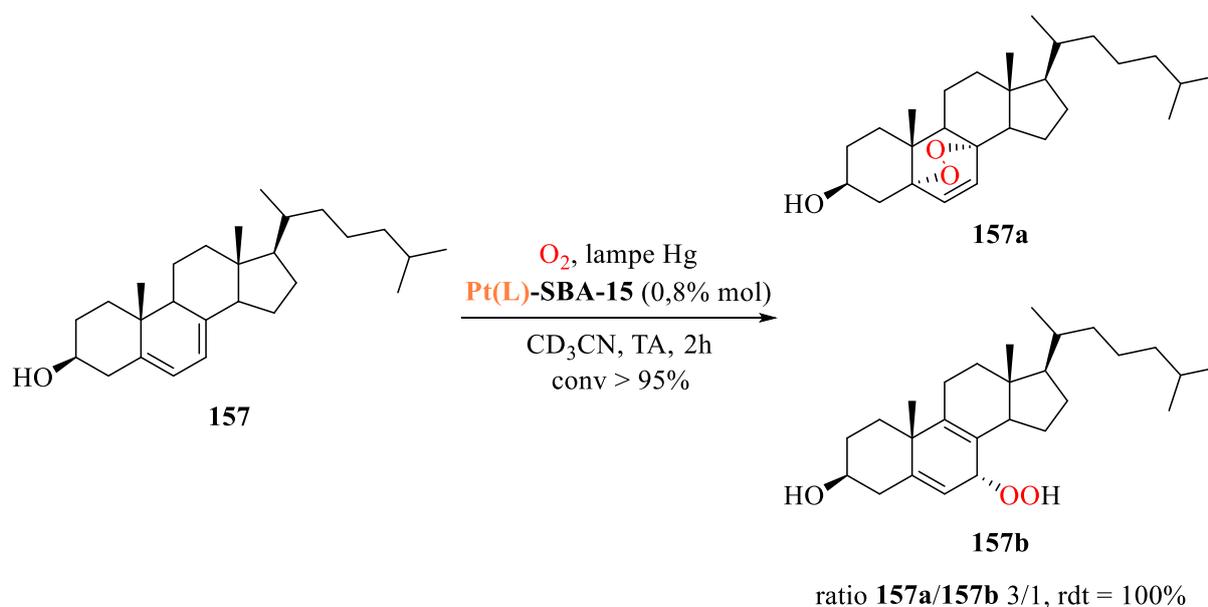
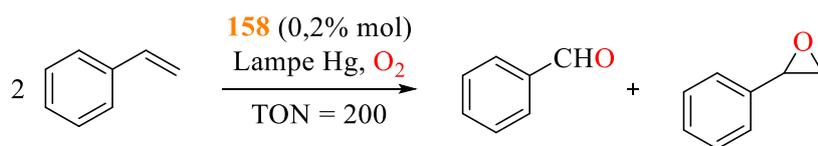


Schéma 111 : photooxygénation du 7-déhydrocholesterol **157** à l'aide du catalyseur **Pt(L)-SBA-15**

Les conditions réactionnelles ont été conservées, ainsi que la charge catalytique en photosensibilisateur. Une conversion supérieure à 95% a été observée, ainsi que la formation quantitative de deux produits **157a** et **157b** avec un ratio de 3/1. En effet, l'obtention de ces deux composés provient de la compétition entre une réaction de Diels-Alder entre l'oxygène singulet et le motif diène de **157**, formant **157a**, ainsi que la réaction de Schenck-ène sur l'une des deux doubles liaisons, formant **157b**. Enfin, des tests de recyclabilité ont été effectués, et l'efficacité de la photocatalyse est restée identique même après dix réutilisations.

En 2011, le groupe de Yamashita a utilisé des systèmes catalytiques similaires dans la photooxygénation du styrène (Schéma 112).^[16]

Méthodologie



Système catalytique

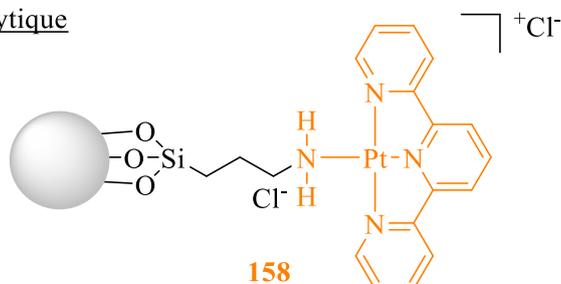
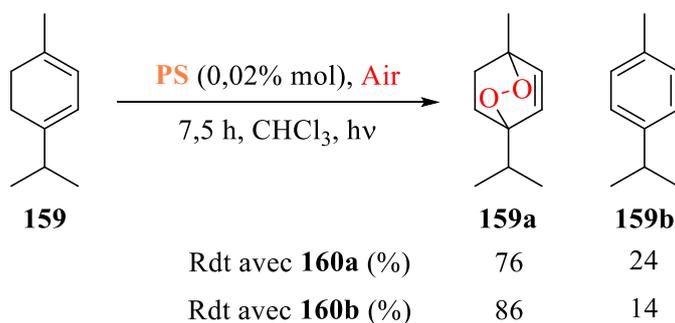


Schéma 112 : Photooxygénation du styrène à l'aide du catalyseur supporté **158**

Dans cet exemple, les complexes de platine ont été immobilisés sur plusieurs types de silices et ont été testés lors de la photooxygénation du styrène. A l'aide de ces différents systèmes catalytiques, des TON de 200 ont été observés.

En 2010, le groupe de Serra et Rocha Gonsalves a rapporté des travaux concernant des porphyrines immobilisées sur silice (Schéma 113).^[17,18]

Méthodologie



Système catalytique

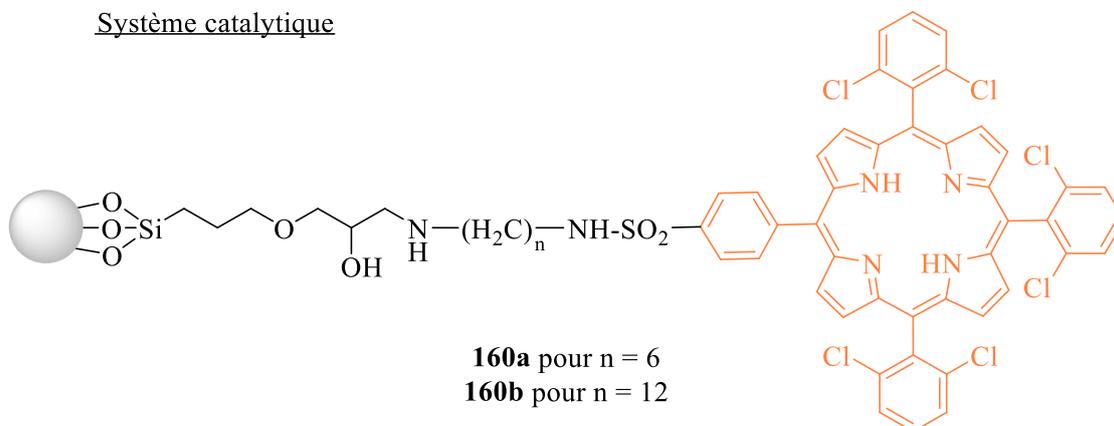


Schéma 113 : photooxygénation de l' α -terpinène à l'aide de dérivés de porphyrines immobilisés sur silice.

Ces photosensibilisateurs ont été testés dans un premier temps sur la photooxygénation de l' α -terpinène **159**, avec une charge catalytique de 0,02% molaire, dans le chloroforme, en présence de dioxygène et sous irradiation d'une source lumineuse. Lors de cette réaction, la formation de deux produits est observée : l'endoperoxyde **159a** provenant de la réaction de Diels-Alder entre l'oxygène singulet et **159**, et le *p*-cymène **159b** provenant de l'aromatisation de **159**. Dans ces conditions, la photooxygénation est sélective du composé **159a**, ce qui prouve l'efficacité du système catalytique. Ces mêmes photosensibilisateurs ont été utilisés dans la photooxygénation du citronellol **161**, et les hydroperoxydes correspondants ont été obtenus avec un rendement quantitatif (Schéma 114). Enfin, des études de recyclage de ces systèmes ont été effectuées, et les résultats ont montrés que trois réutilisations étaient possibles.

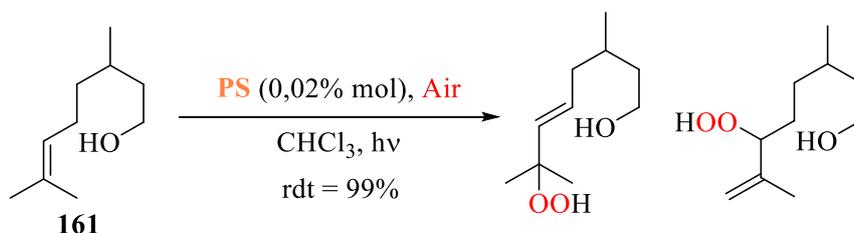
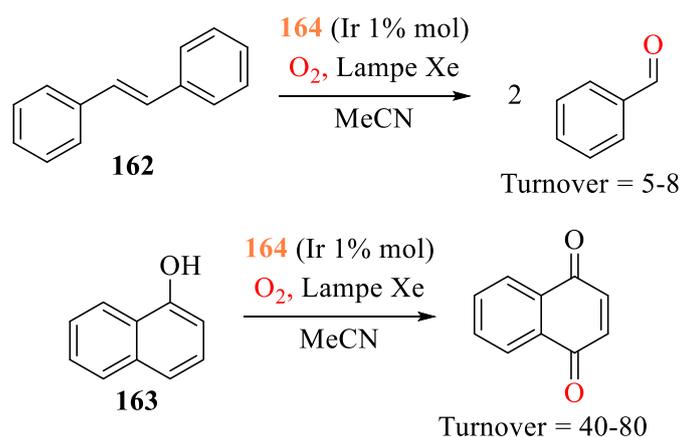


Schéma 114 : photooxygénation du citronellol **161**

En 2011, le groupe de Yamashita a rapporté l'utilisation de complexes d'Iridium immobilisés sur silice mésoporeuse dans la photooxygénation du *trans*-stillbène **162** et du 1-naphthol **163** (Schéma 115).^[19]

Méthodologie



Système catalytique

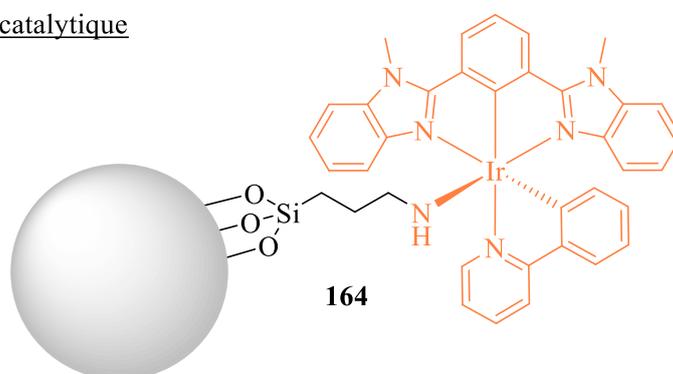
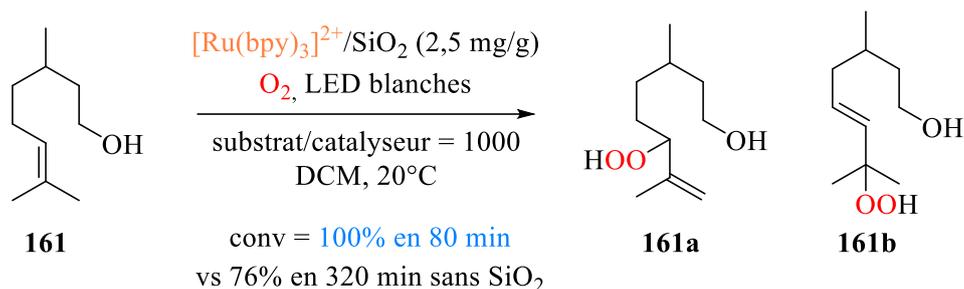


Schéma 115 : photooxygénation du *trans*-stilbène et du 1-naphthol à l'aide de complexes d'iridium(III) sur silice mésoporeuse

Dans cet exemple, le photosensibilisateur est un complexe d'iridium (III) avec des ligands bis(N-méthylbenzimidazolyl)pyridine et phénylpyridine, immobilisé sur différents types de silice mésoporeuse. Cette série de photosensibilisateur a été testée dans la photooxygénation du *trans*-stilbène **162** et du 1-naphthol **163**, sous irradiation à la lampe Xénon et dans l'acétonitrile, et le TON a été déterminé. Cependant, la valeur obtenue est très faible dans le premier cas (TON = 4-8) et moyenne dans le deuxième (40-80). Il s'agit toutefois d'une des premières fois où un complexe d'iridium (III) est ancré sur silice mésoporeuse dans l'optique de réaliser des réactions de photooxygénation.

En 2018, le groupe d'Amara a réalisé des travaux sur la photooxygénation du citronellole à l'aide de tris(bipyridine)ruthénium(II) supporté sur silice (Schéma 116).^[20]

Méthodologie



Système catalytique

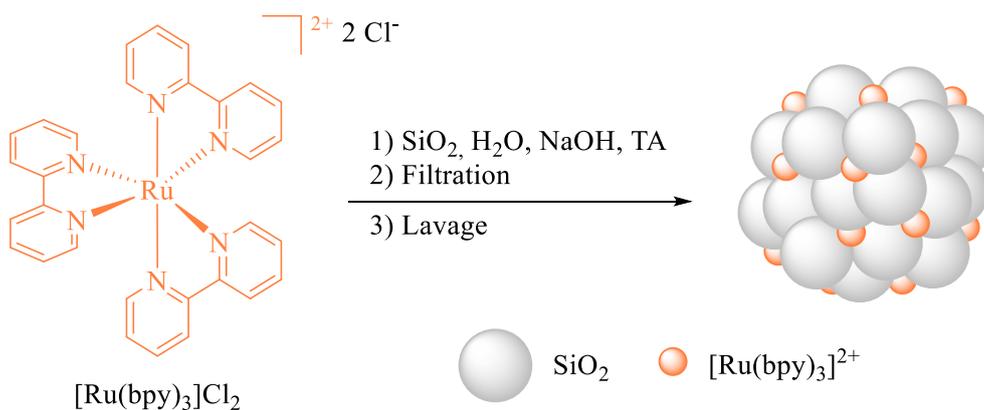


Schéma 116 : photooxygénation du citronellol à l'aide de complexes de ruthénium immobilisés sur silice

Dans cet exemple, le chlorure de tris(bipyridine)ruthénium(II) a été immobilisé sur des nanoparticules de silice à l'aide d'hydroxyde de sodium dans l'eau, puis purifié par filtration et lavage pour obtenir le photosensibilisateur supporté. Celui-ci a ensuite été testé dans la photooxygénation du citronellol **161**, avec un rapport substrat/catalyseur de 1000, dans le dichlorométhane, sous irradiation par des LED blanches et à température ambiante. Cette réaction est de type Schenck-ène, formant ainsi les deux produits **161a** et **161b**. Dans ces conditions, une conversion de 100% a été observée au bout de 80 minutes. Cette réaction a été répétée en présence de chlorure de tris(bipyridine)ruthénium(II) non supporté, et une conversion de 76% a été observée au bout de 320 minutes. Cette différence de conversion s'explique en partie par le fait que la nature polaire du substrat permet une adsorption de celui-ci sur la silice. Ainsi, il est à proximité de l'oxygène singulet produit, ce qui a pour effet d'accélérer sa conversion. Ce système catalytique supporté a été testé dans la photooxygénation de huit autres substrats (Figure 28).

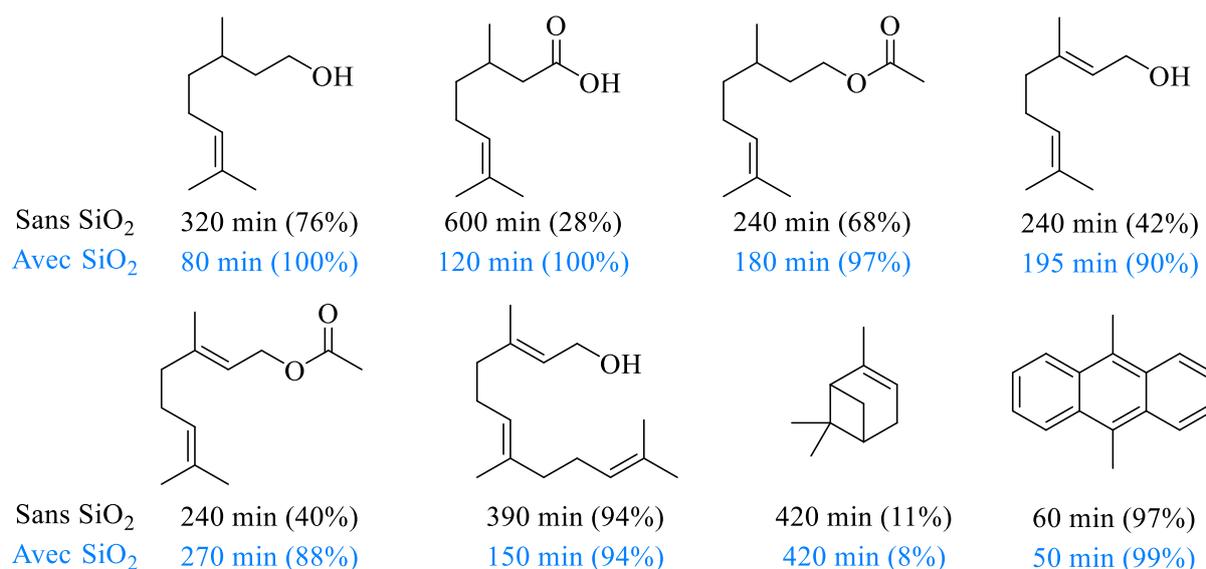


Figure 28 : autres substrats testés en photooxygénation

En présence de substrats polaires, l'utilisation du photosensibilisateur supporté permet une meilleure et/ou plus rapide conversion. En revanche, quasiment aucune différence n'est observée avec des substrats apolaires. L'adsorption à la silice est donc sélective aux substrats polaires. Enfin, le photosensibilisateur supporté a été utilisé dans la photooxygénation du composé **165** (Schéma 117).

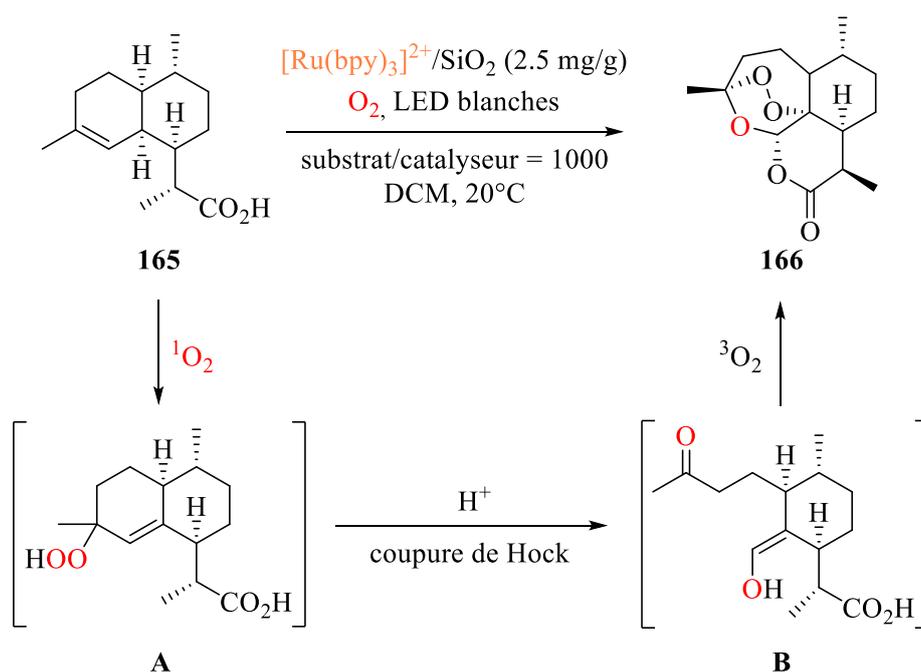


Schéma 117 : photooxygénation du composé **165** à l'aide de $[Ru(bpy)_3]^{2+}/SiO_2$

Le produit formé lors de cette réaction est l'artémisinine **166**, molécule possédant des propriétés antipaludéennes. Il s'agit d'une réaction en cascade comprenant une réaction de Schenck-ène entre le composé **165** et l'oxygène singulet, puis une coupure de Hock catalysée par l'acidité apportée par la silice, et enfin une cyclisation en présence d'une seconde molécule de dioxygène. En présence du photosensibilisateur supporté, une conversion de plus de 96% a été obtenue au bout de 4 heures, avec un rendement RMN de 37%. Cette réaction a été répétée à l'aide de tris(bipyridine)ruthénium(II) non supporté et d'acide trifluoroacétique, pour une conversion de 39% après 5,5 heures, et un rendement RMN de 26%. En plus d'améliorer la qualité de la catalyse, ces résultats montrent que ce système

catalytique peut être un moyen efficace d'accéder à des molécules complexes et/ou à fort intérêt pharmaceutique.

Ces différents systèmes catalytiques supportés peuvent donc être utilisés lors de réactions en batch, mais également en chimie en flux.

II.3 Les photosensibilisateurs immobilisés et applications en chimie en flux

En 2011, le groupe de George et de Poliakov a immobilisé plusieurs photosensibilisateurs sur différents supports hétérogènes et les a utilisés en chimie en flux (Schéma 118).^[21]

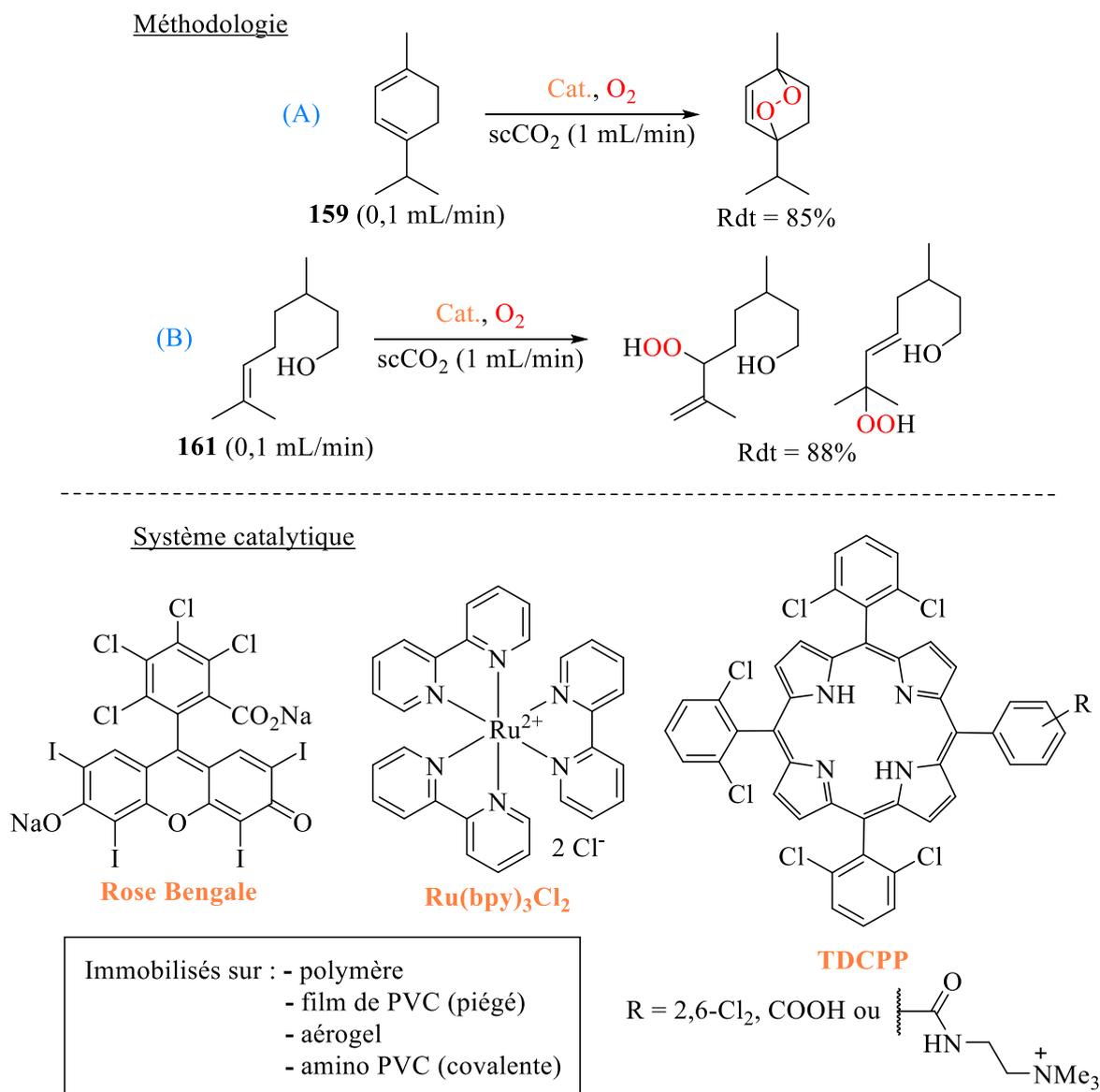


Schéma 118 : photooxygénation en flux de l' α -terpinène et du citronellol à l'aide de différents photosensibilisateurs immobilisés sur supports hétérogènes

Dans cet exemple, plusieurs photosensibilisateurs de la famille des porphyrines, ainsi que le Rose Bengale (**RB**) et des complexes de ruthénium (II) (chlorure de tris(bipyridine)ruthénium(II), **Ru(bpy)₃Cl₂**) ont été immobilisés, par adsorption ou par liaisons covalentes, sur différents supports

hétérogènes tels que des résines de polymère, du PVC et des aérogels. Ces systèmes catalytiques supportés ont ensuite été introduits dans le réacteur d'un montage en flux et la photooxygénation de l' α -terpinène **159** (réaction A) et/ou du citronellol **161** (réaction B) a été effectuée, dans du dioxyde de carbone supercritique (débit de 1 mL/min) et en présence de dioxygène. Les meilleurs résultats ont été observés avec le **TDCPP-COOH** couplé à l' amino PVC (formant ainsi **TDCPP-C(O)NH-PVC**). En effet, des rendements de 85% pour la réaction A et de 88% pour la réaction B ont été obtenus avec ce système catalytique. De plus, au bout de 320 minutes de réaction en continu, le rendement reste le même pour la réaction A et baisse seulement de 10% pour la réaction B. L'ensemble de ces résultats montre l'efficacité et la photostabilité de ce photosensibilisateur supporté, au contraire de certains autres systèmes testés, qui montraient des signes de photoblanchiment, de lixiviation dans le flux ou de faible efficacité en catalyse.

En 2012, le groupe de Boyle a rapporté la création d'un montage en flux où le photosensibilisateur est directement immobilisé sur les parois du réacteur (Schéma 119).^[22]

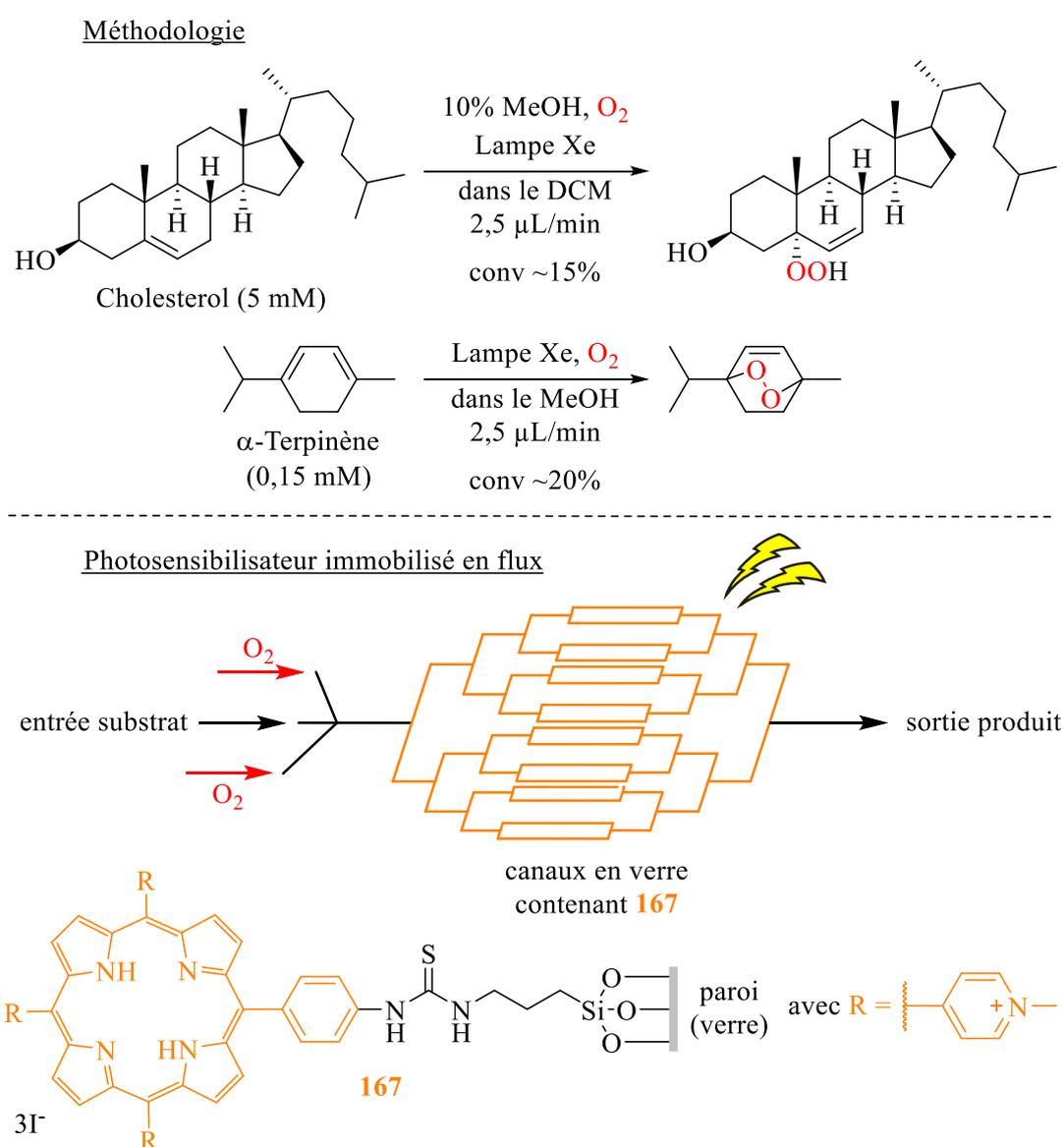
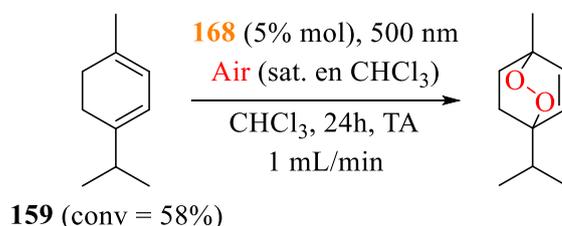


Schéma 119 : photooxygénation du cholestérol et de l' α -terpinène par des porphyrines immobilisées sur montage microfluidique

Dans ces travaux, un système microfluidique en verre composé de 16 canaux a été conçu, possédant trois entrées : deux prévues pour le dioxygène sous pression et la dernière pour le substrat en solution. Tout le réseau de canaux est irradié grâce à une lampe au Xénon, et sur les parois a été immobilisé le photosensibilisateur **167**. Après sa conception, ce dispositif a été testé sur la photooxygénation du cholestérol ainsi que de l' α -terpinène. Dans les deux cas, il s'agit de réaction de Schenk-ène, amenant à la formation d'un hydroperoxyde. Dans le cadre de la photooxygénation du cholestérol, la réaction a été effectuée sur une solution de 5 mM de substrat dans le dichlorométhane et en présence de 10% de méthanol, avec un débit de 2,5 μ L/min. Avec un temps de rétention de 30 secondes, une conversion de 15% a été obtenue. Pour l' α -terpinène et dans des conditions similaires (mais dans le méthanol), une conversion de 20% a été observée. Les résultats obtenus sont donc limités, mais ce dispositif permet des réactions de photooxygénation sur petits échantillons, ce qui peut être utile lors de travaux sur des produits naturels disponibles en très petite quantité.

En 2020, le groupe de Vilela a également travaillé en flux sur la photooxygénation de l' α -terpinène, à l'aide de dérivés du Bodipy immobilisés sur une résine de polymère (Schéma 120).^[23]

Méthodologie



Système catalytique

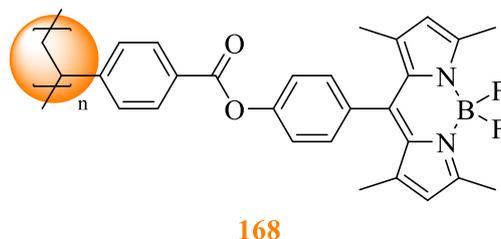


Schéma 120 : photooxygénation en flux de l' α -terpinène à l'aide de Bodipy immobilisé sur polymère

Dans cet exemple, le système catalytique a été utilisé avec une charge catalytique de 5% molaire, irradié par une LED à 500 nm, avec de l'air sous pression et saturé en chloroforme, avec un temps de réaction de 24 heures et à température ambiante. Dans ces conditions, une conversion maximale de 58% a été observée.

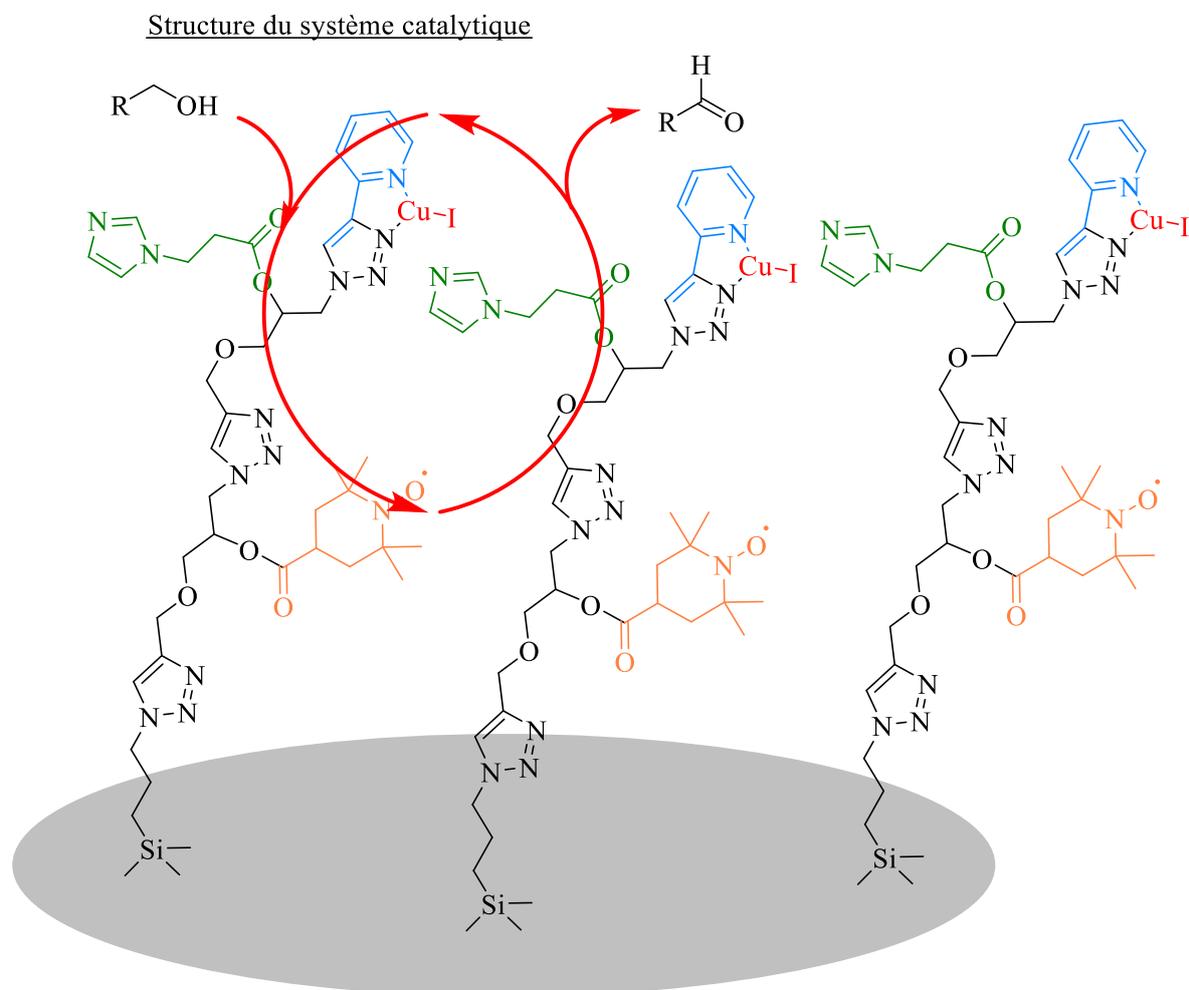
Après avoir étudié les principaux supports utilisés en photooxygénation ainsi que leurs applications, nous allons aborder la stratégie mise en place dans le cadre de notre projet de photooxygénation asymétrique supportée.

III. Immobilisation du système catalytique Bodipy/Quinine sur silice

III.1 Stratégie et travaux de la littérature

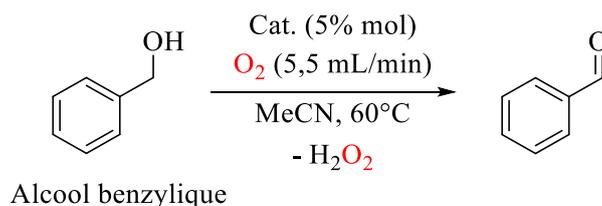
Les sections précédentes ont prouvé que l'immobilisation d'un catalyseur permet d'assurer la recyclabilité du système catalytique et peut également améliorer les sélectivités et réactivités. Forts de notre travail sur la synthèse du photosensibilisateur Bodipy/Quinine (**BQ**) et ses applications en photooxygénation asymétrique, nous avons alors décidé de saisir l'opportunité d'immobiliser ce système sur silice avec comme objectif de pouvoir le recycler et d'améliorer les résultats en terme de sélectivité.

Dans ce contexte, nous avons opté pour la stratégie développée par l'équipe de Fernandes pour immobiliser notre système Bodipy/Quinine. En 2016, ce groupe a rapporté des travaux portant sur la synthèse d'une structure catalytique sur silice mésoporeuse, et son utilisation dans l'oxydation d'alcools primaires (Schéma 121).^[24]



Dans ces travaux, le système catalytique étudié est composé de dérivés du (2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxyl (T, en orange), de l'imidazole (I, en vert) et de la pyridine (P, en bleu). En présence de sel de

cuivre (I), ces différents composés sont connus pour catalyser efficacement l'oxydation d'alcools primaires en conditions aérobies^[25] et ont déjà été supportés sur silice mésoporeuse sous la forme de monocouche, au sein de laquelle ils étaient statistiquement distribués.^[26,27] Ici, la structure catalytique a dans un premier temps été synthétisée en conditions homogènes (composé **TIP**), puis a été greffé à la silice mésoporeuse par une réaction de Huisgen (formant le composé **sTIP**). La stratégie de l'utilisation d'une telle architecture est de bénéficier au mieux d'un effet de coopérativité entre les différents catalyseurs, en les regroupant en un même site actif. Ce système catalytique a été testé dans la réaction d'oxydation de l'alcool benzylique, et les résultats ont été comparés à ceux en présence de **TIP** et de 5% molaire en iodure de cuivre (Tableau 9).



Cat.	TOF (x10 ⁻² min ⁻¹)
TIP + CuI	8,4
sTIP	31,2

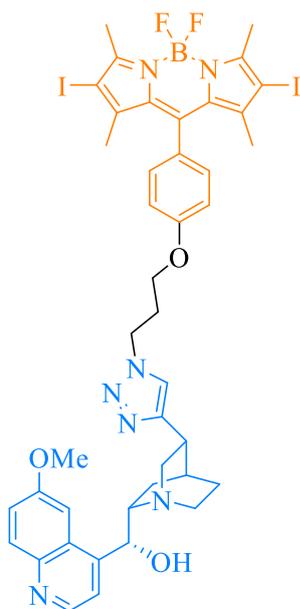
Tableau 9 : oxydation de l'alcool benzylique en présence de **TIP** et de **sTIP**

L'efficacité des différents systèmes catalytiques a été jugée en fonction de la TOF (fréquence de *turnovers*) de la réaction. En présence de **TIP** non immobilisé et de 5% molaire en iodure de cuivre, une TOF de 8,4 x 10⁻² par minute a été observée. En présence de **sTIP**, cette valeur a été mesurée à 31,2 x 10⁻² min⁻¹, soit près de quatre fois plus. L'influence de l'effet de coopérativité a également été mise en valeur dans d'autres réactions d'oxydations d'alcools primaires.

Basés sur ces travaux, nous avons imaginé une architecture catalytique à partir de notre composé **BQ**, dans le but d'imposer un environnement chiral afin d'améliorer l'énantiosélectivité des réactions catalysées et le contrôle de la production d'oxygène singulet (Schéma 122).

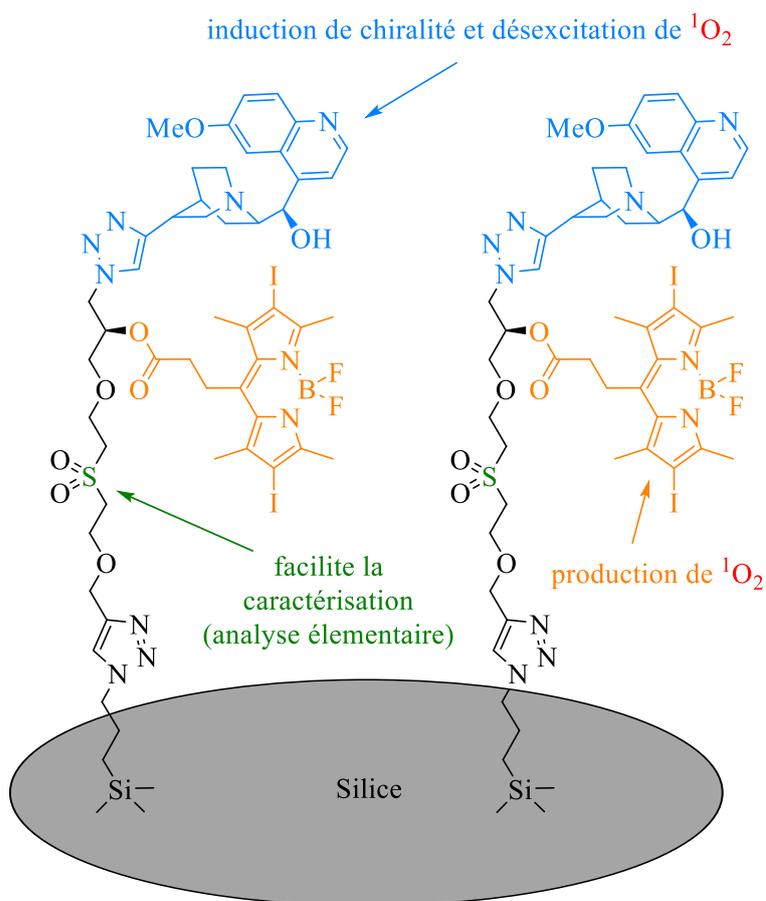
Version homogène :

Version hétérogène :



BQ

Rdt = 80%, ee = 40%
en photooxygénation



But de la version hétérogène **BQ@S** :

- Modification de l'environnement chiral pour une amélioration de la sélectivité
- Meilleur contrôle de la production de $^1\text{O}_2$

Réaction de photooxygénation étudiée

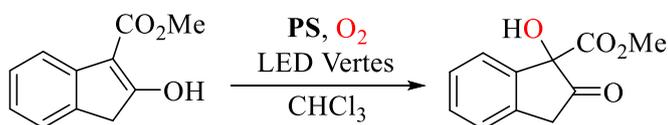


Schéma 122 : Adaptation du catalyseur **BQ** en version hétérogène **BQ@S**

En effet, comme dans les travaux de Fernandes, la stratégie est d'ériger une structure tridimensionnelle avec une disposition spatiale particulière : dans notre cas, silice – photosensibilisateur – inducteur chiral. A l'instar du photosensibilisateur **BQ**, ce nouveau photosensibilisateur **BQ@S** serait composé d'une partie photosensibilisatrice dérivée du Bodipy (en orange) et d'une partie inductrice de chiralité dérivée de la quinine (en bleu). Un tel agencement devrait permettre un meilleur contrôle de la production

d'oxygène singlet lorsque le substrat n'est pas lié à la quinine : en effet, la structure confinée du système catalytique devrait permettre une meilleure désactivation de l'oxygène singlet et ainsi diminuer les réactions parasites de photooxygénation. De plus, l'encombrement apporté par la structure supportée pourrait également augmenter l'énantiosélectivité des réactions de photooxygénation. Pour obtenir cette structure, nous avons envisagé la synthèse du composé **Link**, ayant pour rôle de lier les trois parties en suivant la disposition voulue (Schéma 123).

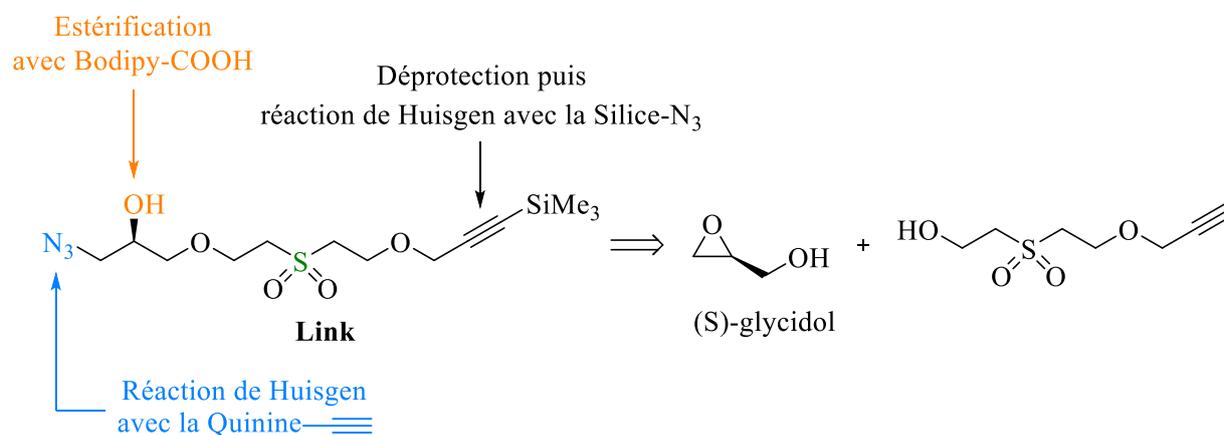


Schéma 123 : rôle et structure du composé **Link**

Cette molécule énantiopure est synthétisée à partir du (S)-glycidol, et permet de lier la partie Bodipy (par estérification), la quinine et la silice (par réaction de Huisgen). Les fonctions ester et triazoles ainsi formées sont photostables et ne réagissent pas avec l'oxygène singlet.^[28,29] De plus, **Link** contient un atome de soufre, unique à toute la structure catalytique, qui va permettre de quantifier le greffage du catalyseur sur la silice et d'aider à sa caractérisation par analyse élémentaire.

Afin de déterminer l'influence de notre système catalytique supporté, une silice témoin **B@S** sera également synthétisée, ne contenant que la partie Bodipy (Figure X).

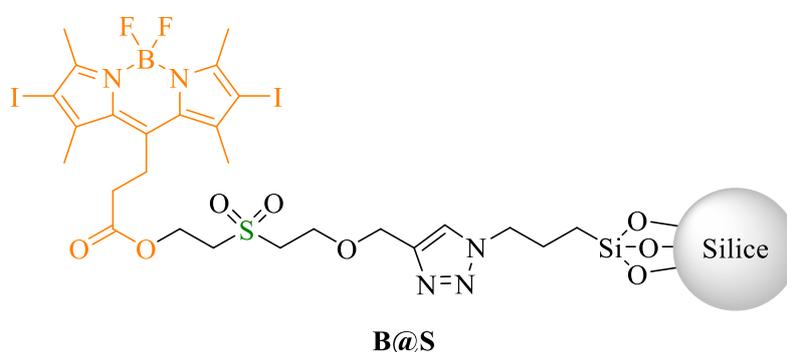


Figure 29 : structure du photosensibilisateur **B@S**

Basée sur cette stratégie, les synthèses de **B@S**, puis de **BQ@S** seront décrites dans les parties suivantes, ainsi que les premiers résultats en photooxygénation.

III.2 Résultats et discussions

III.2.a Synthèse de B@S et applications en photooxygénation

- Fonctionnalisation de la silice

Lors de la synthèse des deux systèmes catalytiques supportés, nous avons choisi d'utiliser de la silice sphérique, dont le diamètre varie entre 40 et 75 μm . La première étape a été de fonctionnaliser la silice par des groupements azotures, afin de pouvoir greffer les systèmes catalytiques par réaction de Huisgen (Schéma 124).^[24]

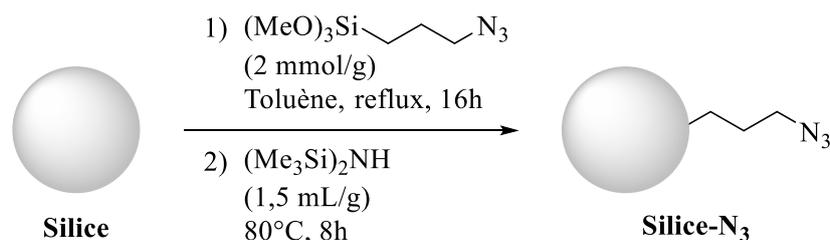


Schéma 124 : fonctionnalisation de la silice

Dans un premier temps, les fonctions silanols ont été fonctionnalisées à l'aide du 3-azidopropyl triméthoxysilane, dans le toluène, à reflux et pendant seize heures. Puis, les silanols restants ont été neutralisés par réaction de triméthylsilylation par la bis(triméthylsilyl)amine, à 80°C pendant huit heures. Cette dernière étape est réalisée dans le but d'éviter une potentielle désactivation de l'oxygène singulet par des fonctions silanols.^[30]

Le taux de greffage en azoture a été déterminé à l'aide de deux méthodes. La première est une méthode de *tag and release* décrite Schéma 125.^[31]

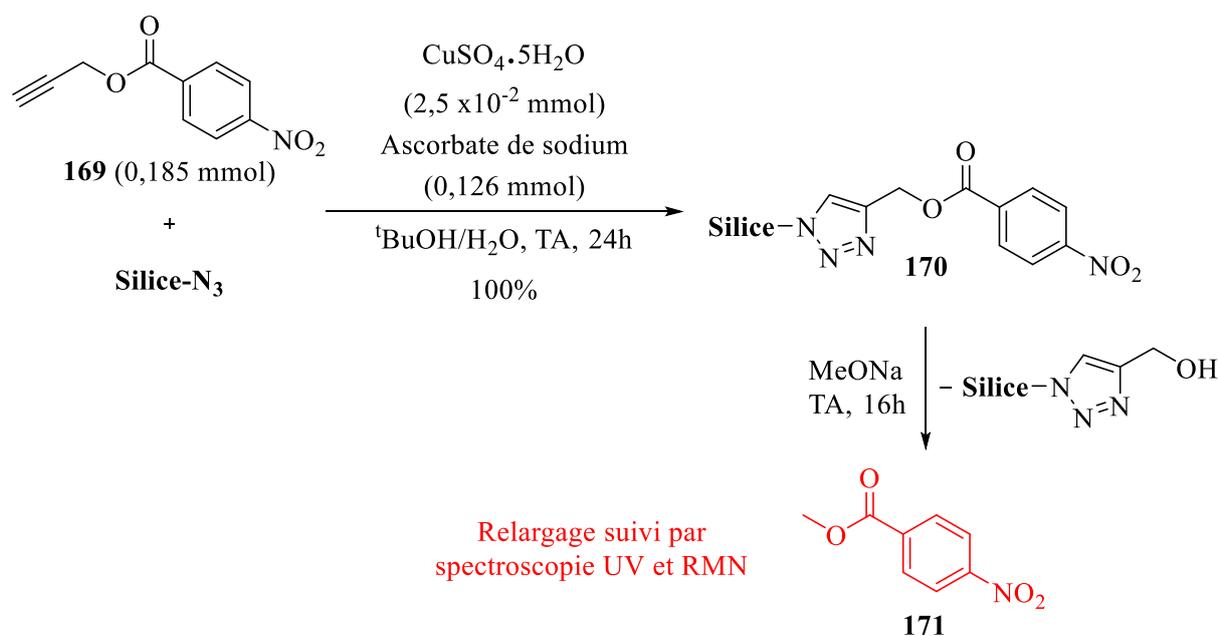


Schéma 125 : Méthode de tag and release pour déterminer la concentration en azoture sur silice

Cette stratégie consiste en l'immobilisation quantitative d'un composé absorbant la lumière (en excès) sur la **Silice-N₃**, puis de le relarguer par réaction de trans-estérification dans le but de mesurer sa concentration par titrage par spectroscopie UV et/ou par RMN et d'ainsi remonter à la concentration en azoture sur la silice. Pour réaliser ces expériences, le 4-nitrobenzoate de propargyle **169** a été choisi pour être immobilisé sur la silice, et le méthanolate de sodium pour la réaction de trans-estérification. Ainsi, l'espèce relarguée dans ces conditions est le 4-nitrobenzoate de méthyle **171**. La conversion totale de l'étape de *tag* a été vérifiée par infrarouge, à l'aide de la disparition totale de la bande caractéristique de l'azoture de la **Silice-N₃**. L'étape de *release* a ensuite été suivie par RMN et spectroscopie UV, et les deux techniques ont révélé une valeur de concentration en azoture sur la **Silice-N₃** de 0,23 μmol/mg. A titre de comparaison et avec la même procédure, l'équipe de Fernandes a obtenu un taux de greffage du même ordre de grandeur (0,28 μmol/mg).^[24]

Cette valeur a également été estimée en analyse élémentaire. En effet, comme les fonctions azotures sont la seule source d'azote dans la silice, il est possible de remonter à leur concentration en partant du pourcentage massique en azote, grâce à l'équation suivante :^[32]

$$[N_3]_m = \frac{\%N}{M(N) \times N(N)}$$

avec $[N_3]_m$ la concentration en azoture sur la silice, %N le pourcentage massique en azote, M(N) la masse atomique de l'azote (c'est-à-dire 14), et N(N) le nombre d'atome d'azote dans la structure à greffer (c'est-à-dire 3). L'analyse élémentaire effectuée nous a permis d'obtenir un pourcentage massique en azote %N = 0,99, ce qui nous a permis de retrouver une valeur similaire à celle obtenue avec la méthode précédente (0,24 μmol/mg).

Une fois la silice fonctionnalisée, le composé **Bodipy-Link** a été synthétisé puis immobilisé sur Silice-N₃.

- Synthèse et immobilisation de **Bodipy-Link**

Dans un premier temps, le système catalytique **Bodipy-Link** a été synthétisé selon la procédure décrite Schéma 126.

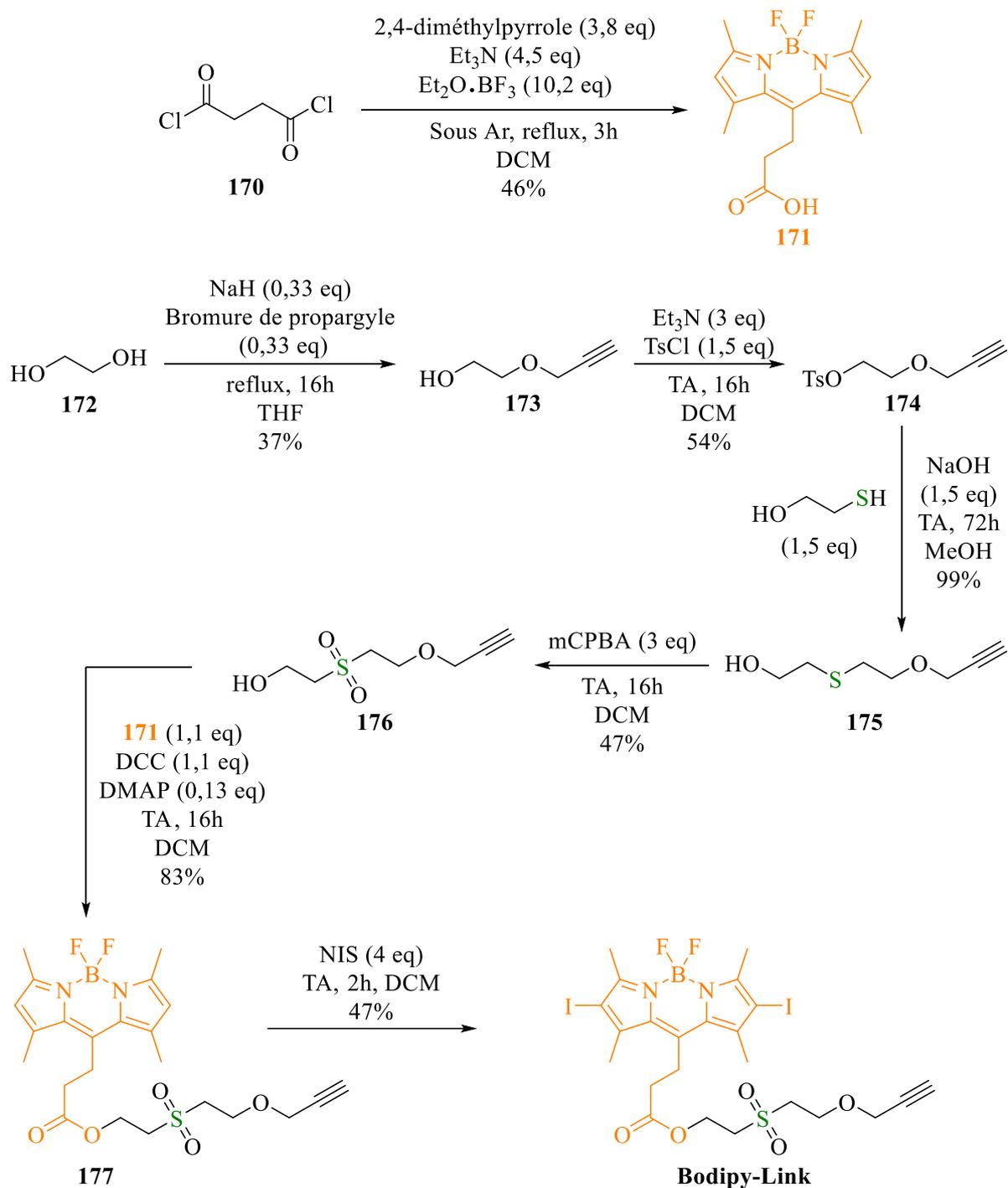


Schéma 126 : synthèse du composé **Bodipy-Link**

Dans ce but, le composé **171** a été synthétisé à partir du chlorure de succinyle **170** et de 3,8 équivalents de 2,4-diméthylpyrrole, en présence de 4,5 équivalents de triéthylamine et 10,2 équivalents de diéthylétherate de trifluorure de bore, dans le dichlorométhane à reflux et pendant trois heures, avec un rendement de 46%. Ensuite, la partie intermédiaire du système catalytique a été synthétisée, en partant de l'éthylène glycol **172**. Ce dernier a été désymétrisé à l'aide de 0,33 équivalent de bromure de propargyle, en présence de 0,33 équivalent d'hydrure de sodium, dans le tétrahydrofurane à reflux et pendant seize heures, pour obtenir le composé monopropargylé **173** avec un rendement de 37%. L'alcool libre est ensuite activé par tosylation, en présence de trois équivalents de triéthylamine, 1,5 équivalents

dechlorure de tosyl, dans le dichlorométhane à température ambiante pendant seize heures, formant le composé **174** avec un rendement de 54%. Cette réaction est suivie d'une substitution nucléophile par 1,5 équivalents de 2-mercaptoéthanol, en présence de 1,5 équivalents d'hydroxyde de sodium, dans le méthanol à température ambiante et pendant 72 heures, formant le composé **175** de manière quantitative. Ensuite, ce composé soufré est oxydé à l'aide de trois équivalents d'acide métachloroperbenzoïque, dans le dichlorométhane à température ambiante et pendant seize heures, formant ainsi la sulfone **176** avec un rendement 47%.

Une fois l'espaceur et la partie Bodipy synthétisés, ils ont été couplés dans une réaction d'estérification, en présence de 1,1 équivalents de dicyclohexylcarbodiimide et de 0,13 équivalent de 4-diméthylaminopyridine, dans le dichlorométhane à température ambiante et pendant seize heures, formant le composé **177** avec un rendement de 83%. Enfin, le noyau Bodipy a été iodé à l'aide de quatre équivalents de *N*-iodosuccinimide, dans le dichlorométhane à température ambiante et pendant deux heures, pour obtenir le produit final **Bodipy-Link** avec un rendement de 47%. Enfin, ce dernier est immobilisé sur la silice azoturée par une réaction de Huisgen, en présence d'un équivalent d'iodure de cuivre (I) et de cinq équivalents de triéthylamine, dans la *N,N*-diméthylformamide à 50°C et pendant seize heures. Le taux de greffage a été déterminé par analyse élémentaire et semble total (Schéma 127).

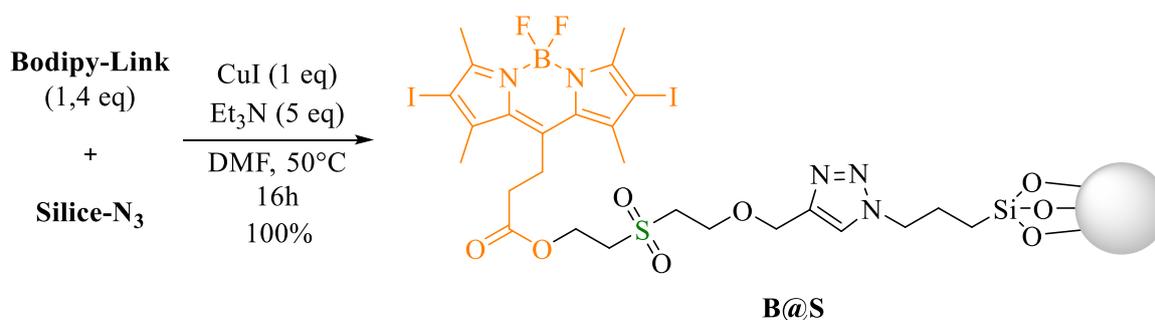


Schéma 127 : Immobilisation de **Bodipy-Link** sur la silice par réaction de Huisgen

Cette dernière étape a permis de valider l'immobilisation de **Bodipy-Link** sur silice. Des travaux supplémentaires sont néanmoins nécessaires pour optimiser les conditions de réaction. La caractérisation de cette silice va être effectuée via d'autres analyses comme la spectrométrie photoélectronique par rayons X ou encore l'analyse thermogravimétrique.

- Applications de **B@S** en photooxygénation

Le photosensibilisateur supporté **B@S** a été testé dans la photooxygénation de l'anthracène et le suivi cinétique de la réaction a été effectué (Figure 30).

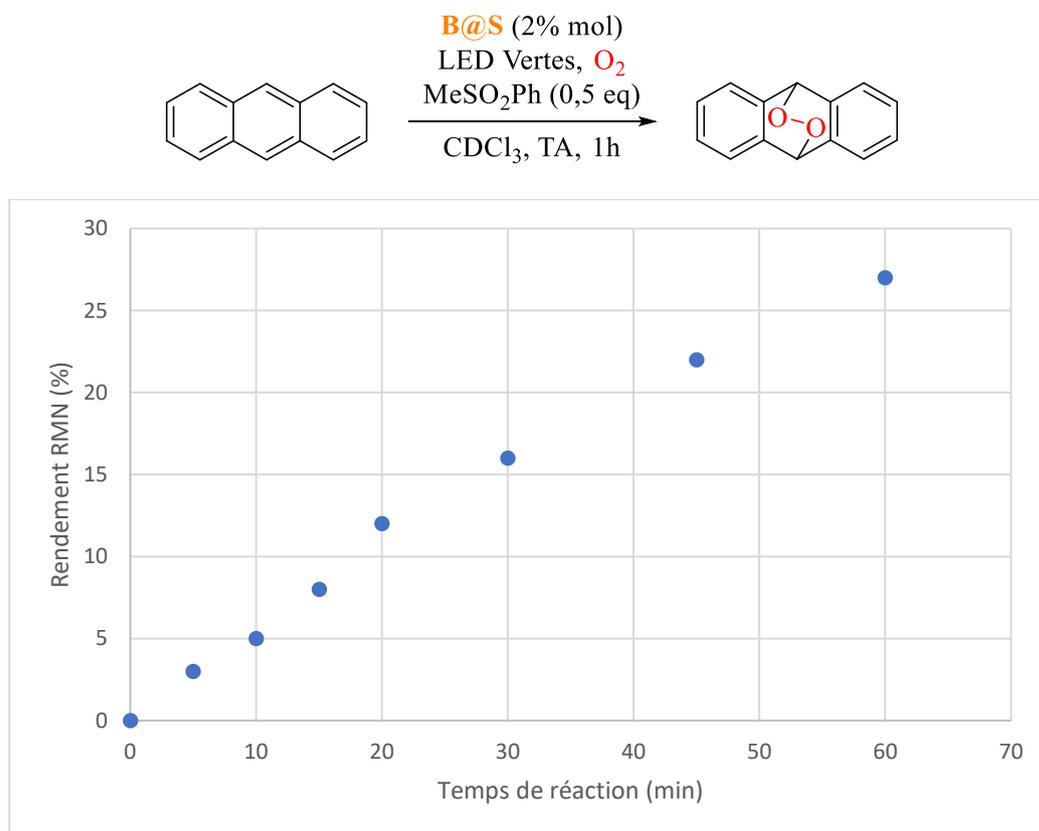


Figure 30 : suivi cinétique de la photooxygénation de l'anthracène à l'aide de **B@S**

La réaction a été effectuée en présence de 2% molaire de **B@S**, en présence de dioxygène, sous irradiation aux LED vertes, dans le chloroforme deutéré à température ambiante, et le suivi a été réalisé grâce à 0,5 équivalent de méthylphénylsulfone, jouant le rôle d'étalon interne. Dans ces conditions, un rendement RMN de 27% a été observé au bout d'une heure. La répétition de cette expérience avec d'autres lots de catalyseurs supportés est nécessaire, ainsi qu'une comparaison avec la photooxygénation en présence de Bodipy non supporté.

III.2.b Synthèse de **BQ@S**

En raison de l'arrêt des manipulations imposées par le COVID19, la synthèse du système catalytique **BQ@S** n'a pas encore été effectuée à ce jour. Elle est envisagée selon la route décrite Schéma 128.

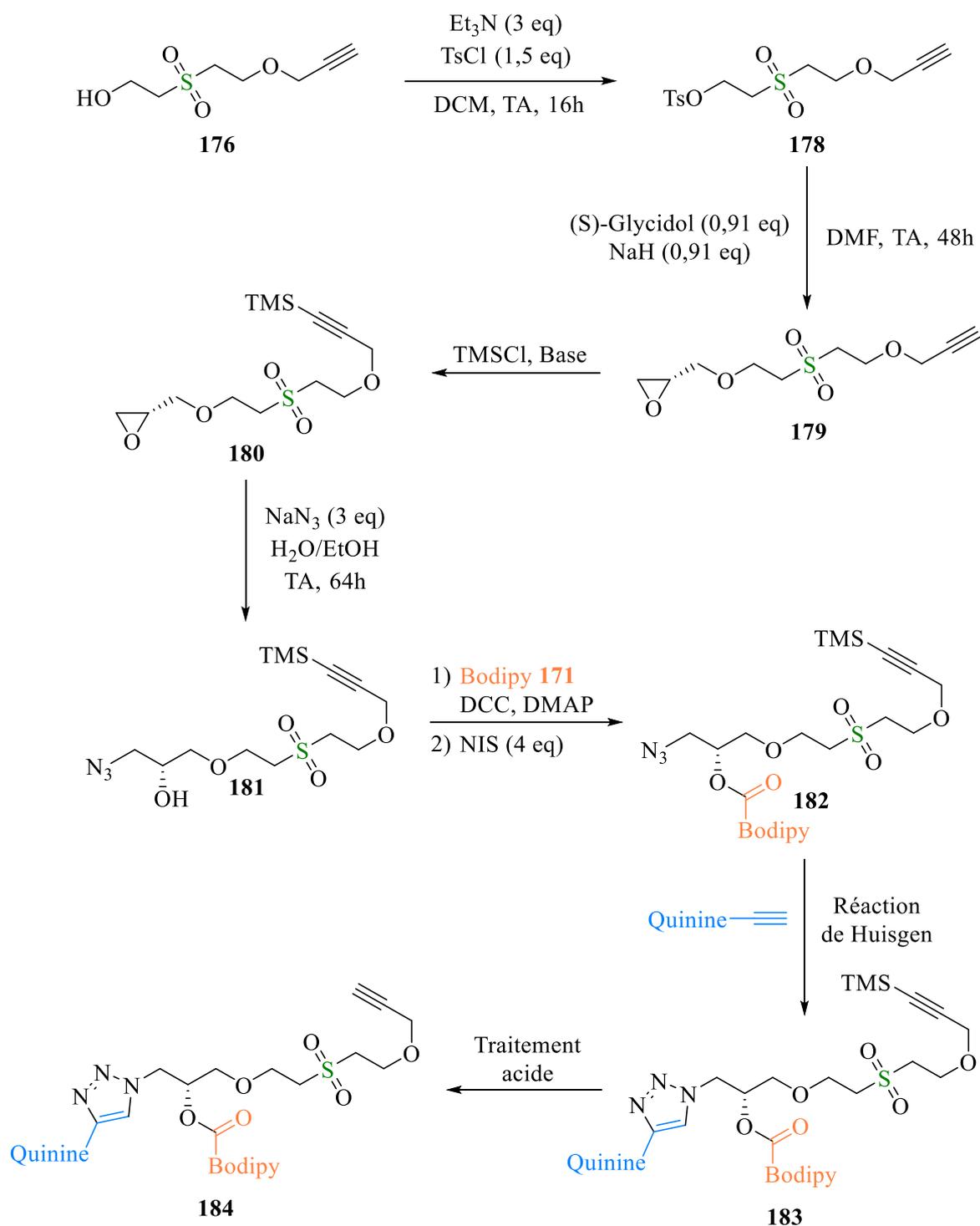


Schéma 128 : proposition de synthèse du photosensibilisateur supporté **BQ@S**

Dans un premier temps, les composés **176** et **171** seront synthétisés de la même manière que lors de la synthèse de **B@S** (schéma 126). Ensuite, la fonction alcool du composé **176** sera activée par tosylation, à l'aide de triéthylamine et de chlorure de tosylo. Puis, le (S)-glycidol sera introduit par substitution nucléophile en présence d'hydrure de sodium, formant le composé **179**. La fonction propargyle sera protégée par un groupement triméthylsilyle (TMS) à l'aide d'une base et du chlorure de triméthylsilane, puis l'ouverture de l'époxyde sera effectuée par l'azoture de sodium, formant ainsi le composé **181**. Le couplage entre ce dernier et le Bodipy **171** sera effectué par estérification, en présence de

dicyclohexylcarbodiimide et de 4-diméthylaminopyridine, puis le noyau Bodipy sera iodé à l'aide de *N*-iodosuccinimide pour former le composé **182**. S'en suivra une réaction de Huisgen avec la quinine propargylée, puis une étape de déprotection par traitement acide afin de former le composé final **184**, qui sera enfin immobilisé sur silice. Ce photosensibilisateur supporté sera caractérisé à l'aide de plusieurs méthodes d'analyses, puis sera testé en photooxygénation.

IV. Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons pu observer les différents avantages des systèmes catalytiques supportés et avons établi une stratégie pour immobiliser nos photosensibilisateurs sur silice. Basé sur les travaux de Fernandes, nous avons envisagé la synthèse de structures comportant des parties photosensibilisatrices Bodipy et des parties inductrices de chiralité dérivées de la quinine, dans le but d'obtenir une meilleure régulation de la production d'oxygène singulet en absence de substrat, notamment grâce à un effet de confinement et/ou de coopérativité. Nous nous sommes familiarisés avec l'immobilisation de photosensibilisateurs sur silice en synthétisant **B@S**, et avons réalisé un test lors de la réaction de photooxygénation de l'anthracène.

Afin de compléter ce projet, la réalisation de plusieurs travaux sera nécessaire. Premièrement, des études d'optimisation de l'étape d'immobilisation des photosensibilisateurs sur silice seront effectuées, afin d'obtenir une procédure fiable et répétable. Ensuite, le système catalytique **BQ@S** sera synthétisé, et testé lors de différentes réactions de photooxygénation, afin de valider notre stratégie et d'observer l'influence de nos structures sur la sélectivité et la réactivité. Enfin, les caractérisations approfondies des deux systèmes supportés seront réalisées, à l'aide de différentes analyses tel que l'analyse élémentaire, la spectrométrie photoélectronique par rayons X, l'analyse thermogravimétrique et la spectroscopie infra-rouge.

V. Bibliographie

- [1] S. Wang, J. He, Z. An, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 8882–8885.
- [2] S. Huh, H.-T. Chen, J. W. Wiench, M. Pruski, V. S.-Y. Lin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1826–1830.
- [3] J. Wahlen, D. E. De Vos, P. A. Jacobs, P. L. Alsters, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 152–164.
- [4] S. Lacombe, T. Pigot, *Catal. Sci. Technol.* **2016**, 6, 1571–1592.
- [5] A. Fujishima, X. Zhang, D. Tryk, *Surf. Sci. Rep.* **2008**, 63, 515–582.
- [6] X. Zhang, X. Ke, H. Zhu, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 8048–8056.
- [7] M. I. Burguete, F. Galindo, R. Gavara, S. V. Luis, M. Moreno, P. Thomas, D. A. Russell, *Photochem. Photobiol. Sci.* **2009**, 8, 37–44.
- [8] D. Xu, D. C. Neckers, *J. Photochem. Photobiol. A* **1987**, 40, 361–370.
- [9] V. Fabregat, M. I. Burguete, F. Galindo, S. V. Luis, *Environ Sci Pollut Res* **2014**, 21, 11884–11892.
- [10] V. Fabregat, M. I. Burguete, S. V. Luis, F. Galindo, *RSC Adv.* **2017**, 7, 35154–35158.
- [11] Y. Zhang, W. Wang, S. Li, *Asian J. Chem.* **2015**, 27, 111–116.
- [12] J. Jiang, Z. Liang, X. Xiong, X. Zhou, H. Ji, *ChemCatChem* **2020**, 12, 3523–3529.
- [13] J. Jiang, R. Luo, X. Zhou, Y. Chen, H. Ji, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 4402–4411.
- [14] X.-X. Guo, J. Jiang, Q. Han, X.-H. Liu, X.-T. Zhou, H.-B. Ji, *Appl Catal A Gen* **2020**, 590, 117352.
- [15] K. Feng, R.-Y. Zhang, L.-Z. Wu, B. Tu, M.-L. Peng, L.-P. Zhang, D. Zhao, C.-H. Tung, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 14685–14690.
- [16] K. Mori, K. Watanabe, M. Kawashima, M. Che, H. Yamashita, *J. Phys. Chem. C* **2011**, 115, 1044–1050.
- [17] M. Pineiro, S. M. Ribeiro, A. C. Serra, *Arkivoc* **2010**, 51.
- [18] S. M. Ribeiro, A. C. Serra, A. M. d'A. Rocha Gonsalves, *J Mol Catal A Chem* **2010**, 326, 121–127.
- [19] K. Mori, M. Tottori, K. Watanabe, M. Che, H. Yamashita, *J. Phys. Chem. C* **2011**, 115, 21358–21362.
- [20] B. Tambosco, K. Segura, C. Seyrig, D. Cabrera, M. Port, C. Ferroud, Z. Amara, *ACS Catal.* **2018**, 8, 4383–4389.
- [21] X. Han, R. A. Bourne, M. Poliakoff, M. W. George, *Chem. Sci.* **2011**, 2, 1059.
- [22] E. K. Lumley, C. E. Dyer, N. Pamme, R. W. Boyle, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5724–5727.
- [23] C. G. Thomson, C. M. S. Jones, G. Rosair, D. Ellis, J. Marques-Hueso, A.-L. Lee, F. Vilela, *J Flow Chem* **2020**, 10, 327–345.
- [24] P. Chandra, A. M. Jonas, A. E. Fernandes, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, 140, 5179–5184.
- [25] J. M. Hoover, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 16901–16910.
- [26] A. E. Fernandes, O. Riant, K. F. Jensen, A. M. Jonas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 11044–11048.
- [27] A. E. Fernandes, O. Riant, A. M. Jonas, K. F. Jensen, *RSC Adv.* **2016**, 6, 36602–36605.
- [28] Ü. Demirbaş, R. Bayrak, G. Dilber, E. Mentеше, H. T. Akçay, *J Lumin* **2019**, 206, 199–204.
- [29] M. Orfanopoulos, C. S. Foote, *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 5991–5994.
- [30] K. K. Iu, J. K. Thomas, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 3319–3325.
- [31] D. Alvarez-Dorta, Y. Brissonnet, A. Saumonneau, D. Deniaud, J. Bernard, X. Yan, C. Tellier, F. Daligault, S. G. Gouin, *ChemistrySelect* **2017**, 2, 9552–9556.
- [32] J. S. Schulze, J. Migenda, M. Becker, S. M. M. Schuler, R. C. Wende, P. R. Schreiner, B. M. Smarsly, *J. Mater. Chem. A* **2020**, 8, 4107–4117.

Conclusion et perspectives

Les travaux présentés dans ce manuscrit de thèse avaient pour objectif le développement de systèmes catalytiques permettant d'utiliser la photooxygénation comme un outil de synthèse sélectif. Dans ce but, nos recherches se sont appuyées sur les propriétés photosensibilisatrices de la famille des Bodipy, ainsi que le potentiel de catalyse et de désactivation de l'oxygène singulet de la quinine, dans une optique de photooxygénations sélectives grâce à la régulation de la production de l'oxygène singulet et l'activation de certains substrats. Ainsi, plusieurs facettes de ce système catalytique ont été explorées (Schéma 129).

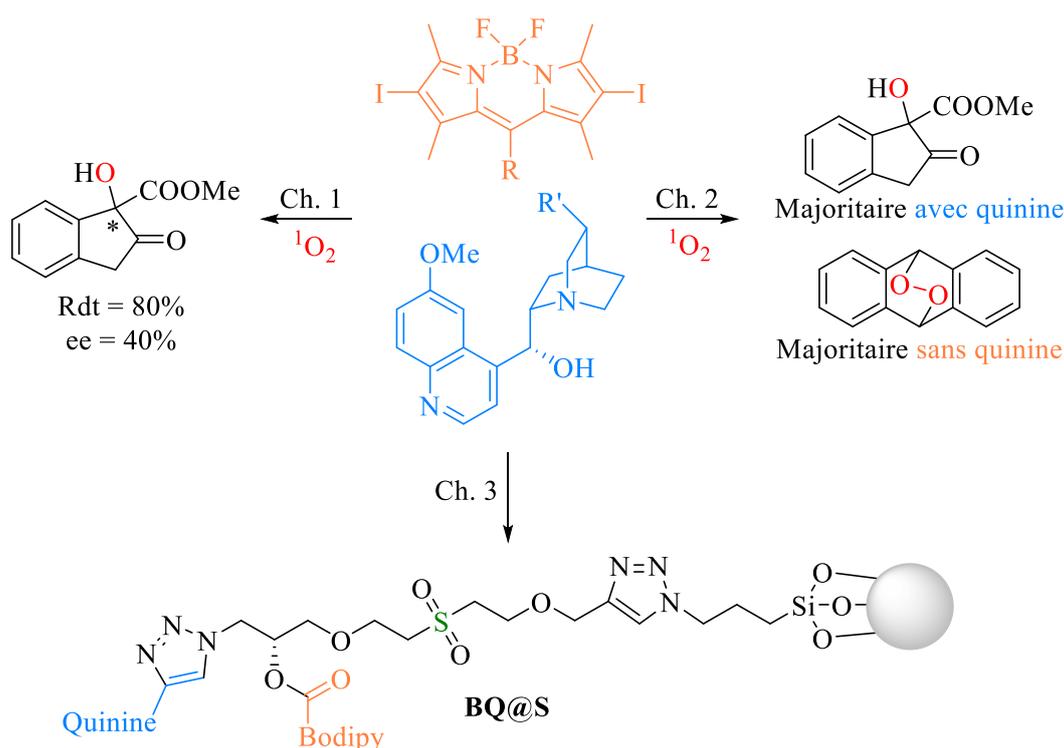


Schéma 129 : utilisations multiples des systèmes Bodipy/Quinine

Dans le chapitre 1, ces systèmes catalytiques ont été utilisés dans différentes réactions de photooxygénations asymétriques. Les conditions de réactions ont tout d'abord été optimisées sur un substrat test et en présence de Bodipy et de quinine, puis la synthèse d'un catalyseur bifonctionnel **BQ** a été effectuée. Le champ d'application de ce nouveau composé a été déterminé et les meilleurs excès énantiomériques obtenus sont de 40%. Dans le chapitre 2, ces mêmes systèmes ont été testés en photooxygénations sélectives de substrats, dans des réactions compétitives entre deux et quatre substrats. En faisant varier les conditions, il a été possible de photooxygéner sélectivement l'un ou l'autre substrat, notamment grâce à la capacité de la quinine à former des liaisons hydrogènes avec certains composés. Des études cinétiques et mécanistiques ont également été effectuées afin de mieux comprendre les réactions de photooxygénation catalysées par nos systèmes. Enfin, dans le chapitre 3, l'immobilisation de ces systèmes catalytiques sur silice a été envisagée, dans le but d'un meilleur contrôle de la production d'oxygène singulet et de meilleurs résultats en photooxygénation asymétrique. Malheureusement, l'interruption forcée dû au COVID19 ne nous a pas permis de finaliser ce projet. Néanmoins, nous nous sommes familiarisés avec la méthode d'immobilisation en synthétisant une

première silice contenant le motif Bodipy, qui a été testée en photooxygénation. Dans la suite du projet, des travaux d'optimisation de cette synthèse seront menés, et le photosensibilisateur supporté **BQ@S** sera synthétisé, caractérisé et testé en photooxygénation.