La catalyse au palladium pour l'obtention d'indoles fonctionnalisés : application à une synthèse monotope d'indoloquinones par catalyse hétérogène

Nelly Batail

▶ **To cite this version:**

Nelly Batail. La catalyse au palladium pour l'obtention d'indoles fonctionnalisés : application à une synthèse monotope d'indoloquinones par catalyse hétérogène. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2010. Français. NNT : 2010LYO10195 . tel-00713118

HAL Id: tel-00713118

https://theses.hal.science/tel-00713118

Submitted on 29 Jun 2012

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

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

N° d'ordre 195-2010 Année 2010

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE

Pour l'obtention du

DIPLOME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

Spécialité CHIMIE

soutenue publiquement le 8 octobre 2010

par

Nelly BATAIL

La catalyse au palladium pour l'obtention d'indoles fonctionnalisés. Application à une synthèse monotope d'indoloquinones par catalyse hétérogène.

Directeur de thèse : Dr. Laurent Djakovitch

JURY :

M. Bruno ANDRIOLETTI	Professeur des Universités, Université Lyon 1	Président
Mme Anny JUTAND	Directeur de Recherche, ENS-Université Paris 6	Rapporteur
M. Eric FOUQUET	Professeur des Universités, Université Bordeaux	Rapporteur
M. Jean-Noël DENIS	Directeur de Recherche, Université Grenoble	Examinateur
Mme Véronique DUFAUD	Chargée de Recherche, ENS-Lyon	Co-encadrante
M. Laurent DJAKOVITCH	Chargé de Recherche, IRCELYON-Université Lyon 1	Encadrant

Thèse soutenue par une allocation doctorale de recherche de la Région Rhône-Alpes

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier le directeur de l'IRCELYON, M. Michel Lacroix, de m'avoir acceuilli durant ces trois dernières années au sein de L'Institut.

Mes remerciements vont ensuite à l'ensemble des personnes ayant accepté de juger ce travail. Je remercie donc vivement le Dr. Anny Jutand et le Pr. Eric Fouquet d'avoir accepté de juger ce travail en tant que rapporteurs ainsi que le Pr. Bruno Andrioletti d'avoir participé à mon jury de thèse. J'exprime aussi mes remerciements chaleureux au Dr. Jean-Noël Denis. Je le remercie tout particulièrement de sa disponibilité, de son soutien et de ses encouragements dès mon stage de M2 Recherche en synthèse totale. Cette période a était très formatrice pour moi et ses compétences, associées à la confiance qu'il a pu m'accorder durant cette période, m'ont permis d'acquérir de solides bases et une large autonomie en chimie que j'ai pu mettre a profit durant cette thèse. Sa participation au sein de mon jury a était un plaisir.

Je souhaite ensuite exprimer mes sincères remerciements au Dr. Laurent Djakovitch et au Dr. Véronique Dufaud.
Merci à Laurent de m'avoir donné ma chance lorsqu'il y a trois ans j'ai passé les portes de l'IRCELYON. Ayant plutôt un profil d'organicienne avec des compétences en biologie, je le remercie de m'avoir permis de découvrir le domaine de la catalyse. Je le remercie également de la liberté et de la confiance qu'il m'a accordée au quotidien. De pouvoir prendre en main son sujet et de le faire avancer librement est une chance et je lui en suis très reconnaisante.
Merci à Véronique. Je la remercie chaleureusement pour son acceuil à l'ENS mais aussi pour son soutien sans faille dans les moments bons et plus difficiles du projet. Je la remercie de m'avoir fait découvrir le domaine des matériaux hybrides et de m'avoir transmis avec passion ses connaissances. Je la remercie pour sa grande implication dans le projet et pour sa disponibilité outre-atlantique surtout lors de ces derniers mois. Merci également de m'avoir encouragé à aller jusqu'au bout de mes idées et de m'avoir laissé une grande liberté dans la réalisation du projet.

J'aimerai également remercier toutes les personnes des services scientifiques (AE, RMN, DRX, MET, XPS, IR) : Pascale Mascunan et Noëlle Cristin, Chantal Lorentz et Stéphane Mangematin, Françoise Bosselet et Gérard Bergeret, Laurence Burel et Mimoun Aouine,

Pierre Delichère, Laurence Massin et Swamy Prakash. Les matériaux mésoporeux demandant une caractérisation approfondie, il a été très appréciable de disposer de l'ensemble des techniques nécessaires au sein de l'institut.

Mes remerciements vont ensuite à Lionel Joucla (post-doc IRCELYON). Nous avons partagé le laboratoire durant plusieurs mois et j'ai pu travailler avec lui sur le projet d'arylation sélective de l'indole dans l'eau. Son franc-parlé, ses connaissances et son soutien étaient très apréciables, sans oublier l'écoute de la cérémonie des roses qui était un moment attendu chaque soir. La stagiaire te remercie !

Je remercie également Anissa Bendjeriou (post-doc ENS). Son aide sur la réalisation des matériaux hybrides a fait que le travail a pu progresser plus rapidement. Je la remercie pour sa gentillesse, sa bonne humeur au quotidien et pour m'avoir fait découvrir les synthèses des mésoporeux.

Je remercie les membres des équipes de l'ENS et de l'IRCELYON et plus particulièrement les EAU et BIOVERT.
J'adresse des remerciements particuliers à Virgine Bigand et Guillaume Aubert. Merci de m'avoir soutenu et supporté pendant ces dernières années. A nos soirées oxxo/pop/oxxo, foot, pizzas, raclettes and co … Un grand merci également à Nicolas Grosjean qui depuis le début de l'aventure m'a apporté son soutien et qui connaît maintenant parfaitement mes indoles et les colonnes et ce, même après son exil dans le KwaZulu-Natal !
Un merci à Walid Al Maksoud pour sa gentillesse, ses cours d'arabes et ses gâteaux libanais qui arrivaient toujours à point nommé …
Des remerciements particuliers à Marie Genelot. Du ballon au réducteur introuvable, en passant par les GC, les stagiaires et le bureau nous avons, durant ces trois dernières années, pû partager beaucoup de choses. Je dirais même que c'est une gajeure qui a le mérite d'être soulignée (toute ressemblance avec une phrase grammaticalement incorrecte située dans un certain rapport de stage serait fortuite). Je crois qu'on n'oubliera pas ces trois années …

Je remercie enfin toutes les personnes extérieures au laboratoire, famille et amis qui ont souvent eu à supporter mes absences.

Un merci particulier à mes parents, ma sœur et mon chéri. Ces dernières années ont été riches en émotions ! Merci pour votre soutien constant, votre compréhension et vos encouragements. Je ne serais jamais arrivée jusque là sans vous. Merci … pour tout.

Résumé

Depuis le début des années 1990, l'hétéroannélation de Larock est apparue comme une méthode de choix pour obtenir, en une seule étape, des indoles 2,3-disubstitués.
Cependant, bien qu'efficace, certains inconvénients restaient associés à cette stratégie comme l'utilisation d'un système catalytique homogène associé à l'emploi de sels. Pour cette raison, nous avons développé une nouvelle méthodologie sans sels ou additifs par catalyse hétérogène. Différents catalyseurs commerciaux ou faciles d'accès (Pd/C ou [Pd]/NaY) ainsi que de nouveaux complexes au palladium immobilisés sur SBA-15 ont été testés. De façon surprenante, ces nouvelles conditions ont permis une activation de 2-bromoanilines et ce, sans l'emploi d'additifs.

Une autre méthode d'obtention de ces hétérocycles a émergé ces dernières années et se pose comme une alternative aux couplages traditionnels : l'arylation d'indoles. Malgré de nombreuses améliorations, aucun travail ne décrivait une procédure permettant une arylation complémentaire C2 ou C3 d'indoles libres avec un système catalytique unique. Nous avons développé un tel système, basé sur une pallado-catalyse dans l'eau. Cette stratégie permet d'atteindre des sélectivités C2/C3 ou C3/C2 élevées avec de bons rendements isolés par un simple contrôle du couple {base/halogénure d'aryle}.

Enfin, dans le cadre de nos travaux visant la synthèse par catalyse hétérogène de produits à haute valeur ajoutée, nous avons initié des études sur l'obtention de pyrroloiminoquinones. La méthode consistant en une catalyse hétérogène monotope en seulement deux grandes étapes devrait permettre un accès rapide à de nombreux dérivés bioactifs isolés d'organismes marins.

Mots- clés :
Indole, palladium, catalyse homogène et hétérogène, matériaux mésostructurés, arylation, CH-activation, oxydation, pyrroloiminoquinones.

Summary

Since the beginning of the 90's, the Larock heteroannulation became a method of choice to afford, in a single step, 2,3-disubstituted indoles.
While effective, this methodology suffered of drawbacks lied to the use of salts, additives and homogeneous catalyst. Thus, we developed the first ligand and salt free heterogeneous Larock heteroannulation. Different commercially available, home made catalysts (Pd/C or [Pd]/NaY) or new palladium complexes immobilised onto mesoporous silica SBA-15 were evaluated. Surprisingly, this methodology allowed an activation of the 2-bromoanilines without using additives.

Another procedure to obtain indole nucleus emerged over the past few years as an outstanding alternative to traditional cross-coupling reactions: namely the "direct arylation". Despite major improvements, no report focuses on complementary C2 and C3-arylation procedures by means of a unique catalytic system. Herein, we describe an innovative "on water" palladium-catalyzed C–H arylation of (NH)-indoles that is site-selective through a base/halide-controlled using cheap reagents. This methodology allows the preparation of either C2- or C3-arylindoles with high isolated yields.

Finally, as part of our project related to syntheses of high added value products by heterogeneous catalysis, we investigated studies in order to obtain pyrroloiminoquinones. This new methodology using only two steps will permit an access to numerous bioactive analogues.

Keywords:
Indole, palladium, homogeneous and heterogeneous catalysis, mesostructured materials, arylation, CH-activation, oxidation, pyrroloiminoquinones.

Sommaire

Introduction..... 22

Chapitre 1. L'indole 30

1.1. Généralités..... 30

1.2. Un peu d'histoire … 31

1.3. Synthèses..... 33

1.3.1. Catalyse homogène 35

1.3.1.1. Rétrosynthèse 1 : Cyclisation d'o-alkynylanilines ou anilides 35

1.3.4.2. Rétrosynthèse 2 : Cyclisation d'o-alkynyl-N-alkylinidène-anilines 44

1.3.4.3. Rétrosynthèse 3 : Cyclisation d'o-halogéno-N-alkynylanilides et d'o-iodo-N-propargylanilides.....46

1.3.4.4. Rétrosynthèse 4 : Annulation d'o-halogéno-anilides ou anilines avec des alcynes.....48

1.3.2. La catalyse hétérogène 59

Chapitre 2. Les matériaux mésostructurés 64

2.1. Un peu d'histoire … 64

2.2. Matériaux mésoporeux 65

2.2.1. Mécanismes de formation.....65

2.2.2. Les interactions 66

2.2.3. Notion de stabilité structurale 68

2.3. Fonctionnalisation..... 69

2.3.1. Les matériaux composites 70
2.3.2. Les matériaux hybrides 72
2.3.2.1. Le greffage par post-synthèse 72
2.3.2.2. La synthèse par co-condensation 80
2.3.2.3. Les organosilicates mésoporeux périodiques (ou PMOS)....84

Chapitre 3. L'hétéroannélation de Larock 88

3.1. Mise au point des conditions réactionnelles 89
3.2. Choix et caractéristiques des catalyseurs hétérogènes utilisés 91
3.2.1. Caractéristiques des types de palladium sur charbon utilisés 91
3.2.2. Synthèse et caractéristiques du catalyseur $[Pd(NH_3)_4]/NaY$ 91
3.3. Diversification de la réaction 92
3.3.1. Cas du diphénylacéthylène 92
3.3.1.1. Diversification des iodoanilines....92
3.3.1.2. Leur utilisation dans la réaction de couplage avec le diphénylacétylène 95
3.3.2. Diversification de l'alcyne 96
3.3.2.1. Préparation des alcynes triéthyl[4-triéthylsilyl)but-3-ynyloxy]silane 9 ou triéthyl(phényléthynyl)silane 10 96
3.3.2.2. Leur utilisation dans la réaction de couplage de Larock 97
3.3.3. Extension de la méthodologie aux dérivés benzofuranes 99
3.4. Cinétiques de réaction et recyclage des catalyseurs 102
3.4.1. Cinétiques de réaction 102
3.4.2. Evaluation de la recyclabilité des catalyseurs 103
3.5. L'hétéroannélation de Larock à partir de bromoanilines 104

Chapitre 4. Matériaux hybrides mésostructurés à base de palladium : leur synthèse et leur application pour l'hétéroannélation de Larock 110

4.1. Les techniques de caractérisation..... 111

4.1.1. Diffraction des rayons X sur poudre (DRX) 111

4.1.2. Porosimétrie par adsorption et désorption d'azote à -196 °C (BET).....113

4.1.3. Analyse élémentaire 116

4.1.4. Thermogravimétrie.....116

4.1.5. Résonance magnétique nucléaire à l'état solide.....118

4.2. Synthèses..... 121

4.2.1. Les cibles 121

4.2.2. Obtention des ligands 122

4.2.2.1. Cas des ligands phosphines 123

4.2.2.2. Cas des ligands non sensibles à l'oxydation.....124

4.2.3. Synthèse des complexes moléculaires à base de palladium de type $PdCl_2L_2$ ou PdL_2 125

4.2.4. Synthèse des matériaux hybrides à base de palladium.....126

4.2.4.1. Préparation d'une silice SBA-15.....127

4.2.4.2. Greffage des complexes $PdCl_2L_2$ et PdL_2 sur SBA-15.....127

4.2.4.3. Caractérisations des matériaux hybrides obtenus 129

4.3. Application en catalyse pour l'hétéroannélation de Larock 138

4.3.1. Etudes cinétiques.....138

4.3.2. Etude de lixiviation et de recyclage des catalyseurs 141

4.3.2.1. Etude de lixiviation des catalyseurs 141

4.3.2.2. Recyclage.....143

4.3.3. Proposition d'explication de la désactivation 144

4.3.3.1. Analyse DRX 144

4.3.3.2. Analyse MET.....145

4.3.4. Vers un couplage à partir de bromo-anilines.....147

4.4. Conclusion 148

Chapitre 5. Vers une synthèse "monotope" d'indoloquinones par catalyse hétérogène supportée multifonctionnelle 150

5.1. Les indoloquinones..... 151

5.1.1. Généralités 151

5.1.2. Les damirones 153

5.1.2.1. Généralités.....153

5.1.2.2. Synthèses totales existantes.....154

5.1.3. Stratégie envisagée.....157

5.2. L'hétéroannélation de Larock 160

5.2.1. Synthèse de l'alcyne 46 160

5.2.2. Synthèse de l'aniline 45 161

5.2.2.1. Voie a : à partir de la vanilline.....161

5.2.2.2. Voie b : à partir de la 5-nitrovanilline 162

5.2.2.3. Voie c : à partir de la 3,5-diméthoxyanilline.....163

5.2.2.4. Voie d : à partir du 2-amino-3-nitrophénol.....163

5.2.3. Préparation du catalyseur mésoporeux.....164

5.3. L'étape d'oxydation..... 166

5.3.1. Catalyseur d'oxydation de type Salen 166

5.3.1.1. Réaction modèle 167

5.3.1.2. Vers un matériau mésoporeux actif.....167

Chapitre 6. Arylation directe et sélective de NH-indoles dans l'eau 178

6.1. Rappels bibliographiques 179

6.1.1. L'arylation sélective en C2 179

6.1.2. L'arylation sélective en C3 185

6.1.3. Point mécanistique. 189

6.1.3.1. Via des espèces Pd(II)/Pd(IV).....189

6.1.3.2. Via des espèces Pd(0)/Pd(II).....190

6.2. Résultats 192

6.2.1. Vers une arylation d'indoles libres sélective en position C2 193

6.2.2. Vers une arylation d'indoles libres sélective en position C3 197

6.2.3. Considérations mécanistiques.....201

6.3. Conclusion 203

Conclusion 204

Experimental Part.....208

References.....246

Annexes.....254

Liste des Figures

Figure 1-1 : Représentation de l'indole et de l'indigo.....30
Figure 1-2 : Structure chimique de l'indole d'après A. V. Bayer en 1869.....30
Figure 1-3 : Sources originelles de la teinture d'indigo avec de gauche à droite, *Indigofera tinctoria* (indigotier), *Isatis tinctoria* (guède européenne) et *Polygonum tinctorium* (renouée chinoise).....31
Figure 1-4 : Le LSD 32
Figure 1-5 : Exemples de composés indoliques biologiquement actifs 33
Figure 1-6 : Le SB-242784, indole inhibiteur de la pompe à proton 37
Figure 0-7 : *iso*-tryptophane obtenu de façon majoritaire 49
Figure 1-8 : Gonadolibérine et son antagoniste synthétique.....52
Figure 1-9 : Kratum (gauche) et les dérivés 9-méthoxyindoles (à droite), agonistes de recepteurs μ-opiacé, extraits de ce dernier.....52
Figure 1-10 : Schéma rétrosynthétique pour la synthèse de chloropeptine II faisant intervenir un couplage de Larock.....53
Figure 1-11 : Ligand carbène HIMesCl actif pour le couplage de Heck.....58
Figure 1-12 : Catalyseur au palladium comportant des ligands phosphine supportés sur SBA-15 et permettant de réaliser un couplage Sonogashira.....61
Figure 1-13 : Catalyseur au palladium comportant un ligand phosphine bidente supporté sur silice et permettant de réaliser un couplage Sonogashira. 62
Les représentants les plus connus de la famille des M41S sont les MCM-41 (MCM pour "Mobil Composition of Matter") dont l'arrangement est hexagonal 2D (groupe d'espace *p*6*mm*), les MCM-48 d'arrangement 3D cubique (groupe d'espace $Ia\bar{3}d$) et les MCM-50 de structure lamellaire (groupe d'espace *p*2). Les différentes structures sont schématisées ci-dessous (Figure 2-1).....65
Figure 2-2 : Formation de matériaux mésoporeux *via a)* un mécamisme de type cristal liquide ou TLCT, *b)* un mécanisme par auto-assemblage coopératif.....66
Figure 2-3 : Représentation des interactions existant entres les espèces inorganiques et les têtes des tensioactifs selon les différentes conditions de synthèses utilisées (milieu acide, basique ou neutre). S = gabarit structurant, I = espèces inorganiques 67

Figure 2-4 : Palladacycle lié *via* des interactions électrostatiques à un matériau modifié Al/MCM41 70
Figure 2-5 : Représentation schématique d'une lipase (vert) et d'une trypsine (rouge) co-encapsulées dans les pores d'une silice mésoporeuse de type FSM-22 ou SBA-15 pour l'hydrolyse respective des triglycérides et de la caséine. 71
Figure 2-6 : Effet de la stabilité au cours du temps d'une catalase encapsulée dans une silice de type SBA-15 (en noir), sur une silice amorphe (en blanc) ou libre (en hachuré). 72
Figure 2-7 : Représentation schématique d'un greffage post-synthétique d'organosilanes sur une silice mésoporeuse[68] 72
Figure 2-8 : Capacité d'adsorption de Ni(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II) et Pb(II) par différentes amines supportées sur SBA-15. Les notations N, NN ou NNN réfèrent aux différentes amines utilisées (se référer au texte) alors que les notations C, C-H ou E réfèrent au traitement subit par la SBA-15 avant le greffage des amines. Respectivement, silice calcinée (C), silice calcinée puis hydratée (C-H) ou retrait du tensioactif par simple extraction (E). 74
Figure 2-9 : Effet de la concentration initiale en Cu(II) sur les vitesses d'adsorption : cinétiques d'adsorption du cuivre avec le matériau SBA-15-NN-E en fonction de différentes concentrations initiales en Cu(II) (*gauche*) et tableau récapitulatif des quantités de métal adsorbé à l'équilibre (q_e) ainsi que les constantes cinétiques de pseudo-second-ordre k_2 issues du modèle cinétique de pseudo-second-ordre précédemment obtenu (*droite*). 74
Figure 2-10 : Matériau bifonctionnel contenant un groupement thiol dans les pores et un polypeptide dans les murs (gauche) ou inversement (droite).....77
Figure 2-11 : Effet de l'irradiation sur le relargage contrôlé de phénanthracène 77
Figure 2-12 : Adsorption et relargage d'ibuprofène selon les différents mésoporeux utilisés..79
Figure 2-13 : Immobilisation de ligands chlorines pour une application en photochimie 79
Figure 2-14 : Représentation schématique d'une synthèse par co-condensation[68].....80
Figure 2-15 : Différents catalyseurs acide ou basique préparés par co-condensation (haut) et des analogues bi-fonctionnels acide/base (bas).....81
Figure 2-16 : Synthèse d'un matériau par co-condensation suivie d'une réaction de chimie click par post-synthèse……..82
Figure 2-17 : Affinité de la protéine Concanavaline-A pour le mannose démontrée par une image obtenue *via* un microscope à épifluorescence.....83

Figure 2-18 : Rhodamine B co-condensée à l'intérieur de nanoparticules sphériques de SBA-15. Application en fluorescence. Couverture de *J. Mater.* 2009, 19, 3313.....83
Figure 2-19 : Mécanisme simplifié d'une silice mésostructurée sous forme d'hélicoïdale.....84
Figure 2-20 : Représentation schématique d'une synthèse de PMOS[68].....85
Figure 2-21 : Précurseur moléculaire vanadyle de type salen avant incorporation en milieu basique 86
Figure 2-22 : Synthèse en milieu acide d'un matériau PMOS au rhodium.....86
Figure 3-1 : Forte réactivité des positions de la 3,5-diméthoxyaniline envers une iodation (flèches pleines) ou plus faible réactivité de la position (pointillé).....94
Figure 3-2 : Alcynes ciblés 96
Figure 3-3 : Activité catalytique des catalyseurs hétérogènes Pd/C et [Pd]/NaY impliqués dans la réaction de couplage de Larock entre la 2-iodoaniline et l'alcyne 10 dérivé du phénylacéthylène 102
Figure 3-4 : Recyclabilité des catalyseurs Pd/C(ALD) et [Pd(NH_3)$_4$]/NaY pour la synthèse d'indoles par réaction de Larock.....103
Figure 3-5 : Structures des bromoanilines désactivées testées 107
Figure 4-1 : Diffraction des rayons-X sur deux plans réticulaires 111
Figure 4-2 : Diagramme de diffraction caractéristique d'une SBA-15 brute.....112
Figure 4-3 : Schématisation de l'arrangement des pores 113
Figure 4-4 : Isotherme d'adsorption-désorption à l'azote à -196 °C caractéristique d'une silice SBA-15.....114
Figure 4-5 : Thermogramme caractéristique d'un matériau hybride de type SBA-15. La courbe pleine représente la variation de masse alors que la courbe en pointillé est la dérivée de la variation de masse.....117
Figure 4-6 : Nomenclature des espèces à base de silicium utilisée en RMN solide. 120
Figure 4-7 : Précurseurs moléculaires ciblés 122
Figure 4-8 : Ensemble des complexes moléculaires obtenus.....125
Figure 4-9 : Matériaux hybrides de type SBA-15 à base de palladium, obtenus par une méthode de post-greffage.....128
Figure 4-10 : Diffractogrammes aux rayons-X obtenus pour les solides mésoporeux SBA-15 après greffage des complexes palladés 129
Figure 4-11 : Isothermes d'adsorption/désorption (haut) et distribution de la taille des pores obtenue *via* la modélisation de BJH (bas) des divers matériaux fonctionnalisés de type SBA-15.....131

Figure 4-12 : Spectres RMN CP-MAS du ^{29}Si des matériaux obtenus après greffage des précurseurs palladés. 133
Figure 4-13 : Thermogrammes obtenus pour les matériaux hybrides SBA-15 : variation de masse entre 25 et 1000 °C (haut) et dérivées de la perte de masse (bas) en fonction de la température 136
Figure 4-14 : Activité catalytique des matériaux hybrides pour l'hétéroannélation de Larock sous atmosphère non contrôlée (haut) ou sous argon (bas). 139
Figure 4-15 : Courbes de filtration à chaud obtenues avec le catalyseur $PdCl_2(NC)_2$@SBA-15 (gauche) ou le catalyseur $PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15 142
Figure 4-16 : Evaluation de la recyclabilité des catalyseurs $PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15 et $PdCl_2(CN)_2$@SBA-15 à t = 2 heures (gauche) ou t = 14 heures (droite) 144
Figure 5-1 : Représentation d'un indole-4,7-dione 151
Figure 5-2 : Mitomycine C issue de *Steptomyces caepitosus* 152
Figure 5-3 : Structure de l'indoloquinone EO9 ou apaziquone 152
Figure 5-4 : Damirones A, B et C 153
Figure 5-5 : Motif pyrroloiminoquinone précurseur d'un grand nombres d'alcaloïdes bioactifs 154
Figure 5-6 : Stratégie permettant l'accès à l'aniline 45 ciblée à partir de la vanilline 161
Figure 6-1 : Ligand HASPO (air stable Heteroatom-substituted secondary phosphine oxide) utilisé pour l'arylation d'indole en C3 188
Figure 6-2 : Influence des phosphines et complexes Pd/phosphines sur la conversion et la sélectivité pour l'arylation en C2 194
Figure 6-3 : Influence du ratio Phosphine/Palladium sur la conversion de l'arylation en C2. 195
Figure 7-1 : Matériaux hybrides de type SBA-15 à base de palladium, obtenus par une méthode de post-greffage 198

Liste des tableaux

Tableau 2-1 : Influence du catalyseur sur la réaction d'aldolisation du 4-nitrobenzaldéhyde avec l'acétone.....82
Tableau 3-1 : Influence de divers paramètres (catalyseur, sel, température) sur la synthèse d'indole par couplage de Larock.....89
Tableau 3-2 : Optimisation de la réaction conduisant à l'obtention de la 2-iodo-3,5-diméthoxyaniline 94
Tableau 3-3 : Réaction d'hétéroannélation de Larock avec le diphénylacéthylène et diverses anilines 95
Tableau 3-4 : Réaction d'hétéroannélation de Larock pour l'obtention de benzofuranes.....100
Tableau 3-5 : Réaction d'hétéroannélation de Larock à partir de bromoanilines.....105
Tableau 3-6 : Hétéroannélation de Larock entres diverses bromoanilines et le diphénylacéthylène 108
Tableau 4-1 : Récapitulatif des conditions d'acquisition en RMN à l'état solide.....119
Tableau 4-2 : Tableau récapitulatif des données RMN ^{31}P pour les ligands libres et les complexes au palladium correspondants.....126
Tableau 4-3 : Propriétés physiques et texturales des matériaux hybrides obtenus et des silices mères. 130
Tableau 4-4 : Caractéristiques structurales et texturales des matériaux hybrides de type SBA-15 avant et après greffage. 132
Tableau 4-5 : Récapitulatif des déplacements chimiques obtenus par RMN ^{31}P pour les complexes moléculaires palladés, avant et après greffage post-synthétique sur une silice mésoporeuse de type SBA-15 134
Tableau 4-6 : Analyses élémentaires des différents matériaux hybrides synthétisés.....137
Tableau 4-7 : Influence de l'atmosphère sur les temps de réaction et l'activité des catalyseurs mésoporeux 140
Tableau 4-8 : Quantités de palladium dosées en solution après filtration à chaud du solide catalytique 143
Tableau 4-9 : Données récapitulatives des analyses TEM/EDX pour le catalyseur $PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15 frais et après un cycle 146
Tableau 6-1 : Influence du couple Base/Halogénure d'aryle sur la conversion et la sélectivité 197

Tableau 6-2 : Influence du couple base/Halogénure d'aryle ainsi que de la présence d'additif halogénés sur la conversion et la régiosélectivté.....202

Listes des abréviations

acac : Acétylacétonate

AE : Analyse Elémentaire

ATG : Analyse Thermo Gravimétrique

BET : Brunauer, Emmet et Teller ; technique de porosimétrie d'adsorption-désorption d'azote

BJH : Barret, Joynet et Halenda ; modèle permettant de déterminer la taille des pores d'un matériau

Bn : Benzyle

Bu : Butyle

CCM : Chromatographie sur couche mince

CP : Cross Polarisation

CTAB : Bromure d'hexadécyltriméthylammonium

Cy : Cyclohexyle

DCE : Dichloroéthane

DCM : Dichlorométhane

DIC : Diisopropylcarbodiimide

DIPEA : *N*,*N*-Diisopropyléthylamine

DMF : *N*,*N*-diméthylformamide

Dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène

dppm : 1,1'-bis(diphénylphosphino)méthane

dppp : 1,1'-bis(diphénylphosphino)propane

DRX : Diffraction des Rayons X

D*t*BPF : 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino) ferrocène

EDX : Energy Dispersive X-ray spectrometry

EP : Ether de pétrole

équiv. : Equivalents

FSH : Hormone foliculo stimulante

GC : Chromatographie en phase gaz

GnRH : Gonadotropin Releasing Hormone (décapeptide stimulant la synthèse et la libération des gonadotrophines FSH et LH.

GP : Glycoprotéine P

LH : Hormone lutéinisante

MAS : Magical Angle Spinning

MCM : Mobil Composition of Matter

m-CPBA : Acide méta-chloroperbenzoïque

MeCN : Acétonitrile

Mes : Mésityle

MW : Micro-Waves

NMP : *N*-méthylpyrrolidinone

PEG : Poly Ethylène Glycol

p.f. : Point de fusion

PMOS : Periodic Mesoporous OrganoSilicas

PTFE : polytétrafluoroéthylène

RMN : Résonance magnétique nucléaire

SBA-15 : Santa Barbara Acid numéro 15

T.A. : Température ambiante

TBAF : Fluorure de tétrabutylammonium

TBDMSCl : Chlorure de *tert*-butyldiméthylsilane

TEM : Transmission Electronic Microscopy

TEOS : Tétraéthyle orthosilicate

TES : Triéthylsilyle

THF : Tétrahydrofurane

TLCT : True Liquid-Crystal Template

TMS : Triméthylsilyle

TPR : Temperature-programmed reduction

Ts: Tosyle

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

XPS : X-Ray Photoelectron Spectrometry

Introduction

Introduction

Avec l'émergence de nouvelles maladies et de résistance à certains antibiotiques, le chimiste est en perpétuelle recherche de nouveaux traitements. Dans ce cadre, le monde végétal et marin demeure la source d'inspiration la plus importante, de nombreuses substances biologiquement actives en étant extraites. Cependant, ces substances sont isolées en quantité tellement faible qu'il est nécessaire de réaliser leur synthèse par voie chimique. Ainsi, un accès aux molécules bioactives, et à leurs analogues structuraux, permet de concevoir un nombre considérable de composés dont l'activité biologique pourra être évaluée.

Bien que la synthèse totale de telles molécules ait longtemps été guidée par la seule valeur ajoutée du produit final, le facteur environnemental est désormais à la base de tout travail. La plupart des procédés chimiques industriels visent ainsi à développer des voies d'accès à divers composés pharmaceutiques notamment *via* la mise au point de synthèse par voies catalytiques.
Dans le domaine de la chimie fine, le palladium est le métal de transition le plus largement employé en raison de son vaste champ d'application. Dans de nombreuses réactions, ce métal montre des activités remarquables et une grande tolérance envers divers groupements fonctionnels.

Néanmoins, les normes de régulation européennes sont drastiques quant à la présence de palladium résiduel dans les produits destinés à une administration par voie orale ou parentérale (respectivement < 100 et 10 µg/jour soit < 10 et 1 ppm).[1] Aussi, l'un des inconvénients associé à l'utilisation d'une pallado-catalyse homogène, outre la non-recyclabilité du métal, est une contamination possible du produit final en métal et/ou ligand.
Par conséquent, un axe important de recherche vise à limiter les déchets et les étapes de purifications poussées en utilisant des catalyseurs hétérogènes facilement séparables et essentiellement recyclables.

C'est dans ce cadre que se situe cette thèse : l'utilisation de catalyseurs hétérogènes à base de palladium pour l'obtention de molécules ou synthons à haute valeur ajoutée.

Les molécules ciblées au cœur de ce projet sont les indoles hautement fonctionnalisés.
Les composés indoliques sont connus depuis maintenant plus d'un siècle comme étant la clé de voute d'un grand nombre de composés biologiquement actifs.[2] Aussi, cela a stimulé la recherche vers leur obtention pour aboutir à différentes voies de synthèse qui sont aujourd'hui largement appliquées.[3-5]

Parmi elles, l'annélation pallado-catalysée de 2-iodoanilines avec des alcynes disubstitués, plus connue sous le nom d'hétéroannélation de Larock, est probablement la voie de synthèse la plus élégante pour l'obtention, en une seule étape, des indoles 2,3-disubstitués (Schéma 1).[6,7]

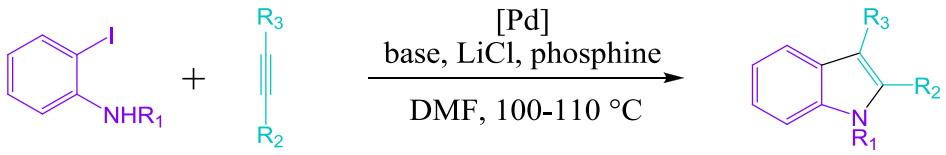


Schéma 1

Cependant, les inconvénients de cette stratégie résultent en l'utilisation d'un catalyseur homogène formé à partir d'un précurseur métallique soluble associé à des ligands et des sels. Ceci engendre la non-recyclabilité du système catalytique souvent coûteux ainsi que des difficultés de séparation pouvant induire une contamination du produit final par le métal et le ligand. Comme nous avons pu le voir précédemment, la législation est drastique sur ce point, aussi pour pallier ces problèmes et répondre à des exigences économiques et environnementales, nous nous sommes fixé comme objectif premier le développement de l'hétéroannélation de Larock en catalyse hétérogène sans recours à aucun ligand ou additif.

Pour ce faire, nous proposons d'évaluer initialement différents catalyseurs hétérogènes commerciaux (Pd/C) ou facilement synthétisables (Pd/NaY). Les résultats ainsi obtenus seront mis à profit pour développer des catalyseurs plus élaborés basés sur des silices mésoporeuses mésostructurées. Ces dernières (ex : MCM-41, MCM-48, SBA-15) sont des solides de choix qui possèdent de grandes surfaces spécifiques pouvant atteindre 1000 m^2/g et des tailles uniformes de pores modulables entre 2-10 nm. Nous développerons divers matériaux hybrides de type SBA-15 à base de palladium qui seront alors engagés dans la réaction d'hétéroannélation de Larock. *Via* leur utilisation, nous attendons une amélioration

flagrante de l'efficacité de la réaction en catalyse hétérogène ainsi qu'un meilleur recyclage des catalyseurs.

Parallèlement à ce travail, l'arylation sélective du noyau indolique est apparue au cours des dernières années comme une alternative efficace aux couplages traditionnels.[8] Cependant, certains inconvénients restent encore associés à ces procédures comme la nécessité de protéger la position NH ou l'utilisation de solvants toxiques.

Récemment, de nombreux efforts ont été fournis pour aller vers des méthodologies plus respectueuses de l'environnement avec notamment l'apparition de méthodes basées sur l'activation C-H et des réactions catalytiques en phase aqueuse. Or, en dépit de nombreuses améliorations, l'arylation directe et sélective en C2 ou C3 d'indoles libres par activation C-H par un système catalytique unique, n'avait pas été réalisée.

Dans le cadre de nos travaux visant le développement de méthodologies de synthèses respectueuses de l'environnement, nous proposerons une étude sur l'arylation du noyau indolique libre dans l'eau. Ces travaux ont pour objectif la mise au point d'un système pallodo-catalysé unique, mettant en œuvre une activation CH en position C2 ou C3 de l'indole dans l'eau (Schéma 2).

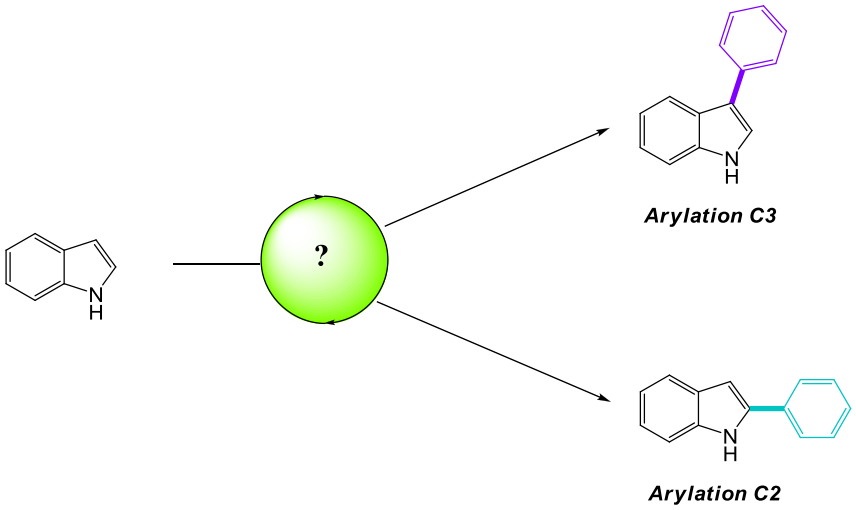
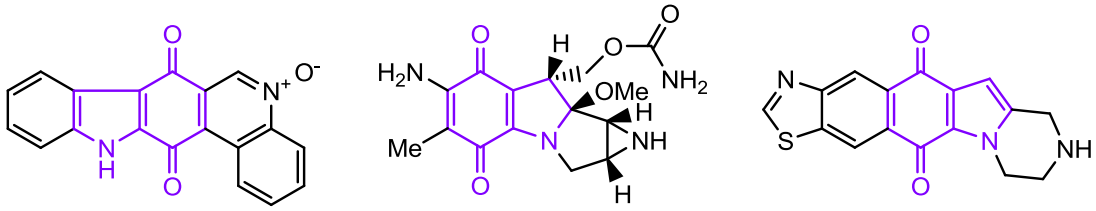


Schéma 2

Ces deux premiers objectifs permettent de proposer des alternatives aux couplages C-C traditionnels dans ce domaine d'application qui vise à obtenir des indoles hautement fonctionnalisés. En effet, nous proposons ici un accès simple à ces molécules soit par construction du noyau indolique *via* l'utilisation d'une catalyse hétérogène, soit par l'emploi

d'un système catalytique unique dans l'eau qui permet une fonctionnalisation d'un noyau préformé.

Les indoloquinones (comportant le motif indole) issues majoritairement d'organismes marins sont devenues une classe très importante d'alcaloïdes du fait de leur fortes activités biologiques (Figure 1).[9]



Calotrixine
antiplasmodique

Mitomycin C
antitumoral

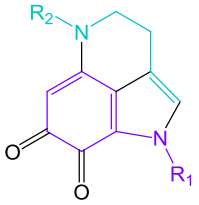
Tetrahydropyrazino-benzothiazole
indoloquinone
antileishmaniose

Figure 1 : Quelques indoloquinones biologiquement actives

Néanmoins, leurs voies d'accès sont souvent associées à un grand nombre d'étapes, à l'utilisation de réactifs en quantité stœchiométrique voire en large excès et à l'emploi de composés toxiques. Ces synthèses engendrent donc un grand nombre de déchets et nécessitent un grand nombre de purification des intermédiaires clés.

Un défi actuel consiste à réaliser des synthèses multi-étapes au sein d'un unique réacteur, en utilisant le même solvant et le même catalyseur sans séparer les produits intermédiaires. On parle alors de synthèses "one-pot" ou monotope.

Dans ce cadre, nous proposons la synthèse d'une pyrroloiminoquinone particulière (Figure 2), la damirone,[10,11] par une stratégie de synthèse monotope ou "one-pot".



$R_1 = R_2 = CH_3$ **Damirone A**
$R_1 = H$, $R_2 = CH_3$ **Damirone B**
$R_1 = H$, $R_2 = H$ **Damirone C**

Figure 2 : Les Damirones A, B et C

A travers deux grandes étapes de couplage et d'oxydation, nous pensons pouvoir proposer une synthèse efficace par catalyse hétérogène.

En effet, la première étape consisterait en un couplage de Larock pour conduire à un indole fonctionnalisé qui, une fois engagé dans une étape d'oxydation pourrait conduire, après cyclisation, à la damirone ciblée (Schéma 3). De plus, le développement d'un matériau multifonctionnel comportant deux sites catalytiques distincts (l'un pour le couplage et l'autre pour l'oxydation) pourrait permettre d'atteindre l'objectif fixé.

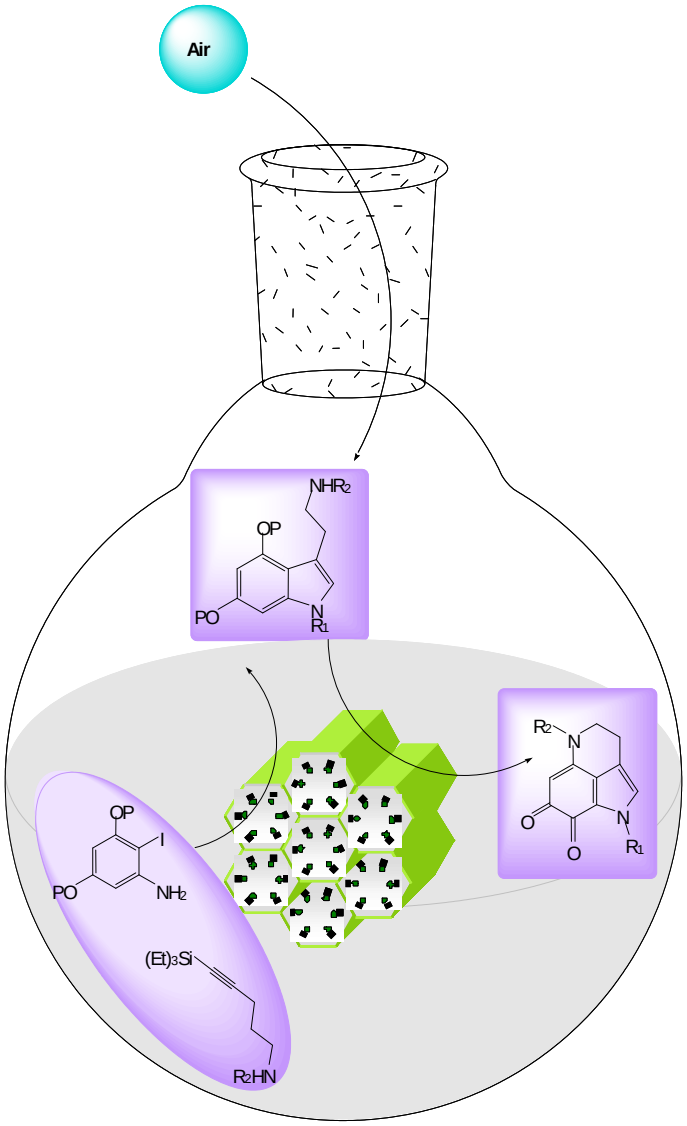


Schéma 3

La présentation du travail de recherche réalisé au cours de cette thèse sera précédée d'un exposé bibliographique (Chapitres 1 et 2) traitant des indoles et des matériaux mésoporeux.

Le troisième chapitre présentera le développement d'une méthodologie de synthèse permettant l'accès à des indoles 2,3-disubstitutés par hétéroannélation de Larock par catalyse hétérogène à l'aide de catalyseur commerciaux ou facilement préparables.

Le quatrième chapitre sera consacré à la synthèse de matériaux hybrides mésoporeux et à leur utilisation pour la synthèse d'indoles de Larock.

Un cinquième chapitre présentera des travaux préliminaires pour l'obtention des indoloquinones et plus particulièrement de la Damirone.

Enfin, le dernier chapitre sera consacré au développement d'un système catalytique unique permettant une arylation sélective en C2 ou C3 d'indoles libres dans l'eau.

Avant-propos

Ce travail de thèse a bénéficié d'un soutien financier de la Région Rhône-Alpes au sein du projet CIBLE 2007.
Afin de réaliser les objectifs précédemment évoqués, et afin de mener à bien ce projet pluridisciplinaire, plusieurs collaborations ont vu le jour.

La majorité des travaux a été effectuée au sein de l'équipe BIOVERT (Valorisation des bioressources et chimie verte) de l'IRCELYON sous la tutelle de Laurent Djakovitch et ce, grâce à l'expertise du laboratoire acquise ces dernières années concernant la catalyse pour la chimie fine. Le travail réalisé a donc été centralisé sur l'évaluation, la mise au point et la réalisation des étapes de couplage de Larock et d'oxydation par catalyse homogène et hétérogène.

Initialement, une collaboration a été engagée avec l'ISPB (Faculté de Pharmacie de Lyon, Rockefeller) afin de démontrer la faisabilité d'obtention des indoloquinones ciblées *via* la stratégie couplage/oxydation précédemment évoquée mais cela par une voie non catalytique.
Aussi, avec T. Lomberget et R. Barret, des études ont été initiées afin de valider la stratégie choisie et de réaliser la synthèse des substrats anilines et alcynes hautement fonctionnalisés afin d'obtenir une classe particulière d'indoloquinones que sont les damirones.
L'aboutissement du projet aurait également permis une ouverture sur la synthèse d'analogues structuraux et leur évaluation biologique.
Néanmoins, à la vue des premiers résultats peu encourageants concernant la synthèse des substrats de départ, nous avons souhaité concentrer rapidement nos efforts sur l'évaluation et la faisabilité des deux grandes étapes par voie tout catalytique à l'IRCELYON en ayant pour objectif des cibles plus simples.

Dans le but de réaliser une voie tout catalytique *via* une catalyse hétérogène supportée "tout-en-un", une collaboration à été mise en place avec le Laboratoire de Chimie de l'ENS-LYON afin de s'appuyer sur l'expertise de Véronique Dufaud concernant la synthèse des matériaux mésostructurés.

Pour ce faire, les synthèses d'obtention des ligands et complexes ainsi que les matériaux résultants ont été préparés en collaboration avec Anissa Bendjeriou (Post Doctorante) sous la tutelle de Véronique Dufaud. Mon séjour à l'ENS-LYON m'a permis de me familiariser avec la chimie des matériaux et, plus particulièrement, avec la technique de post-greffage de complexes organométalliques sur une silice mésostructurée de type SBA-15. Les catalyseurs préparés avec succès ont ensuite été impliqués dans les étapes de couplage et d'oxydation.

Pour finir, en marge du projet initital mais néanmoins en lien avec la synthèse d'indoles, une collaboration avec Lionel Joucla (Post Doctorant à l'IRCELYON) a vu le jour. Une étude sur l'arylation de l'indole libre dans l'eau a été engagée. Ce travail a permis la mise au point d'un système catalytique unique permettant de réaliser l'arylation directe et sélective d'indoles libres dans l'eau.

Chapitre 1. L'indole

Chapitre 1. L'indole

1.1. Généralités

Le benzopyrrole, plus connu sous le nom *indole* est un composé organique aromatique. Son nom est dérivé de l'indigo (du latin *indicum* : de l'Inde ; premier indole synthétisé obtenu à partir de ce dernier) et de l'oléum (utilisé pour son extraction) (Figure 1-1).

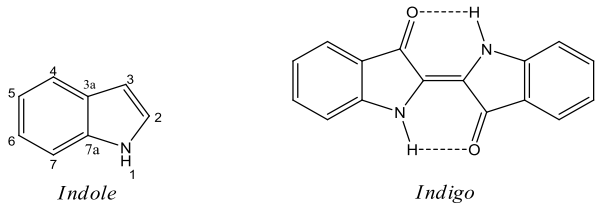


Figure 1-1 : Représentation de l'indole et de l'indigo

De part l'étude de l'indigo, transformé en isatine puis en oxindole, Adolf von Baeyer (prix Nobel de Chimie en 1905), parvint dès 1866 à réduire l'oxindole en indole par de la poussière de zinc. Il élucidera sa structure en 1869 (Figure 1-2).

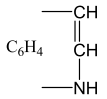


Figure 1-2 : Structure chimique de l'indole d'après A. V. Bayer en 1869

L'indole est une structure aromatique à dix électrons π avec la présence d'un doublet électronique porté par l'azote. Ce dernier participe à l'aromaticité du système. Les formes limites sont données dans le schéma 1-1 ci-dessous.

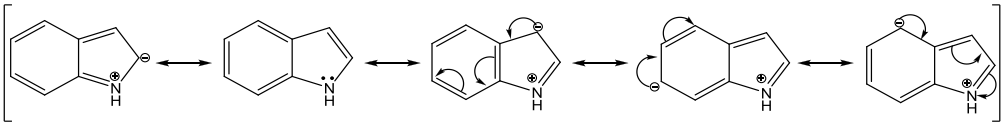


Schéma 1-1

A noter que les contributions des formes mésomères faisant apparaître la charge négative sur le cycle benzylique et affectant ainsi l'aromaticité du système restent quasi inexistantes.
Ainsi, contrairement aux amines classiques, l'indole est un hétérocycle faiblement basique puisque le caractère aromatique est perdu lors d'une réaction mettant en jeu son doublet.
Enfin, le caractère nucléophile marqué de ce noyau rend la position 3 fortement réactive vis-à-vis des électrophiles ceci de part la forte densité électronique présente sur cette dernière.

1.2. Un peu d'histoire …

L'indole est un composé très présent dans la nature.

Historiquement, l'indigo (structure bisindolin-3-ones, Figure 1-1) a été utilisé dès l'antiquité pour la coloration des vêtements. Il était initialement issu de l'indigotier indien *Indigofera tinctoria* (source originelle de la teinture d'indigo). Ce pigment fût également extrait de la guède européenne *Isatis tinctoria* ou pastel des teinturiers et de la renouée chinoise *Polygonum tinctorium* (Figure 1-3). Une synthèse par voie chimique mise au point en 1880 permis sa production dès 1897, supplantant l'indigo naturel en quelques années.

Figure 1-3 : Sources originelles de la teinture d'indigo avec de gauche à droite, *Indigofera tinctoria* (indigotier), *Isatis tinctoria* (guède européenne) et *Polygonum tinctorium* (renouée chinoise)

L'intérêt porté aux indoles s'intensifia dans le courant des années 1930 avec l'isolement et la synthèse de composés indoliques qui s'avérèrent biologiquement actifs. En voici deux exemples.

En 1938, Albert Hofmann synthétise pour la première fois le diéthylamide de l'acide lysergique plus connu sous le nom de LSD (de l'allemand Lyserg Säure Diäthylamid) (Figure 1-4). Il travaille alors pour l'industrie Sandoz et, dans un but thérapeutique, cherche à trouver les substances responsables de l'activité de l'ergot de seigle. Malgré l'arrêt de l'étude (la substance n'engendrant pas les effets analeptiques alors espérés), A. Hofmann continua ses recherches en 1943. Il découvrira alors, de façon accidentelle, le fort effet psychotrope de la molécule.

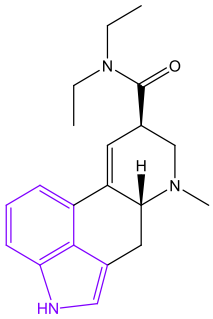


Figure 1-4 : Le LSD

Avec la publication de ses travaux dans les années 1950, l'engouement pour cette "molécule miracle" fera que l'utilisation du LSD sortira du cadre purement médical. Enfin, avec l'apparition de troubles psychotiques graves attribués à sa prise (fortes dépressions pouvant conduire au suicide), ce dernier finira par être classé en 1971 comme stupéfiant de classe I et prohibé.

Un autre exemple fut la découverte, au cours des années 1930, du *L*-tryptophane. Cet acide aminé essentiel et constitutif des protéines joua un rôle clé dans l'intérêt porté aux indoles. La 5-hydroxytryptamine (plus connue sous le nom de sérotonine) produite par transformation enzymatique de celui-ci chez l'homme (Schéma 1-2) permît d'établir que cette structure particulière lui conférait une activité en tant que neurotransmetteur et vasoconstricteur.

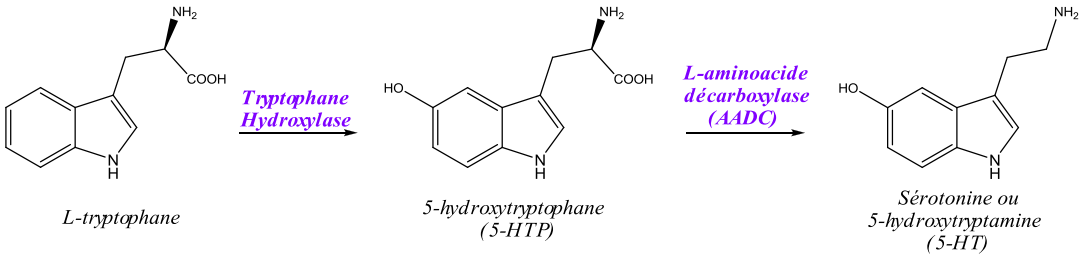
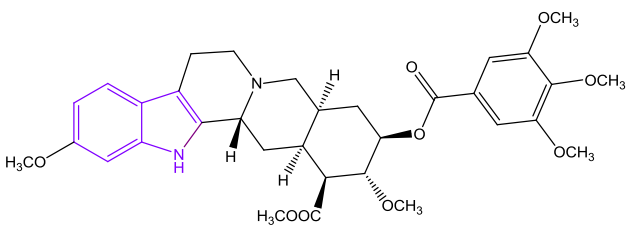


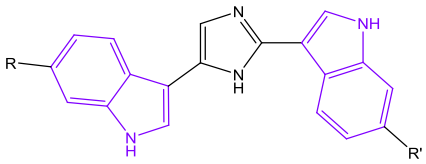
Schéma 1-2

De part ces découvertes du début du XXième siècle, il fut alors rapidement établi que l'indole était la clé de voûte d'un grand nombre d'alcaloïdes biologiquement actifs (Figure 1-5) et largement utilisés en chimie médicinale …



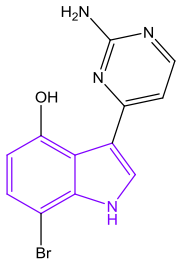
Réserpine

antidépresseur



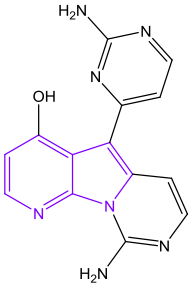
R = R′ = Br ; nortopsentine A
R = H, R′ = Br ; nortopsentine B
R = Br, R′ = H ; nortopsentine C
R = R′ = H, nortopsentine D

antifongique, anticancéreux



Méridianine E

inhibiteur de diverses protéines kinases



Varioline

antitumoral

Figure 1-5 : Exemples de composés indoliques biologiquement actifs

Logiquement, un développement intensif de voies de synthèse du squelette indolique a vu le jour au cours des dernières décennies. Nous allons brièvement décrire les plus pertinentes d'entres elles en nous focalisant sur les voies palladocatalysées.

1.3. Synthèses

La synthèse ainsi que la fonctionnalisation d'indoles, ont été le sujet de nombreuses recherches depuis plus d'un siècle. Outre la synthèse bien connue de Fischer (largement appliquée dans l'industrie) ou encore les synthèses de Reissert, Batcho-Leimgruber, Bischler, Gassman ou Madelung, pour n'en citer que quelques unes,[3,12] une nouvelle stratégie de synthèse d'indoles a vu le jour au cours des dernières décennies : la synthèse catalytique d'indoles par des métaux de transition et, plus particulièrement, les synthèses pallado-catalysées.[5]

Deux grandes méthodologies de synthèses se différencient. Celles permettant la construction du noyau indolique et celles se concentrant sur sa fonctionnalisation sélective.
Dans le cadre de la synthèse d'indoles par construction du noyau indolique, un grand nombre de synthèses ont été décrites à ce jour. Elles peuvent néanmoins se regrouper en deux grandes

catégories : la formation du squelette indolique basée sur la formation du cycle pyrrole *via* l'assemblage pallado-catalysé soit d'alcynes ou bien d'alcènes (Schéma 1-3).

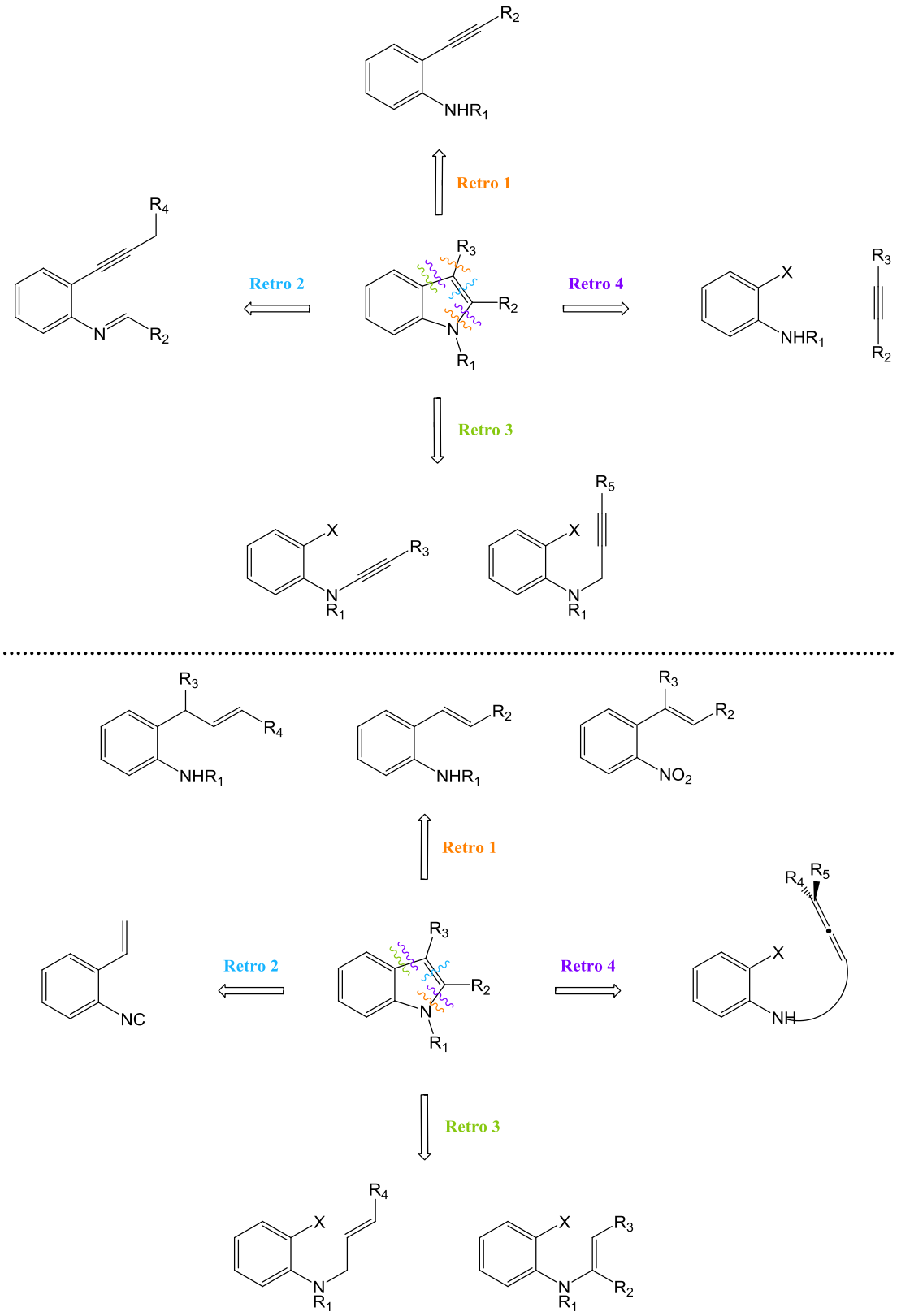
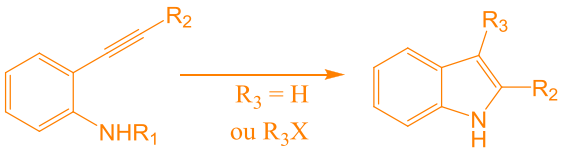


Schéma 1-3 : Représentations rétrosynthétiques par assemblage palladocatalysé d'alcynes (en haut) ou d'alcènes (en bas) pour la formation d'indoles.

Dans ce chapitre, seules seront développées les stratégies impliquant les synthèses catalytiques d'indoles à partir d'alcynes. Nous présenterons en premier lieu les méthodologies développées en catalyse homogène pour terminer sur l'émergence de synthèses par catalyse hétérogène.

1.3.1. Catalyse homogène

1.3.1.1. Rétrosynthèse 1 : Cyclisation d'*o*-alkynylanilines ou anilides



1.3.1.1.1. avec R_3 = H

Cette méthode de préparation requiert deux étapes essentielles : l'introduction de la partie alcyne pour donner l'arène fonctionnalisé **1** suivit d'une étape de cyclisation.

Ces deux grandes étapes ont largement évolué au cours des dernières décennies.

En effet, la première synthèse permettant la cyclisation d'une *o*-alkynylanilide en indole remonte à 1985 (Schéma 1-4). Taylor et McKillop réalisent alors le couplage d'aniline *o*-thalladées avec le phényléthynylcuivre.[13] Ainsi, divers *N*-acyl-2-phénylindoles sont obtenus après une étape de cyclisation palladocatalysée. Un traitement par l'hydroxyde de potassium permet, *in fine*, d'obtenir les indoles non protégés correspondants.

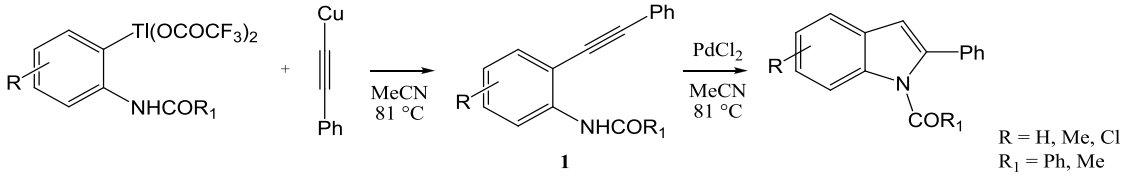


Schéma 1-4

Une autre voie de synthèse développée par Stille *et al.* permet de réaliser le couplage entre une *o*-bromoanilide et un alkynylstannane.[14]

Ces procédures impliquant l'utilisation de métaux toxiques comme le thallium ou encore les dérivés stanniques furent alors rapidement remplacées lorsque en 1988 l'équipe de Yamanaka démontra la faisabilité d'un couplage de type Sonogashira cyclisant (Schéma 1-5).[15]

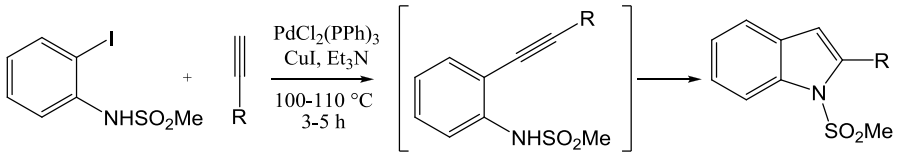


Schéma 1-5

Au cours des dernières décennies, un grand nombre d'exemples a été développé en se basant sur cette stratégie. De nombreux protocoles permettant une cyclisation à la fois par la base ou le palladium ont vu le jour.[5]

La faisabilité d'une cyclisation pallado-catalysée en milieu biphasique acide et à température ambiante a également été demontrée par Cacchi.[16] De très bons rendements sont alors obtenus. Cependant, la méthode apparaît limitée avec des alcynes non hydrolysables fait de l'utilisation d'un milieu acide lors de la cyclisation.

1.3.1.1.2. Les améliorations

- ✓ ***L'o-éthynylaniline précurseur de nombreux alcynes***

Pour pallier la limitation de diversification et l'utilisation de groupements protecteurs sur l'azote, Cacchi *et al.* développent une approche différente au traditionnel couplage Sonogashira/cyclisation en mettant au point une méthode alternative permettant de fonctionnaliser l'indole *in situ* (Schéma 1-6).[17]

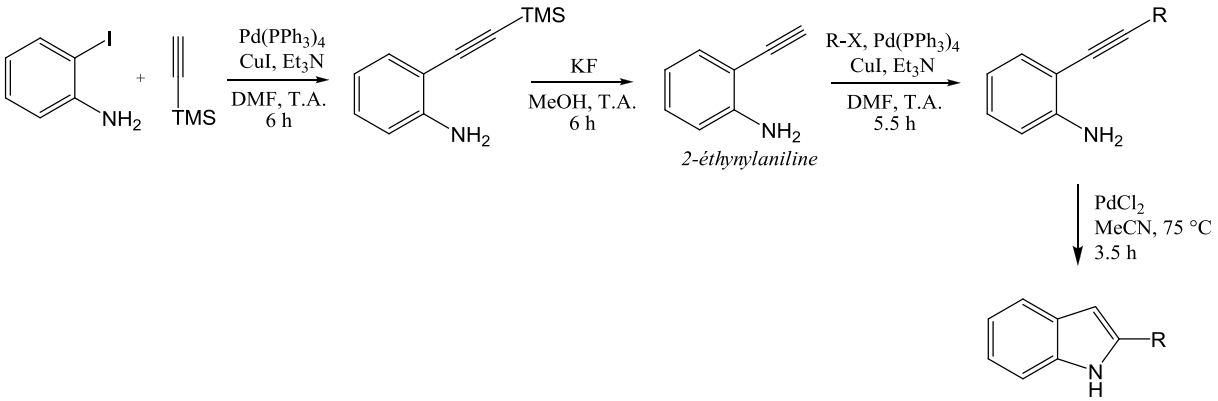


Schéma 1-6

L'*o*-éthynylaniline obtenue par couplage Sonogashira se retrouve, après désilylation, fonctionnalisable (par couplage Sonogashira classique) et donc précurseur de nombreux indoles. De très bons rendements sont généralement obtenus. Cette voie de synthèse a été

reprise par le groupe SmithKline Beecham pour la synthèse d'un indole inhibiteur de la pompe à proton dans le traitement de l'ostéoporose (Figure 1-6).

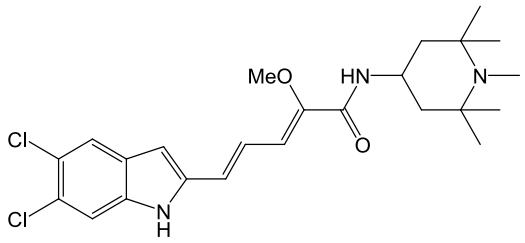


Figure 1-6 : Le SB-242784, indole inhibiteur de la pompe à proton

Plus récemment, une stratégie de synthèse "tout-en-un" en quatre étapes a été développée.[18] Les auteurs, en combinant un système hétérogène et homogène, utilisent la stratégie proposée par Cacchi. Un couplage Sonogashira "classique" entre une iodoaniline et le triméthylsilylacétylène avec un catalyseur hétérogène ($PdCl_2(PPh_2)_2$-Si ou $PdCl_2(PPh_3)_2$ supporté sur JandaJel^{TM} *i.e.* résine polystyrène) conduit à la formation de l'aniline 3-TMS. Une seconde étape de désilylation donne l'*o*-éthynylaniline suivi de l'étape de fonctionnalisation de l'alcyne terminal. La dernière étape, l'étape de cyclisation en milieu acide en présence d'un catalyseur homogène $PdCl_2$, conduit à l'obtention de l'indole de la même manière que précédemment (Schéma 1-6).

- ✓ ***Catalyse sur support solide***

Les synthèses sur support solide sont généralement très appréciées lors de la réalisation de librairies générées par chimie combinatoire. Plusieurs d'entres elles ont été développées et impliquent la présence de liens ester ou amide[19] greffés sur la partie benzylique ou encore de liens amides rattachés au noyau pyrrole.[20] Dans ces cas, après clivage de la résine, le lien construit reste en tant que substituant du noyau indole.

Afin de contourner cette limitation, Zhang *et al.* réalisent en 2000 une très belle synthèse sur support solide à l'aide d'une résine contenant un lien sulfonyle.[21] Le clivage de la résine est réalisé en conditions douces et permet de générer l'indole sous forme NH libre (Schéma 1-7). De très bons rendements, avec des puretés comprises entre 91 % et 100 %, sont obtenus.

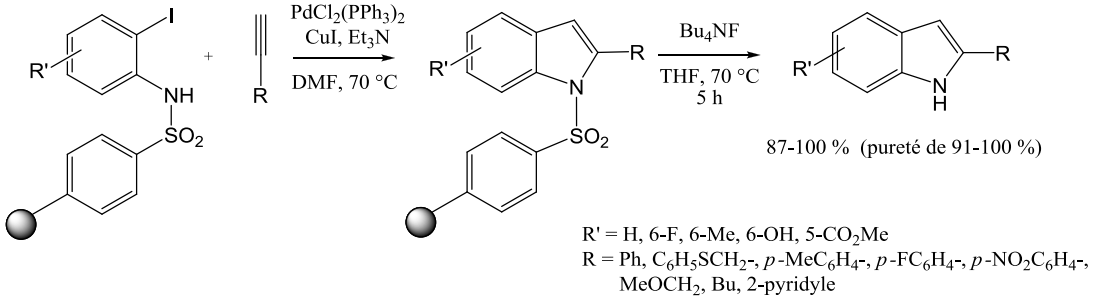


Schéma 1-7

- ✓ ***Utilisation de l'intermédiaire réactionnel σ-indolylpalladium***

Dès 1988, l'équipe de Utimoto, en se basant sur des considérations mécanistiques, montre qu'il est possible d'utiliser l'intermédiaire σ-indolylpalladium **A** afin de fonctionnaliser l'indole en position 3 lors de la formation du noyau indolique par cyclisation de l'éthynylaniline (Schéma 1-8).[22]

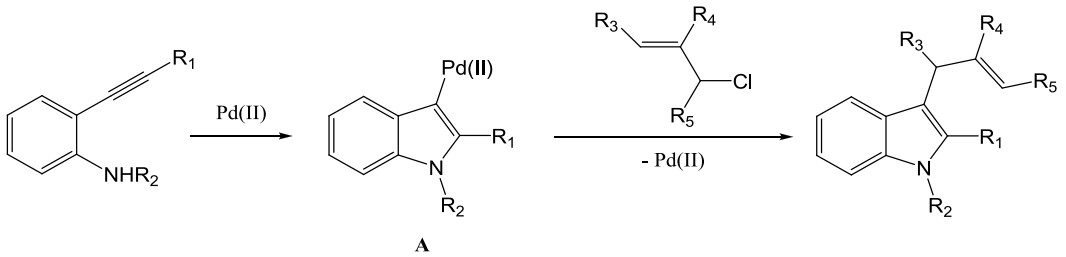


Schéma 1-8

Ces derniers décrivent une réaction domino cyclisation/fonctionnalisation avec une attaque régiosélective de l'intermédiaire palladé en position γ d'un chloroallyle.

Ils s'aperçoivent alors de l'importance du substituant sur l'azote qui joue un rôle crucial dans l'étape de cyclisation. Une autre limitation réside en la nécessité d'introduire un large excès de chlorure d'allyle (ratio 10:1 avec l'alcyne). Pour finir, une étape déterminante est le piégeage du proton (présence de méthyloxirane) afin de prévenir la protonation compétitive. Aussi, en dépit d'optimisations, des quantités variables (0-59 %) d'indoles non-substitués en C3 sont obtenues.

Des synthèses impliquant des insertions de CO[23,24] ou encore des réactions domino cyclisation/Heck ont vu le jour mais avec des résultats limités[25] : rendements faibles, nécessité de groupements électroattracteurs sur le noyau aromatique pour la réalisation du couplage de Heck, travail avec de larges excès, utilisation de réoxydants,[26] …

Dernièrement, une méthodologie de synthèse permettant la fonctionnalisation d'indoles en C_3, et ce sans avoir recours au palladium, a été réalisée. Les travaux précurseurs qui font appel à une cyclisation et fonctionnalisation par I_2 sont présentés ci-après.

La cyclisation électrophile promue par l'iode a vu le jour en 2004. Deux groupes rapportent alors cette approche en réalisant des synthèses de 3-iodoindoles.
L'équipe de Knight obtient des *N*-Boc ou *N*-tosyl-3-iodoindoles avec de très bons rendements (75-95 %) et dans des conditions douces (MeCN, 0-20 °C).[27]
Au même moment, Larock et son équipe développent également une synthèse en deux étapes mais à partir de *N,N*-diméthyl-2-iodoanilines.[28] Après un couplage de Sonogashira l'ajout de deux équivalents de I_2, dans le dichlorométhane et à température ambiante, donne les indoles souhaités avec des rendements pratiquement quantitatifs (73-100 %). Les très bons résultats sont attribués à la forte nucléophilie de l'azote, dont la paire d'électrons libres est dirigée vers la triple liaison, à laquelle s'ajoute une cyclisation *via* la coordination de l'ion I^- fortement électrophile. La bonne solubilité dans le dichlorométhane de l'intermédiaire ionique formé favorise également la réaction (Schéma 1-9).

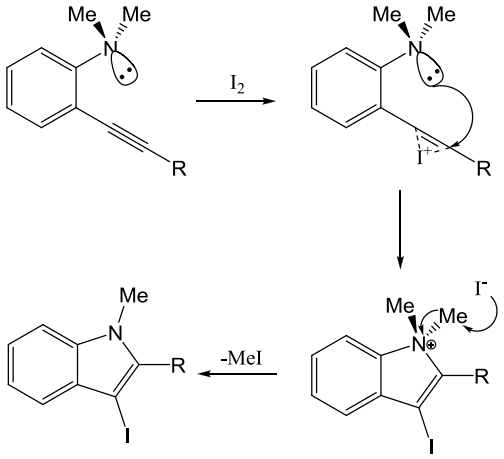


Schéma 1-9

Enfin, plus récemment, d'autres stratégies de synthèse ont vu le jour. Il s'agit de la synthèse sous irradiation micro-ondes[29] ou encore des synthèses réalisées sous ultrasons.[30] Ces dernières ayant essentiellement une influence sur le temps de réaction ne seront pas développées.

1.3.4.1.3. Avec R_3X

Les travaux de Tsuda et Saegusa en 1988 montrent qu'un complexe π-allylpalladium peut activer une triple liaison C-C pour permettre une cyclisation conduisant aux lactones (au travers d'une attaque nucléophile intramoléculaire de carboxylates).[31] Tout naturellement, cette méthodologie a été adaptée à l'obtention d'indoles.

Des organocomplexes de type R_3PdX sont alors générés *in situ* et coordonnés à la triple liaison. Une attaque nucléophile intramoléculaire de l'azote sur la triple liaison ainsi activée, génère l'intermédiaire **B** (par opposition à l'intermédiaire **A** observé précédemment *cf.* Schéma 1-8). L'indole est obtenu après élimination réductrice qui permet de régénérer le palladium sous forme Pd(0) (Schéma 1-10).

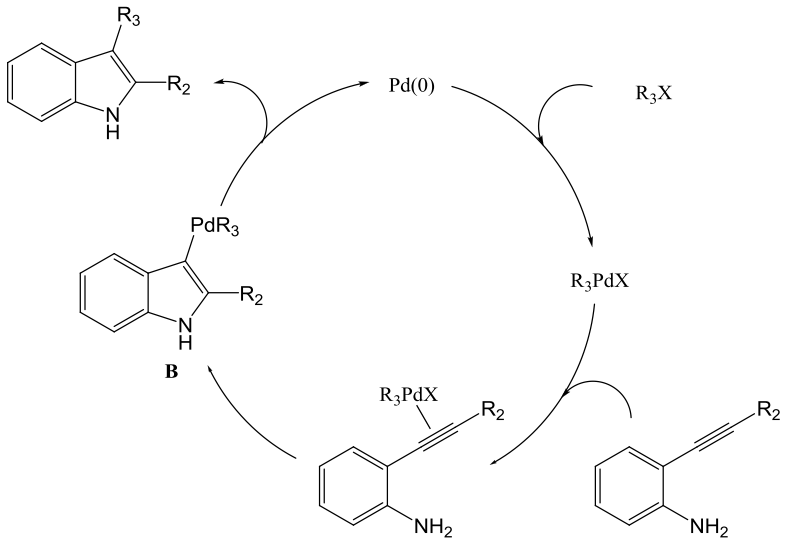


Schéma 1-10

De la même manière que précédemment, la nucléophilie de l'azote joue un rôle très important sur l'étape de cyclisation. Aussi, les meilleurs rendements sont générés avec des groupements électroattracteurs et notamment des groupements triflates sur l'azote.

L'équipe de Cacchi développe ainsi, dès 1992,[32] une large gamme d'indoles 2,3-disubstitués à partir de précurseur 2-éthynylacétanilides et de divers halogénures d'aryle ou de vinyle, de vinyl triflates, d'esters allyliques ou encore sous atmosphère CO, …

Quelques exemples sont résumés dans le schéma 1-11 ci-dessous.[5]

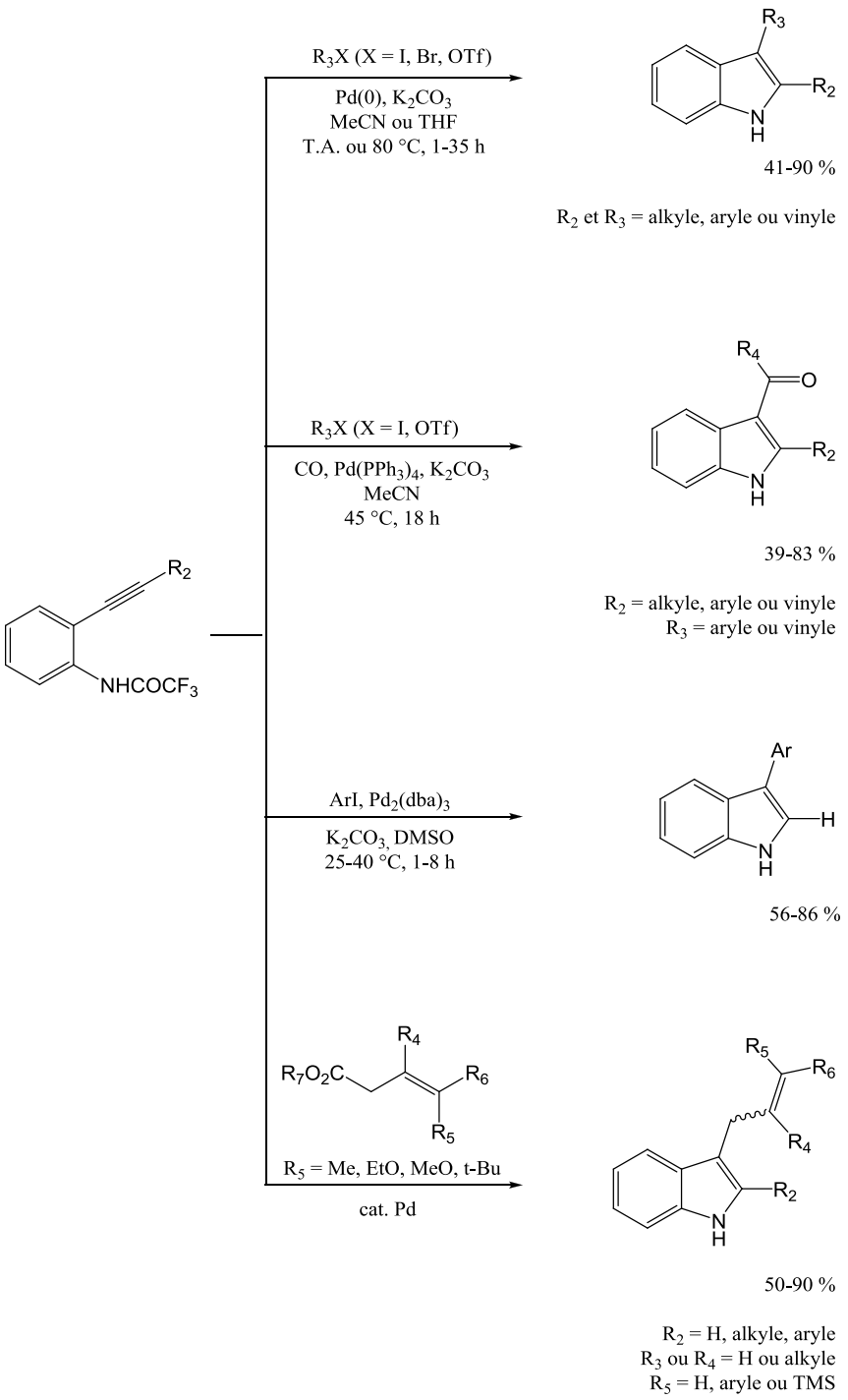


Schéma 1-11

Cette stratégie est reprise alors pour la synthèse d'indoles 2,3-disubstitués bio-actifs.

En 1995, le groupe de Saulnier réalise la synthèse de la Rebeccamycine, (antitumoral, inhibiteur de kinases) *via* une élégante polyannulation.[33] Quatre liaisons C-C ou C-N sont formées en une seule étape par couplage d'un 1,3-diacétylène symétrique avec un 3,4-dibromomaléimide (Schéma 1-12).

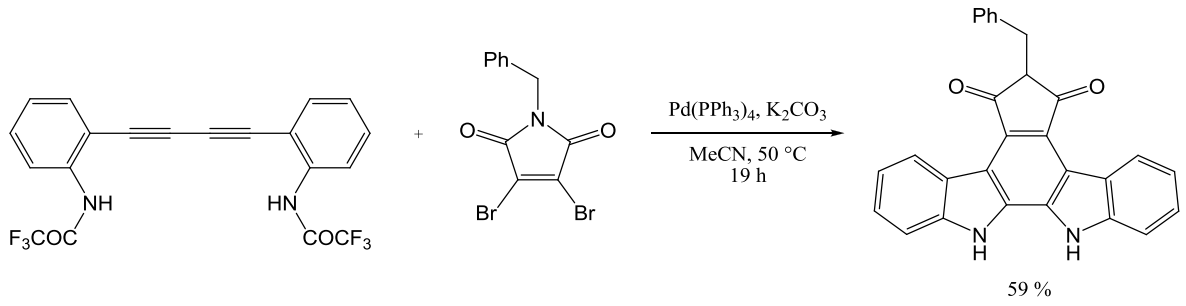


Schéma 1-12

En 2002, Flynn *et al.*,[34] pour la préparation d'indoles inhibiteurs de polymérisation de tubuline, réalisent une synthèse "one-pot", à température ambiante, de 2,3-diarylindoles (Schéma 1-13). Après 36 heures de réaction, les indoles sont obtenus avec de bons rendements.

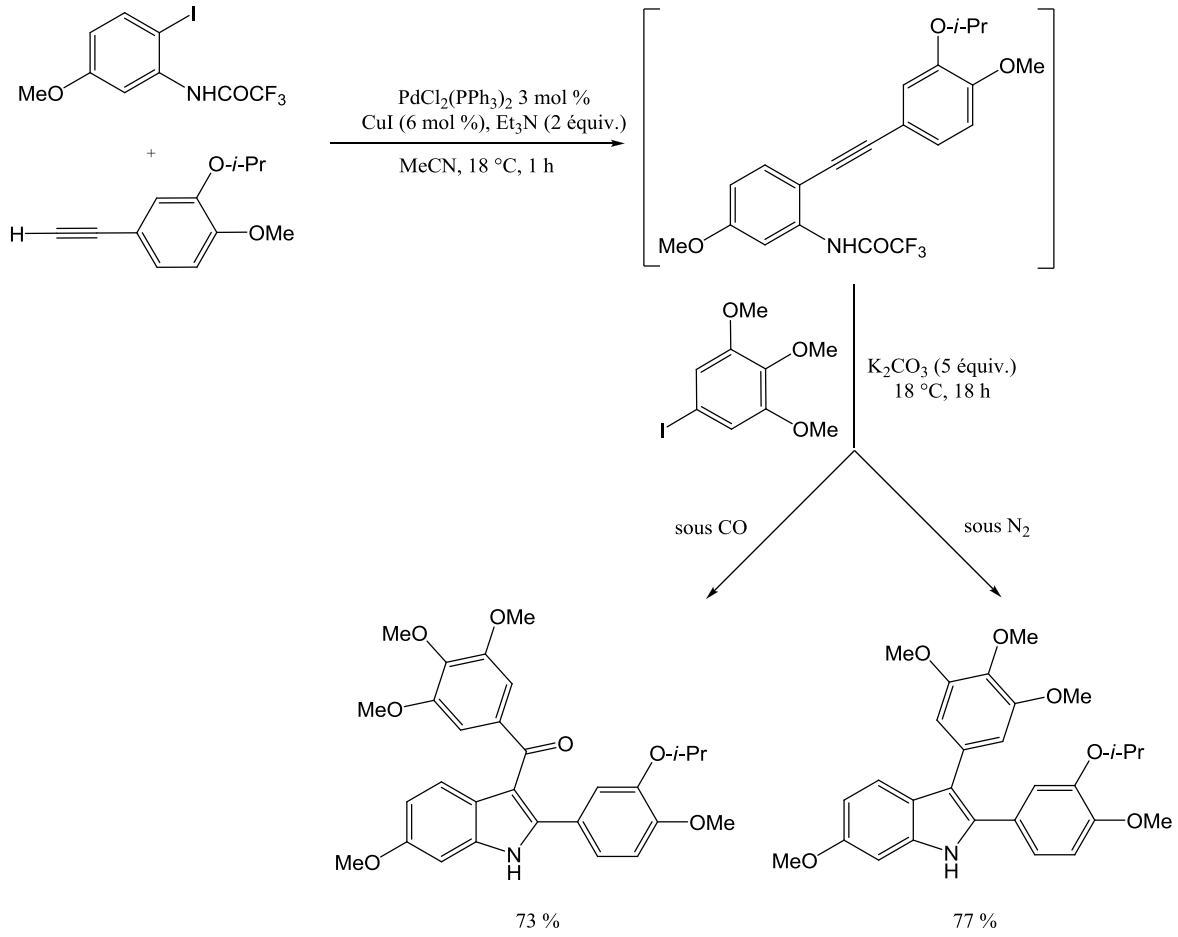


Schéma 1-13

Une autre application de cette méthodologie a été faite en 2006 par Lu *et al.* qui ont réalisé un couplage "one-pot" de trois composants *via* une réaction domino Sonogashira/Cacchi (Schéma 1-14).[35]

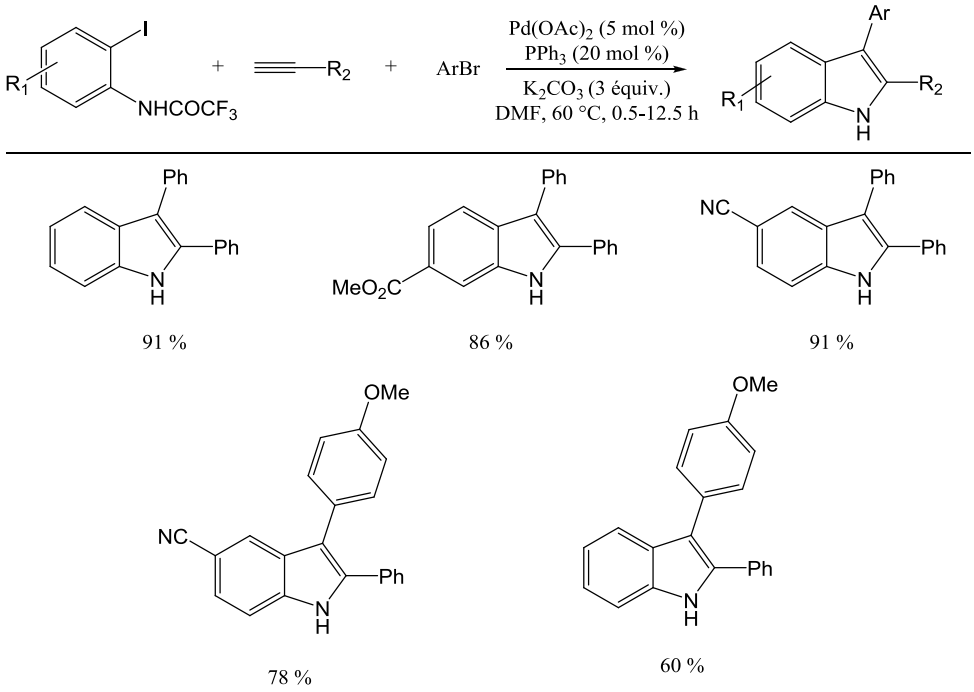


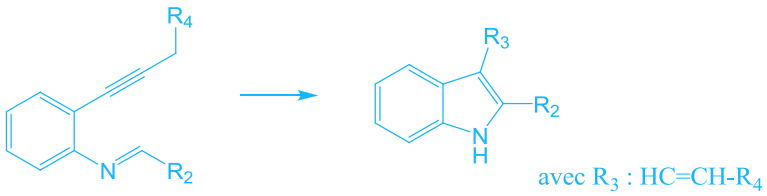
Schéma 1-14

Dans cette synthèse, le traditionnel iodure d'aryle utilisé originellement par Cacchi peut être remplacé par un bromure d'aryle. A noter que la présence de groupements électroattracteurs en position para de l'iode ou du groupement amine ralentissent largement la réaction (de 0.5 à 12.5 heures). Néanmoins, de bons rendements sont obtenus (60-98 %). Cette méthodologie sera également étendue par Cacchi *et al.* aux chlorures d'aryle (40-94 %).[36]

Une récente amélioration a été apportée par Larock *et al.* en 2009.[29] Ces derniers proposent une synthèse efficace "one-pot" d'indoles 2,3-fonctionnalisés sous micro-ondes. Cette méthodologie tolère un grand nombre de fonctionnalités, sans de réelles incidences sur les temps de réaction ou les rendements isolés (63-94 %).

Pour finir, cette réaction a été appliquée à la synthèse sur support solide, ou encore, peut être réalisée non seulement à partir d'anilines substituées par des triflates, mais aussi à partir de groupements non plus amino mais cyano, isocyano ou nitro.[5,37]

1.3.4.2. Rétrosynthèse 2 : Cyclisation d'*o*-alkynyl-*N*-alkylinidène-anilines



En 2000, l'équipe de Yamamoto présente une nouvelle voie de synthèse pour aboutir à des indoles 2,3-disubstitués. Cette stratégie est basée sur la cyclisation intramoléculaire d'une imine et d'un alcyne.[38]

L'approche proposée est une réaction "one-pot". En effet, du fait de la faible stabilité des imines formées, certaines ne sont pas isolées (Schéma 1-15). La méthodologie développée consiste en la synthèse *in situ* des imines suivie de la cyclisation intramoléculaire pour conduire aux indoles. De manière générale, des rendements moyens à bons sont obtenus (56-71 %) mais cette synthèse reste limitée en conduisant essentiellement à des 2-substitués-3-(1-alkényl)indoles.

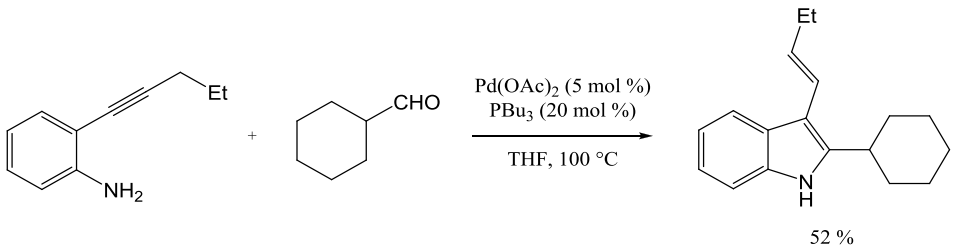


Schéma 1-15

D'un point de vue mécanistique, il est proposé que l'insertion du palladium ait lieu de façon régiosélective sur la triple liaison (Schéma 1-16). L'intermédiaire vinylpalladium formé **C** peut alors générer l'intermédiaire **D** soit *via* une étape de carbopalladation suivie d'une β-H élimination ou *via* une étape d'addition oxydante suivie d'une élimination réductrice. L'étape d'isomérisation de la double liaison permet de générer l'indole souhaité.

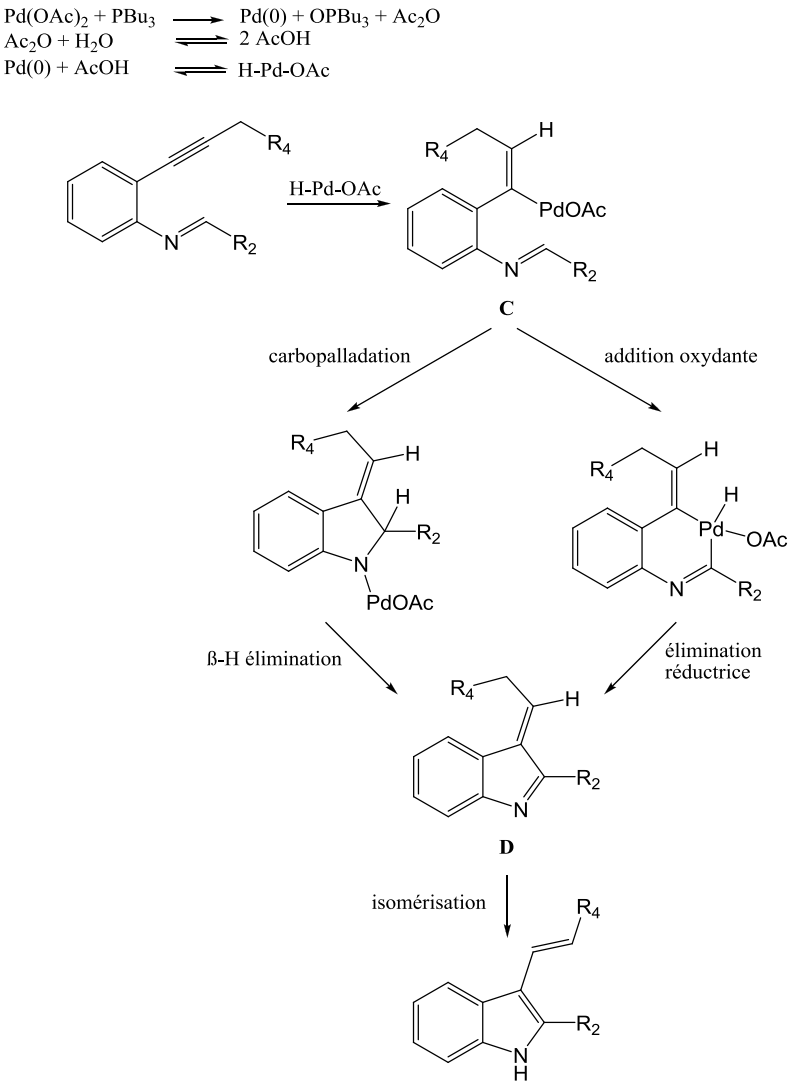
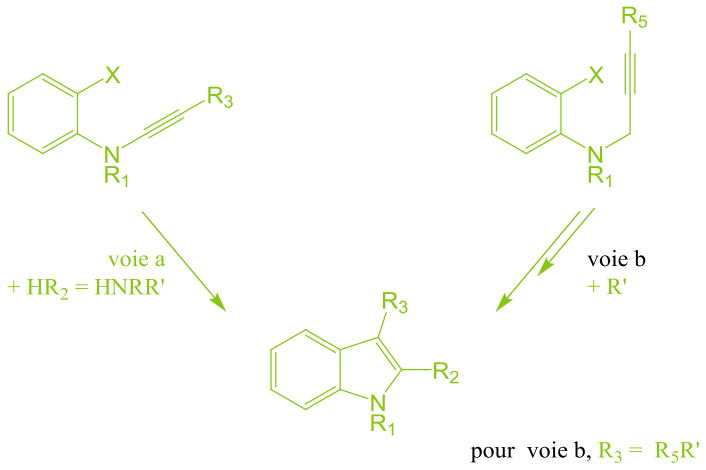

Pd(OAc)2 + PBu3
Pd(0) + OPBu3 + Ac2O
Ac2O + H2O
2 AcOH
Pd(0) + AcOH
H-Pd-OAc
R4
R2
N
H
PdOAc
C
carbopalladation
addition oxydante
Pd
OAc
ß-H élimination
élimination
réductrice
D
isomérisation

Schéma 1-16

1.3.4.3. Rétrosynthèse 3 : Cyclisation d'*o*-halogéno-*N*-alkynylanilides et d'*o*-iodo-*N*-propargylanilides



Des stratégies permettant de réaliser la formation du cycle pyrrole, par cyclisation d'un alcyne porté par le groupement aniline et initialement présent sur le noyau aromatique, ont été présentées.

L'équipe de Witulski montre en 2003 la faisabilité d'une synthèse conduisant à des dérivés 2-aminoindoles.[39] Les auteurs obtiennent, par cyclisation d'une 2-bromo- ou, plus généralement, d'une 2-iodo-*N*-alkynylaniline en présence d'un catalyseur au palladium de type $PdCl_2(PPh_3)_2$ associé à une amine primaire ou secondaire, les 2-aminoindoles souhaités (Schéma 1-17).

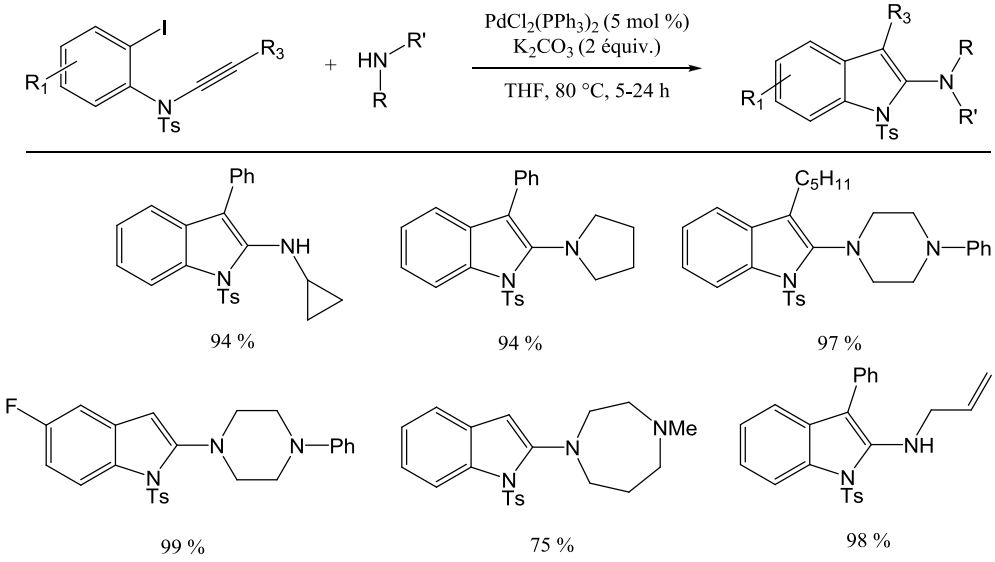


Schéma 1-17

Ainsi, les auteurs décrivent une synthèse efficace, tolérante vis-à-vis des groupements fonctionnels, dans des conditions classiques. Les indoles sont obtenus avec de très bons rendements isolés (75-98 %).

Un mécanisme proposé évoque un intermédiaire σ,π-palladé **E** qui induit une activation de l'alcyne pour permettre l'addition de l'amine sur la triple liaison (Schéma 1-18). Après déprotonation de l'intermédiaire **F** par la base et l'élimination réductrice, l'aminoindole est produit tout en régénérant l'espèce active Pd(0).

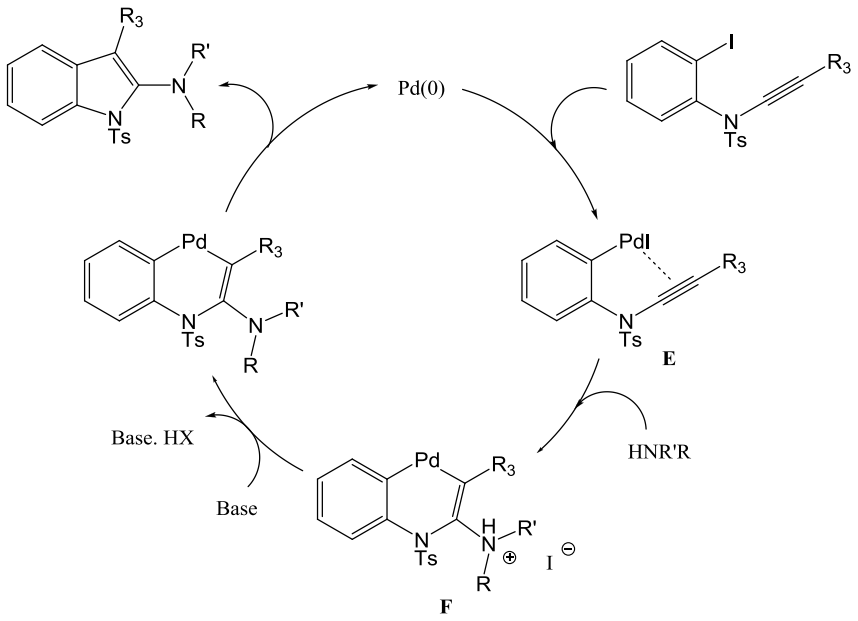


Schéma 1-18

Enfin, dans cette partie, nous citerons les travaux de Brown *et al.* qui rapportent en 1998 une synthèse cascade cyclisation/cyclopropanation par couplage d'une *o*-iodo-*N*-propargylaniline avec le norbornène (Schéma 1-19).[40]

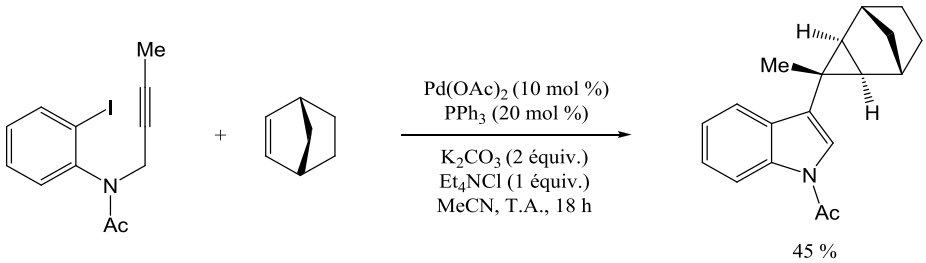
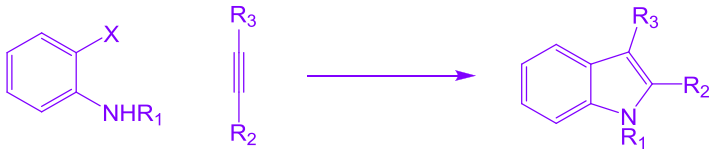


Schéma 1-19

Les indoles sont obtenus avec des rendements moyens (40-45 %), la méthode développée n'étant pas centralisée sur la formation d'indoles.

1.3.4.4. Rétrosynthèse 4 : Annulation d'*o*-halogéno-anilides ou anilines avec des alcynes.



Une méthodologie attractive pour la synthèse d'indoles fonctionnalisés voit le jour en 1991. Cette synthèse consiste à coupler une 2-iodoaniline avec un alcyne disubstitué pour conduire, en une seule étape, à un indole 2,3-disubstitué : c'est l'hétéroannélation de Larock.[6,7]

Avec son équipe, ce dernier réalise un couplage palladocatalysé très efficace et tolérant vis-à-vis de divers alcynes (Schéma 1-20).

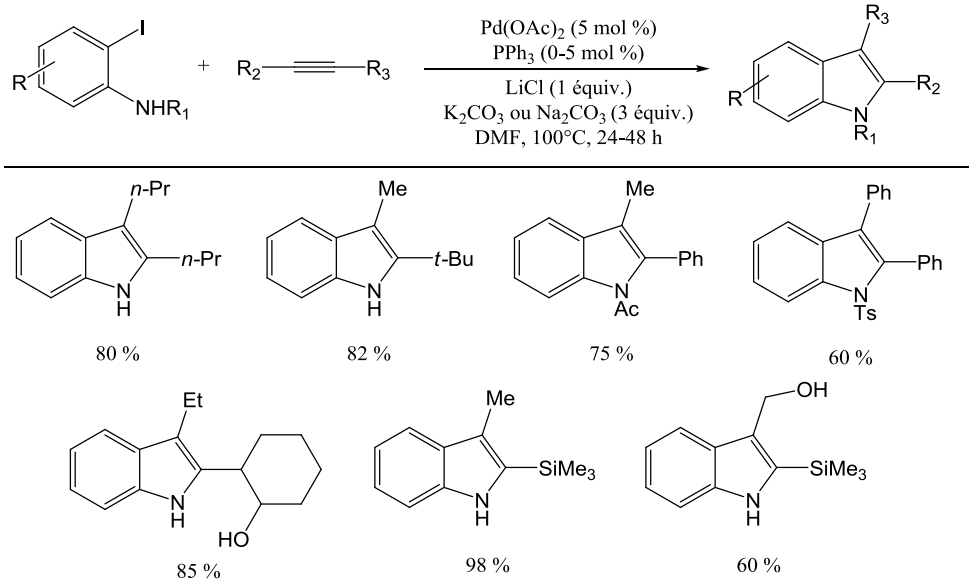


Schéma 1-20

De manière générale, des bases carbonates (K_2CO_3 ou Na_2CO_3) ou acétate (KOAc) en présence ou en absence de quantité catalytique de triphénylphosphine, donnent les meilleurs résultats. Une quantité stoechiométrique de sels, LiCl, semble néanmoins essentiel pour une plus grande efficacité et reproductibilité.

Le couplage est tolérant à diverses 2-iodoanilines dont l'azote est protégé par différents groupements (méthyle, acétyle ou tosyle).

L'emploi d'alcynes symétriques produit les indoles de façon hautement régiosélective, le groupement le plus encombré se trouvant du côté de l'azote.

D'un point de vue mécanistique (Schéma 1-21), après une réduction du $Pd(OAc)_2$ en espèce active Pd(0), l'addition oxydante d'un iodure d'aryle sur ce dernier conduit à la formation d'un

intermédiaire palladé. Ensuite, l'effet stérique apparaît comme jouer un rôle essentiel dans l'étape de contrôle de la régiosélectivité. En effet, lors de l'étape de coordination de l'alcyne, le groupement le plus encombré se trouverait ainsi éloigné du groupement aryle. Après une *syn*-insertion du palladium, formation du palladacycle à six chaînons et élimination réductrice, l'indole 2,3-fonctionnalisé est généré avec le groupement le plus volumineux situé en C_2.

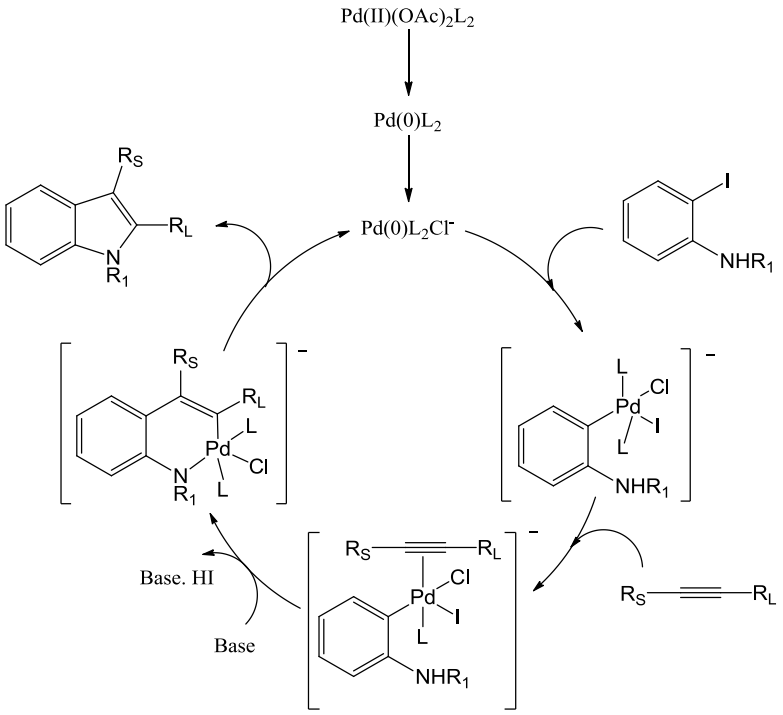


Schéma 1-21

Néanmoins, deux groupes différents observeront une régiosélectivité inverse.

Le premier, en 2002, observe une inversion totale de sélectivité en faveur de l'indole ci-dessous, bien que la partie glucose soit le groupement le plus volumineux (Figure 1-7).[41]

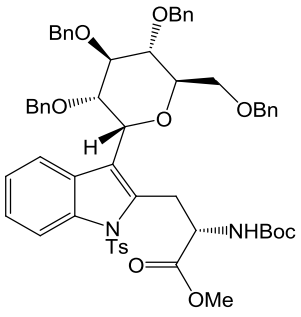


Figure 1-7 : *iso*-Tryptophane obtenu de façon majoritaire

Cette observation peut probablement être liée à l'effet de coordination de l'alcool sur le palladium également noté par Larock avec un alcyne allylique portant un groupement alcool.[7]

Ensuite, plus récemment, l'équipe de Senanayake démontre qu'il est possible d'inverser la régiosélectivité de la réaction de Larock en utilisant des alcynes comportant des groupements pyridines.[42] Ils montrent ainsi que la régiosélectivité qui est dirigée généralement par les facteurs stériques peut être "contournée" par des effets électroniques (Schéma 1-22).

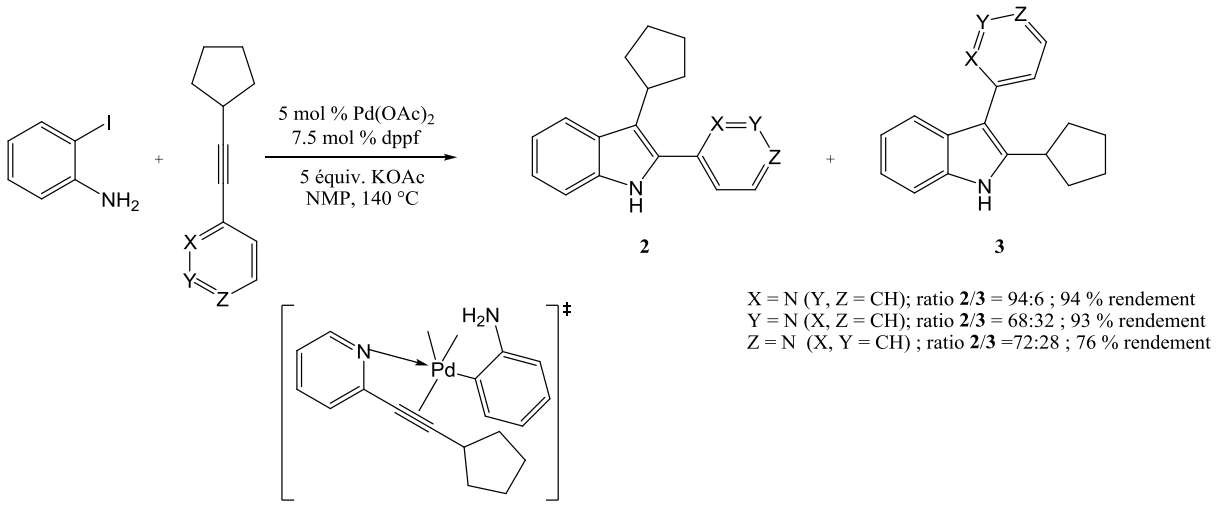


Schéma 1-22

Le mécanisme postulé avec les pyridin-2-yle (Schéma 1-23) montre que ces dernières peuvent agir en tant que ligand du palladium, favorisant la *syn*-insertion du complexe arylpalladium tout en maintenant la coordination au métal afin de générer le palladacycle à 6 chaînons. Cette coordination étant impossible avec les pyridin-3 ou 4-yle, l'effet n'apparaît pas.

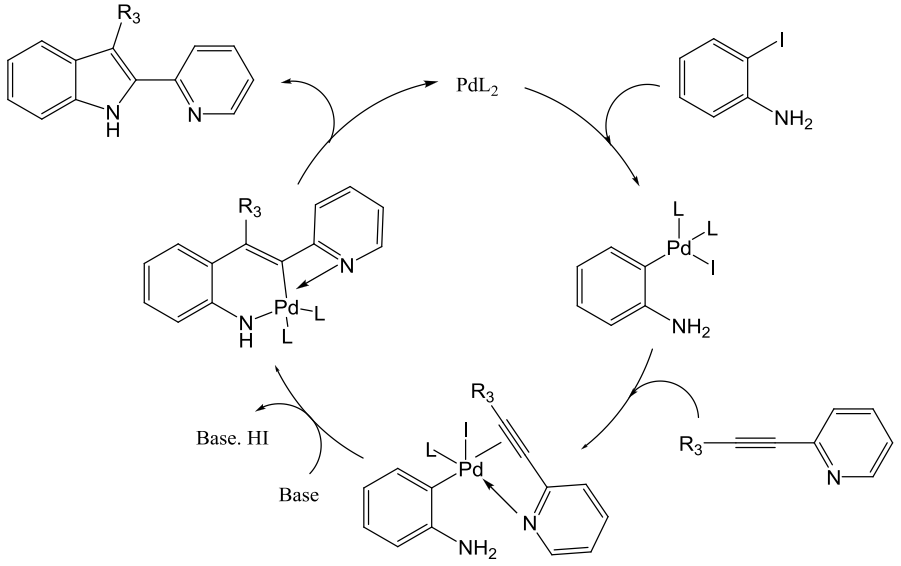
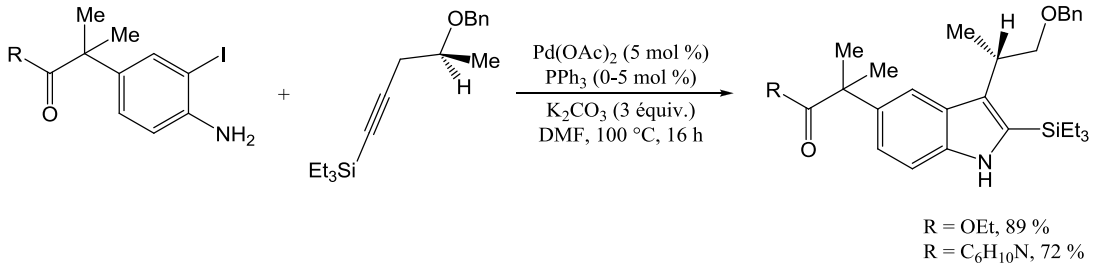


Schéma 1-23

Des rendements moyens à bons sont obtenus (56-94 %) avec des ratios C_2/C_3 moyens à excellents (57:43 à 97:3) selon que l'effet de coordination prédomine ou non sur l'effet stérique.

La méthodologie mise au point par Larock connaît un succès considérable de part sa versatilité, notamment auprès d'équipes qui réalisent la synthèse totale de molécules bio-actives.

Ainsi, en 2001, l'équipe de Walsh synthétise des dérivés (*S*)-β-méthyltryptophol *via* un couplage de Larock (Schéma 1-24).[43]



R = OEt, 89 %
R = $C_6H_{10}N$, 72 %

Schéma 1-24

Ils obtiennent alors ces composés avec de très bons rendements (72-89 %). Ces derniers sont les précurseurs de synthèse d'antagonistes à la GnRH (Gonadotropin Releasing Hormone) (Figure 1-8). Cette hormone est un décapeptide produit par l'hypothalamus qui stimule la synthèse et la libération des gonadotrophines FSH et LH. Des analogues de la GnRH sont utilisés pour des traitements endocriniens qui visent à stimuler (agonistes) ou réprimer (antagonistes) les sécrétions d'hormones hypophysaires en cas de désordre endocrinien.

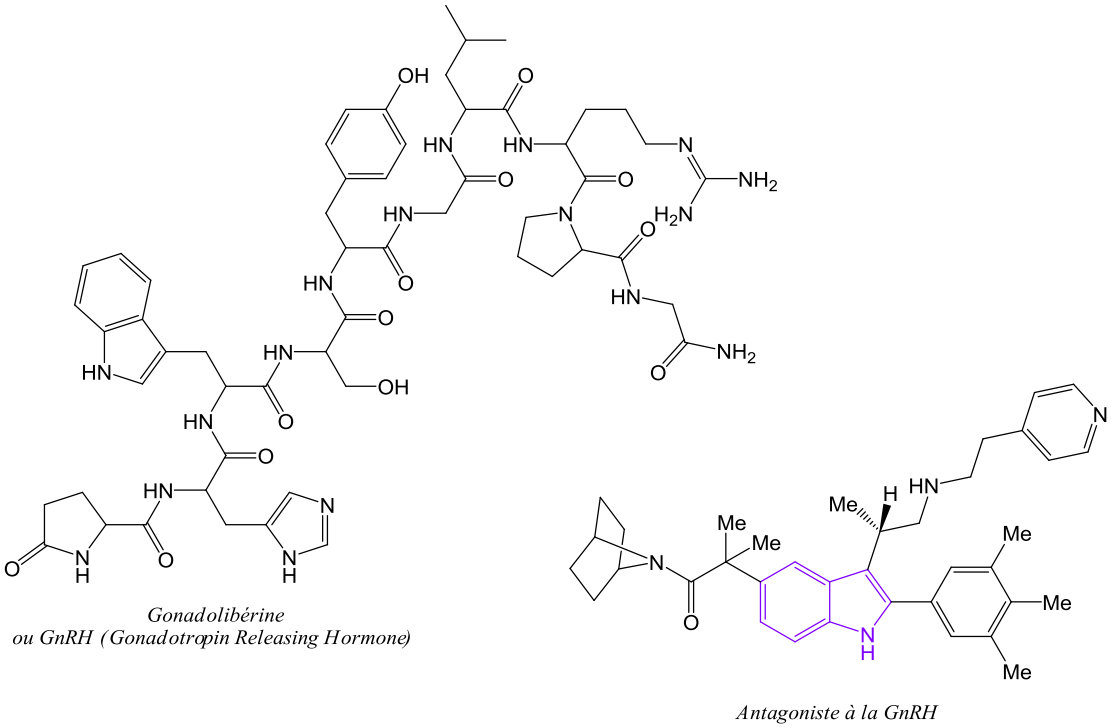


Figure 1-8 : Gonadolibérine et son antagoniste synthétique

En 2007, Cook *et al.* se penchent sur la synthèse totale de la mytragynine et de ses dérivés.[44] Ces alcaloïdes sont issus notamment du kratom (*Mitragyna speciosa*), un grand arbre qui pousse en Asie du Sud-Est. Ce dernier fait partie de la famille des *Rubiaceae* (même famille que le caféier) et des propriétés biologiques en tant qu'agoniste de récepteurs μ-opiacés ou encore des activités analgésiques sont attribuées aux dérivés des 4-méthoxyindoles qu'il contient (Figure 1-9).

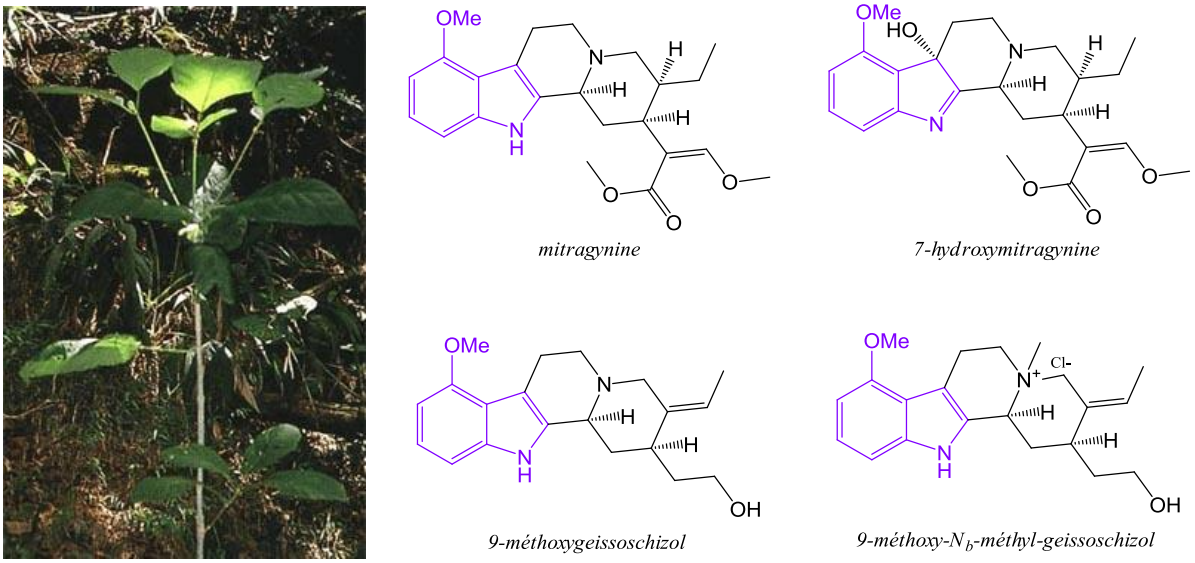


Figure 1-9 : Kratom (gauche) et les dérivés 9-méthoxyindoles (à droite), agonistes de récepteurs μ-opiacés, extraits de ce dernier

Aussi, une synthèse est proposée, dont l'étape clé repose sur un couplage de Larock (Schéma 1-25).

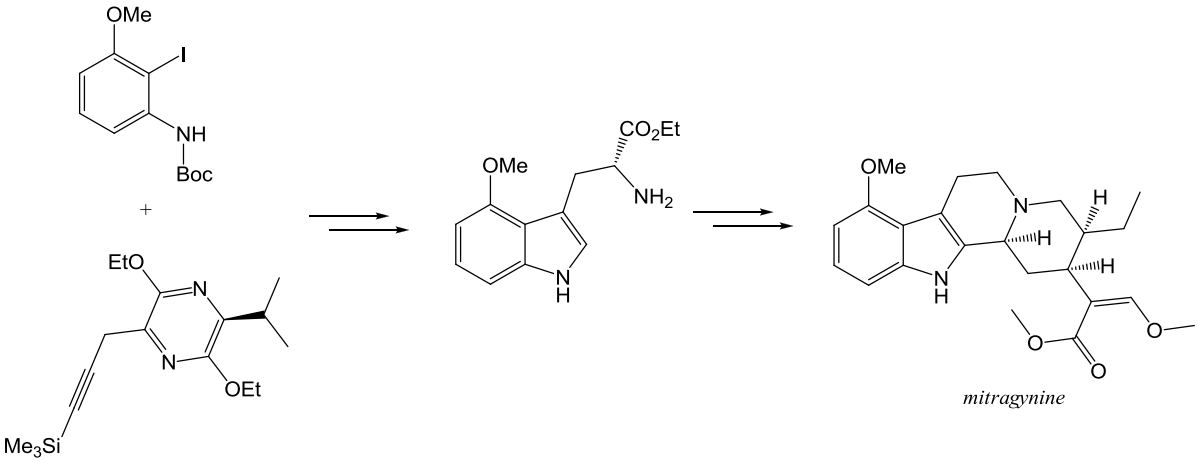


Schéma 1-25

Un synthon, intermédiaire clé des alcaloïdes cibles, l'ester éthylique du 4-méthoxy-D-tryptophane est obtenu avec un rendement honorable de 75 % (après une étape de déprotection).

Un autre exemple d'utilisation du couplage de Larock, plus récent, est relié à la synthèse totale de la chloropeptine II (complestatine) et de la chloropeptine I.[45] Ces macrocycles, isolés à l'origine de *Streptomyces lavendulae*, se sont révélés être de bons inhibiteurs de l'interaction gp120-CD4 (première étape du processus responsable de l'entrée du virus VIH dans la cellule).

En 2009, les auteurs proposent la synthèse de ces produits naturels avec une des étapes clés faisant intervenir un couplage de Larock (Figure 1-10).

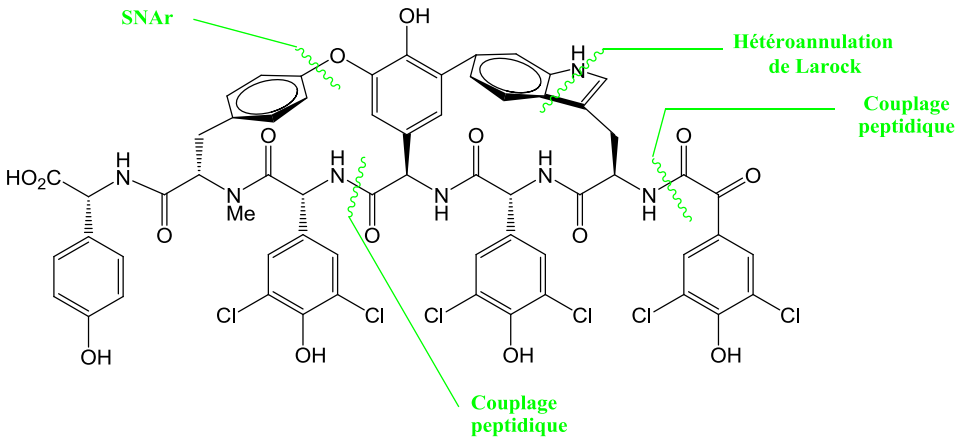


Figure 1-10 : Schéma rétrosynthétique pour la synthèse de la chloropeptine II faisant intervenir un couplage de Larock

Le couplage est réalisé à partir d'une bromoaniline fonctionnalisée, dans les conditions développées par Senanayake (cf ci-dessous) avec une conversion de 89 % et avec une excellente atropodiastéréosélectivité (4:1) (Schéma 1-26).

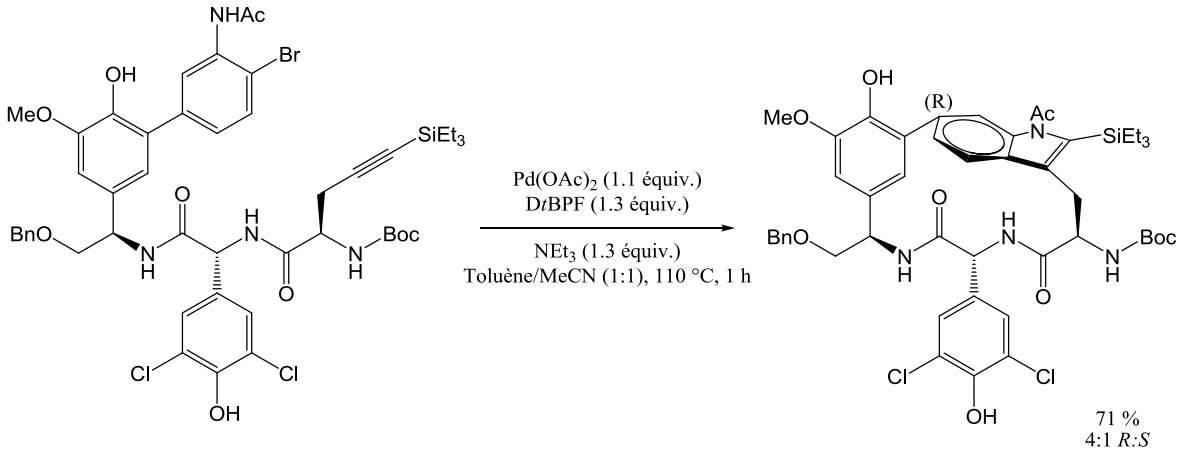


Schéma 1-26

Ce résultat exceptionnel démontre la versatilité de la méthode, et constitue aussi le premier exemple décrit d'une macrocyclisation *via* un couplage de Larock.

1.3.4.4.1. Les améliorations

En raison de son succès, l'hétéroannélation de Larock a connu quelques améliorations.

Un des inconvénients associé à cette méthodologie est l'utilisation de iodoanilines relativement chères (par comparaison avec les analogues bromés ou chlorés). D'autre part, on soulignera que ces composés peuvent se révéler relativement instables dans des conditions réactionnelles dures et subir la déhalogénation conduisant à leur décomposition.

Le défi a notamment été de réaliser le couplage de Larock à partir, non plus d'iodoanilines, mais à partir de bromo- ou chloro-anilines.

- ✓ ***Couplage avec des bromo- ou chloro- anilines***

Ainsi, l'équipe de Lu et Senanayake développe en 2004 une méthodologie de synthèse permettant de réaliser un tel couplage.[46] Cette voie était jusqu'alors décrite comme impossible dans les conditions "classiques" de Larock, le palladium devant être électroniquement riche. Avec l'utilisation de ligands phosphines électroniquement riches à 10 mol %, *i.e.* la 1,1'-bis(di-*tert*-butylphosphino)ferrocène ou D*t*BPF, ces derniers obtiennent de très bons résultats (Schéma 1-27).

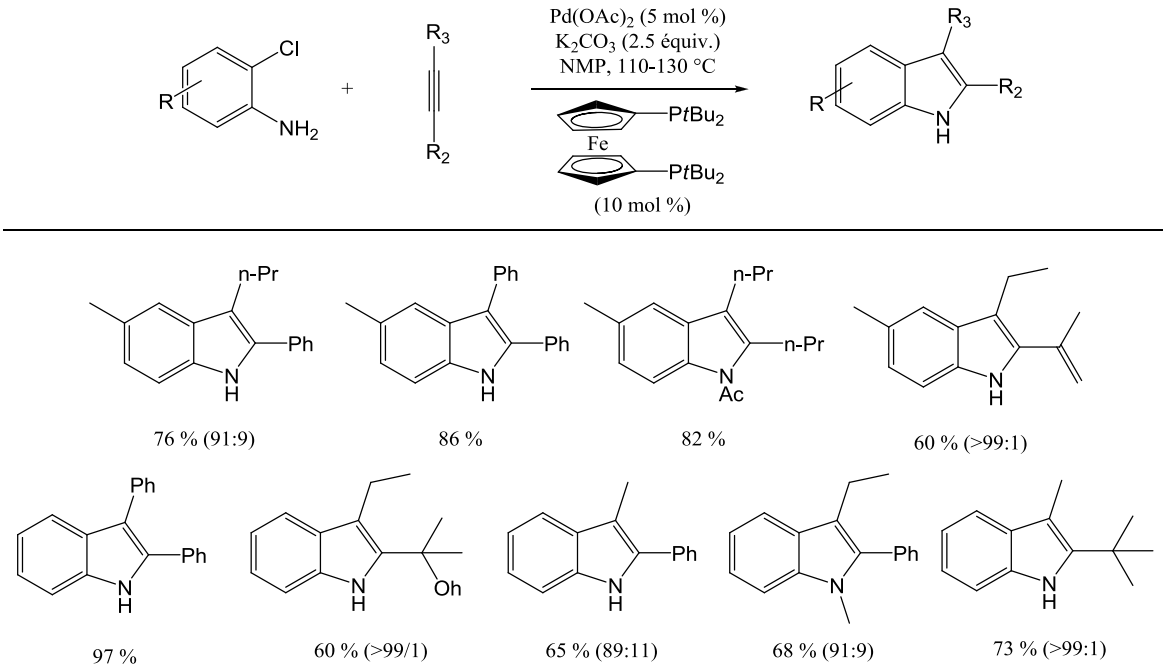


Schéma 1-27

Ainsi, une indolisation à partir de bromo-, mais aussi de chloroanilines, est réalisée. Cette réaction est relativement tolérante vis-à-vis de différents groupements fonctionnels portés par

le noyau aniline et/ou par l'alcyne. Les rendements sont élevés (jusqu'à 99 %) et la régiosélectivité est excellente (> 8:2).

Néanmoins, du fait du coût élevé des ligands phosphines utilisés, l'équipe de Cui a travaillé à les remplacer par des ligands à prix réduit tout aussi actifs.[47]

Après un large screening, les ligands urées apparaissent comme étant de bons substituts aux phosphines électroniquement riches employées par Lu et Senanayake.[46] Ainsi, avec un système catalytique composé de phénylurée à 4 mol %, $Pd(OAc)_2$ à 1 mol %, dans les conditions classiques de température, de solvant et base (*i.e.* K_2CO_3, DMF, 130°C), les auteurs réalisent la synthèse d'indoles par l'hétéroannélation de 2-bromoanilines avec des alcynes disubstitués. Différents indoles 2,3-fonctionnalisés sont ainsi obtenus avec des rendements variant de 51 % à 86 %, sans influence notable sur la régiosélectivité.
Cependant, ce système catalytique (contrairement au système utilisant les phosphines riches en électrons), ne permet pas la réalisation de l'indolisation à partir de chloroanilines. Il constitue toutefois une alternative viable à l'utilisation de ces phosphines dans le cas de couplages à partir de 2-bromoanilines.

- ✓ ***Couplage à partir de l'acide 2-iodobenzoïque***

Dans l'optique de limiter les inconvénients associés à l'utilisation de 2-iodoanilines, l'équipe de Lebel envisage en 2008 une synthèse monotope multicomposants en partant de l'acide 2-iodobenzoïque.[48]
A travers un processus "tout-en-un" impliquant un réarrangement de Curtius et une hétéroannélation, les auteurs obtiennent un indole *via* un 2-iodophénylcarbamate généré *in situ* à partir de l'acide benzoïque (Schéma 1-28). La formation *in situ* du carbamate s'avère essentielle à l'obtention de bons résultats puisqu'elle en limite la décomposition.

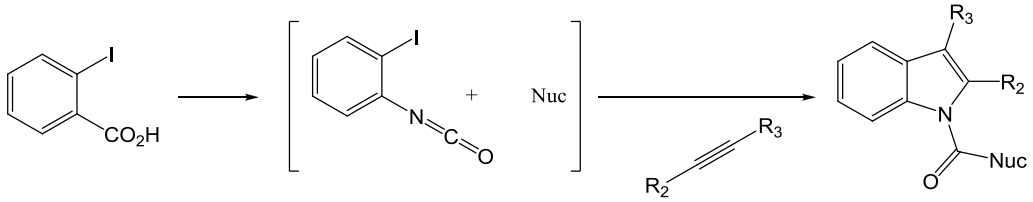


Schéma 1-28

Ainsi, divers indoles sont obtenus avec de bons rendements (50-77 %) et la stratégie est étendue aux indoles *N*-carboxamides qui sont une famille importante de pharmacophores. Ces derniers sont obtenus par synthèse "one-pot" avec des rendements modérés à bons (39-68 %) (Schéma 1-29).

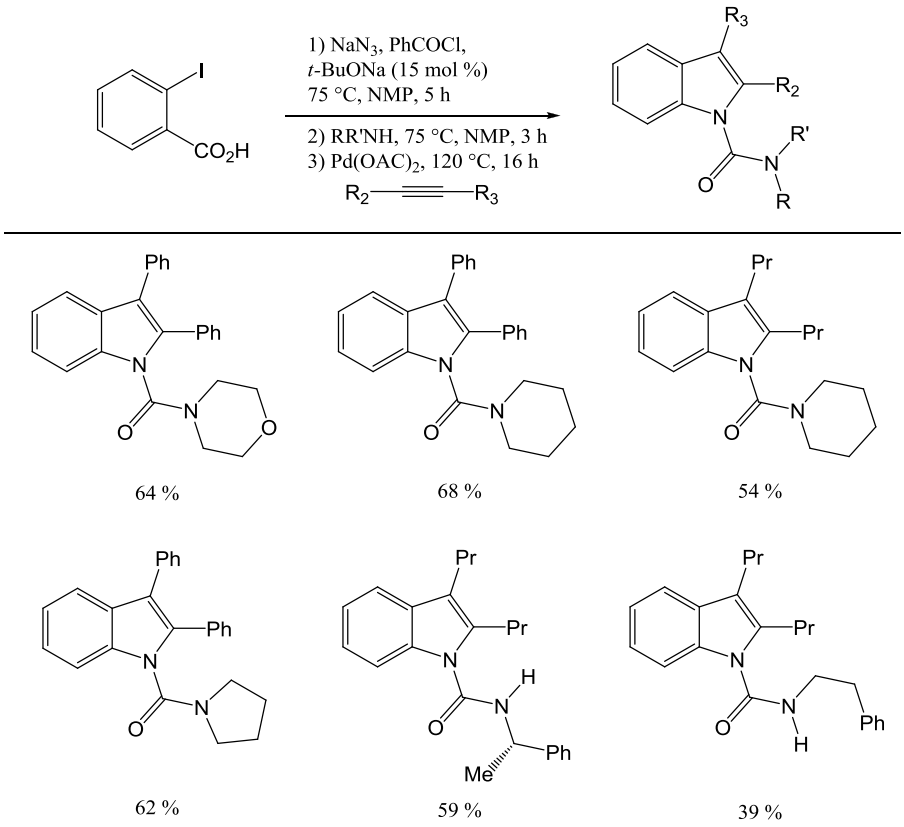


Schéma 1-29

- ✓ ***Synthèse sur support solide***

Une synthèse sur support solide est proposée en 1997 par un groupe américain.[49] Ces derniers réalisent, à l'aide d'une résine amino-méthyle *via* un lien amide, le couplage de Larock dans des conditions classiques. Des rendements de 38 % à 100 % sont obtenus. Néanmoins, les puretés associées sont relativement faibles à bonnes (53-94 %).

L'un des inconvénients majeur à ce type de synthèse est la présence du groupement restant après le clivage de la résine. Ainsi, en 1998, l'équipe de Smith propose une synthèse sur support solide "sans traces".[50] La résine est alors accrochée *via* la partie N-H de l'indole qui, une fois clivée, permet de libérer l'indole sous forme NH. Cette synthèse ne s'avère cependant pas toujours efficace. En effet, les conversions ne sont parfois pas totales (48 %) et les indoles sont obtenus dans des rendements bons à excellents (53 % et 97 %).

- ✓ ***Le couplage entre une aniline et un alcyne : De Larock à Ackermann …***

En marge du couplage de Larock, Ackermann réalise le couplage de 2-bromo ou 2-chloroanilines avec des alcynes internes mais au travers d'un concept élégant de synthèse "one-pot" impliquant une étape d'hydroamination intramoléculaire suivie d'une réaction de aza-Heck intramoléculaire (Schéma 1-30).[51]

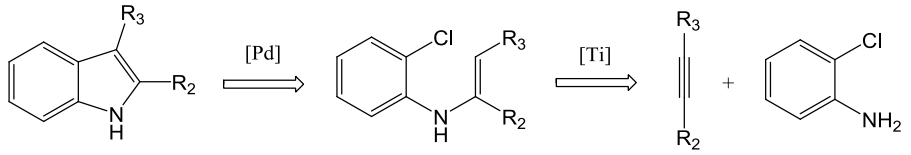


Schéma 1-30

L'étape d'hydroamination est catalysée par $TiCl_4$[52] alors que l'étape de cyclisation intramoléculaire *via* une réaction de Heck, est pallado-catalysée. Initialement, les meilleurs rendements (46-84 %) pour cette dernière étape sont obtenus avec des complexes de palladium associés à des ligands carbènes HIMesCl (Figure 1-11).

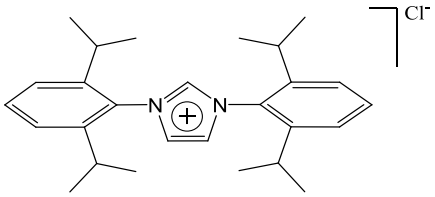


Figure 1-11 : Ligand carbène HIMesCl actif pour le couplage de Heck

Plus tard, l'équipe remplace ces ligands carbènes par des ligands phosphines plus courants. Les meilleurs résultats seront obtenus avec la tricyclohexylphosphine (51-74 %).[53]

Cette stratégie peut être une bonne alternative au couplage de Larock standard étant donné l'inversion de régiosélectivité. En effet, le groupement le plus volumineux se retrouve éloigné de la partie aniline lors de l'étape d'hydroamination et donc en position C3.

1.3.2. La catalyse hétérogène

Plus récemment, l'utilisation de catalyseurs hétérogènes à base de palladium ou supportés sur silice ont permis d'obtenir, avec de très bon rendements, de nombreux indoles. Cette démarche permet une séparation plus facile du catalyseur du produit fini ainsi qu'un recyclage possible.

En 2004, notre équipe réalise un couplage de Sonogashira entre une 2-iodoaniline et le phénylacétylène à l'aide d'un catalyseur hétérogène, le Pd/C à 1 mol %.[54] L'annulation intramoléculaire (liée à la présence de CuI à 1 mol %) permet l'obtention du 2-phénylindole en 6 heures avec 72 % de rendement isolé. Les tentatives de recyclage mettent néanmoins en évidence une désactivation du catalyseur dès le premier cycle (moyenne d'activité de 20 % de l'activité initiale sur 5 recyclages). La présence de sels de cuivre solubles reste également un inconvénient.
Pour pallier cela, les auteurs proposent une catalyse bimétallique supportée à l'aide de catalyseurs très facilement préparables. La voie est basée sur une méthode de préparation d'un catalyseur homogène bimétallique [Pd/Cu] (Schéma 1-31)[55]. Ainsi, des catalyseurs tels que le [Pd/Cu]/NaY ou encore le [Pd-Cu]/SiO_2 sont synthétisés.

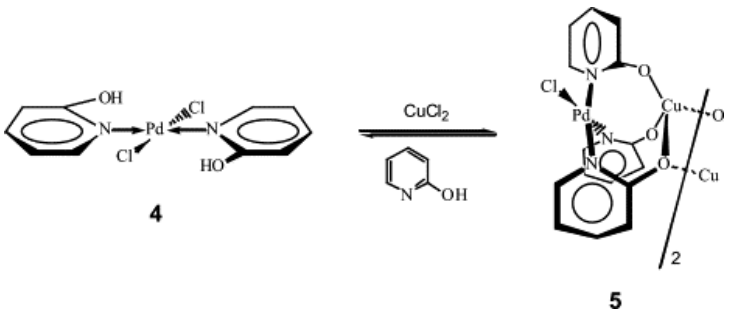


Schéma 1-31

Les résultats obtenus sont concluants avec 100 % de conversion en seulement 3 heures et jusqu'à 65 % de rendement isolé en 2-phénylindole. A travers des tests de lixiviation, la catalyse s'avère être hétérogène (pas de poursuite d'activité après filtration à chaud du catalyseur) et des études de recyclage sur le catalyseur le plus actif [Pd/Cu]/NaY montrent que, malgré une désactivation au cours du premier cycle, le catalyseur reste actif jusqu'à 3 cycles, toutefois tant que celui-ci n'est pas séparé du milieu réactionnel.

Simultanément, une équipe sud-coréenne a présenté des travaux similaires (Schéma 1-32).[56] En utilisant un catalyseur Pd(II)/NaY, en présence de Cs_2CO_3 comme base et avec LiCl comme additif, ces derniers obtiennent divers 2-arylindoles en 6 heures et avec des rendements corrects (40-82 %). Des informations concernant une possible lixiviation du catalyseur ne sont pas abordées mais des tests de recyclages sont présentés. Une désactivation croissante au cours des 5 recyclages réalisés est observée mais cette dernière reste compensable par une augmentation du temps de réaction (de 82 % à 65 % en respectivement 6 et 36 heures).

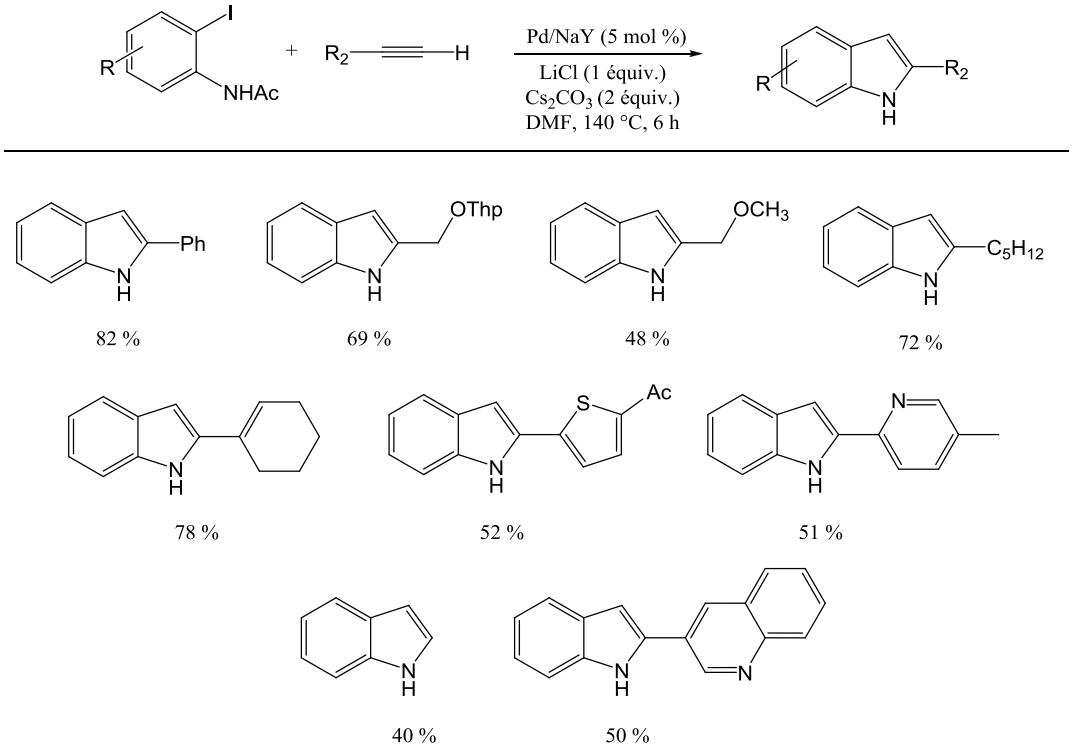


Schéma 1-32

La même année, Pal *et al.* réalisent une synthèse "one-pot" de *N*-sulfonyl-2aryl ou alkyl indoles (Schéma 1-33).[57] Cette synthèse est réalisée dans l'eau avec le Pd/C comme catalyseur. Le système catalytique présenté est un système Pd/C:PPh_3:CuI dans un ratio (1:4:2) en présence de 3 équivalents de 2-aminoéthanol. Ce dernier est alors présenté comme pouvant faciliter la réaction en milieu aqueux en stabilisant les espèces anioniques de palladium. Des rendements de 40 % à 89 % sont obtenus.

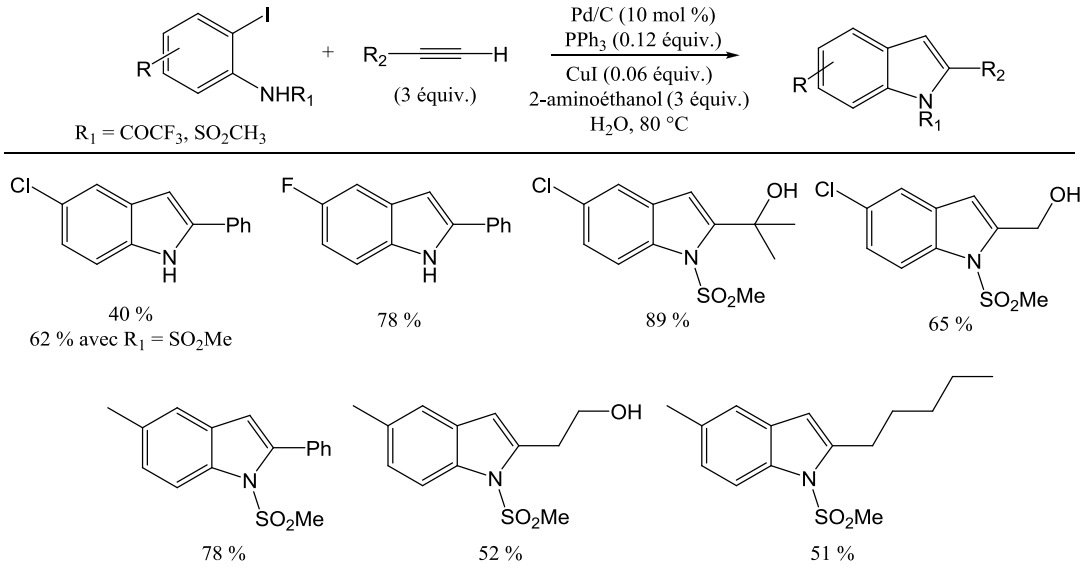


Schéma 1-33

Enfin, de part l'émergence de silices poreuses mésostructurées, la réalisation d'un catalyseur supporté sur une silice de type SBA-15 (Figure 1-12) voit le jour en 2006.[58] Djakovitch *et al.* démontrent que ces solides permettent de catalyser la réaction tout-en-un pour l'obtention d'indoles fonctionnalisés en C2 avec de très bons rendements (jusqu'à 76 % de rendement isolé), dans un solvant DMF/H_2O en présence de triéthylamine et sans l'utilisation de sels de cuivre.

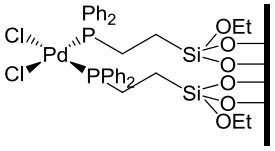


Figure 1-12 : Catalyseur au palladium comportant des ligands phosphine supportés sur SBA-15 et permettant de réaliser un couplage Sonogashira.

De la même manière, aucune lixiviation n'est observée et le matériau se révèle stable en gardant une activité acceptable jusqu'au 5ième cycle (48 %).

Une amélioration voit le jour en 2009, avec une synthèse sans base, additif ou solvant et permettant de réaliser le couplage de Sonogashira à l'aide d'un catalyseur supporté sur silice (Figure 1-13) et cela dans des temps de réaction très courts et avec de très bons rendements.[59] Ce catalyseur s'avère robuste et toujours actif après 4 recyclages, sans perte d'activité initiale. La cyclisation pour conduire aux indoles est réalisée à l'aide du même catalyseur mais en

chauffant sans solvant (dans le cas du 2-(phényléthynyl)aniline ; pf. 89-91 °C) ou alors dans le DMF (pour les produits dont le point de fusion s'avère supérieur à 100 °C).

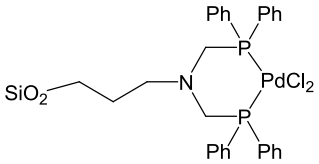


Figure 1-13 : Catalyseur au palladium comportant un ligand phosphine bidente supporté sur silice et permettant de réaliser un couplage de Sonogashira

Pour l'obtention d'indoles 2,3-disubstitués, les méthodes en catalyse hétérogène restent néanmoins peu développées et très limitées. Seuls quelques exemples sont décrits par fonctionnalisation d'un noyau indolique préformé.

En effet, même si Djakovitch *et al.* tentent une arylation du 2-phénylindole synthétisé avec le mésoporeux [Pd]@SBA-15 précédemment évoqué (Figure 1-12), ces derniers obtiennent le 3-nitrophényl-2-phénylindole avec une conversion de seulement 36 % et en 12 jours.

En 2008, la même équipe propose l'arylation sélective en C3 d'indoles non protégés (Schéma 1-34).[60] L'arylation du 2-méthyl- ou du 2-phénylindole est réalisée avec un catalyseur au palladium encapsulé dans une zéolithe (*i.e.* Pd(II)/NaY) dans le dioxane. La conversion dépend alors fortement du groupement fonctionnel situé sur la partie aryle, les résultats étant généralement plus faibles avec des groupements donneurs.

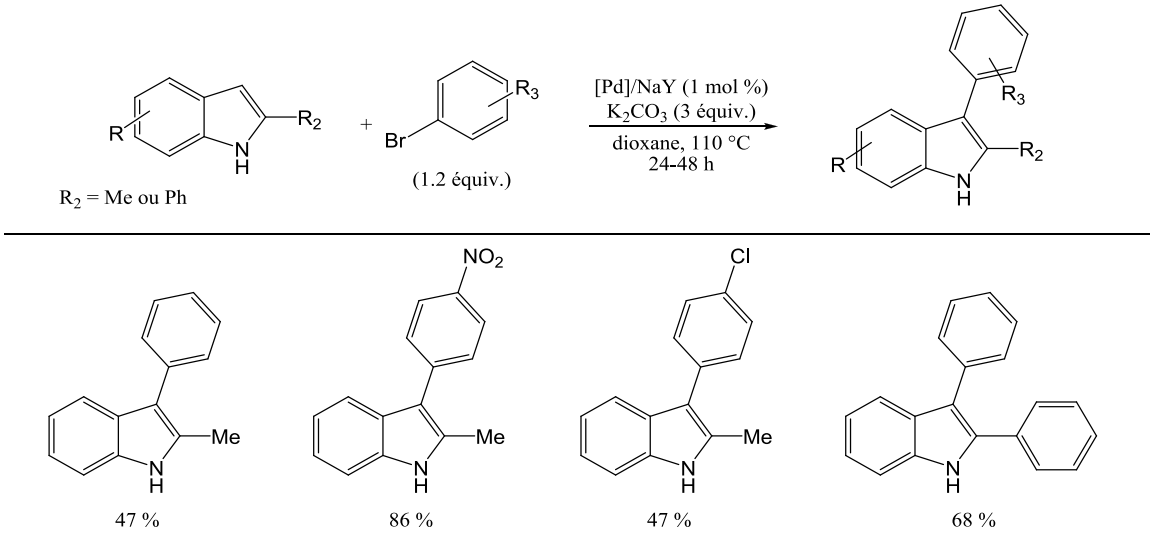


Schéma 1-34

De plus, il apparaît nécessaire de passer du solvant DMF/H_2O utilisé lors du couplage Sonogashira au dioxane afin de pouvoir réaliser l'arylation sélective en C3. De ce fait, il est impossible d'envisager une réaction "one-pot" avec ces systèmes.

En conclusion à cette partie bibliographique sur les indoles synthétisés *via* une palladocatalyse et par construction du noyau indolique, seulement quelques études en catalyse hétérogène ont été développées. Concernant l'obtention d'indoles 2,3-fonctionnalisés, le peu d'exemple reporté ne permet pas l'obtention de ces derniers dans de bons rendements et/ou *via* une méthodologie de synthèse "one-pot".
Aussi, autant d'un point de vue économique qu'environnemental, il nous a paru utile de nous pencher sur l'obtention d'indoles polysubstitués par catalyse hétérogène. Des travaux précurseurs réalisés au laboratoire par fonctionnalisation du noyau indolique avaient déjà mis en avant les difficultés rencontrées afin d'obtenir *via* une synthèse "one-pot" des indoles 2,3-fonctionnalisés par une stratégie de synthèse Sonogashira/hétéroannélation/CH-arylation.
Nous avons donc travaillé sur la mise au point d'une méthodologie de synthèse de ces indoles par une catalyse hétérogène basée sur le couplage de Larock qui reste l'unique voie de synthèse permettant un accès à des indoles 2,3-fonctionnalisés en une seule étape.

Pour réaliser cet objectif, les matériaux mésoporeux à base de palladium apparaisent comme des catalyseurs de choix. Les principales caractéristiques, voies de préparation et applications de tels matériaux hybrides sont présentés dans le chapitre suivant.

Chapitre 2. Les matériaux mésostructurés

Chapitre 2. Les matériaux mésostructurés

Les solides poreux, de part leur large surface spécifique et leurs caractéristiques chimiques uniques, jouent un rôle important dans les domaines tels que la catalyse, l'adsorption, la séparation ou, plus récemment, dans le relargage contrôlé de produits actifs.

Les zéolithes, aluminosilicates microporeux, ont longtemps été les solides poreux les plus utilisés. Ils sont notamment les catalyseurs les plus employés au niveau industriel pour la séparation des hydrocarbures[61-63] et dans l'industrie du ciment. Cependant, la dimension de la taille des pores (de 0.5 à 1.5 nm) limite leur utilisation à des molécules de petites tailles. Aussi, le développement de matériaux mésoporeux à large pores et grande surface spécifique est devenu un domaine de recherche très actif.

Après un bref rappel historique sur la naissance de ces matériaux, nous développerons les grandes techniques d'obtention de ces derniers et leurs caractéristiques générales. Ensuite, nous nous étendrons un peu plus longuement sur la fonctionnalisation de ces solides afin de leur conférer différentes propriétés. Nous décrirons les différents types de matériaux pouvant être obtenus tout en nous concentrant sur l'obtention de matériaux organo-siliciques. Nous présenterons les différentes voies de formation tout en mettant l'accent sur la technique de post-greffage, largement employée.

2.1. Un peu d'histoire …

En 1971, Vanderpool *et al.*[64] ont breveté la première synthèse de matériaux mésoporeux ordonnés. Les propriétés exceptionnelles associées à ces solides ne sont alors pas remarquées et, ce n'est qu'en 1993,[65] que le groupe de Kuroda développe, au travers d'une stratégie de synthèse basée sur des échanges ioniques entres les ions de l'argile et les tensioactifs chargés positivement, un matériau mésoporeux ordonné à partir d'un solide ordonné en couches de silice lamellaires nommé Kanémite ($NaHSi_2O_5.3H_2O$).

Enfin, en 1992, la firme "Mobil Research and Development Corporation" met au point une stratégie de synthèse sol-gel.[66-68] En s'inspirant du mode de synthèse des zéolithes (dont la

structure s'organise autour d'un agent structurant simple comme les sels d'ammonium), ces derniers remplacent ces sels par des tensioactifs et génèrent ainsi des silices mésoporeuses : les M41S.

2.2. Matériaux mésoporeux

Les M41S synthétisés possèdent des tailles de pores comprises entre 1.5 et 10 nm, des volumes poreux autour de 0.7 cm^3/g, ainsi que de grandes surfaces spécifiques (~ 700 m^2/g).
L'emploi du procédé sol-gel, associé à de légères modifications de méthodologies de synthèse, permet de faire varier de façon simple et efficace la composition chimique, le diamètre des pores ou encore, l'organisation spatiale du matériau.
Les représentants les plus connus de la famille des M41S sont les MCM-41 (MCM pour "Mobil Composition of Matter") dont l'arrangement est hexagonal 2D (groupe d'espace *p*6*mm*), les MCM-48 d'arrangement 3D cubique (groupe d'espace $Ia\bar{3}d$) et les MCM-50 de structure lamellaire (groupe d'espace *p*2). Les différentes structures sont schématisées ci-dessous (Figure 2-0-1).

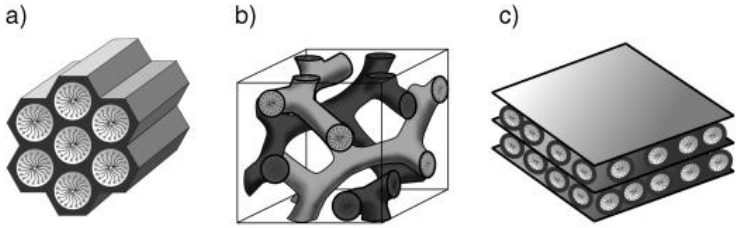


Figure 2-1 : Structures de matériaux mésoporeux M41S : a) MCM-41 (hexagonal 2D, *p*6*mm*), b) MCM-48 (cubique, $Ia\bar{3}d$), c) MCM-50 (lamellaire, *p*2).

2.2.1. Mécanismes de formation

De nombreux groupes ont discuté des mécanismes mis en jeu lors de la synthèse de ces matériaux mésoporeux.[69]
Aujourd'hui, deux grandes voies de formation sont proposées.
La première décrit l'emploi d'une concentration suffisante en tensioactif afin que de "vrais" cristaux liquides se forment et ceci, en présence ou en absence de précurseur inorganique (Figure 2-2, voie *a)*). Ensuite, les précurseurs siliciques viennent s'organiser autour des cristaux liquides formant un polymère inorganique par condensation. Cette voie est communément appelée TLCT pour *True Liquid-Crystal Template*.

Une contradiction à cette voie de synthèse est à l'origine du deuxième mécanisme proposé.[67,70-72] En effet, cette phase cristal liquide pourrait également se développer à des concentrations plus basses en tensioactif par un effet d'auto-assemblage coopératif entre le tensioactif et les précurseurs inorganiques présents initialement dans le milieu. Ce mécanisme coopératif est représenté par la voie *b)* dans la Figure 2-2 ci-dessous.

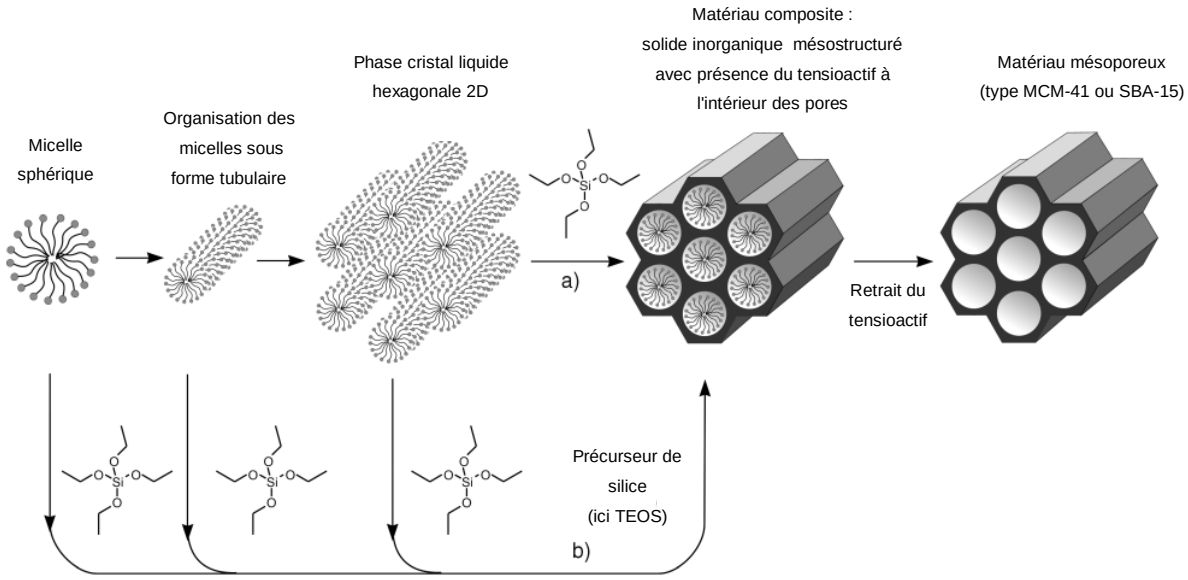


Figure 2-2 : Formation de matériaux mésoporeux *via a)* un mécamisme de type cristal liquide ou TLCT, *b)* un mécanisme par auto-assemblage coopératif.

Dans les deux cas, la condition fondamentale à la construction de ces matériaux réside en l'existence d'une interaction entre le gabarit et le précurseur de silice afin d'inclure l'agent structurant sans séparation de phase.

2.2.2. Les interactions

L'équipe de Stucky[73,74] propose alors de classer les interactions selon le schéma suivant : si la réaction se déroule en milieu basique (où les précurseurs siliciques sont alors sous forme anioniques) et que l'agent structurant est un tensioactif cationique, alors l'interaction se modélise S^+I^- (Figure 2-3 *a)* ; S pour agent structurant et I pour polymère inorganique).

De la même manière, si la réaction a lieu en milieu acide (pH ~ 2 afin de se situer en dessous du point isoélectrique des silanols Si-OH), les silanols sont chargés positivement. Il est alors nécessaire d'utiliser un anion médiateur X^- (halogénure) afin de générer une interaction $S^+X^-I^+$; Figure 2-3 *b)*. Si les tensioactifs employés sont anioniques, un travail en milieu basique

nécessitera l'emploi d'un contre-ion M^+ (Figure 2-3 *c)* $S^-M^+I^-$) alors qu'aucun ion médiateur ne sera nécessaire en milieu acide (Figure 2-3 *d)* S^-I^+).

Alors que les précédentes interactions décrivent des interactions électrostatiques, il est possible de créer des interactions *via* des liaisons hydrogènes (Figure 2-3 *e)* et *f)*). Cela est le cas lorsque des tensioactifs non ioniques tels que les polyéthylèneglycol N^0 ou encore les amines à longues chaînes S^0 sont employés en présence de précurseurs non chargés (Figure 2-3 *e)*, S^0I^0/N^0I^0) ou que des paires d'ions sont présentes (Figure 2-3 *f)*, $S^0(XI)^0$).

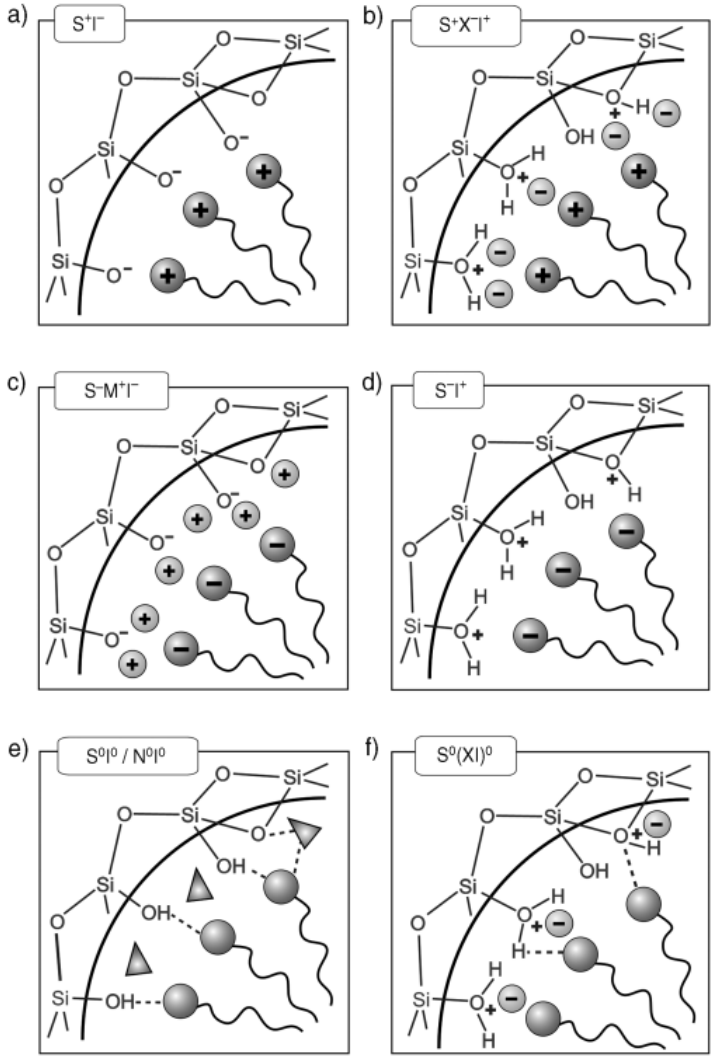


Figure 2-3 : Représentation des interactions existant entres les espèces inorganiques et les têtes des tensioactifs selon les différentes conditions de synthèses utilisées (milieu acide, basique ou neutre). S = gabarit structurant, I = espèces inorganiques

Les nombreuses interactions possibles ont permis la synthèse de nouvelles familles de composés. Plusieurs revues rapportent l'ensemble des méthodes de synthèses de matériaux mésoporeux.[75] Nous nous attarderons ici sur une méthodologie basée sur l'utilisation de polymères à base de glycols.

Dès 1995, l'équipe de Stucky utilisent donc ces polymères et plus particulièrement les co-polymères à trois blocs constitués d'un assemblage d'unités de polyéthylène glycol - polypropylène glycol - polyéthylène glycol (PEG-PPG-PEG) tels que les Pluronic® commerciaux. Ces tensioactifs sont alors capables de former des structures de type cristal liquide et sont utilisés pour produire, après condensation du précurseur de silice (orthosilicate de tétraéthyle) préalablement hydrolysé en milieu fortement acide (Figure 2-3 *f)*), des solides hybrides organique-inorganique à haute surface spécifique (630-1050 m^2/g).[76-79]

L'exemple le plus connu est celui du matériau SBA-15 (pour Santa Barbara Acid numéro 15) de surface spécifique comprise entre 690 et 920 m^2/g.

Ce dernier est un matériau de structure hexagonale qui combine les micro- et mésopores. La taille des micropores est fonction des conditions réactionnelles et varie entre 0.5 et 3 nm.

De plus, la microporosité dans ces matériaux peut être supprimée en mettant en œuvre une synthèse hydrothermale à des températures supérieures à 100 °C.[80,81]

Le diamètre des pores (généralement entre 5 et 8 nm mais pouvant s'étendre jusqu'à 30 nm avec l'emploi d'un co-solvant comme le 1,3,5-triméthylbenzène) et l'épaisseur des parois de 31 à 64 Å, soit largement plus élevée que ceux des matériaux de la famille des M41S (épaisseur des murs généralement comprise entre 10-15 Å), confère à ce matériau une grande stabilité mécanique, thermique et hydrothermale.

2.2.3. Notion de stabilité structurale

Leur utilisation, à des fins industrielles par exemple, leur impose de remplir des critères de haute stabilité structurale. Aussi, les stabilités thermiques, hydrothermales et mécaniques sur les différents solides mésoporeux ont fait l'objet de nombreuses études.[80-83] Il en résulte que la stabilité thermique est hautement dépendante de l'épaisseur des murs et du précurseur de silice utilisé dans le gel de synthèse. La stabilité hydrothermale serait, quant à elle, influencée par l'épaisseur des murs mais aussi par le degré de condensation de la silice. Enfin, les différentes méthodologies employées n'auraient que peu d'influence sur la stabilité mécanique.

Aussi, afin de contrôler la stabilité hydrothermale de la surface, des stratégies d'améliorations ont été mises en place comme, par exemple, l'addition de sels durant la synthèse (NaCl, KCl, NaOAc, …)[84] ou encore, la substitution de l'halogénure par un contre-ion organique (tosylate

par exemple)[85] ou la modification de la surface par silylation afin d'augmenter l'hydrophobicité.[83,86,87]
Cette dernière stratégie de synthèse est relativement utilisée *via* une passivation de la surface par silylation des silanols de surface. En effet, leur nombre (lié au degré de condensation) a une influence directe sur la stabilité structurale.

La silice "blanche" étant faiblement acide, elle est non utilisable en tant que telle pour servir de catalyseur. Il est donc nécessaire de la fonctionnaliser afin de lui conférer des propriétés et notamment des fonctions catalytiques.

2.3. Fonctionnalisation

Il existe plusieurs stratégies de synthèse que l'on classera en deux grandes catégories.
La première concerne l'obtention de matériaux purement inorganiques. Des métaux ou oxydes métalliques sont adsorbés ou incorporés par co-condensation dans la charpente silicique. Cette dernière méthodologie permet d'obtenir des hétéroatomes hautement dispersés. De nombreux éléments ont été étudiés comme le titane ou l'aluminium. L'incorporation de titane permet de générer des sites oxydoréducteurs[88] alors que l'incorporation de l'aluminium permet la formation de sites acide de Brönsted.[89] Ce type de matériau ne sera pas présenté en détails. Nous nous concentrerons sur la seconde méthodologie de synthèse conduisant à l'obtention de matériaux dits organo-siliciques soit hybrides, soit composites, selon que le greffage de la partie organique sur la silice est de nature covalente ou non.

Les catalyseurs homogènes ou espèces catalytiques homogènes sont connues pour offrir généralement de meilleures performances (activité, sélectivité) que les matériaux poreux précédemment décrits. Néanmoins, l'immobilisation de ces espèces sur des supports constitue une classe de catalyseurs très intéressante d'un point de vue environnemental, pratique et économique. En effet, ces solides présentent une grande surface spécifique, ils sont facilement manipulables, séparables du milieu réactionnel par simple filtration et potentiellement recyclables.

Nous distinguerons deux types de matériaux organo-siliciques.

Tout d'abord, les matériaux dont les fonctions organiques présentent des interactions non covalentes de type liaisons de Van Der Waals, liaison hydrogène ou interactions électrostatiques, …

Ces matériaux, qui constituent la classe des matériaux "composites", seront brièvement présentés.

La deuxième classe regroupe les matériaux "hybrides". Les fonctions organiques sont, dans ce cas, liées à la surface par des liaisons strictement covalentes. Aussi, le greffage post-synthèse, la technique de co-condensation et les matériaux organosiliciques ou PMOS (pour Periodic Mesoporous OrganoSilicas) seront développés.[62,90,91]

2.3.1. Les matériaux composites

Le complexe moléculaire est, dans ce cas, simplement adsorbé à la surface par des interactions ioniques ou des liaisons hydrogène entre le ligand et la surface.

Un exemple est décrit par Corma et son équipe en 2004.[92] Ces derniers utilisent les charges négatives apportées par un support modifié Al/MCM41 (Figure 2-4). Quand un atome de silicium est remplacé dans le réseau $[SiO_4]^{4-}$ par un atome d'aluminium, un motif $[AlO_4]^{5-}$ introduit alors une charge négative dans le motif. Un palladacycle présentant un motif imidazolium est incorporé au matériau et, *via* des interactions de Coulomb, permet d'apporter l'électroneutralité au système.

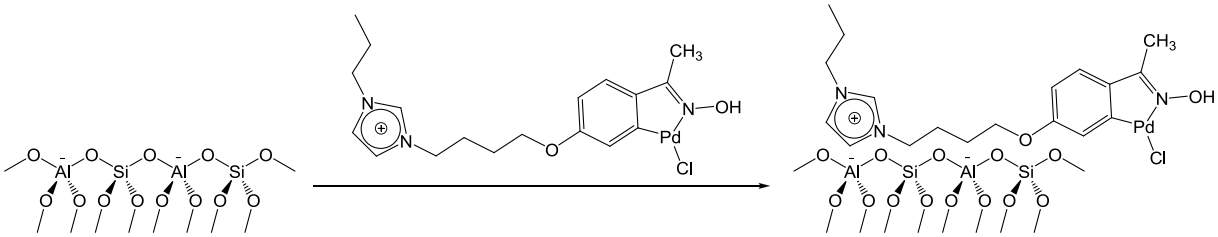


Figure 2-4 : Palladacycle lié *via* des interactions électrostatiques à un matériau modifié Al/MCM41

Ce complexe palladacycle supporté est engagé dans un couplage de Suzuki et permet une activation de chloro- ou bromobenzène avec des résultats similaires à ceux obtenus lors de couplages réalisés avec un équivalent homogène. Ce matériau n'est cependant que peu recyclable car la présence d'une forte lixiviation (30 %) entraîne une dégradation graduelle du complexe conduisant à la formation de nanoparticules de palladium et à une perte totale d'activité.

D'autres exemples de matériaux composites sont les systèmes sol-gel utilisant le concept d'encapsulation. Ce concept s'est étendu aux enzymes.

Ici, la co-encapsulation d'une lipase et d'une trypsine[93] (Figure 2-5) permet de réaliser l'hydrolyse de leurs substrats respectifs (les triglycérides et la caséine), sans perte d'activité enzymatique due à une dégradation structurale.

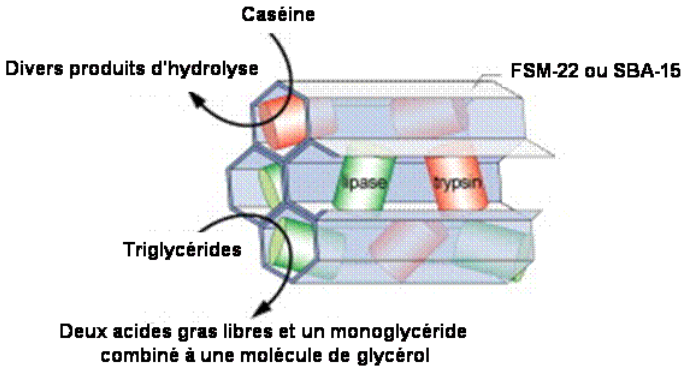


Figure 2-5 : Représentation schématique d'une lipase (vert) et d'une trypsine (rouge) co-encapsulées dans les pores d'une silice mésoporeuse de type FSM-22 ou SBA-15 pour l'hydrolyse respective des triglycérides et de la caséine.

Un autre exemple prometteur est proposé en 2008 par l'équipe de Takimoto.[94] Ces derniers montrent que l'encapsulation d'une catalase dans une silice de type SBA-15 permet, dans des conditions de pH = 4, une hydrolyse de la cellulose en glucose avec une bonne activité. Bien que présentant une activité inférieure d'environ 30 % par rapport à un système enzymatique libre, l'avantage de cette encapsulation est la forte stabilité de l'enzyme (Figure 2-6). En effet, sur quatre semaines, l'enzyme encapsulée ne perd que 30 % de son activité initiale alors que l'on observe une perte totale d'activité dans un système libre. Cela semble donc être, d'un point de vue industriel, particulièrement intéressant.

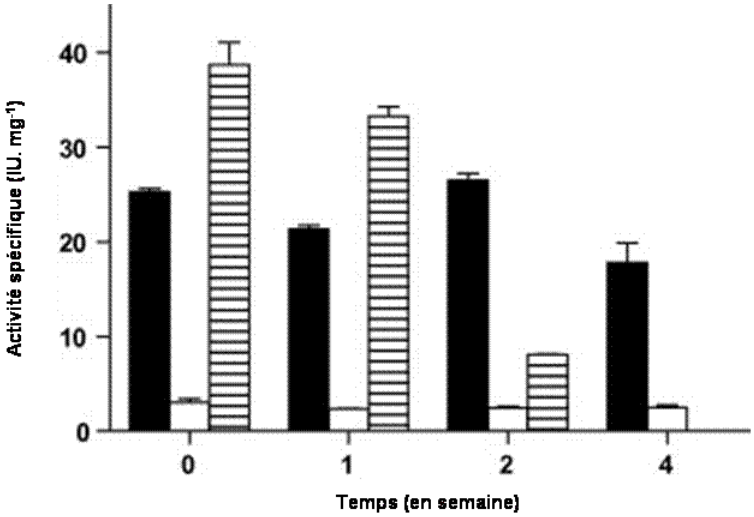


Figure 2-6 : Effet de la stabilité au cours du temps d'une catalase encapsulée dans une silice de type SBA-15 (en noir), sur une silice amorphe (en blanc) ou libre (en hachuré).

Un inconvénient majeur dans ces méthodes de simple imprégnation d'un complexe avec un solide poreux est le phénomène de relargage souvent observé. Une solution peut être apportée en créant des liens plus forts avec la surface.

2.3.2. Les matériaux hybrides

2.3.2.1. Le greffage par post-synthèse

Cette méthodologie est basée sur des réactions de condensation entre les silanols de surface ≡SiOH et des silanes de types alkoxysilanes $R_nSi(OR')_{3-n}$, chlorosilanes R_nSiCl_{3-n} ou silazanes $H_nN(SiR_3)_{2-n}$ (Figure 2-7). Ce type de greffage tolère une grande variété de groupements R.

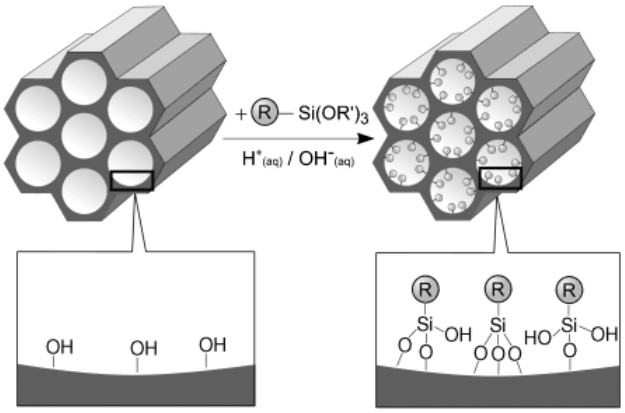


Figure 2-7 : Représentation schématique d'un greffage post-synthétique d'organosilanes sur une silice mésoporeuse[69]

Dans les conditions réactionnelles utilisées (condition de reflux du toluène, …), cette stratégie n'affecte que peu la mésostructure de la silice de départ. Néanmoins, une diminution du volume poreux est observée puisque les groupements R occupent l'espace interne du matériau. Un désavantage noté dans cette technique de greffage par post-synthèse peut être une distribution inhomogène des organosilanes voire un greffage de ces derniers à l'entrée des pores du matériau. Dans les cas extrêmes, un ligand très encombré peut totalement obstruer l'entrée du pore.

Cette méthode est largement utilisée et de nombreuses revues mentionnent cette stratégie d'obtention de matériaux hybrides *via* un post-greffage.[62,90,91]
Aussi, nous ne citerons que les quelques exemples qui nous ont paru significatifs.

De manière générale, un grand nombre de fonctionnalités avec des groupements R possédant une chaîne courte de type alkyle terminée par des fonctions thiols, acides carboxyliques, amines, phosphines, … sont disponibles commercialement. Aussi, beaucoup de matériaux réalisés par post-greffage à partir de ces molécules ont vu le jour et ont été développés pour des applications variées.

- ✓ ***Utilisation en adsorption***

Une équipe pionnière dans ce domaine est celle de Mercier et Pinnavaia qui développent dès la fin des années 90, des matériaux de type HMS ou MCM-41.[95] Au travers de ligands thiols greffés par post-synthèse, les auteurs montrent que les solides mésoporeux peuvent être de très bons adsorbants de métaux lourds comme le mercure.[96]
Beaucoup plus récemment,[97] une équipe espagnole incorpore notamment par post-greffage, des molécules disponibles commercialement et présentant des fonctions amines. L' aminopropylamine (-$(CH_2)_3$-NH_2 symbolisée -N), la 2-aminoéthylamino-propylamine (-$(CH_2)_3$-NH-$(CH_2)_2$-NH_2 symbolisée -NN) ou encore la (2-aminoéthylamino-éthylamino-)propylamine (-$(CH_2)_3$-NH-$(CH_2)_2$-NH-$(CH_2)_2NH_2$ symbolisée -NNN) présentent de très bonnes affinités pour différents métaux comme le plomb, le cadnium, le zinc, le cuivre ou encore le nickel contenus dans des solutions aqueuses à des concentrations de 100 $mg.L^{-1}$ (Figure 2-8). De manière générale, de très bons résultats sont obtenus.

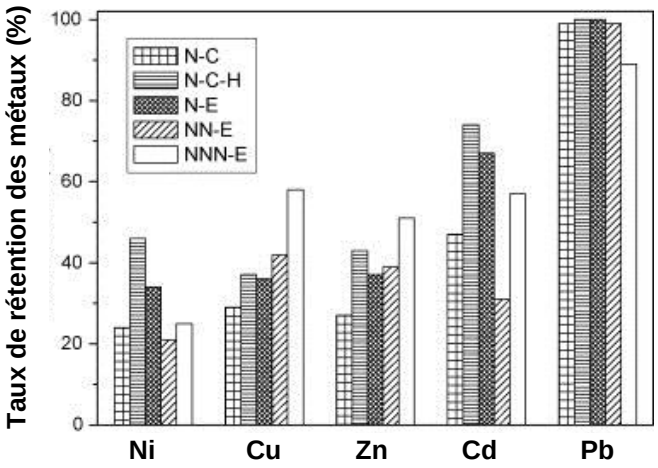
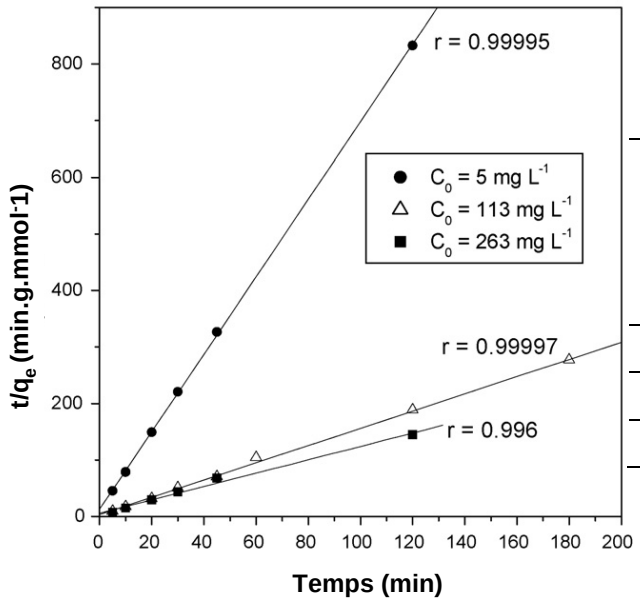


Figure 2-8 : Capacité d'adsorption de Ni(II), Cu(II), Zn(II), Cd(II) et Pb(II) par différentes amines supportées sur SBA-15. Les notations N, NN ou NNN réfèrent aux différentes amines utilisées (se référer au texte) alors que les notations C, C-H ou E réfèrent au traitement subit par la SBA-15 avant le greffage des amines. Respectivement, silice calcinée (C), silice calcinée puis hydratée (C-H) ou retrait du tensioactif par simple extraction (E).

Des études plus poussées sur le cuivre (représentatif du comportement du nickel et du zinc), ont permis de révéler une capacité d'adsorption des métaux supérieure en présence de deux fonctions amines ainsi qu'une adsorption rapide à des concentrations faibles de 5 $mg.L^{-1}$. Le matériau présente des vitesses d'adsorption beaucoup plus lentes à des concentrations plus élevées en polluant (113-263 $mg.L^{-1}$) mais tout en restant performant (Figure 2-9).



C_0 ($mg.L^{-1}$)	q_e ($mmol.g^{-1}$)		k_2 ($g.mmol^{-1}.min^{-1}$)	r
	q_e calc	q_e exp		
5	0.146	0.14	3.58	0.99995
113	0.656	0.65	0.61	0.99997
263	0.846	0.82	0.23	0.99996

Figure 2-9 : Effet de la concentration initiale en Cu(II) sur les vitesses d'adsorption : cinétiques d'adsorption du cuivre avec le matériau SBA-15-NN-E en fonction de différentes concentrations initiales en Cu(II) (*gauche*) et tableau récapitulatif des quantités de métal adsorbé à l'équilibre (q_e) ainsi que les constantes cinétiques de pseudo-second-ordre k_2 issues du modèle cinétique de pseudo-second-ordre précédemment obtenu (*droite*).

De nombreux groupes synthétisent également des molécules plus élaborées et complexes. Les matériaux résultant peuvent être utilisés dans différents domaines s'étendant à des applications comme la catalyse, la photochimie ou encore le relargage contrôlé de substance bioactives. Quelques exemples marquants relatifs à ces applications sont présentés ci-dessous.

- ✓ ***Catalyse***

De nombreux matériaux hybrides ont été préparés par modification post-synthétique de silice mésoporeuse et ont été appliqués à des réactions notamment de couplage ou encore d'oxydation.[62] Quelques exemples seront développés dans le chapitre 6.
Ces silices ont également été impliquées dans des réactions de catalyse acide ou basique.

Un exemple en catalyse acide est décrit dès 2003 par Dufaud et Davis.
Dans une première étude,[98] des matériaux contenant des motifs disulfure ou ester sulfonate (synthons potentiels de fonctions de type acide sulfonique) sont greffés par post-synthèse sur une SBA-15. Après traitement, des groupements acides sulfoniques sont libérés et le matériau résultant est engagé dans une réaction de condensation de phénols et de cétones pour la synthèse de bisphénols A et Z (Schéma 2-1).

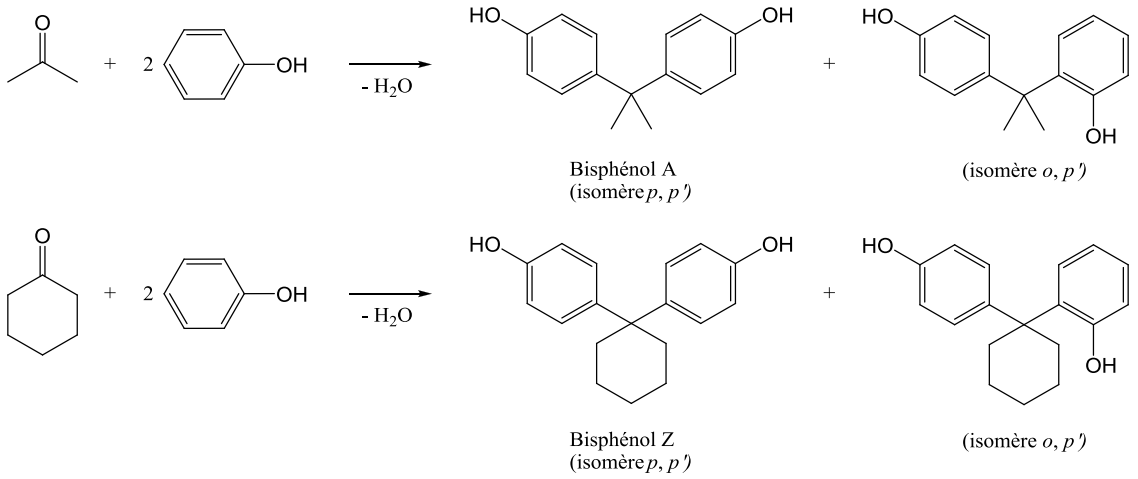


Schéma 2-1

Différents matériaux sont alors synthétisés afin d'étudier l'effet de l'arrangement spatial des sites sur l'activité et la sélectivité (Schéma 2-2). Les meilleurs résultats sont obtenus avec un matériau présentant deux fonctions acides sulfoniques à proximité l'une de l'autre. A ce stade de l'étude, les auteurs évoquent l'existence d'effets coopératifs entre sites voisins, sans pour autant démontrer leur origine exacte.

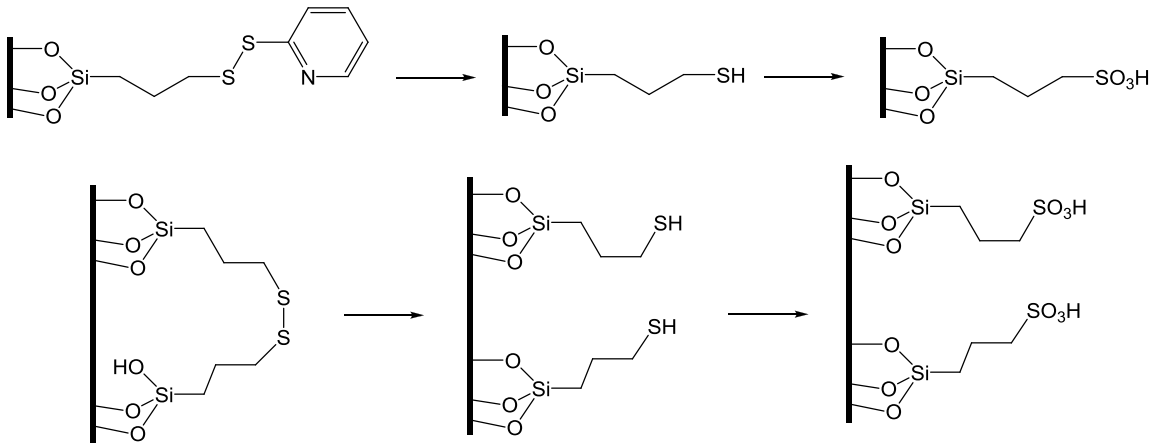


Schéma 2-2

Après avoir montré l'effet promoteur d'une fonction thiol sur un matériau présentant une fonction acide sulfonique,[99] les auteurs réalisent en 2008,[100] un matériau très performant présentant une fonction thiol et une fonction acide à proximité l'une de l'autre (Schéma 2-3).

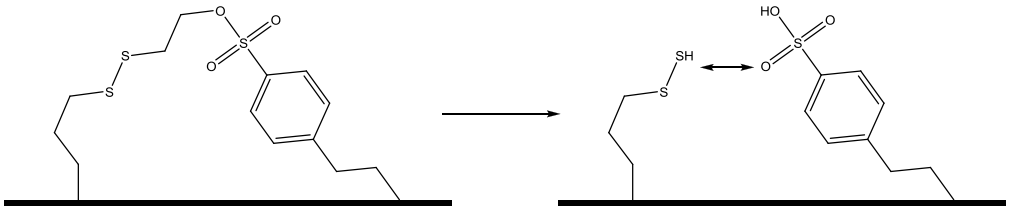


Schéma 2-3

En effet, après greffage d'un synthon bis-silane contenant, au sein de sa structure, à la fois un groupement disulfure et un groupement aryle ester sulfonate séparé par un pont éthyle, les fonctions acide sulfonique et thiol sont libérées. Leur distance est alors contrôlée et le matériau bifonctionnel résultant montre de meilleures activités catalytiques mais surtout une meilleure sélectivité qu'un mélange mécanique équimolaire de deux matériaux contenant chacun un site monofonctionnel thiol et acide.

Très récemment, Shantz *et al.*[101] synthétisent un matériau bifonctionnel par greffage sélectif d'une fonction thiol à la surface extérieure des murs du matériau et d'un polypeptide à l'intérieur des pores ou inversement (Figure 2-10).

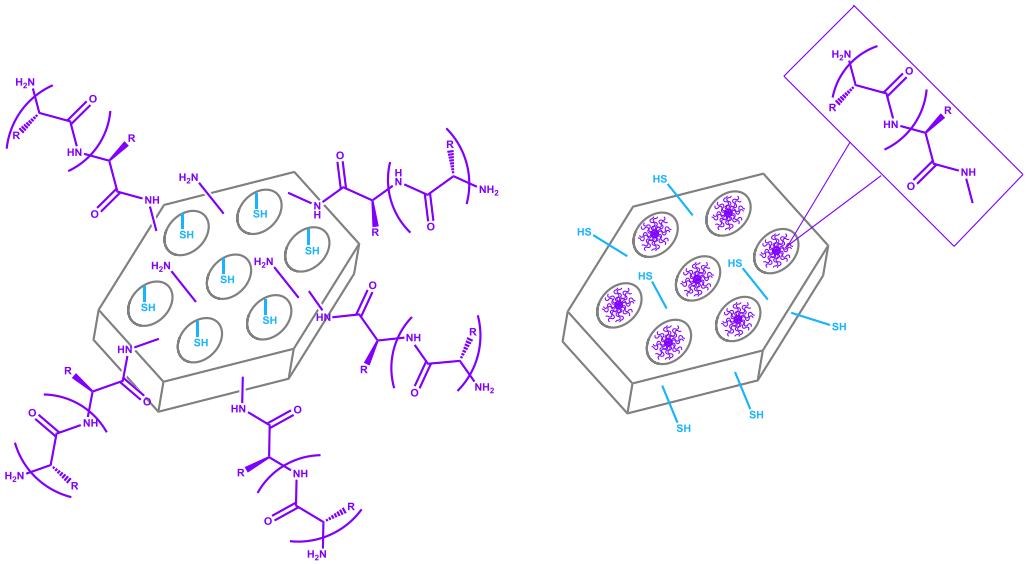


Figure 2-10 : Matériau bifonctionnel contenant un groupement thiol dans les pores et un polypeptide dans les murs (gauche) ou inversement (droite)

Le choix du greffage de ces deux fonctionnalités fait référence à l'intérêt apporté à ces dernières en catalyse ou encore en tant que potentiel portail moléculaire.[102]

✓ ***Relargage contrôlé de substances bioactives***

Un travail précurseur brillant est proposé en 2003 par Mal *et al.*[103,104] qui construisent un matériau qui réagit de façon photochimique et permet ainsi l'ouverture et la fermeture des canaux d'une MCM-41 (Figure 2-11).

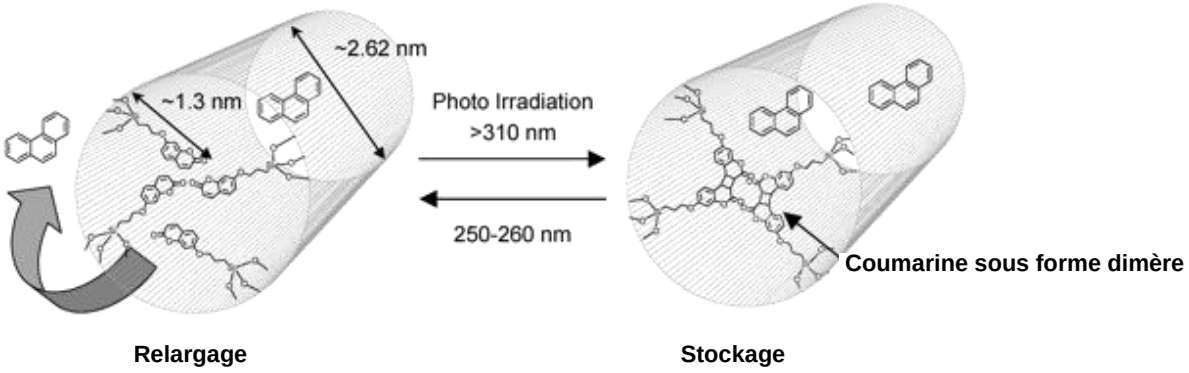


Figure 2-11 : Effet de l'irradiation sur le relargage contrôlé de phénanthracène

Le greffage post-synthèse à l'entrée des pores d'un ligand coumarine permet *via* un contrôle UV, un relargage contrôlé (puisque réversible) de phénanthrène.

De nombreux travaux ont été menés pour conduire à la construction de matériaux permettant un relargage contrôlé de substances médicamenteuses[105-107] avec pour objectif premier l'amélioration de la vie de patients suivant des traitements quotidiens.

Un exemple présenté ici concerne la création d'un matériau délivrant de l'ibuprofène.

Dans cette étude,[108] plusieurs types de dendrimères ont été utilisés et greffés *via* une attache comportant un groupement triéthoxysilane par post-greffage sur une SBA-15 (Schéma 2-4).

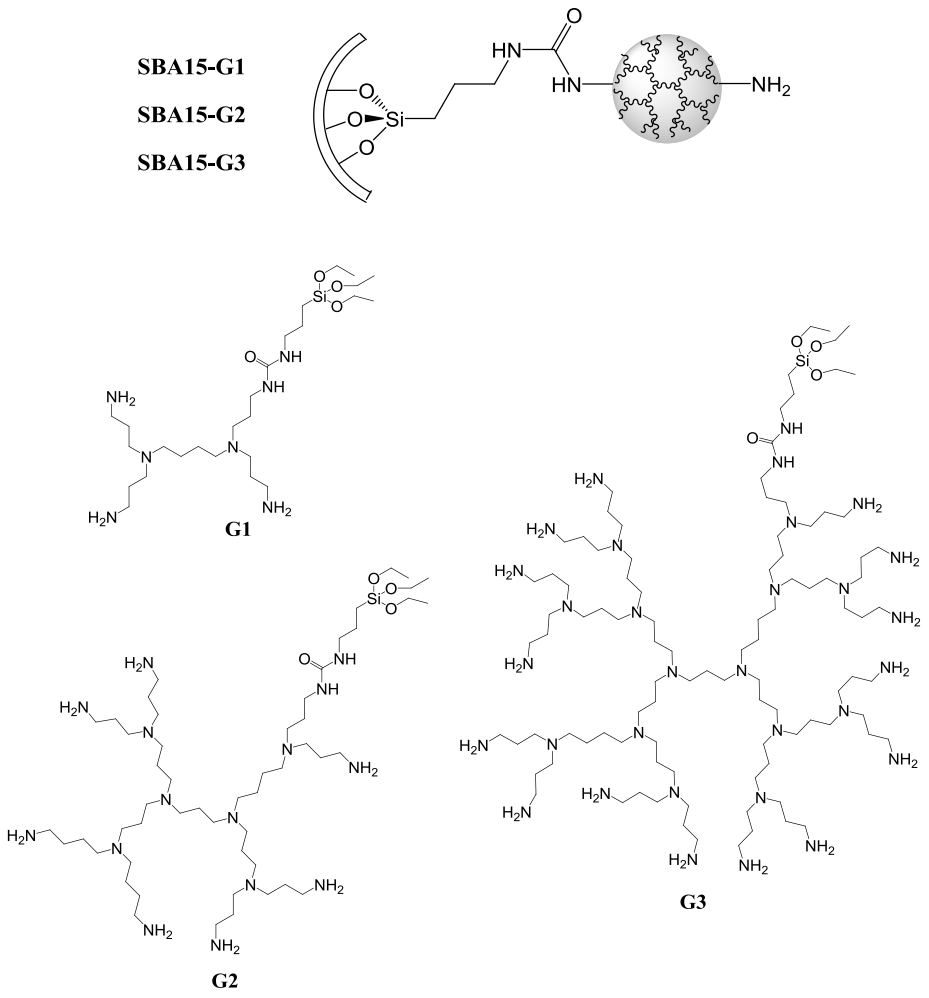
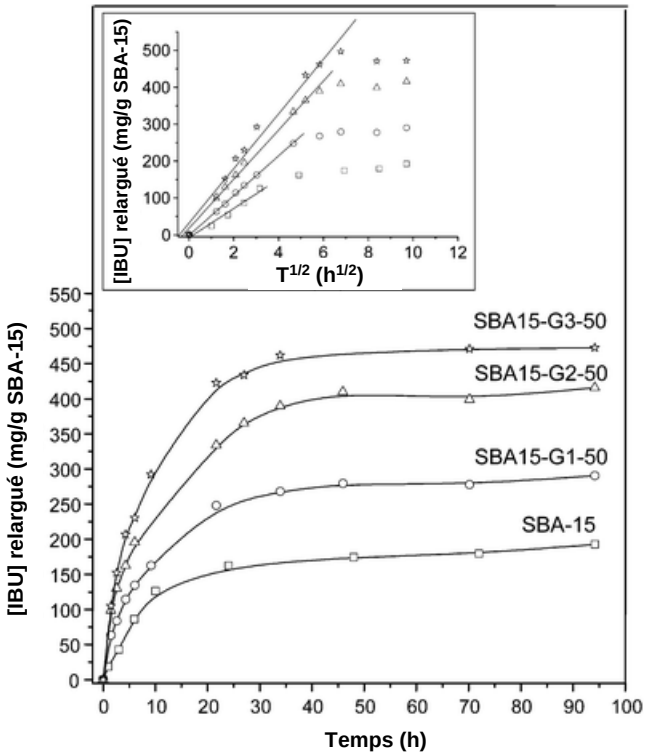


Schéma 2-4

Des études de relargage contrôlé de l'ibuprofène se sont révélées satisfaisantes (Figure 2-12), le dosage d'adsorption et de relargage pouvant même varier selon le type de dendrimère utilisé.



Matériau	[IBU] adsorbé (mg/g SiO_2)	k (mg g^{-1} $h^{1/2}$)	R	[IBU] *vs.* $t^{1/2}$ (h)
SBA-15	215	40.0 ± 3.4	0.990	0–10
SBA15-G1	288	53.7 ± 0.6	0.999	0–22
SBA15-G2	408	66.7 ± 2.1	0.997	0–27
SBA15-G3	480	73.9 ± 4.1	0.990	0–34

Figure 2-12 : Adsorption et relargage d'ibuprofène selon les différents mésoporeux utilisés

✓ ***Photochimie***

Un exemple significatif d'application en photochimie est développé dès le début des années 2000 par Furukawa *et al.*.[109] Ces derniers immobilisent des dérivés de la chlorophylle sur une silice mésoporeuse de type FSM *via* un post-greffage et sans dénaturation du pigment.

De manière générale, les chlorophylles jouent un rôle clé dans la conversion de l'énergie solaire en énergie chimique. Aussi, mimer leur système de transfert est devenu essentiel à une compréhension générale et à l'établissement de nouveaux systèmes de conversion d'énergie solaire.

Les différents ligands chlorines ainsi greffés possèdent en leur centre un atome de zinc (donneur de fluorescence) ou un atome de cuivre (accepteur de fluorescence). Un transfert d'énergie par résonance Förster ou fluorescence (FRET) est ainsi observé (Figure 2-13).

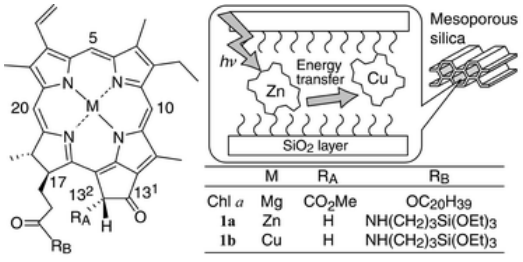


Figure 2-13 : Immobilisation de ligands chlorines pour une application en photochimie

2.3.2.2. La synthèse par co-condensation

Une alternative au greffage par post-synthèse est la synthèse par co-condensation ou synthèse directe.[110-112] Dans ce processus, des molécules de tétraalkoxysilanes qui constituent les précurseurs siliciques (généralement des tétraméthoxy- ou tétraéthoxysilanes, TMOS ou TEOS) sont mis en présence d'agents structurants avec des trialkoxy-organosilanes $RSi(OR')_3$ portant la fonction désirée. Le matériau obtenu, après extraction de l'agent structurant et calcination, contient les groupements organiques ancrés de manière covalente aux murs, les fonctions se projetant à l'intérieur des pores (Figure 2-14).

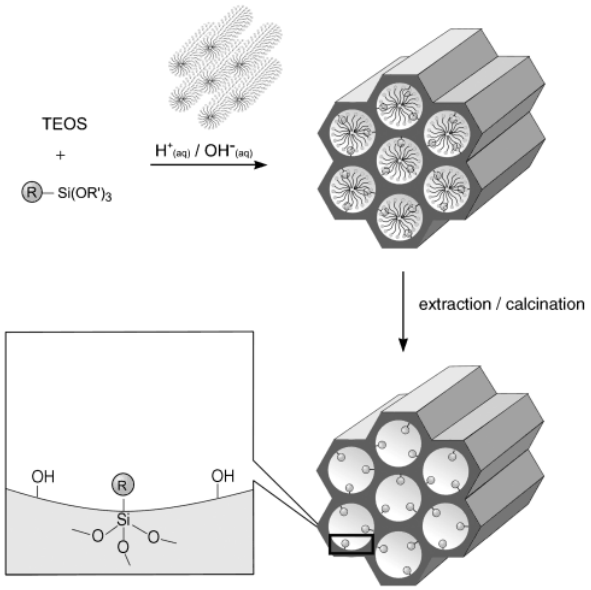


Figure 2-14 : Représentation schématique d'une synthèse par co-condensation[69]

Dans cette méthodologie, puisque les fonctions organiques sont les composantes directes du réseau silicique, le blocage des pores, même en présence de groupements encombrés ne pose pas de problème. Cela s'ajoute au fait que *via* cette technique de co-condensation, les groupements sont généralement mieux répartis sur toute la surface.

Cependant, l'un des inconvénients majeurs de l'utilisation de cette approche réside en l'utilisation d'une concentration en fonction organique beaucoup plus faible. En effet, la limite supérieure de 40 % molaire est généralement observée afin de ne pas porter atteinte à la mésostructure et, plus particulièrement, à l'ordre du matériau à longue distance.[45-47] Par ailleurs, à haute concentration, l'homocondensation est favorisée au détriment des réactions de réticulation avec les précurseurs de silice, *i.e.* les tétraalkoxysilanes.

De plus, une concentration trop élevée influe sur les propriétés de porosité et conduit à une diminution du diamètre des pores, du volume poreux et des surfaces spécifiques.

Pour finir, d'un point de vue strictement expérimental, des précautions doivent être prises afin de retirer l'agent structurant. En effet, l'étape de calcination est interdite afin de ne pas détruire la partie organique ce qui impose l'utilisation de méthodes d'extraction du tensioactif.

Comme pour la méthode de synthèse par post-greffage, un grand nombre d'exemples a vu le jour après les premiers travaux rapportés.[110-112] Nous n'en citerons ici que quelques uns.

- ✓ ***Catalyse acide/base***

Un grand nombre d'exemples est rapporté en catalyse acide ou basique associé au nombre important de précurseurs disponibles.[113]

L'exemple présenté ici concerne la synthèse par co-condensation et par contrôle stérique de matériaux bifonctionnels acide/base de type SBA-15 (Figure 2-15).[114]

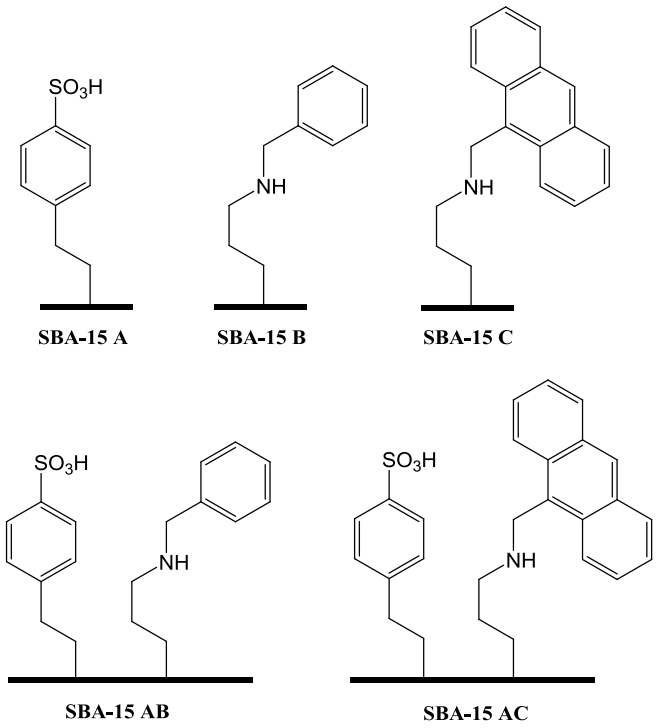
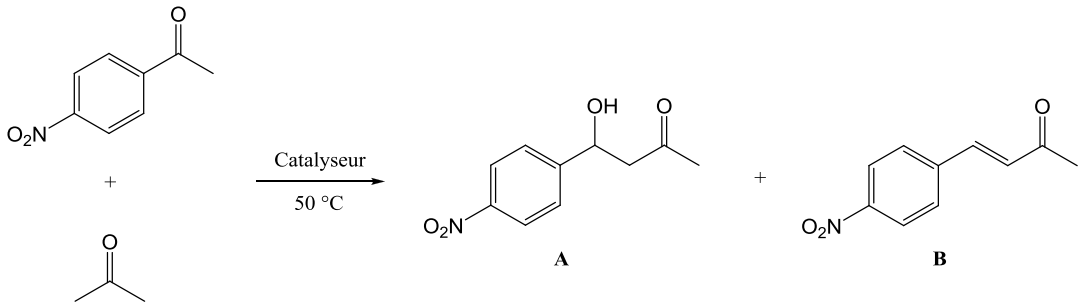


Figure 2-15 : Différents catalyseurs acides ou basiques préparés par co-condensation (haut) et des analogues bi-fonctionnels acide/base (bas)

Les matériaux sont impliqués dans une réaction d'aldolisation du 4-nitrobenzaldéhyde avec l'acétone. Les résultats obtenus (Tableau 2-1) montrent un effet coopératif acide/base des matériaux bifonctionnels, mais aussi une influence du groupement porté par la fonction amine qui semble prévenir l'interaction entre l'acide et la base.

Tableau 2-1 : Influence du catalyseur sur la réaction d'aldolisation du 4-nitrobenzaldéhyde avec l'acétone



Entrée	Catalyseur	Conversion (%)[a)]	Rendement isolé (%)	
			A	B
1	SBA-15 A/SBA-15 B [b)]	52	19	33
2	SBA-15 A/SBA-15 C [c)]	33	19	14
3	SBA-15 AB	80	66	14
4	SBA-15 AC	94	76	18

[a)] Conversion déterminée par RMN ^{1}H avec le THF en étalon interne

[b)] Mélange mécanique 1:1 d'un matériau SBA-15 fonctionnalisé par un acide sulfonique (**SBA-15 A**) et par une *N*-benzyl-propylamine (**SBA-15 B**)

[c)] Mélange mécanique 1:1 de **SBA-15 A** et d'une *N*-anthracyl-propylamine (**SBA-15 B**).

✓ ***Réaction avec les alcynes***

En 2009, l'équipe de Sen Gupta réalise un matériau par co-condensation de groupement 3-azidopropyltriéthoxysilane (abrégé Az-PTES).[115] Le matériau synthétisé peut alors être soumis à une réaction de chimie "click" avec divers alcynes par réaction post-synthèse pour donner des triazoles fonctionnalisés (figure 2-16).

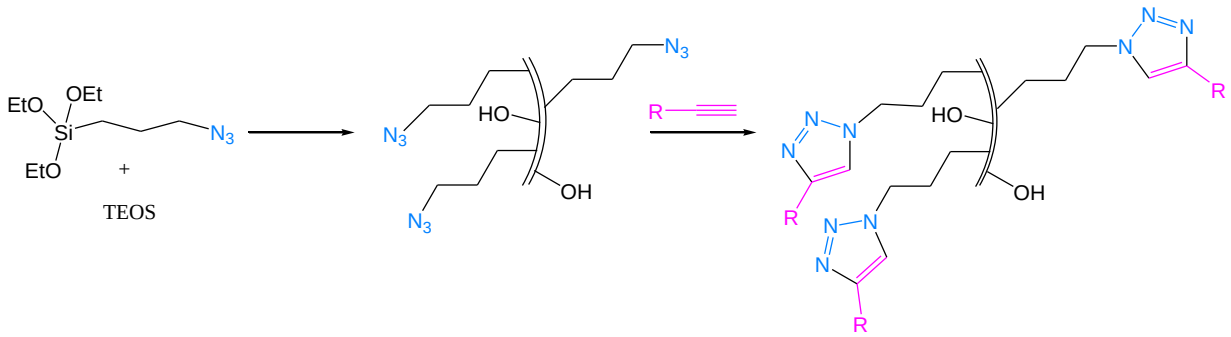


Figure 2-16 : Synthèse d'un matériau par co-condensation suivie d'une réaction de chimie "click" par post-synthèse

Un exemple prometteur dans cette étude, pour le développement de biosenseurs, est la réaction du matériau avec un alcyne comportant un sucre dérivé du mannose : l'α-D(+)-propargylmannopyranoside (Figure 2-17). La présence du motif mannose est alors confirmée par son affinité avec la protéine Concanavaline-A (Con-A).

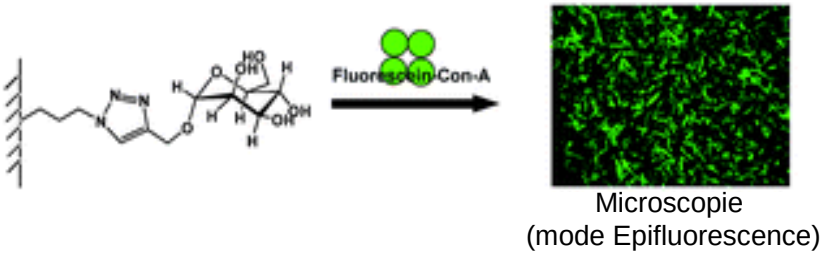


Figure 2-17 : Affinité de la protéine Concanavaline-A pour le mannose démontrée par une image obtenue *via* un microscope à épifluorescence.

- ✓ ***Fluorescence***

Des travaux précurseurs dans le début des années 2000 ont montré la possibilité d'incorporer par co-condensation des chromophores comme la sulforhodamine B utilisée pour les lasers à colorant par exemple.[116] Très récemment, une équipe a réalisé un matériau de type SBA-15 comportant un motif Rhodamine par co-condensation (Figure 2-18).[117]

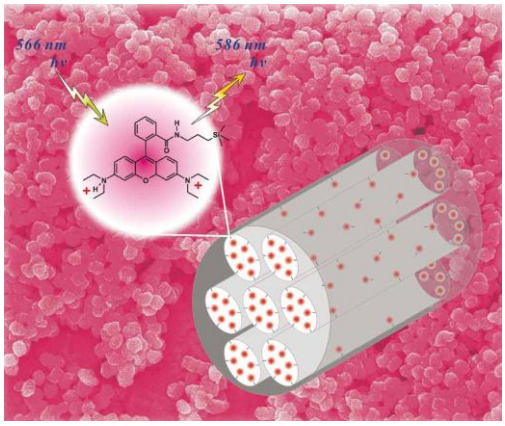


Figure 2-18 : Rhodamine B co-condensée à l'intérieur de nanoparticules sphériques de SBA-15. Application en fluorescence. Couverture de *J. Mater.* 2009, 19, 3313.

Le matériau obtenu présente une excellente photostabilité ainsi qu'une efficacité remarquable ($\Phi s = 0.88$ *i.e.* jusqu'à 88 % des photons absorbés sont réémis). Ces performances sont attribuées à l'immobilisation des chromophores dans le matériau qui lui apporte alors la photostabilité mais aussi la stabilité structurale qui prévient le système de la bioérosion et de

la biodégradation. Ce matériau semble être un candidat prometteur pour des bioapplications comme le diagnostic médical par exemple.

- ✓ ***Relargage contrôlé de substances bioactives.***

En 2008, Zhang et al. réalisent un matériau mésostructuré sous forme d'hélice (Figure 2-19).[118] À travers un nouveau mécanisme de formation impliquant des interactions hydrophobes entre le groupement fonctionnel R et le tensioactif mais aussi grâce à l'intercalation du groupement fonctionnel R, les auteurs génèrent des silices mésostructurées hélicoïdales dont l'hélicité varie selon la longueur de la chaîne hydrophobe du tensioactif.

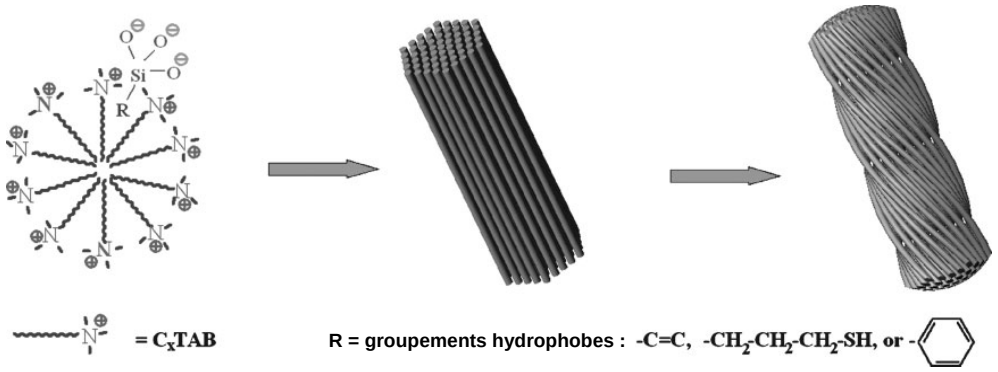


Figure 2-19 : Mécanisme simplifié d'une silice mésostructurée sous forme hélicoïdale.

Ces matériaux sont ensuite appliqués au relargage de l'aspirine. Ils montrent alors un contrôle possible du relargage selon la morphologie et l'hélicité du matériau.

2.3.2.3. Les organosilicates mésoporeux périodiques (ou PMOS)

Une dernière technique de fonctionnalisation consiste en une hydrolyse et une condensation de précurseurs silsesquioxanes de type $(R'O)_3Si\text{-}R\text{-}Si(OR')_3$ bien connue en chimie des sols-gels.[119,120] Cette méthodologie permet l'obtention de fonctions organiques faisant partie intégrante du mur *i.e.* incorporées à même le réseau silicique (Figure 2-20).

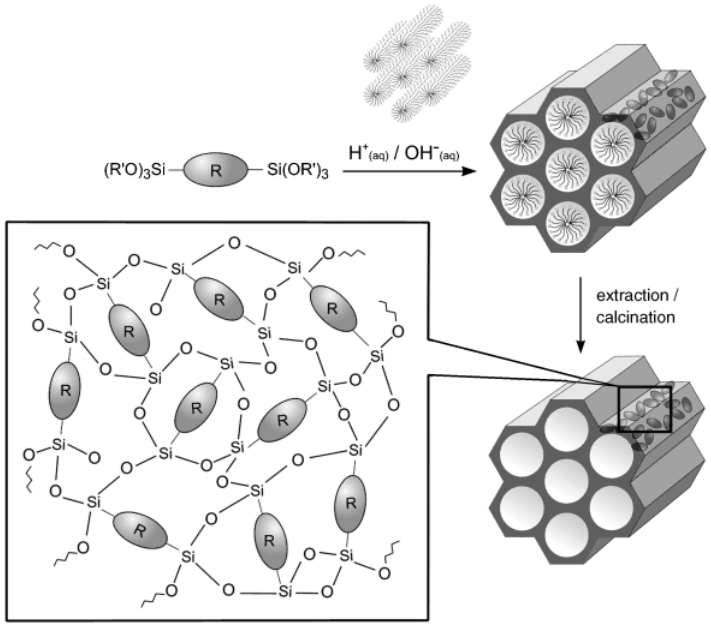


Figure 2-20 : Représentation schématique d'une synthèse de PMOS[69]

Les aéro- ou xérogels obtenus présentent de larges surfaces spécifiques (jusqu'à 1800 m^2/g) et sont d'une grande stabilité thermique. Un des inconvénients majeurs à cette synthèse est l'obtention d'un système poreux très désordonné avec une large distribution de pores.

Les premiers travaux sur ce type de solide, communément appelés PMOS, ont été reportés en 1999 par trois groupes différents.[121-123] Depuis, les PMOS sont considérés comme des matériaux très prometteurs de part leurs applications nombreuses et potentielles dans des domaines comme l'adsorption, la chromatographie ou encore la catalyse.[124]

Nous citerons dans cette partie, uniquement les travaux précurseurs ayant conduit à l'incorporation de complexes de métaux de transitions dans des matériaux mésostructurés de type PMOS.

Le premier exemple est présenté au début des années 2000 par l'équipe de Corma.[125,126] Ces derniers réalisent la synthèse d'un précurseur vanadyle coordonné à une base de Schiff de type salen (Figure 2-21). Le complexe synthétisé est ensuite incorporé en milieu basique avec un précurseur de silice (le TEOS) en présence de CTAB ($(C_{16}H_{33})N(CH_3)_3Br$) comme agent surfactant.

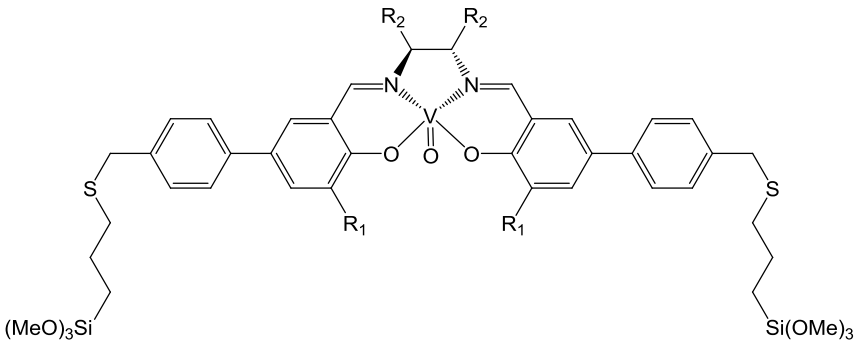


Figure 2-21 : Précurseur moléculaire vanadyle de type salen avant incorporation en milieu basique

La température élévée (90 °C) associée à des temps de réaction longs (4 jours) permet un degré de condensation élevé et donc des murs épais. Il n'est donc pas nécessaire dans ce cas de silyler la surface avant de retirer le tensioactif.
Le matériau synthétisé a ensuite été utilisé pour la cyanosilylation d'aldéhydes.
De très bon résultats sont alors obtenus (80 % de conversion, *ee* de 30 %) avec le matériau VO(salen)@PMO alors que des conversions nettement inférieures sont obtenues en utilisant le même précurseur moléculaire mais greffé sur un matériau de type MCM-41.

En 2005, Dufaud et al. synthétisent un précurseur organophosphine de rhodium.[127] Ce dernier est incorporé en milieu acide à un précurseur silicique, le TEOS, en présence d'un tensioactif, le CTAB (Figure 2-22). Cette synthèse en milieu acide est directement adaptée du protocole développé par le groupe de Stucky pour la mise au point de matériaux de type SBA-3.[79]

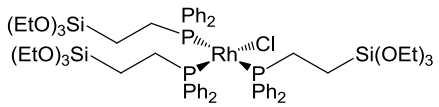


Figure 2-22 : Précurseur moléculaire au rhodium avant incorporation en milieu acide

Le matériau est obtenu après seulement 3 heures de réaction à 25 °C. De ce fait, les murs poreux se révèlent relativement fins et un traitement de la surface par silylation des silanols avec le chlorure de triméthylsilane (TMSCl) avant le retrait du tensioactif est nécessaire.
Les propriétés catalytiques du matériau ont été examinées pour l'hydrogénation d'alcènes. Ce dernier se révèle extrêmement performant et des tests de recyclage ont montré une stabilité sur plusieurs cycles.

Le domaine des matériaux mésoporeux est un domaine aux multiples applications et relativement versatile. Nous avons pu voir qu'il existait différentes manières d'aborder la

fonctionnalisation de ces derniers. Dans ce travail, nous privilégierons certaines de ces méthodes en fonctions de nos besoins.

Chapitre 3. L'hétéroannélation de Larock

Chapitre 3. L'hétéroannélation de Larock

Comme nous l'avons vu précédemment, la méthode de synthèse d'indoles développée par Larock, plus connue sous le nom d'hétéroannélation de Larock, est une méthode de choix pour conduire, en une seule étape, à des indoles 2,3-disubstitués.

Cependant, certains inconvénients associés à cette stratégie résident en l'utilisation d'un catalyseur homogène formé à partir d'un précurseur métallique soluble, ou encore, à la présence de ligands et de sels. Ceci engendre la non-recyclabilité du système catalytique souvent coûteux ainsi que des difficultés de séparation pouvant induire une contamination par le métal du produit fini. La législation étant drastique sur ce point, cela est incompatible avec une application pharmaceutique en dehors de purification plus ou moins poussée.

Pour pallier ces problèmes et répondre à des exigences économiques et environnementales, nous nous sommes fixés pour objectif la réalisation de l'hétéroannélation de Larock en catalyse hétérogène sans recours à des ligands ou additifs supplémentaires.
Pour ce faire, différents catalyseurs hétérogènes commerciaux (Pd/C) ou facilement préparables ([Pd]/NaY) ont été évalués.

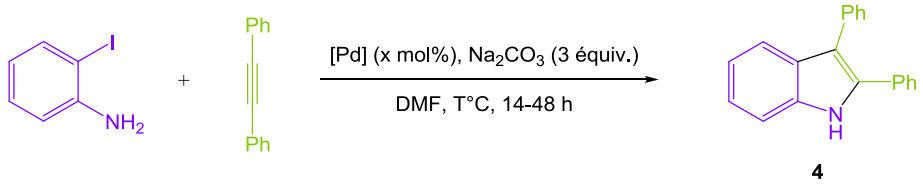
Les résultats obtenus seront présentés et discutés en détails dans ce chapitre et les limitations de cette méthode seront évoquées.

3.1. Mise au point des conditions réactionnelles

Nous avons, dans un premier temps, utilisé comme point de départ, les conditions réactionnelles classiques développées par Larock et communément employées.[6,7]
Ces dernières impliquent (en travaillant sur 1 mmol de 2-iodoaniline), l'utilisation d'un large excès d'alcyne (*i.e.* 3 à 5 équiv.) et de base sous forme de carbonate ou d'acétate (*i.e.* 3 à 5 équiv. de Na_2CO_3, K_2CO_3, NaOAc ou KOAC) en présence d'un équivalent de sel LiCl. La réaction est généralement effectuée entre 100 °C et 110 °C dans le DMF en présence ou en absence de ligands phosphine (*i.e.* PPh_3 à 5 mol %).

Aussi, nous avons évalué la faisabilité d'une réaction en catalyse hétérogène, en adaptant ces conditions. Nous nous sommes fixés comme objectif premier de travailler sans ajout de ligands phosphine et sans ajout de sel LiCl, avec un excès de seulement trois équivalents de base Na_2CO_3 (base de référence dans la littérature) et d'alcyne. La réaction modèle a été le couplage entre une 2-iodoaniline et le diphénylacétylène, tous deux disponibles commercialement, pour conduire au 2,3-diphénylindole **4**. Ces premiers résultats d'optimisation pour aller vers un système hétérogène performant sont présentés Table 3-1.

Tableau 3-1 : Influence de divers paramètres (catalyseur, sel, température) sur la synthèse d'indole par couplage de Larock



4

Entrée	Catalyseur (x mol%)	LiCl (équiv.)	Température (°C)	Tps (h)	Rendement isolé (%)
1	$Pd(OAc)_2$ (5 mol%)	1	80	48	67
2	$Pd(OAc)_2$ (5 mol%)	1	120	14	15
3	$Pd(OAc)_2$ (5 mol%)	-	120	14	28
4	$Pd(OAc)_2$ (2 mol%)	-	120	24	40
5	$PdCl_2(PPh_3)_2$ (2 mol%)	-	120	24	73
6	$PdCl_2(PhCN)_2$ (2 mol%)	-	120	24	74

Le couplage entre la 2-iodoaniline et le diphénylacéthylène dans les conditions classiques conduit à l'obtention du 2,3-diphénylindole souhaité avec 67 % de rendement isolé (Table 3-1, entrée 1). Dans les mêmes conditions réactionnelles mais en augmentant la température à 120 °C, que l'on soit en présence ou non de LiCl, le rendement chute de façon considérable jusqu'à 15 % (Table 3-1, entrées 2 et 3). A cette température, la dégradation de la 2-iodoaniline de départ est responsable du faible rendement obtenu. De manière inattendue, ce dernier peut être doublé en diminuant la quantité d'acétate de palladium de 5 mol % à seulement 2 mol % (Table 3-1, entrée 4). Les meilleurs résultats (73-74 % de rendement) pour cette réaction sont obtenus en modifiant la nature du catalyseur, c'est-à-dire en utilisant des complexes de type $PdCl_2(PPh_3)_2$ ou $PdCl_2(PhCN)_2$ (Table 3-1, entrées 5 et 6). La meilleure efficacité pour la formation de l'indole ciblé dans ces cas pourrait être attribuée à la présence des ligands PPh_3 ou PhCN.

Ainsi, bien que l'utilisation d'un équivalent de LiCl soit décrite dans la littérature comme strictement nécessaire à l'obtention de résultats convenables, nous avons démontré ici que l'hétéroannélation de Larock peut être réalisée sans additifs en optimisant les conditions. Ces dernières sont compatibles avec le développement de procédés par catalyse hétérogène, qui représente le plus grand défi.

3.2. Choix et caractéristiques des catalyseurs hétérogènes utilisés

Afin d'aller vers un système catalytique simple et utilisable par tous, nous avons porté notre choix sur des catalyseurs disponibles commercialement ou très facilement synthétisables au laboratoire.

Aussi, deux types de palladium sur charbon ont été évalués. Le premier est un Pd/C disponible commercialement chez la société Aldrich ($Pd/C_{(ALD)}$) et le second un Pd/C disponible commercialement chez la société Evonik ($Pd/C_{(EVO)}$). Enfin, un catalyseur plus élaboré basé sur un matériau microporeux a été engagé dans cette étude. Il s'agit du complexe palladium tétramine encapsulé dans les pores d'une zéolithe, noté $[Pd(NH_3)_4]/NaY$. Il est préparé au laboratoire suivant des procédures d'obtention bien décrites dans la littérature.[128]

3.2.1. Caractéristiques des types de palladium sur charbon utilisés

Le catalyseur $Pd/C_{(ALD)}$ est un charbon actif Degussa type E101 NE/W qui comporte 10 % de palladium (sur une base sèche) et 52 % d'eau. Les analyses XPS révèlent uniquement la présence de Pd^{II}. Dans ce catalyseur, le palladium est dispersé en surface (''egg shell'').

Le catalyseur $Pd/C_{(EVO)}$ est du palladium supporté sur charbon actif de type E105 CA/W comportant 10 % de palladium (sur base sèche) et 55 % d'eau. Ce dernier présente un faible degré de réduction (pas de $Pd^{(0)}$ détecté par TPR pour Temperature Programmed Reduction) mais est surtout caractérisé par sa forte dispersion en palladium (36 %) dans la masse. Les analyses MET (Microscopie Electronique à Transmission) révèlent une dispersion homogène du palladium.[129]

3.2.2. Synthèse et caractéristiques du catalyseur $[Pd(NH_3)_4]/NaY$

Ce catalyseur a facilement pu être obtenu par une méthode d'échange d'ions d'une zéolithe NaY en utilisant une solution aqueuse à 0.1 M de $[Pd(NH_3)_4]^{2+}2Cl^-$.[128] Ainsi, le catalyseur $[Pd(NH_3)_4]/NaY$ chargé à 1 % en palladium a été préparé.

La faisabilité et la diversification de l'hétéroannélation de Larock à partir de diverses iodoanilines ou alcynes ont été évaluées avec ces trois catalyseurs brièvement décrits ci-dessus.

3.3. Diversification de la réaction

3.3.1. Cas du diphénylacétylène

De façon satisfaisante, le test d'un catalyseur hétérogène Pd/C de la société Evonik ($Pd/C_{(EVO)}$) à 2 mol % sans ajout de LiCl, avec 3 équivalents d'alcyne et de Na_2CO_3 à 120 °C dans le DMF nous a permis d'obtenir le 2,3-diphénylindole souhaité avec un très bon rendement de 70 % et en seulement 14 heures. Ce résultat, encourageant et totalement compétitif avec les procédures existantes, nous a donc poussé à développer ce système catalytique et à généraliser ces conditions réactionnelles à l'utilisation de divers alcynes et iodoanilines.

Nous avons donc en premier lieu évalué le couplage de Larock avec le diphénylacétylène et diverses iodoanilines.
Ce substrat diphénylacétylène constitue un substrat de choix, puisqu'il est décrit dans la littérature comme étant réfractaire au couplage de Larock conduisant de façon majoritaire à des sous-produits issus d'une multi-insertion d'alcynes. Il est donc particulièrement adapté à l'optimisation de conditions réactionnelles.

Ayant obtenu un rendement satisfaisant de 70 % en utilisant le $Pd/C_{(EVO)}$, nous avons évalué le couplage en présence de $Pd/C_{(ALD)}$ et [Pd]/NaY.

Cet alcyne se révèle extrêmement sensible à la nature du catalyseur. En effet, les rendements isolés en indole souhaité se révèlent très faible (respectivement 20 et 40 %), les sous-produits de multi-insertion d'alcynes étant majoritaires.

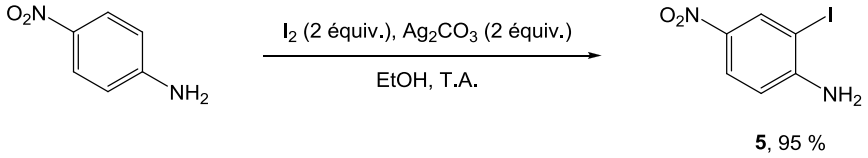
3.3.1.1. Diversification des iodoanilines

Nous avons ensuite examiné le couplage du diphénylacétylène avec diverses iodoanilines, comportant des groupements fortement électroattracteur (NO_2) ou électrodonneur (OMe).
Les anilines ciblées ont donc été la 2-iodo-4-nitroaniline **5** et la 2-iodo-3,5-diméthoxyaniline **6**. Ces composés n'étant pas disponibles commercialement, ils ont du être synthétisés au laboratoire.

3.3.1.1.1. Synthèse de la 2-iodo-4-nitroaniline 5

La stratégie envisagée a été de réaliser une iodation sur la 4-nitroaniline disponible commercialement.

L'aniline **5** a pu être obtenue (Schéma 3-1) en suivant une méthode classique de iodation de composés aromatiques aminés.[130]



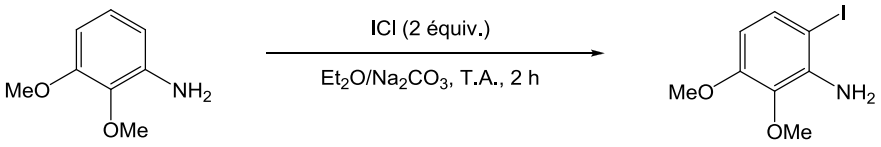
5, 95 %

Schéma 3-1

A une solution de 4-nitroaniline dans l'éthanol sont ajoutés l'iode et l'acétate d'argent en excès (2 équiv.). La réaction est laissée sous agitation à température ambiante. Après évaporation, reprise dans le dichlorométhane et lavage, l'aniline **5** est obtenue avec 95 % de rendement et une pureté suffisante (> 97 %) pour être utilisée sans purification supplémentaire.

3.3.1.1.2. Synthèse de la 2-iodo-3,5-diméthoxyaniline 6

La préparation de la 2-iodo-3,5-diméthoxyaniline **6** a été inspirée d'une procédure développée par Padwa *et al.* pour l'iodation de 2,3-diméthoxyaniline (Schéma 3-2).[131]



73 %

Schéma 3-2

Néanmoins, dans l'exemple décrit dans la littérature, c'est-à-dire par ajout de ICl en milieu biphasique Et_2O/Na_2CO_3, seule la position en *ortho* de l'aniline est hautement réactive. Aussi, les auteurs obtiennent un rendement correct de 73 % en produit souhaité.

Dans notre cas, les deux positions en *ortho* de l'aniline se retrouvent disponibles et réactives à une iodation avec une troisième position (la position en *para*) beaucoup moins réactive (Figure 3-1).

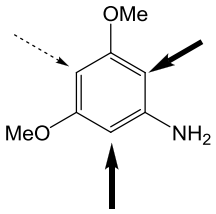


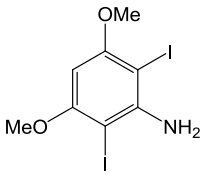
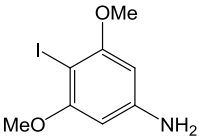
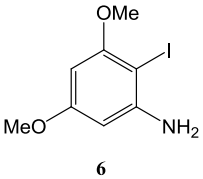
Figure 3-1 : Forte réactivité des positions de la 3,5-diméthoxyaniline envers une iodation (flèches pleines) et plus faible réactivité de la position (pointillé).

Une optimisation a donc dû être réalisée afin de minimiser au maximum les produits d'iodation et de poly-iodoation non souhaités. L'excès de ICl s'est révélé être primordial, de même que sa vitesse d'introduction (Tableau 3-2).

En effet, dans le cas de l'utilisation d'un excès situé vers 2 équivalents, et dans le cas d'une addition relativement rapide (2-3 gouttes par seconde), pratiquement autant de composé diiodé que de composé souhaité **6** sont obtenus.

Après optimisation (excès, température, vitesse d'addition, …) le produit ciblé **6** a été obtenu avec un rendement de 60 % en utilisant seulement un léger excès de ICl (1.1 équiv.) associé à son introduction lente (< 1 goutte par seconde).

Tableau 3-2 : Optimisation de la réaction conduisant à l'obtention de la 2-iodo-3,5-diméthoxyaniline

ICl (équiv.)	**Addition**	**Conversion GC**	**Rendement isolé**		
					 **6**
			diiodé	***para***	***ortho***
1,7	Rapide	86 %	41%	0%	45 %
1,1	Lente	78 %	10%	8%	60 %

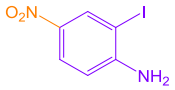
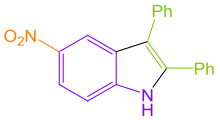
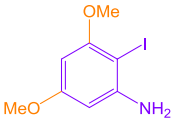
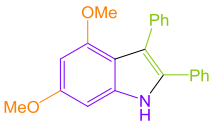
3.3.1.2. Leur utilisation dans la réaction de couplage avec le diphénylacétylène

Contrairement à la 2-iodoaniline qui était totalement convertie quel que soit le catalyseur utilisé, ces anilines se sont révélées extrêmement sensibles à la nature du catalyseur engagé dans la réaction.

Quelques uns des résultats obtenus sont présentés dans le tableau 3-3 ci-dessous.

Dans le cas du couplage avec la nitroaniline **5**, seul le catalyseur $Pd/C_{(ALD)}$ a permis une conversion totale et l'obtention de l'indole souhaité avec 70 % de rendement (Tableau 3-3, entrée 1). Les autres catalyseurs testés n'ont, quant à eux, pas permis la conversion de l'iodoaniline, quelle que soit la base utilisée (Tableau 3-3, entrées 2-4).

Tableau 3-3 : Réaction d'hétéroannélation de Larock avec le diphénylacéthylène et diverses anilines

	Ar(I)NH_2	Catalyseur	Base	Tps	Conv. (%)[a]	Produit	Rdt (%)[c]
1	 **5**	$Pd/C_{(ALD)}$	Na_2CO_3	6 j	100	 **7**	70
2		[Pd]/NaY	Na_2CO_3	12 j	0[b]		-
3		[Pd]/NaY	K_2CO_3	12 j	0 [b]		-
4		$Pd/C_{(EVO)}$	Na_2CO_3	9 j	0 [b]		-
5	 **6**	$Pd/C_{(ALD)}$	Na_2CO_3	6 j	0 [b]		-
6		[Pd]/NaY	Na_2CO_3	4 h	100	 **8**	43

[a] conversions déterminées par GC avec le biphényle comme étalon interne (Δrel = ± 5 %)
[b] aniline de départ retrouvée
[c] produits isolés par chromatographie sur gel de silice flash (pureté > 97 %)

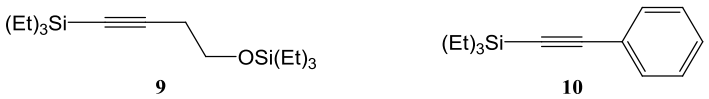
De la même manière que pour la nitroaniline **5**, seul le Pd/NaY en présence de Na_2CO_3 comme base a permis une conversion totale de la diméthoxyaniline **6** en 4,6-diméthoxy-2,3-diphénylindole **8** (Tableau 3-3, entrée 6).

Pour l'ensemble des réactions ne conduisant pas à la conversion de l'iodoaniline, la réaction compétitive est la réaction d'oligomérisation du diphénylacétylène. Aussi, une explication à cette non conversion pourrait être la non disponibilité de l'alcyne qui est consommé dans la réaction secondaire.

Aussi, comme décrit dans la littérature, ce substrat se révèle particulièrement difficile du fait des réactions d'oligomérisation associées à son utilisation. Néanmoins, nous pouvons dire que l'utilisation du catalyseur approprié, ici le $Pd/C_{(ALD)}$, permet d'obtenir de très bons résultats avec une iodoaniline non substituée ou substituée par un groupement électroattracteur alors que la présence de groupements électrodonneurs sur le noyau aniline implique l'utilisation du Pd/NaY.

3.3.2. Diversification de l'alcyne

Après avoir évalué la nature des substituants portés par l'iodoaniline dans le cadre d'un couplage avec le diphénylacétylène, il nous a paru nécessaire d'évaluer l'influence de l'alcyne sur la réaction de couplage de Larock.
Aussi, notre choix s'est porté sur l'alcyne **9** dérivé du butyn-3-ol et sur l'alcyne **10** dérivé du phénylacétylène (Figure 3-2).



9 **10**

Figure 3-2 : Alcynes ciblés

3.3.2.1. Préparation des alcynes triéthyl[4-triéthylsilyl)but-3-ynyloxy]silane 9 ou triéthyl(phényléthynyl)silane 10

Ces alcynes n'étant pas disponibles commercialement, ils ont été synthétisés par une méthode classique de silylation en milieu basique du 3-butynol ou du phénylacétylène (Schéma 3-3).[132] Le choix d'une protection de l'alcyne en CH terminal par un groupement triéthylsilyle (*i.e.* TES par opposition au triméthylsilyle TMS, moins stable) a été dicté par la bonne régiosélectivité C2/C3 engendrée par son utilisation (*i.e.* le groupement triéthylsilyle encombré se retrouvant en C2, *cf.* Chapitre 1) et étant donné la stabilité de ces derniers dans des conditions réactionnelles dures utilisées ici.

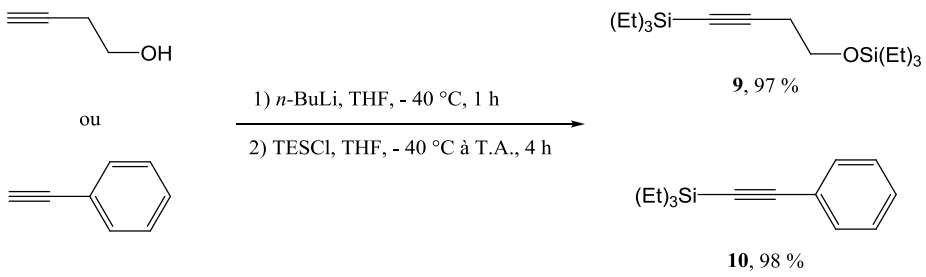


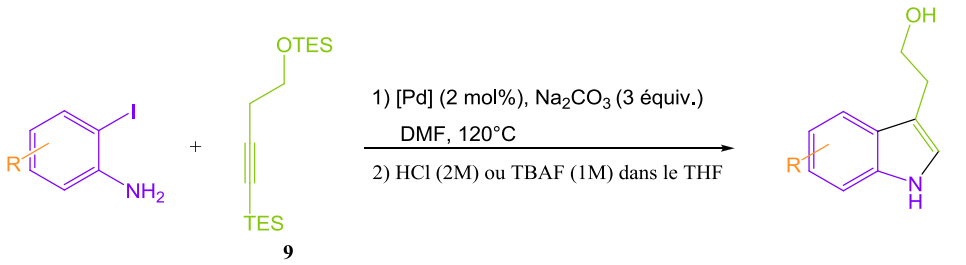
Schéma 3-3

Après addition goutte à goutte à – 78 °C de *n*-BuLi sur une solution d'alcyne dans le THF, le mélange réactionnel est laissé évoluer 1 heure à une température inférieure à - 20 °C. Une solution de chlorure de triéthylsilyle dans le THF est ensuite additionnée goutte à goutte. Après 4 heures de réaction à température ambiante, neutralisation à – 40 °C par une solution saturée de Na_2CO_3 à 1 %, extraction au pentane et évaporation, les alcynes **9** ou **10** sont obtenus sous forme d'une huile jaune clair avec 97 % et 98 % de rendements respectifs, sans purification supplémentaire.

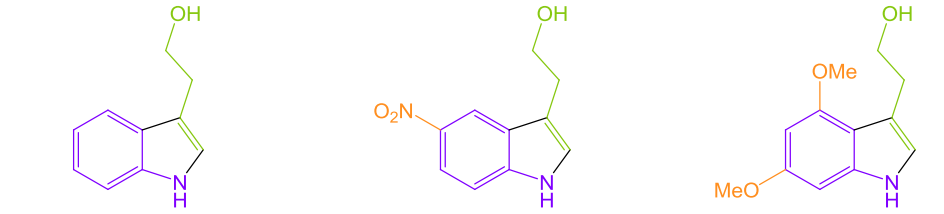
3.3.2.2. Leur utilisation dans la réaction de couplage de Larock

Contrairement au cas du diphénylacétylène évoqué précédemment, l'utilisation des différents catalyseurs n'a que peu d'influence sur les résultats de ces réactions. En effet, pour tous les catalyseurs évalués, et avec l'ensemble des substrats testés, des conversions complètes sont obtenues avec de très bons rendements associés.

Les résultats obtenus lors du couplage entre les diverses iodoanilines et l'alcyne **9** dérivé du 3-butynol sont présentés dans le Schéma 3-4. A noter que l'ensemble des indoles obtenus a été isolé après une déprotection totale des groupements triéthylsilyle afin de limiter la dégradation de ces derniers lors d'une purification sur gel de silice.



9



11 : Pd/C$_{(ALD)}$: 14 h, **62 %** ; [Pd]/NaY : 14 h, **98 %**

12 : Pd/C$_{(ALD)}$: 9 j, **60 %** ; [Pd]/NaY : 6 j, **70 %**

13 : Pd/C$_{(ALD)}$: 14 h, **70 %**[a)] ; [Pd]/NaY : 14 h, **81 %**[a)]

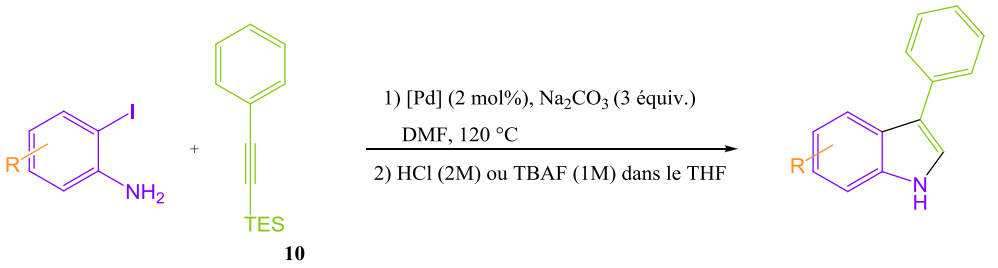
[a)] utilisation de K_2CO_3 comme base

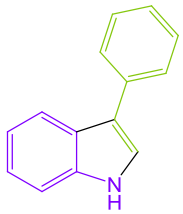
Schéma 3-4

Quelle que soit la nature des substituants sur la partie aniline ou le catalyseur utilisé, les indoles souhaités ont pu être obtenus avec des rendements bons à excellents (60 % à 98 %). Néanmoins, c'est l'utilisation du catalyseur Pd/NaY qui conduit généralement à de meilleurs résultats.

A noter que le couplage avec la méthoxyaniline **5** pour conduire à l'indole **13** impose l'utilisation de K_2CO_3 comme base, la conversion chutant à 30 % en présence de Na_2CO_3.

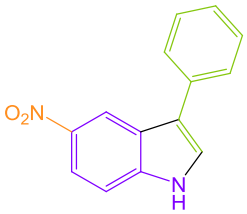
Les résultats issus du couplage entre les différentes iodoanilines et l'alcyne **10** dérivé du phénylacétylène sont présentés ci-après (Schéma 3-5).





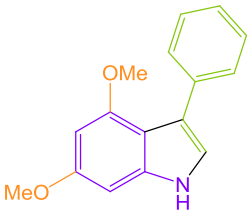
14

Pd/$C_{(ALD)}$: 24 h, **80 %**
[Pd]/NaY : 24 h, **70 %**



15

Pd/$C_{(ALD)}$: 12 j, **42 %**
[Pd]/NaY : 7 j, **80 %**



16

Pd/$C_{(ALD)}$: 14 h, **83 %**[a)]
[Pd]/NaY : 14 h, **88 %**[a)]

[a)] utilisation de K_2CO_3 comme base

Schéma 3-5

Avec l'utilisation de l'alcyne **10**, les mêmes tendances générales peuvent être notées. Des conversions totales pour chacun des substrats testés avec de très bons rendements isolés sont obtenus (~ 80 %). Néanmoins, la nature de l'iodoaniline a ici une plus grande influence quant au choix du catalyseur à utiliser. En effet, l'obtention des indoles **14** et **16** peut être associée à l'utilisation indifférente des catalyseurs Pd/$C_{(ALD)}$ ou Pd/NaY alors que l'emploi du catalyseur Pd/NaY est fortement souhaité pour obtenir le 5-nitro-3-phénylindole **15** avec un rendement correct (*i.e.* 80 % contre 42 % en utilisant le Pd/$C_{(ALD)}$).
Une fois encore, l'utilisation de carbonate de potassium est à privilégier pour obtenir les dérivés méthoxyindoles avec de bons rendements et des temps de réaction plus courts (< 24 heures).

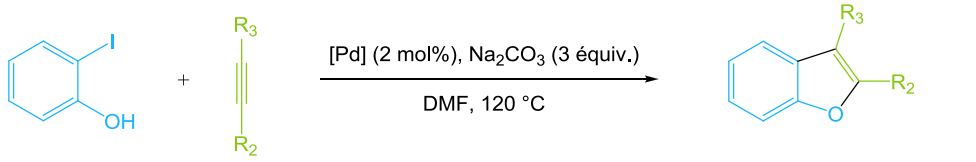
Suite aux bons résultats obtenus, nous avons évalué la possibilité d'une extension de la méthodologie à la synthèse de dérivés benzofuranes en catalyse hétérogène.

3.3.3. Extension de la méthodologie aux dérivés benzofuranes

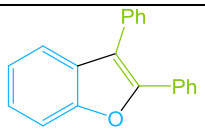
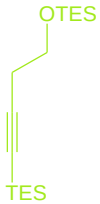
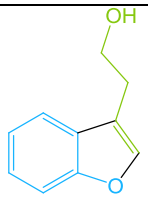
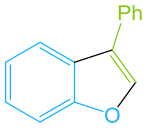
Les benzofuranes, analogues oxygénés des indoles, sont également biologiquement actifs et une simple modification de structure permet d'obtenir une nouvelle gamme d'hétérocycles à fort potentiel thérapeutique.[34,133-140]

Dans ce cadre, nous avons initialement étudié l'annulation de 2-iodophénol commercial et engagé l'ensemble des alcynes précédemment décrits (Tableau 3-4).

Tableau 3-4 : Réaction d'hétéroannélation de Larock pour l'obtention de benzofuranes



R_2 = Ph ou -Si(Et)$_3$
R_3 = $(CH_2)_2$-OSi(Et)$_3$ ou Ph

Entrée	Alcyne	Catalyseur	Tps	Conversion (%)[a]	Produit	Rdt isolé[b] (%)
1		Pd/C$_{(ALD)}$	5 j	0		-
2		[Pd]/NaY	5 j	0		-
					17	
3		Pd/C$_{(ALD)}$	14 h	100		60
4	**9**	[Pd]/NaY	14 h	100	**18**	65
5		Pd/C$_{(ALD)}$	14 h	100		67
6	**10**	[Pd]/NaY	14 h	100	**19**	80

a) conversion déterminée par GC avec le biphényle comme étalon interne (Δrel = ± 5 %)
b) rendement isolé obtenu par chromatographie sur gel de silice après déprotection acide des groupements Si(Et)$_3$

De la même manière que pour les indoles, des difficultés ont été rencontrées avec l'utilisation du diphénylacétylène. En effet, quel que soit le catalyseur ou la base testés, le 2-iodophénol n'a pu être converti en benzofurane **17**.

Cependant, dans le cas de l'utilisation des alcynes **9** et **10**, les benzofuranes **18** et **19** ont pu être obtenus. Comme pour les indoles, les meilleurs résultats sont liés à l'utilisation du catalyseur Pd/NaY. Les rendements compris entre 60 % et 80 % nous montrent que la

méthodologie développée sur les indoles peut être étendue facilement à la synthèse de benzofuranes.

Après avoir démontré l'applicabilité d'une catalyse hétérogène pour l'obtention d'indoles et de benzofuranes par hétéroannélation de Larock, nous avons évalué l'activité et la recyclabilité de ces catalyseurs.

3.4. Cinétiques de réaction et recyclage des catalyseurs

La réaction modèle pour étudier l'activité et le recyclage des catalyseurs hétérogènes les plus performants ($Pd/C_{(ALD)}$ noté par la suite Pd/C pour plus de commodité et [Pd]/NaY) a été le couplage entre la 2-iodoaniline et le triéthyl(phényléthynyl)silane **10** dans les conditions réactionnelles optimisées.

3.4.1. Cinétiques de réaction

La méthodologie retenue pour évaluer l'activité des catalyseurs a été de réaliser un suivi cinétique de la réaction précédemment citée dans les conditions mises au point ([Pd] 2 mol %, Na_2CO_3 3 équiv., DMF, 120 °C). Aussi, au travers de prélèvements périodiques du milieu réactionnel et une analyse de la conversion de l'aniline par GC (avec le biphényle comme étalon interne), les données obtenues ont conduit aux tracés cinétiques ci-après (Figure 3-3).

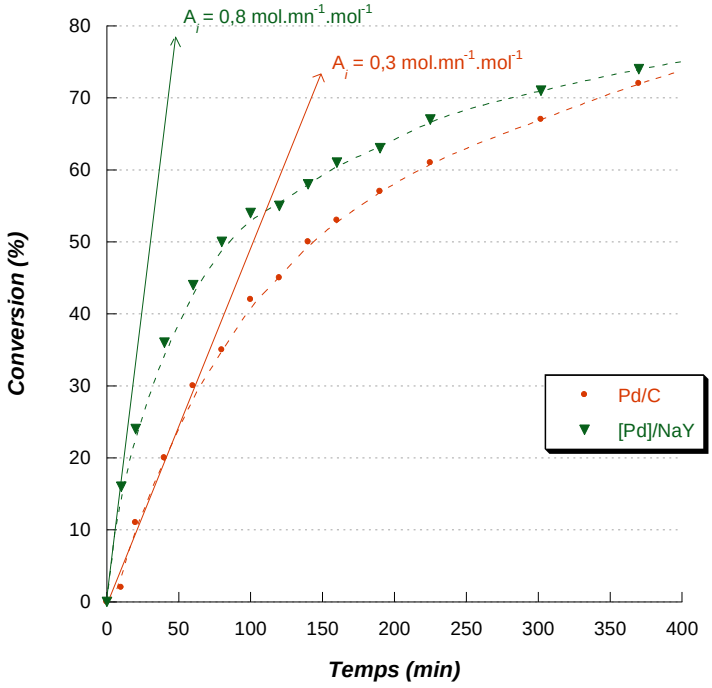


Figure 3-3 : Activité catalytique des catalyseurs hétérogènes Pd/C et [Pd]/NaY impliqués dans la réaction de couplage de Larock entre la 2-iodoaniline et l'alcyne *10* dérivé du phénylacétylène

D'une manière générale, ces catalyseurs présentent de bonnes activités.

Néanmoins, l'activité initiale du catalyseur Pd/NaY est supérieure (0.8 $mmol/mmol_{Pd}.min$) à celle du Pd/C (0.30 $mmol/mmol_{Pd}.min$).

3.4.2. Evaluation de la recyclabilité des catalyseurs

La méthodologie retenue pour évaluer la recyclabilité des catalyseurs est la suivante.

Après un cycle catalytique de 14 heures, le catalyseur est séparé par centrifugation puis lavé avec du DMF puis de l'eau afin d'éliminer l'ensemble des sels et réactifs, avant d'être laissé sécher une nuit à température ambiante. Le catalyseur ainsi séparé est engagé dans un nouveau cycle sans aucun autre traitement ou réactivation. La procédure est répétée jusqu'à un total de 5 cycles.

Les résultats obtenus sont présentés ci-dessous (Figure 3-4).

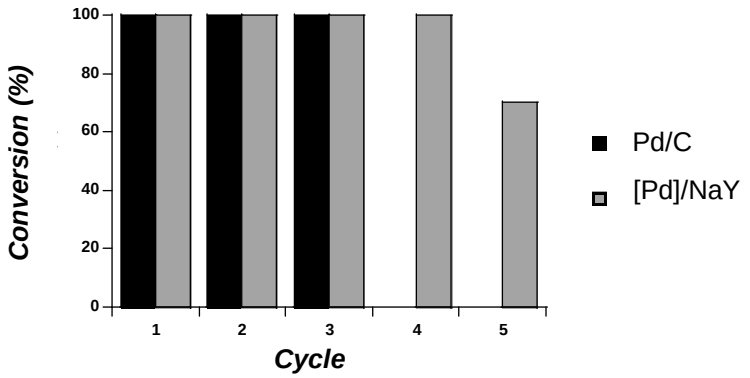


Figure 3-4 : Recyclabilité des catalyseurs Pd/C et [Pd(NH_3)$_4$]/NaY pour la synthèse d'indoles par réaction de Larock

Les catalyseurs montrent une bonne recyclabilité dans nos conditions réactionnelles relativement dures telles que celles employées pour réaliser le couplage de Larock.

Néanmoins, quelques différences peuvent être observées. Alors que le catalyseur Pd/C permet l'obtention de conversions complètes jusqu'au 3ième cycle avant d'être désactivé totalement et brutalement, le catalyseur Pd/NaY peut être recyclé jusqu'à quatre fois en présentant toujours une conversion totale. Une diminution de la conversion est observée dans le cinquième cycle (70 % de conversion), néanmoins, ce résultat reste très honorable.

Cette perte d'activité apparente du catalyseur peut avoir plusieurs sources. En effet, elle peut s'expliquer par une perte de masse "mécanique" lors du processus de recyclage (centrifugation, décantation, lavages, …) ou par une réelle désactivation.

Néanmoins, l'activité des catalyseurs recyclés reste excellente, avec encore une fois un comportement prometteur du catalyseur [Pd]/NaY dans le cadre d'une application industrielle potentielle en chimie fine.

En conclusion, nous avons mis au point la première hétérogénéisation de la réaction de Larock pour la synthèse d'indoles fonctionnalisés sans utilisation de sels ou d'additifs. De plus, nous avons montré que cette stratégie pouvait être étendue à la synthèse de benzofuranes avec de très bons résultats.

L'utilisation de ces catalyseurs hétérogènes, dans des conditions très simples sous condition aérobie, associée à une bonne recyclabilité de ces derniers, montre que la méthode reportée ici est hautement compétitive avec les procédures existantes.

Toutefois, l'un des inconvénients reporté dans la littérature concerne (*cf.* Chapitre 1) l'instabilité de certaines iodoanilines envers la déhalogénation.

Pour pallier cet inconvénient, l'utilisation de bromo- ou chloroanilines semblerait être une solution intéressante.
Le problème avec ces substrats concerne leur absence de réactivité dans les conditions classiques mises au point par Larock. En effet, l'étape d'addition oxydante requiert l'utilisation de palladium électroniquement riche. Aussi, le couplage est décrit comme ne pouvant avoir lieu qu'en présence de ligands fortement électrodonneurs. Comme nous avons pu le voir précédemment, deux méthodologies impliquant l'usage de ligands ferrocènes ou urée ont permis de surmonter cette limitation.

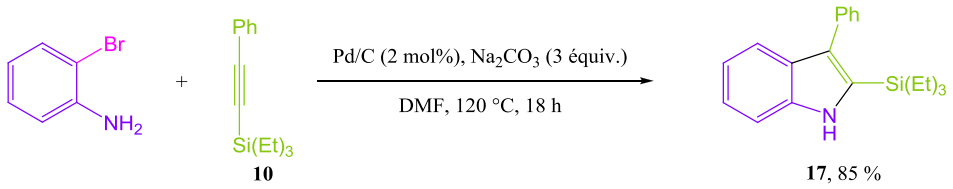
Nous avons donc tenté de relever le défi et de démontrer la faisabilité d'une synthèse d'indoles par catalyse hétérogène sans additifs *via* la réaction de Larock à partir de bromoanilines.

3.5. L'hétéroannélation de Larock à partir de bromoanilines

Nous avons, dans un premier temps, évalué la faisabilité de la réaction à partir de la 2-bromoaniline commerciale et du triéthyl(phényléthynyl)silane **10**.

De façon surprenante, dans les conditions optimisées précédemment et permettant de réaliser le couplage à partir de 2-iodoanilines (*i.e.* 2 mol % Pd/C, 3 équiv. d'alcyne, 3 équiv. Na_2CO_3, 4 mL DMF, 120 °C), le couplage à partir d'une bromoaniline s'est révélé être un succès. En

effet, dans de telles conditions, l'indole souhaité a pu être obtenu avec 85 % de rendement isolé en seulement 18 heures (Schéma 3-6).



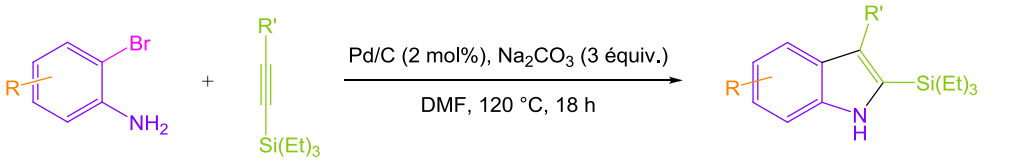
10 **17**, 85 %

Schéma 3-6

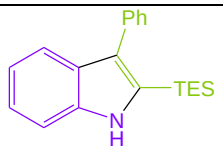
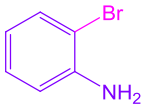
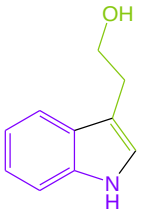
Aussi, nous avons engagé différentes bromoanilines commerciales et divers alcynes afin d'évaluer l'influence des substituants et permettre ainsi une réelle exemplification en démontrant la faisabilité d'une telle réaction.

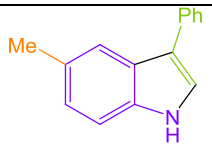
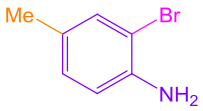
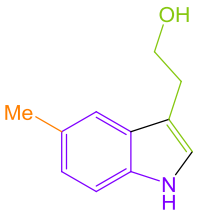
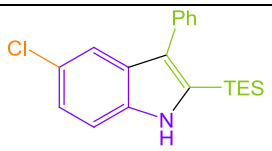
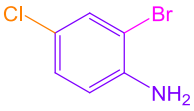
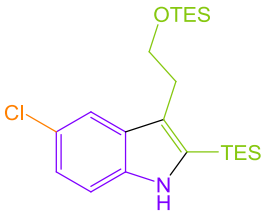
L'ensemble des résultats de couplage obtenus entres les alcynes **9** et **10** et diverses bromoanilines sont présentés dans le tableau 3-5 ci-dessous.

Tableau 3-5 : Réaction d'hétéroannélation de Larock à partir de bromoanilines



avec R = H, Me, Cl
et R' = $(CH_2)_2$-OSi(Et)$_3$ ou Ph

Entrée	ArBrNH$_2$	Tps	Conversion (%)[a)]	Méthode[b)]	Produit	Rdt isolé (%)
1		18 h	100	A	 **17**	85
2		18 h	100	B	 **11**	87

3		4 h	100	B	 **20**	95
4		2 h	100	B	 **21**	81[c)]
5		3 h	100	A	 **22**	90
6		24 h	100	A	 **23**	60

a) conversion de la bromoaniline déterminée par GC avec le biphényle comme étalon interne (Δrel = ± 5 %)

b) Méthode A correspondant au produit isolé à l'issu du couplage (*i.e.* sans hydrolyse du groupement $-Si(Et)_3$)
Méthode B correspondant au couplage suivi de l'hydrolyse du groupement $-Si(Et)_3$

c) K_2CO_3 utilisé comme base

Dans tous les cas, les conversions obtenues sont totales et donnent d'excellents rendements isolés associés (60-95 %), quels que soient les bromoanilines ou les alcynes engagés dans la réaction.

Cette procédure est très efficace et sélective. En effet, contrairement aux exemples décrits dans la littérature qui mettent en évidence un homocouplage de la bromoaniline, cette réaction parasite n'a pas lieu dans nos conditions.

Seule la réaction entre la 4-chloro-2-bromoaniline et l'alcyne **9** (Tableau 3-5, entrée 6) montre un rendement isolé plus faible en raison d'une déhalogénation partielle de l'aniline.

Enfin, il est à noter que ce couplage s'avère possible en utilisant seulement 1 mol % de catalyseur. Néanmoins, les temps réactionnels s'en trouve rallongés (*i.e.* > 24 heures avec 1

mol % par opposition à <18 heures avec 2 mol %). Aussi, nous avons privilégié l'usage de 2 mol % de catalyseur.

Pour compléter ces résultats, trois autres anilines fortement désactivées (Figure 3-5) ont été mises en réaction avec les alcynes **9** et **10** précédemment testés.

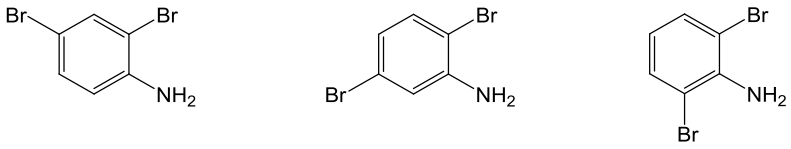


Figure 3-5 : Structures des bromoanilines désactivées testées

Dans les mêmes conditions réactionnelles, le couplage conduisant aux indoles correspondants s'est révélé beaucoup plus difficile. En effet, seule la 2,6-dibromoaniline montre une conversion de 40 % envers le produit ciblé après quatre jours, les 2,4- ou 2,5-dibromoanilines n'étant converties qu'à 10 %.

Différentes bases organiques ou inorganiques ont alors été évaluées (*i.e.* DIPEA, NaOH, LiOH, Ag_2CO_3, K_3PO_4, …). Toutes se sont révélées inefficaces dans cette réaction puisqu'aucune conversion n'est observée. Dans certains cas, une déprotection de l'alcyne engagé a été observée. C'est finalement une augmentation de la température de réaction de 120 °C à 140 °C qui a permis une meilleure conversion de la 2,6-dibromoaniline (*i.e.* 60 %). Néanmoins, dans ces conditions relativement dures et après quelques jours de réaction, l'alcyne finit par se dégrader et la bromoaniline à se déhalogéner. Aussi, ces substrats ne se révèlent que peu réactifs envers une réaction d'hétéroannélation de Larock pour donner les indoles correspondants.

Finalement, nous avons abordé un autre cas difficile, celui du couplage avec le diphénylacétylène.

Dans un premier temps, la 2-bromoaniline a été engagée dans les conditions réactionnelles optimisées.

L'obtention du 2,3-diphénylindole s'est révélée particulièrement difficile avec une conversion de seulement 10 % en 48 heures. Le passage de Na_2CO_3 à K_2CO_3 comme base a permis d'améliorer la conversion jusqu'à 67 % en 13 jours. L'augmentation du taux de palladium de 2 à 5 mol % s'est soldé par un échec conduisant à une déshalogénation des anilines engagées.

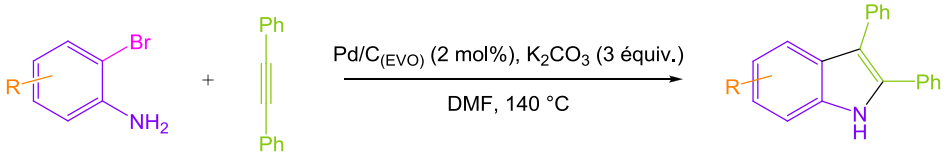
Ce n'est qu'en présence du $Pd/C_{(EVO)}$ précédemment utilisé avec succès pour cet alcyne qu'une meilleure réactivité a pu être observée.

De la même manière que lors de l'utilisation des anilines désactivées, l'augmentation de la température à 140 °C permet d'atteindre le résultat escompté. Cette température semble être optimale pour l'activation de substrats difficiles.

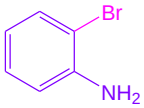
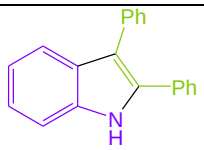
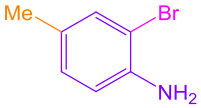
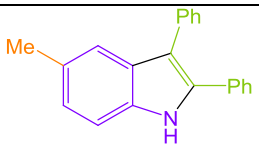
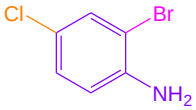
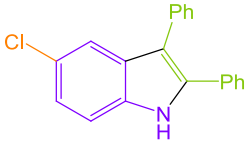
Les bromoanilines précédemment évoquées ont été évaluées dans le couplage de Larock avec le diphénylacétylène à 140 °C avec 2 mol % de $Pd/C_{(EVO)}$ comme catalyseur.

Les résultats obtenus sont rassemblés ci-après (Tableau 3-6).

Tableau 3-6 : Hétéroannélation de Larock entres diverses bromoanilines et le diphénylacétylène



avec R = H, Me, Cl

Entrée	$ArBrNH_2$	Tps	Conversion (%)[a)]	Produit	Rdt isolé (%)
1		3 j	100	 **4**	70
2		3 j	100	 **24**	71
3		6 j	70	 **25**	55

a) conversion de l'aniline déterminée par GC avec le biphényle comme étalon interne (Δrel = ± 5 %)

Alors que pour la 2-bromo ou la 4-méthyl-2-bromoaniline (Tableau 3-6, entrées 1 et 2), des conversions totales sont obtenues avec des rendements isolés associés élevés (70-71 %), la 4-chloro-2-bromoaniline conduit à un fort taux de déhalogénation ne donnant que 55 % de rendement isolé (Tableau 3-6, entrée 3). En effet, ce substrat d'ordinaire très réactif ne

supporte pas des conditions aussi rudes que celles employées ici (*i.e.* 140 °C). Il est à noter qu'à 120 °C, la conversion de la 4-chloro-2-bromoaniline atteint péniblement 50 % en 6 jours.

Sur l'ensemble des substrats anilines ou alcynes évalués, le couplage de Larock par catalyse hétérogène sans sels, ligands ou additifs, s'avère très efficace. En effet, de très bons rendements isolés peuvent être obtenus. Seuls les couplages avec des anilines ou alcynes fortement désactivés apparaissent comme une limitation.
Pour ces substrats, tout comme pour la mise en œuvre de synthèses "tout-en-un" faisant appel à une multicatalyse, l'utilisation de matériaux mésoporeux incluant des complexes de palladium pourrait apporter une amélioration. Cette étude fait l'objet du chapitre suivant.

Actuellement, des études sont en cours quant à un éventuel recyclage des catalyseurs utilisés lors du couplage à partir de bromoanilines. Si un tel recyclage s'avérait possible, ces nouvelles conditions, basées sur un système catalytique simple permettant l'activation de bromoanilines, constitueraient une stratégie particulièrement prometteuse et intéressante d'un point de vue industriel pour l'obtention d'indoles fonctionnalisés.

Chapitre 4. Matériaux hybrides mésostructurés à base de palladium : leur synthèse et leur application pour l'hétéroannélation de Larock

Chapitre 4. Matériaux hybrides mésostructurés à base de palladium : leur synthèse et leur application pour l'hétéroannélation de Larock

La silice de type SBA-15 représente, comme nous avons pu le voir précédemment, l'un des matériaux de choix pour des applications en catalyse.
En effet, du fait de son large diamètre de pore (40-100 Å), la diffusion des réactifs et des produits est facilitée et les molécules (même de taille importante) peuvent facilement accéder au site actif. De plus, l'épaisseur des parois (20-50 Å), relativement importante, lui confère une grande stabilité à la fois mécanique, thermique et hydrothermale.
Toutes ces considérations nous ont amené à choisir la SBA-15 comme support mésoporeux pour l'immobilisation des fonctions catalytiques désirées.

Divers matériaux de type SBA-15 ont donc été synthétisés à l'ENS-Lyon (A. Bendjeriou), sous la tutelle de Véronique Dufaud, afin d'être impliqués dans la réaction d'hétéroannélation de Larock.
Les matériaux ont été caractérisés de manière très approfondie. En effet, contrairement à la chimie moléculaire, les matériaux synthétisés ne sont pas toujours homogènes. Aussi, il est nécessaire de combiner diverses techniques physico-chimiques et spectroscopiques afin de croiser les informations et obtenir une caractérisation complète.

Dans une première partie, les techniques usuelles de caractérisation des matériaux mésoporeux seront détaillées. Ensuite, nous présenterons les matériaux ciblés ainsi que les synthèses des complexes moléculaires et des matériaux hybrides. Enfin, les tests catalytiques associés seront présentés et discutés en détails.

4.1. Les techniques de caractérisation

Les techniques utilisées afin de caractériser un matériau peuvent se regrouper en trois grands domaines.

Le premier concerne la détermination des structures et des textures du solide. La diffraction des rayons X (DRX) nous renseigne sur la mésostructuration alors que la porosité à l'azote (BET) traite des paramètres liés à la porosité du matériau.

Le deuxième domaine est lié à la quantification des groupements présents. Les analyses élémentaires ainsi que les analyses thermogravimétriques (AE et ATG) sont des analyses de choix afin d'apporter ces informations quantitatives.

Enfin, le dernier domaine concerne la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN). Cette technique est dédiée à l'obtention d'informations concernant la conservation de l'intégrité du complexe avant et après greffage ainsi qu'à la nature des liens avec la surface.

4.1.1. Diffraction des rayons X sur poudre (DRX)

Les matériaux mésoporeux de type SBA-15 sont constitués de silice amorphe et de canaux. Ces deux éléments étant de densité différente et l'arrangement des pores étant régulier, les rayons X sont alors capables de nous informer sur l'organisation à longue distance de ces matériaux.

Cette technique, non-destructive, est basée sur la diffraction d'un faisceau monochromatique de rayons X par les plans réticulaires dans un solide ordonné (Figure 4-1).

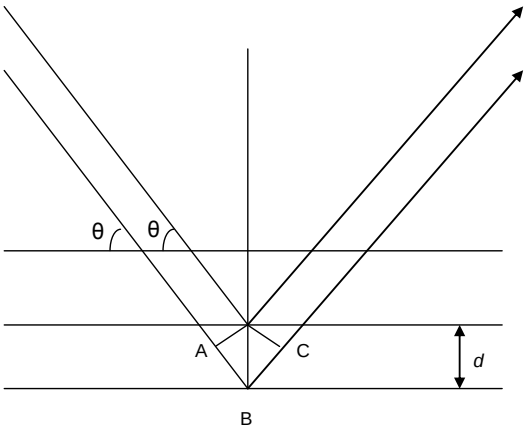


Figure 4-1 : Diffraction des rayons-X sur deux plans réticulaires

D'après la loi de Bragg, il est possible de relier une distance réticulaire à l'angle d'incidence du faisceau selon l'équation : $2d\sin(\theta) = n\lambda$.

d représente la distance entre deux plans réticulaires indexés dans le système de Miller (hkl), *n* l'ordre de diffraction, λ la longueur d'onde du faisceau de rayons X et θ le demi angle de déviation.

✓ Appareillage

Les données ont été collectées sur un diffractomètre Bruker D5005 en utilisant la raie Kα du cuivre (λ = 0.154184 nm) à une puissance de 50 kV – 35 mA. Les échantillons, au préalablement finement broyés, sont déposés en couche mince (1 mm) sur un support PVC ou PMMA. Le balayage est effectué entre 0.5 et 10 degrés pour un matériau de type SBA-15 avec un pas de 0.020° et un temps d'acquisition à chaque pas de 10 secondes.

✓ Interprétation des résultats

Les murs étant constitués majoritairement de silice amorphe, il n'y a pas de diffraction aux grands angles (2θ > 10°) pour les silices blanches de type SBA-15 (*i.e.* non modifiées). Aux petits angles, le diffractogramme permet de vérifier l'arrangement 2D hexagonal des pores alors que l'intensité et la largeur des pics caractérisent la cristallinité. Le diagramme généralement obtenu aux petits angles pour un matériau de type SBA-15 est représenté ci-dessous (Figure 4-2). A noter que pour les matériaux hybrides à base de palladium, l'analyse de diffraction aux grands angles renseigne sur la dispersion homogène du métal.

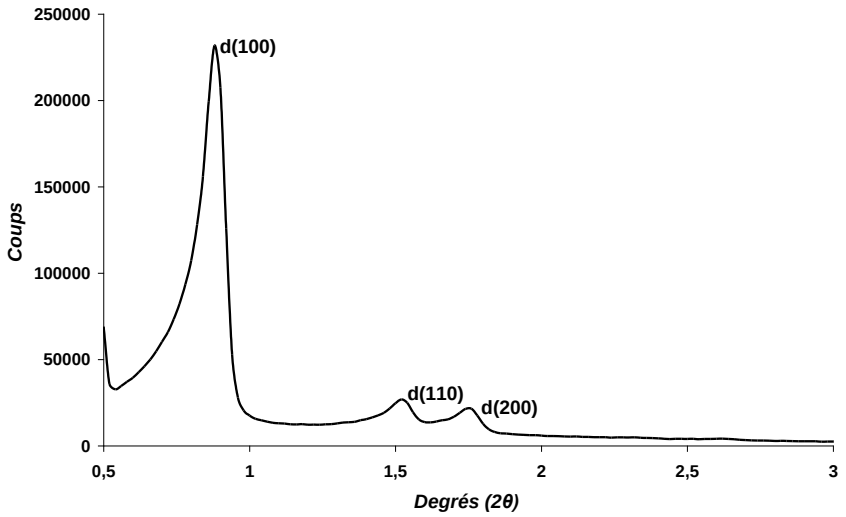


Figure 4-2 : Diagramme de diffraction caractéristique d'une SBA-15 brute

La position du pic le plus intense correspond à la diffraction provoquée par le plan réticulaire 100. Il est alors possible de calculer, à partir de la formule de Bragg décrite précédemment et des critères géométriques de la maille cristalline, le paramètre de maille L. Celui-ci correspond à la distance entre deux centres de pores voisins. Le paramètre de maille est alors relié à la distance inter-réticulaire entres les plans (100) par un facteur $2/\sqrt{3}$ (Figure 4-3).

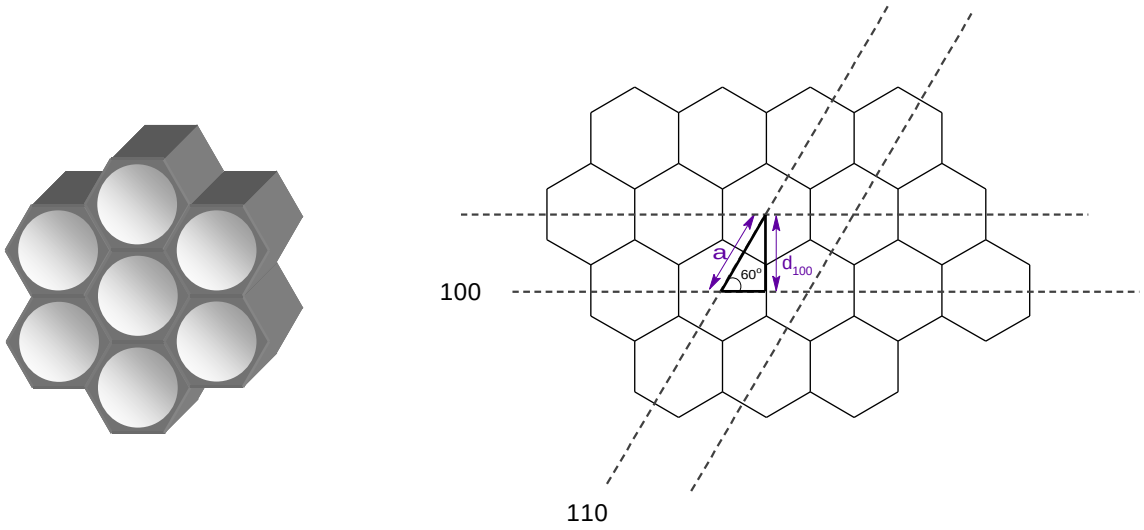


Figure 4-3 : Schématisation de l'arrangement des pores

Cette valeur correspondant à la somme du diamètre du pore et de l'épaisseur de la paroi entre deux pores, il est nécessaire de combiner les données obtenues grâce au DRX avec les données fournies par la BET afin d'obtenir l'épaisseur des murs.

4.1.2. Porosimétrie par adsorption et désorption d'azote à -196 °C (BET).

Les isothermes d'adsorption-désorption d'azote à la température du diazote liquide (-196 °C) permettent de caractériser les propriétés texturales des matériaux hybrides. Ainsi, des données sur la taille des pores, la surface spécifique ou encore le volume poreux peuvent être obtenues.

- ✓ Appareillage

Les mesures sont effectuées à l'aide d'un appareil Micrometrics ASAP 2010M. Un échantillon du matériau de masse connue (environ 50 mg) est introduit dans une cellule et soumis, avant mesure, à une température de 160 °C jusqu'à une pression résiduelle de 10^{-5} torr. L'objectif étant de retirer tout contaminant (eau et gaz adsorbés) pouvant affecter la mesure. Après

immersion de la cellule dans l'azote liquide, l'analyse peut commencer. A noter que l'ensemble de la procédure d'acquisition ainsi que les calculs sont automatisés.

✓ Interprétation des résultats

Le matériau montre une isotherme de type IV caractéristique de solides mésoporeux dans la classification IUPAC (Figure 4-4).[141]

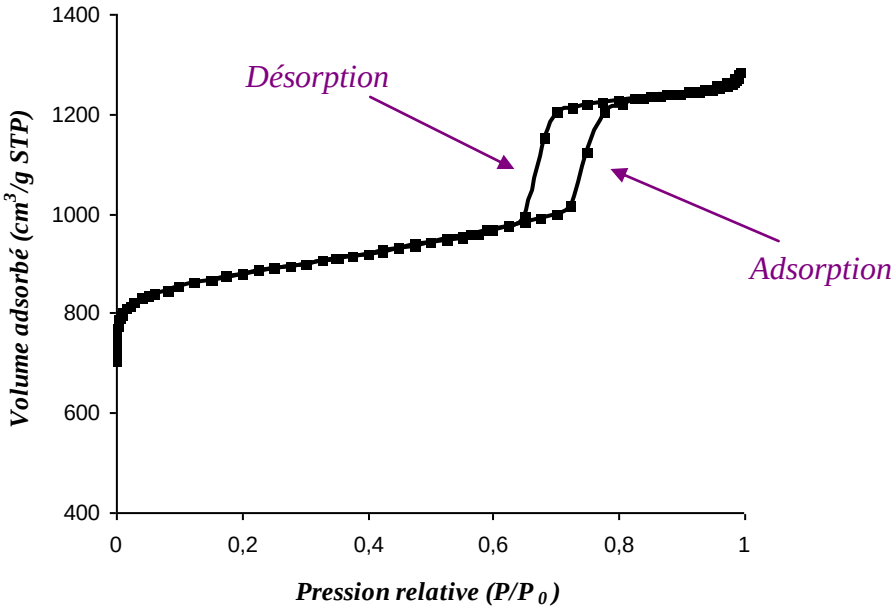


Figure 4-4 : Isotherme d'adsorption-désorption à l'azote à -196 °C caractéristique d'une silice SBA-15

L'isotherme présente différentes zones de pression partielle, pouvant être attribuées aux phénomènes suivants :

- Pour $P/P_0 < 0.6$, nous observons une adsorption mono-multicouche sur la totalité de la surface du matériau. Par extrapolation, un accès à la surface spécifique est possible. A noter que le remplissage des micropores se produit à des pressions relatives < 0.05 et ne s'effectue pas par adsorption mono-multicouche ce qui rend la mesure de la surface impossible dans cette zone.
- Pour $0.6 < P/P_0 < 0.8$, le remplissage des pores a lieu par condensation capillaire. Puisque l'ensemble des pores d'un même diamètre se remplit à la même pression, une marche abrupte peut être observée. Elle correspond à une distribution étroite de la taille des pores. La position de cette marche quant à elle nous renseigne sur la taille de ces derniers.
- Pour $0.8 < P/P_0 < 0.95$, l'adsorption se poursuit sur la surface externe.

- Pour $P/P_0 > 0.95$, nous assistons au remplissage de la porosité intraparticulaire.

Enfin, en renversant le processus d'adsorption (*i.e.* en retirant le volume connu de gaz pas à pas) les isothermes de désorption sont générées. Ne se recouvrant que rarement avec les isothermes d'adsorption, l'hystérèse résultante peut être reliée à la forme des pores.

La théorie formulée en 1938 par Brunauer, Emmet et Teller (BET) formalise les phénomènes d'adsorption multicouches sur une surface.[142] Il en résulte l'équation BET ci-dessous :

$$\frac{P/P_0}{V_{ads}(1 - P/P_0)} = \frac{1}{V_m.C_{BET}} + \frac{(C_{BET} - 1)}{V_m.C_{BET}.\ P/P_0}$$

où Vm est le volume de la monocouche et C_{BET} le coefficient approximé par l'équation :

$$C_{BET} = e^{\left(\frac{E_1 - E_L}{RT}\right)}$$

où E_1 est l'énergie d'adsorption de la première couche et E_L l'énergie des suivantes (assimilée à celle de liquéfaction de l'azote).

La surface spécifique et le paramètre C_{BET} peuvent se déduire des isothermes d'adsorption en traçant l'équation (ci-dessous) et en extrayant la valeur de la pente et l'ordonnée à l'origine (pour $0.1 < P/P_0 < 0.3$).

$$\frac{P/P_0}{V_{ads}(1 - P/P_0)} = f(P/P_0)$$

La surface spécifique se calcule à partir du volume de la mono-couche *via* l'équation

$$S_{BET} = \frac{V_m A_m N_A}{V_{N2}}$$

où V_{N2} est le volume molaire d'azote, N_A le nombre d'Avogadro et A_m la surface recouverte par une molécule d'azote (16.27 $Å^2$).

Le paramètre C_{BET} permet de quantifier l'interaction existant entre l'azote et la surface. Aussi, une valeur de 100 à 150 représentera une surface hydrophile tandis qu'une valeur plus basse entre 10 et 30 reflètera plutôt une surface hydrophobe.

Enfin, le calcul de la taille des pores peut s'effectuer par la méthode de BJH (Barret, Joynet et Halenda)[143] qui ont affiné le modèle de Kelvin [$\ln(P/P_0) = - (2\gamma Vm \cos(\theta)/rRT)$] qui quantifie la proportionnalité entre la pression de gaz résiduelle P/P_0 et la taille r des capillaires capables de condenser le gaz. Néanmoins, le modèle BJH sous-estime encore le diamètre des pores puisqu'il ne tient compte ni des interactions entre les molécules adsorbées et les parois du pore, ni des effets de courbure.

4.1.3. Analyse élémentaire

Cette technique de dosage permet de déterminer les teneurs massiques en éléments présents dans les matériaux et constituants les espèces moléculaires.

- ✓ Appareillage

Après une minéralisation complète en phase aqueuse de l'échantillon *via* une attaque acide oxydante à chaud (en présence de HF pour dissoudre la silice), le dosage est effectué.
Ce dernier s'effectue soit sur un appareil à émission atomique à plasma et couplage inductif (Spectro ICP Spectroflamme-D) soit sur un appareil à absorption atomique (Perkin-Elmer M1100).

Les résultats sont réceptionnés sous forme de teneurs massiques en éléments et sont présentés sous forme de rapports molaires. Ces derniers sont alors comparés aux valeurs théoriques attendues lors de la synthèse. Les précisions sont de l'ordre de 0.5 % relatif pour tous les éléments. Une exception est faite pour le carbone et le silicium où la précision s'élève respectivement à 0.3 % et 0.8 %.

4.1.4. Thermogravimétrie

Cette analyse consiste à mesurer la variation de masse d'un échantillon subissant une montée en température dans une atmosphère contrôlée.

- ✓ Appareillage

Les mesures sont effectuées à l'aide d'un appareil Netzsch STA 409PC. Une masse de 5 à 10 mg d'échantillon est placée dans un creuset en alumine (préalablement calciné). L'ensemble

est enfermé dans un four et soumis à un balayage d'air (30 mL/min) pendant une montée en température de 10 °C/min entre la température ambiante et 1000 °C. On mesure ensuite la perte de masse enregistrée après correction (ligne de base obtenue avec creuset vide).

✓ Interprétation des résultats

De manière générale, le thermogramme obtenu (Figure 4-5) permet d'extraire plusieurs données.

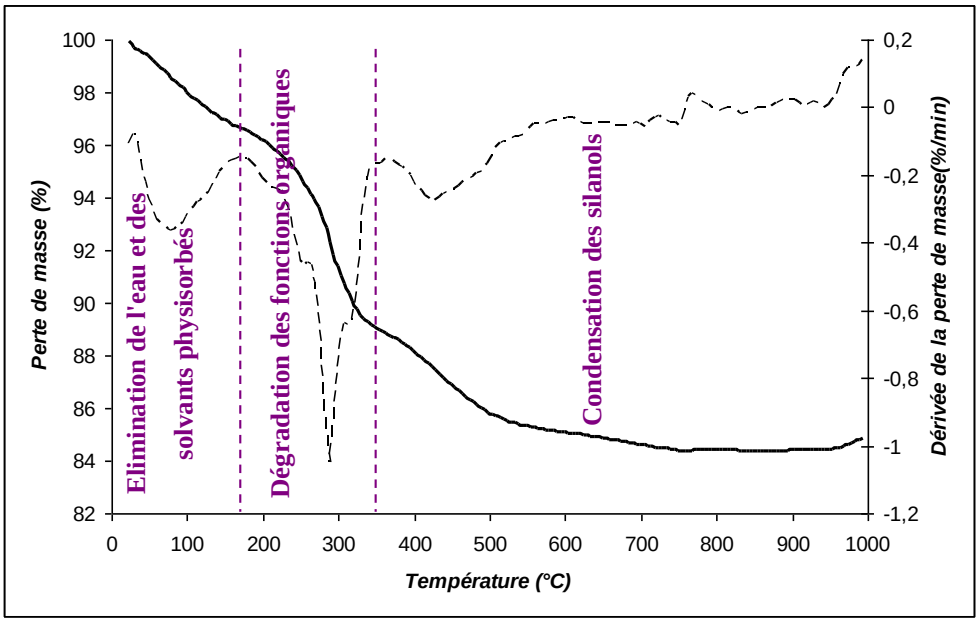


Figure 4-5 : Thermogramme caractéristique d'un matériau hybride de type SBA-15. La courbe pleine représente la variation de masse alors que la courbe en pointillé est la dérivée de la variation de masse

Tout d'abord, la "perte à 1000" ou masse résiduelle s'exprime en pourcentage par rapport à la masse initiale. Les matériaux étant constitués de matière inorganique et de composants organiques (*i.e.* solvants, tensioactif, fonctions greffées, …) qui se dégradent au cours du traitement thermique, la masse résiduelle correspond à la masse en silice totale que l'on notera $m(SiO_2)_{totale}$. Aussi, une masse résiduelle proche de 100 % correspondra à un échantillon ne comportant quasiment aucune fonction organique.

Ensuite, avec une analyse plus fine (*via* la dérivée de la perte de masse), nous pouvons observer l'existence de différents domaines de température correspondant à des dégradations thermiques particulières :

- De 0 à 120 °C, nous observons une déshydratation et, plus généralement, la désorption de solvant physisorbé à la surface de l'échantillon.

- De 150 à 630 °C, la combustion des composants organiques en interaction forte avec la surface du matériau a lieu.
- > 630 °C, il s'agit de la perte de masse due à la condensation des fonctions hydroxyles des silanols qui, *via* la formation d'un pont siloxane, entraînent le départ de molécules d'eau (Schéma 4-1).

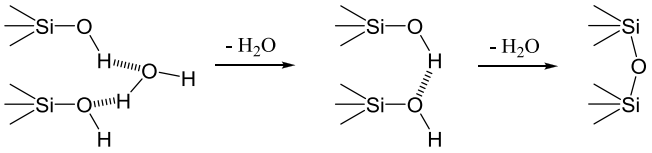


Schéma 4-1

Cette technique nous permet d'apprécier, de façon qualitative, l'hydrophobicité du matériau *via* la déshydratation à basse température. En combinant les données obtenues via l'analyse élémentaire, il est possible de calculer les rendements de synthèse en silicium et, par la suite, de déterminer quantitativement les composants du matériau.

4.1.5. Résonance magnétique nucléaire à l'état solide

Technique de détermination structurale à l'échelle atomique, la RMN à l'état solide s'applique à des composés qui ne peuvent être solubilisés, ce qui est le cas des matériaux siliciques.

Les deux techniques utilisées sont la rotation à l'angle magique (MAS pour Magical Angle Spinning) combinée ou pas à la polarisation croisée (CP pour Cross Polarization).
La première permet de supprimer les interactions dipolaires anisotropiques en faisant tourner rapidement (entre 5 et 10 kHz) le rotor. Cette rotation s'effectue selon un axe incliné de 54.74° par rapport à celui du champ magnétique continu : l'angle magique.
La deuxième utilise une séquence de radiofréquences qui consiste à polariser des noyaux à spin abondants (comme le ^{1}H par exemple) puis à transférer cette polarisation aux noyaux à spin dilués comme le ^{13}C ou le ^{29}Si. Les spectres obtenus étant dépendant de l'efficacité du transfert, ils ne pourront être traités de manière quantitative.

✓ Appareillage

L'appareil utilisé est un Bruker DSX 400. Les noyaux ciblés sont le carbone, le silicium et le phosphore. Les conditions d'acquisition sont détaillées dans le tableau 4-1 ci-dessous.

Tableau 4-1 : Récapitulatif des conditions d'acquisition en RMN à l'état solide

Paramètres	***Noyaux***			
	^{13}C	**^{29}Si**		**^{31}P**
Technique utilisée	*CP MAS*	*CP MAS*	*MAS*	*CP MAS*
Fréquence de résonance (MHz)	100.6	79.5	79.5	162
Vitesse de rotation du rotor (kHz)	5	5	5	10
Taille du rotor (mm)	7	7	4	4
Références externes	$SiMe_4$	$SiMe_4$	$SiMe_4$	H_3PO_4
Pulsation	$\pi/2$	$\pi/3$	$\pi/4$	$\pi/3$
Temps de contact (ms)	3	4	60	2

✓ Interprétation des résultats

La RMN du ^{13}C permet de vérifier la conservation de l'intégrité du complexe après la réaction de greffage et autres modifications de surface.

Le RMN du ^{31}P est une technique de choix afin de nous renseigner sur la coordination des ligands phosphines au métal ainsi que sur leur stéréochimie. De plus, il est possible de distinguer les phosphores coordonnés au métal (*i.e.* complexes greffés) des ligands libres oxydés ($R_3P=O$) ou non (R_3P).

Enfin, la RMN du ^{29}Si met en évidence la nature du lien s'établissant entre le ligand et la matrice silicique. En effet, lorsque les spectres sont réalisés sans polarisation croisée, il est possible de déterminer, de façon quantitative, les différents types de silicium dans le matériau (*i.e.* silicium organique ou inorganique). Enfin, il est surtout possible de différencier les types de silicium présents dans le matériau. En effet, il est aisé de distinguer quatre massifs :

- De 0 à 25 ppm : silicium de type **M**, relié à un seul oxygène
- De -20 à -30 ppm : silicium de type **Dn**, relié à deux oxygènes (avec n : nombre d'atomes de silicium reliés par un pont Si-O-Si). On distingue alors les atomes de type D_1 (-20 ppm) des atomes de type D_2 (- 30 ppm).
- De -50 à -70 ppm : silicium de type **Tn**, relié à trois oxygènes On distingue les atomes de type T_1, T_2 ou T_3, respectivement à ~ -50, -60 ou -70 ppm.
- De -90 à -125 ppm : silicium de type **Qn**, relié à quatre oxygènes. On distingue les atomes de type Q_1 (-90 ppm), Q_2 (-98 ppm), Q_3 (-104 ppm) ou Q_4 (-110 ppm).

Les représentations schématiques de ces types de silicium peuvent être représentés ci-dessous (Figure 4-6).

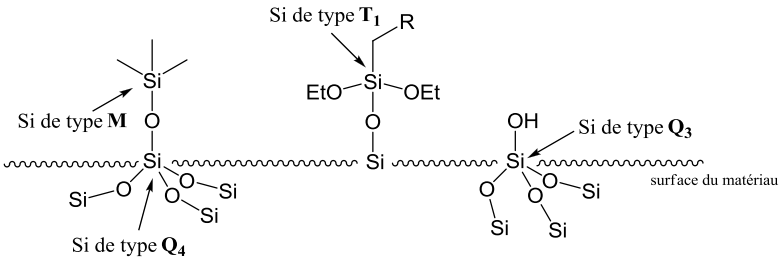


Figure 4-6 : Nomenclature des espèces à base de silicium utilisée en RMN solide.

4.2. Synthèses

Ayant mis au point un système catalytique permettant de réaliser l'hétéroannélation de Larock en catalyse hétérogène et ce, à l'aide de catalyseurs commerciaux ou facilement disponibles[144] (*i.e.* Pd/C ou Pd/NaY), il nous a semblé intéressant d'aller vers un système plus sophistiqué, avec des matériaux mésoporeux présentant de grandes surfaces spécifiques, plus stables thermiquement, permettant potentiellement une amélioration de l'activité et un recyclage du catalyseur plus facile et efficace.

La voie choisie pour préparer ces catalyseurs est basée sur le greffage par post-synthèse sur une silice de type SBA-15, de différents complexes Pd/ligand. De cette façon, le ligand peut être caractérisé de façon fine et la structure confirmée avant un greffage covalent sur silice. De plus, comme nous avons pu le voir précédemment (Chapitre 2), le taux de greffage du complexe sur le mésoporeux silicique peut être supérieur à celui utilisé par une méthode de co-condensation par exemple.

Après une présentation des ligands ciblés et leurs synthèses, les protocoles d'obtention des matériaux hybrides seront décrits en détail.

4.2.1. Les cibles

Après l'optimisation réalisée en catalyse homogène pour la synthèse de Larock (Chapitre 3), différents pallado-complexes avaient été testés afin d'évaluer l'influence du ligand sur la réaction de couplage.

Ainsi, le complexe $PdCl_2(PPh_3)_2$ ou encore des complexes présentant des phosphines bidentes comme le $PdCl_2$(dppm) ou le $PdCl_2$(dppp) (avec dppm = bis(diphénylphosphino)méthane et dppp = bis(diphénylphosphino)propane) s'étaient révélés actifs.
Par conséquent, la synthèse de matériaux contenant des ligands phosphines nous a semblé intéressante.

Enfin, pour aller vers un système de réaction "one-pot" vers des indoloquinones et ce, *via* un couplage suivi d'une réaction d'oxydation, il était nécessaire de pouvoir avoir accès à des ligands non sensibles à l'oxydation.
De la même manière que précédemment, les complexes comportant des ligands nitriles (*i.e.* $PdCl_2(MeCN)_2$ ou $PdCl_2(PhCN)_2$) ou le complexe $Pd(acac)_2$ (avec acac = acétylacétonate) ayant montré de bonnes activités, notre choix s'est porté sur ce type de ligands.

Les ligands devant être liés à la surface de la silice de manière covalente, ces derniers doivent être bifonctionnels. En effet, outre la présence d'un groupement capable de se coordinner au métal (tel que les phosphines ou les nitriles), il est nécessaire qu'ils comportent à l'autre extrémité, une fonction organosiloxane condensable.
Aussi, différents types de ligands phosphine (plus ou moins riches en électrons), mono ou bidente ainsi que des ligands nitrile (mono ou bidente) ou acétylacétone comportant en bout de chaîne des sites triéthoxysilanes ont été choisis comme ligands cibles (Figure 4-7).

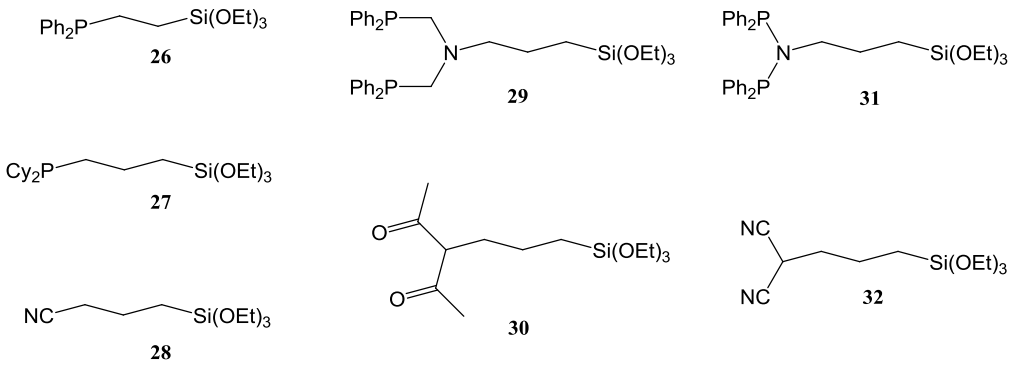


Figure 4-7 : Précurseurs moléculaires ciblés

4.2.2. Obtention des ligands

Dans le cas de précurseurs non disponibles commercialement contrairement au 2-(diphénylphosphino)éthyltriéthoxysilane **26** ou au 3-cyanopropyltriéthoxysilane **28** (Figure 4-7), des synthèses ont dû être mises en œuvre afin d'obtenir les molécules souhaitées en adaptant des procédures décrites dans la littérature.

4.2.2.1. Cas des ligands phosphines

✓ Phosphine électroniquement riche

Afin d'obtenir un ligand portant une phosphine électroniquement riche comme la phosphine di-cyclohexyle, une synthèse à partir du 3-chloropropyltriéthoxysilane a été réalisée (Schéma 4-2) selon le mode opératoire décrit dans la littérature.[145]

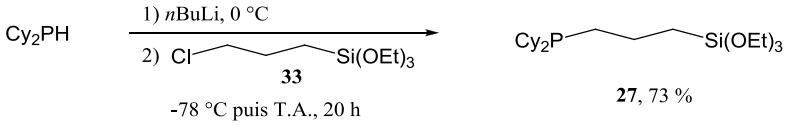


Schéma 4-2

A partir d'une solution de dicyclohexylphosphine dans le THF préalablement mise en réaction avec du *n*-BuLi à 0 °C puis refroidie à -78 °C, le 3-chloropropyltriéthoxysilane **33** est ajouté. Après 20 heures de réaction à température ambiante, la solution est filtrée puis purifiée par distillation ($T_{éb}$ = 150 °C sous 15 mmHg). Le ligand **27** souhaité est obtenu avec un rendement de 73 %.

✓ Phosphines bidentes

A partir de l'aminopropyltriéthoxysilane, plus communément appelée APTES, deux ligands triéthoxysilanes portant des phosphines bidentes ont été synthétisés.

Le premier ligand a été obtenu selon la méthode décrite par Del Zotto *et al.*[146] en faisant réagir, au reflux du toluène, l'APTES en présence de diphénylphosphine et de paraformaldéhyde (Schéma 4-3). Après 1 heure de réaction, évaporation et précipitation dans l'éther diéthylique, le ligand **29** est obtenu avec 87 % de rendement.

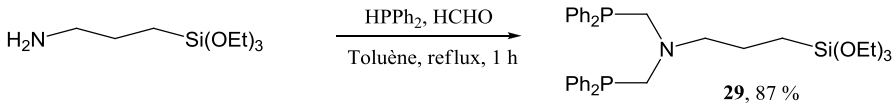


Schéma 4-3

Enfin, le second ligand **31** a été synthétisé à partir de l'APTES en présence de triéthylamine et de chlorodiphénylphosphine dans le toluène à -40 °C (Schéma 4-4). Après 2 heures de réaction à température ambiante, le produit souhaité est obtenu avec 60 % de rendement.

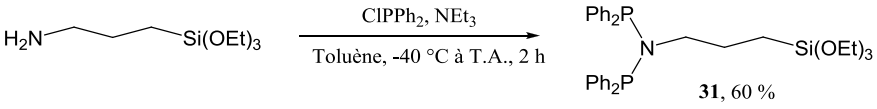


Schéma 4-4

4.2.2.2. Cas des ligands non sensibles à l'oxydation

- ✓ Ligand nitrile bidente

Alors que le ligand cyano **28** peut être obtenu commercialement, le ligand bidente **32** a dû être synthétisé. La stratégie envisagée a été de réaliser l'alkylation du malonitrile commercial (Schéma 4-5) avec le 3-iodopropyltriéthoxysilane **34**.

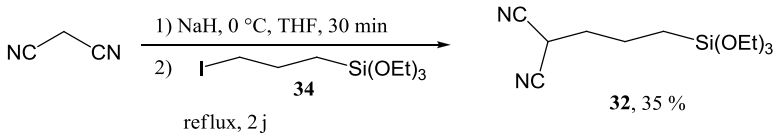


Schéma 4-5

Après déprotonation par NaH à 0 °C du malonitrile en solution dans le THF, le précurseur **34** est additionné. Après 2 jours au reflux du THF suivi d'une distillation ($T_{éb}$ = 130 °C à 0.01 mmHg), le ligand **32** souhaité est obtenu avec 35 % de rendement.

- ✓ Ligand acétylacétone

De la même manière que précédemment, le ligand **30** a été obtenu *via* l'alkylation de l'acétylacétone disponible commercialement (Schéma 4-6).[147]

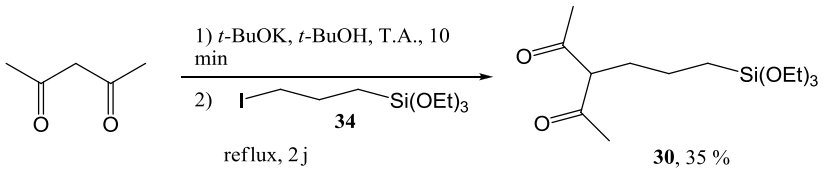


Schéma 4-6

L'acétylacétone est ajoutée à une solution de *t*-BuOK dans le *t*-BuOH. Après 10 minutes de réaction à température ambiante, le 3-iodopropyltriéthoxysilane **34** est ajouté. Après 2 jours de reflux, évaporation du solvant, reprise dans le pentane et distillation ($T_{éb}$ = 115 °C à 0.01 mmHg), le ligand **30** souhaité est obtenu avec 35 % de rendement.

4.2.3. Synthèse des complexes moléculaires à base de palladium de type $PdCl_2L_2$ ou PdL_2

De manière générale, une série de complexes à base de palladium de formule générale $PdCl_2L_2$ (avec L = ligand monodente phosphine ou nitrile ; L_2 = ligand bidente phosphine ou bis-nitrile) ou PdL_2 avec (L = ligand acac) ont été synthétisés en faisant réagir une quantité appropriée de ligand avec $PdCl_2(PhCN)_2$ dans le dichlorométhane à température ambiante en adaptant une procédure précédemment décrite.[145] La totalité des complexes moléculaires visés ont pu être obtenus (Figure 4-8)

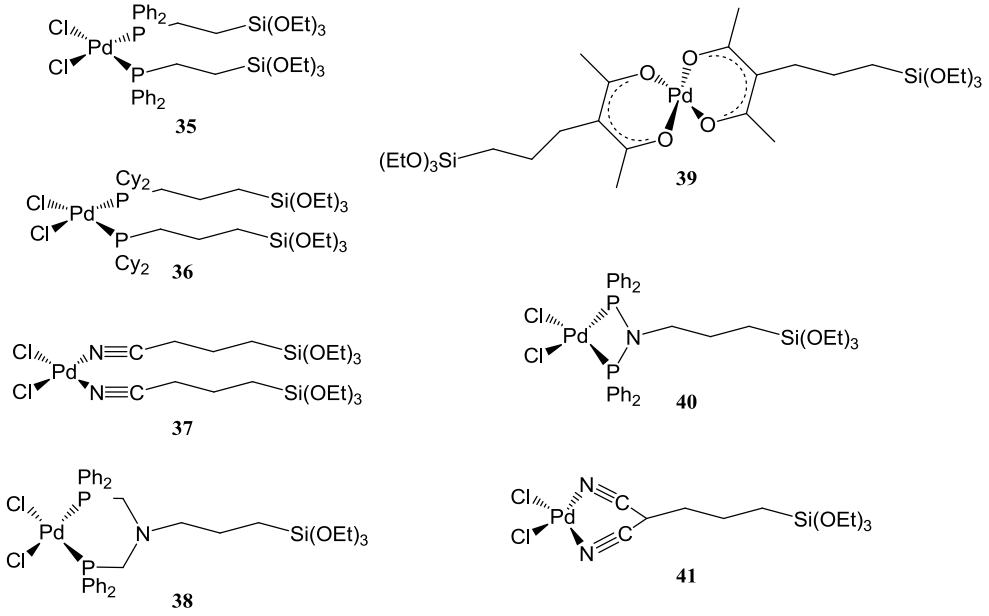
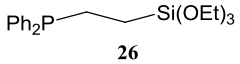
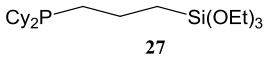
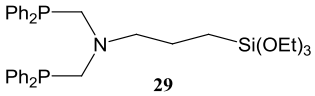
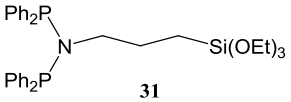


Figure 4-8 : Ensemble des complexes moléculaires obtenus

Cette dernière étape de complexation avec le palladium pour les ligands comportant des phosphines (*i.e.* complexes **35**, **36**, **38** et **40**) a notamment pu être facilement validée par RMN ^{31}P. En effet, les phosphines libres, complexées ou oxydées ont des déplacements chimiques très différents (Tableau 4-2).

Tableau 4-2 : Tableau récapitulatif des données RMN ^{31}P pour les ligands libres et les complexes au palladium correspondants

Espèces	Déplacements chimiques	Espèces correspondantes complexées au palladium	Déplacements chimiques
 **26**	- 9 ppm	**35**	21 ppm *trans* 32 ppm *cis*
 **27**	- 12 ppm	**36**	22 ppm
 **29**	- 28 ppm	**38**	7.8 ppm
 **31**	62 ppm	**40**	30.7 ppm

4.2.4. Synthèse des matériaux hybrides à base de palladium

Les matériaux hybrides ont été obtenus en immobilisant des complexes palladés (*i.e.* $PdCl_2L_2$ ou PdL_2) sur une silice de type SBA-15 en utilisant la méthode de post-greffage. Cette méthodologie, abondamment décrite dans la partie bibliographique (Chapitre 2), est largement étudiée depuis les années 1990. Cette dernière peut être mise en œuvre très facilement et s'avère idéale lors de l'utilisation de complexes sensibles au milieu basique et acide utilisé en synthèse directe.

La préparation d'une structure de silice de type SBA-15 sera détaillée dans une première partie. Ensuite, la stratégie d'obtention des matériaux hybrides par post-greffage et les caractéristiques structurales et texturales de ces derniers (obtenues *via* les méthodes physico-chimiques et spectroscopiques décrites au début du chapitre) seront largement détaillées.

4.2.4.1. Préparation d'une silice SBA-15

La synthèse d'une silice SBA-15 est obtenue par une méthode sol-gel en présence de micelles de tensioactifs auto-assemblés jouant le rôle d'agents structurants (*cf.* Chapitre 2).
La composition du gel de synthèse est basée sur les rapports molaires de réactifs (ramenés à une mole de silice) et dont les proportions sont les suivantes :

$$1\ SiO_2\ ;\ 5.85\ HCl\ ;\ 0.0168\ Pluronic\ P_{123}®\ ;\ 162\ H_2O$$

De façon générale, le copolymère à bloc de formule $(PEG)_{20}(PPG)_{70}(PEG)_{20}$ ou Pluronic P_{123}® est mis en présence d'une solution de HCl 1.9 M. Après dissolution complète du gel de Pluronic à 45 °C sous agitation modérée, le TEOS (tétraéthyl orthosilicate) est ajouté goutte-à-goutte sur 10 minutes. Après 20 heures de réaction à 45 °C, le gel de synthèse est placé dans un autoclave et laissé à l'étuve à 100 °C pendant 24 heures. A l'issue de cette période, dite de vieillissement statique, l'autoclave est refroidi et le précipité formé est abondamment lavé (HCl 1 M puis H_2O). Après séchage à l'étuve à 80 °C, une étape de calcination va permettre la combustion du tensioactif restant et libérer ainsi la porosité du matériau. Ainsi, un solide blanc pulvérulent correspondant au matériau silicique SBA-15 est obtenu. Les rendements de synthèse sont généralement situés aux alentours de 80 %.
A cette étape, le matériau est caractérisé par DRX (structuration du matériau), BET (mésoporeux de type IV, surface spécifique, diamètre des pores) et ATG (élimination quantitative du surfactant) (*cf.* Chapitre 4-1) afin de contrôler la structure et la porosité.

4.2.4.2. Greffage des complexes $PdCl_2L_2$ et PdL_2 sur SBA-15

L'ensemble des complexes moléculaires préalablement synthétisés (composés **35** à **41**) a été engagé dans un greffage post-synthèse sur un matériau de type SBA-15.
Pour ce faire, il a d'abord été nécessaire "d'activer" la SBA-15. En effet, l'objectif étant de réaliser un greffage des complexes *via* un lien covalent par réaction entre les groupes triéthoxysilanes et les silanols de surface (Schéma 4-7), il est nécessaire de disposer d'un solide qui ne contienne pas d'eau. Aussi, un séchage de la SBA-15 est réalisé en chauffant le matériau à 200 °C sous vide durant une nuit.

$$RSi(OEt)_3 + HO\text{-}Si(OSi{\equiv})_3 \rightarrow RSi(OEt)_{3-x}\text{-}O\text{-}Si(OSi{\equiv})_3 + xEtOH$$

SBA-15

Schéma 4-7

Le matériau est ensuite mis en suspension dans le solvant utilisé pour le greffage. Le complexe moléculaire (préalablement solubilisé dans le même solvant) est ajouté goutte à goutte à la suspension de silice. Après une agitation à température ambiante afin de permettre une diffusion des complexes dans les canaux, la température du mélange réactionnel est ajustée entre 50 °C et 80 °C selon la stabilité des complexes synthétisés. Après une nuit de réaction, le solide est filtré et abondamment lavé.

Lors de cette dernière étape, les complexes moléculaires **40** et **41** basés sur les ligands **31** et **32**, ont montré une décomplexation du palladium lors du greffage à 80 °C. Cette décomplexation ayant lieu également à plus basse température (50 °C), ces complexes n'ont pu être greffés sur la silice. Enfin, le complexe palladium acétylacétonate **30** a subi une dégradation totale à 80 °C. Une tentative de greffage à 50 °C s'est avérée être également infructueuse. En effet, même si la dégradation apparaît ne pas avoir lieu à 50 °C, le complexe n'est pas greffé de manière covalente. En effet, le lavage du matériau (consécutif à l'étape de greffage) nous a permis de récupérer la totalité du complexe dans les eaux de lavage.

Malgré ces quelques écueils, quatre complexes moléculaires engagés dans le greffage par post-synthèse ont permis la préparation des matériaux hybrides souhaités (Figure 4-9).

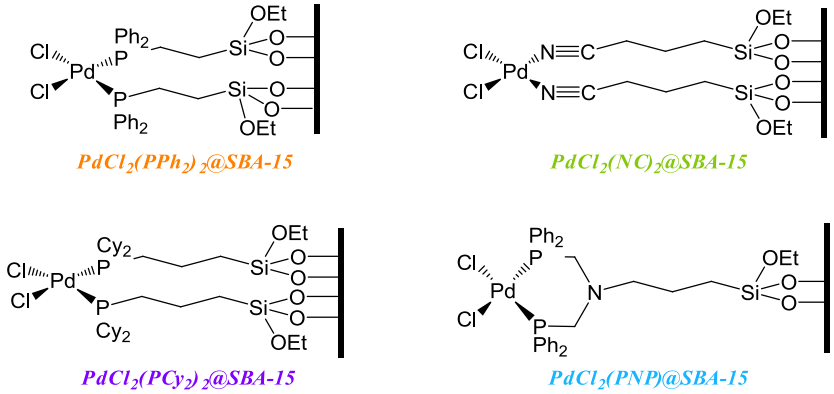


Figure 4-9 : Matériaux hybrides de type SBA-15 à base de palladium obtenus par une méthode de post-greffage

4.2.4.3. Caractérisations des matériaux hybrides obtenus

Ces matériaux ont été totalement caractérisés par des méthodes physico-chimiques et spectroscopiques présentées dans le Chapitre 4-1.

4.2.4.3.1. Caractérisations structurales et texturales

✓ Diffraction des rayons X

Les données obtenues pour l'ensemble des matériaux synthétisés révèlent l'existence d'une structure hexagonale 2D avec la présence de trois pics très bien résolus dans la région 0.6-3° et attribués aux plans réticulaires d'indices 100, 110 et 200 (*cf.* Figure 4-2).

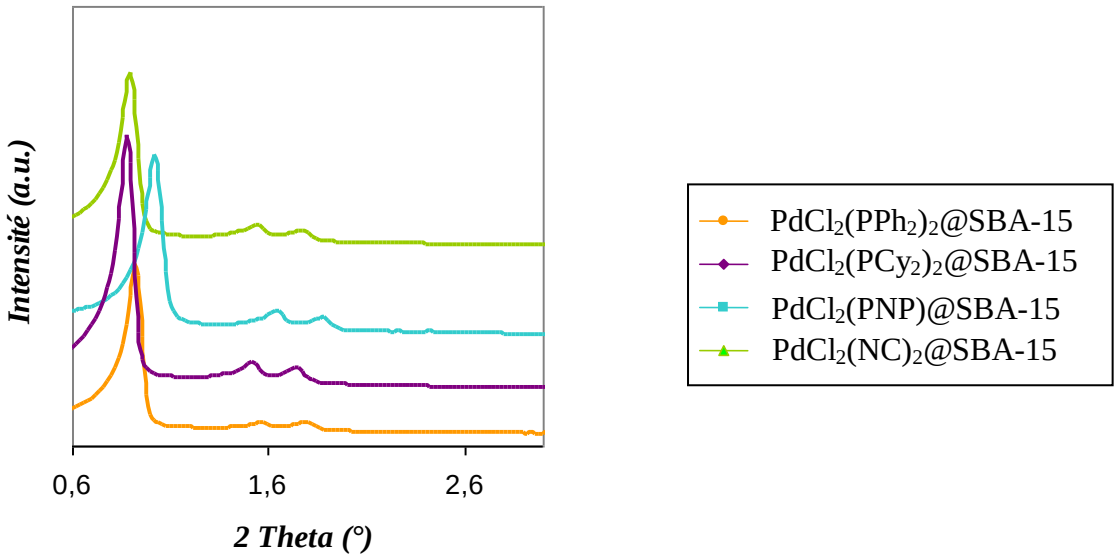


Figure 4-10 : Diffractogrammes aux rayons-X obtenus pour les solides mésoporeux SBA-15 après greffage des complexes palladés

De plus, par comparaison avec les données obtenues sur la silice SBA-15 non modifiée (Tableau 4-3), nous pouvons voir que l'ordre à longue distance est maintenu et n'est pas affecté par le processus de fonctionnalisation. Enfin, une augmentation de la distance d_{100} (issue du pic de diffraction principal) s'étendant de 96 à 105 Å a été observée pour les complexes greffés. La distance a_0 entres deux pores de centres voisins s'en trouvant également augmentée (de 102-107 Å à 111-121 Å), ces observations vont dans le sens d'une modification de l'épaisseur des murs et/ou d'une modification de la taille des pores.

Tableau 4-3 : Propriétés physiques et texturales des matériaux hybrides obtenus et des silices mères.

Silice support de type SBA-15 et Matériau hybride résultant	d_{100}[a] **(Å)**	a_0[b] **(Å)**
SBA-15 blanche A	88	102
$PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15	96	111
SBA-15 blanche A	88	102
$PdCl_2(PCy_2)_2$@SBA-15	100	115
SBA-15 blanche B	93	107
$PdCl_2$(PNP)@SBA-15	105	121
SBA-15 blanche C	98	113
$PdCl_2(NC)_2$@SBA-15	98	113

[a] distance issue du pic de diffraction principal, [b] $a_0 = 2d(100)\sqrt{3}$

Alors que l'arrangement hexagonal ainsi que la mésostructure sont maintenus lors du processus de greffage, la diffraction des rayons-X ne nous permet pas d'appréhender la structure poreuse de ces matériaux. Aussi, une expérience de porosimétrie est nécessaire afin de regrouper les données et d'en déduire le diamètre des pores, l'épaisseur des murs, le volume poreux ou encore la surface spécifique.

✓ BET

L'ensemble des matériaux présente des isothermes de type IV et une hystérèse caractéristique de la structure des solides mésoporeux de type SBA-15 (Figure 4-11, haut).

Le remplissage des pores par condensation capillaire apparaît dans des zones de pression partielle comprises entre 0.6 et 0.8. Nous observons une distribution étroite de la taille de pores (marche abrupte) ce qui indique une régularité et homogénéité des pores sur tout le matériau (Figure 4-11, bas).

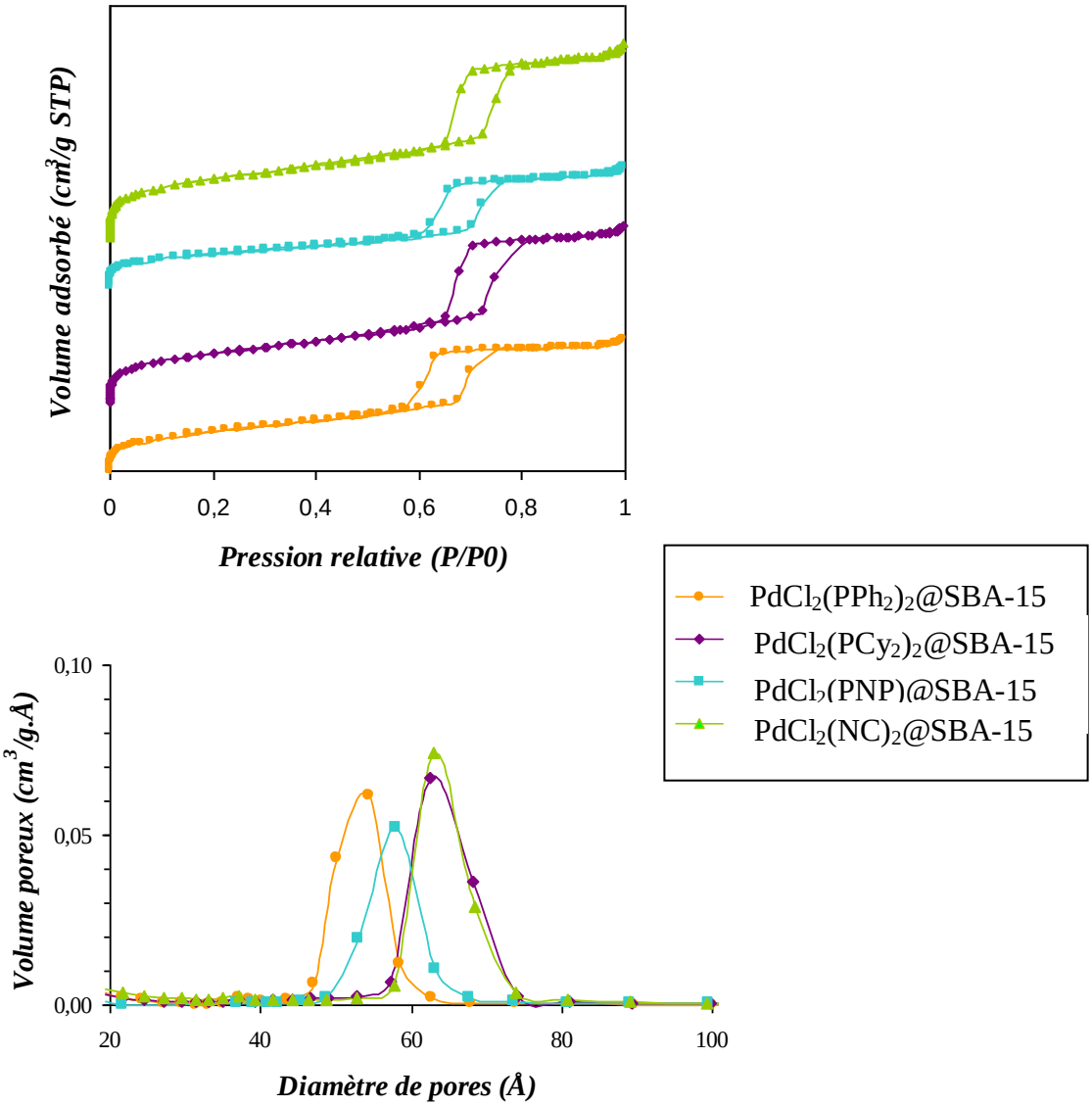


Figure 4-11 : Isothermes d'adsorption/désorption (haut) et distribution de la taille des pores obtenue *via* la modélisation de BJH (bas) des divers matériaux fonctionnalisés de type SBA-15.

De manière générale, des courbes gaussiennes sont obtenues avec un maximum compris entre 54 et 63 Å.

L'ensemble des données extraites par traitement des isothermes est regroupé dans le tableau 4-4 ci-dessous.

Tableau 4-4 : Caractéristiques structurales et texturales des matériaux hybrides de type SBA-15 avant et après greffage.

Silice support de type SBA-15 et Matériau hybride résultant	a_0[a] (Å)	Epaisseur des parois[b] (Å)	Vp[c] (cm^3g^{-1})	Dp[d] (Å)	S_{BET} (m^2g^{-1})
Silice mère A	102	34	1.08	68	878
$PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15	111	57	0.66	54	601
Silice mère A	102	34	1.08	68	878
$PdCl_2(PCy_2)_2$@SBA-15	115	52	0.80	63	553
Silice mère B	107	45	1.07	62.1	910
$PdCl_2$(PNP)@SBA-15	121	63	0.53	58	367
Silice mère C	113	50	0.95	63.1	704
$PdCl_2(NC)_2$@SBA-15	113	50	0.87	63	644

[a] $a_0 = 2d(100)\sqrt{3}$, [b] a_0-D_p, [c] volume mesuré à $P/P_0 = 0.980$, [d] issu de la modélisation BJH en utilisant la branche de désorption

De larges surfaces spécifiques sont obtenues pour l'ensemble des matériaux (364-644 m^2g^{-1}) malgré une diminution notable de ces surfaces lors du processus de greffage (entre 30 et 60 %), à l'exception du matériau $PdCl_2(NC)_2$@SBA-15 pour lequel seulement une légère modification est observée (de 704 à 644 m^2g^{-1}).

De plus, une diminution du volume poreux est notée (de 0.95-1.08 cm^3g^{-1} à 0.53-0.87 cm^3g^{-1}) en association à une augmentation de l'épaisseur des parois (de 62-68 Å à 54-63 Å). En effet, le diamètre de pore diminue alors que la distance entre le centre des pores reste globalement constante ce qui correspond à une augmentation de l'épaisseur des parois. Cette observation est cohérente avec un greffage des complexes sur la surface interne des murs poreux, provoquant une augmentation apparente de l'épaisseur.

Aussi, l'ensemble de ces résultats (apportés par des caractérisations structurelles et texturales) est en accord avec la présence d'une quantité significative de complexes de palladium greffés sur la surface interne des mésopores. De plus, le solide mésostructuré obtenu reste hautement ordonné sous la forme d'une structure hexagonale 2D.

4.2.4.3.2. Caractérisation de la structure moléculaire des sites greffés par RMN

- ✓ RMN du ^{29}Si

Les spectres obtenus par RMN CP-MAS du ^{29}Si réalisés sur l'ensemble des matériaux sont reportés ci-dessous (Figure 4-12).

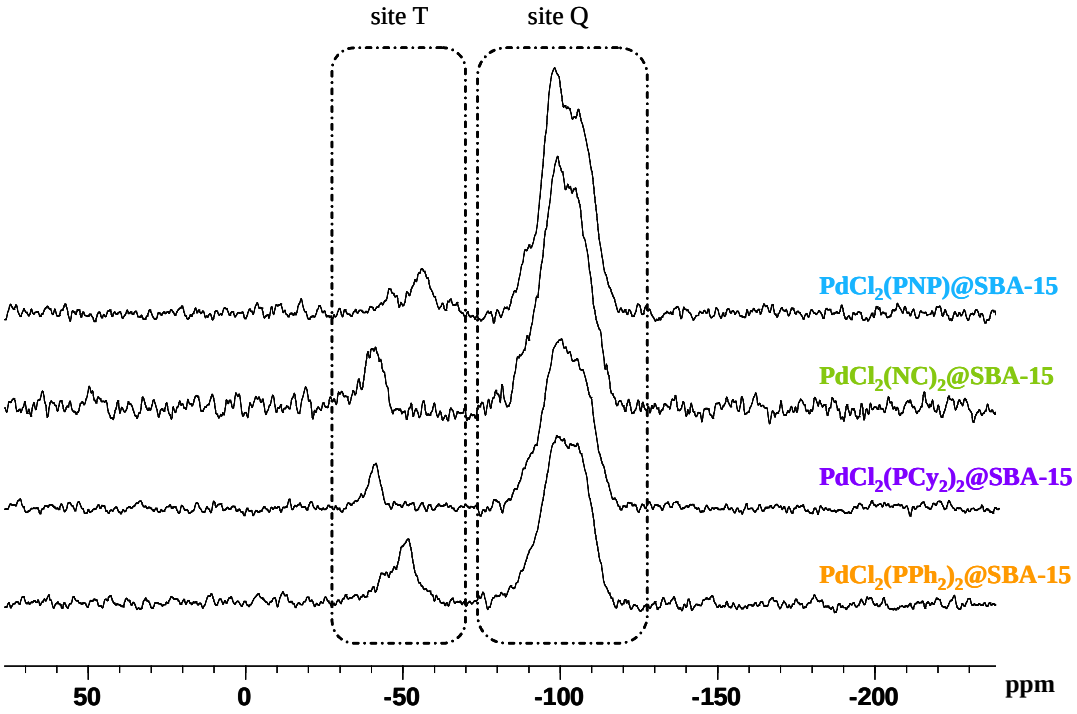


Figure 4-12 : Spectres RMN CP-MAS du ^{29}Si des matériaux obtenus après greffage des précurseurs palladés.

Les résonances observées sont attribuées aux différents types de silicium présents dans le matériau hybride. Ici, deux régions peuvent être distinguées.

La première (entre -95 et -110 ppm) est caractéristique des atomes de silicium de type Q issus du réseau silicique alors que la deuxième (entre -40 et -80 ppm) correspond aux siliciums de type T mettant en évidence un attachement covalent entre les complexes organosiloxanes et les silanols de surface.

Plus spécifiquement, la présence de sites T_1 et T_2 (entre -50 et -70 ppm) indique que les complexes palladiques sont liés à la surface *via* respectivement une ou deux liaisons Si-O-Si.

- ✓ RMN du ^{13}C

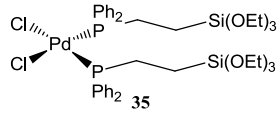
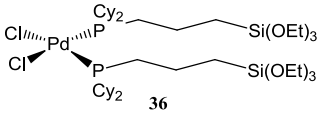
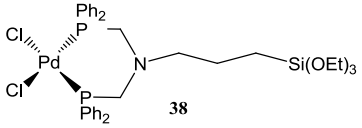
L'étude des spectres issus d'une RMN CP-MAS ^{13}C (*cf.* Annexe A) nous amène à la conclusion (en accord et par comparaison avec les spectres RMN ^{13}C liquide des complexes moléculaires) que la structure des complexes n'a pas été affectée lors de l'étape de greffage. De plus, la présence de signaux attribués aux carbones des groupements triéthoxysilanes résiduels corrobore les données obtenues en RMN du silicium avec un attachement à la surface *via* un ou deux points d'ancrage (sites T_1 et T_2 observés, absence de site T_0 caractéristiques d'une physisorption).

- ✓ RMN du ^{31}P

Pour finir, la RMN solide du phosphore est une méthode très utile afin de prouver à la fois l'intégrité structurale et le mode de coordination des ligands phosphine au centre métallique.

L'ensemble des données recueillies (Annexe B) peut être résumé dans le tableau 4-5 ci-dessous.

Tableau 4-5 : Récapitulatif des déplacements chimiques obtenus par RMN ^{31}P pour les complexes moléculaires palladés, avant et après greffage post-synthétique sur une silice mésoporeuse de type SBA-15

Complexe moléculaire	**Déplacement chimique obtenu en RMN ^{31}P liquide (avant greffage)**	**Déplacement chimique obtenu en RMN ^{31}P solide après greffage sur SBA-15**
 **35**	21 ppm *trans* 32 ppm *cis*	22 ppm *trans* 32 ppm *cis*
 **36**	22 ppm	22 ppm
 **38**	7.8 ppm	11-12 ppm

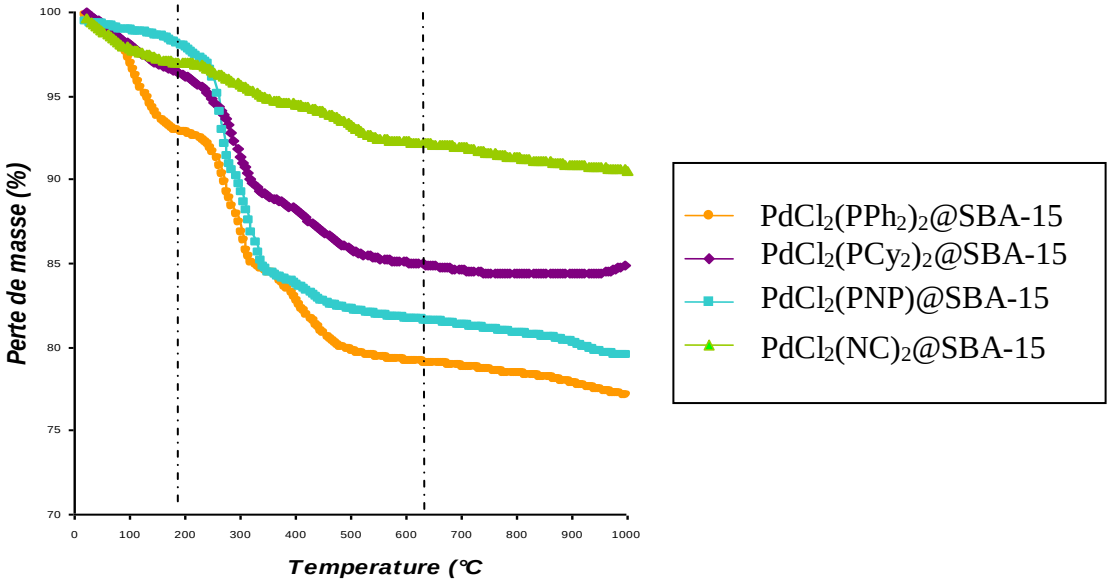
Par comparaison avec les données obtenues par RMN liquide, les liaisons P-Pd semblent ne pas avoir été affectées par le processus de greffage. De plus, aucun ligand libre (*i.e.* non coordinné au palladium) n'est détecté (*i.e.* pic caractéristique attendu dans la région négative du spectre). De la même manière que précédemment, la présence de deux résonances pour le complexe **35** est attribuée à la présence des isomères *cis* et *trans*. Les ligands monophosphines conservent donc leur intégrité après greffage en restant coordinnés par paire au centre métallique.

En conclusion aux résultats apportés par les analyses RMN solide des différents noyaux (^{13}C, ^{31}P, ^{29}Si), il apparaît que les complexes conservent leur intégrité structurale sans modification du mode de coordination des ligands au centre métallique.

4.2.4.3.3. Déterminations quantitatives

- ✓ ATG

Les résultats obtenus par analyse thermogravimétrique sont résumés figure 4-13.



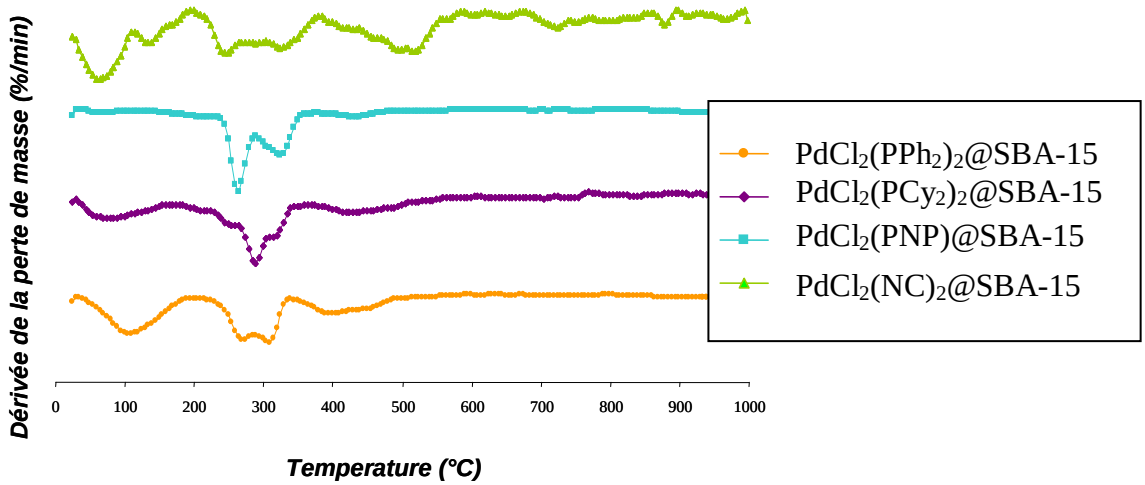


Figure 4-13 : Thermogrammes obtenus pour les matériaux hybrides SBA-15 : variation de masse entre 25 et 1000 °C (haut) et dérivées de la perte de masse (bas) en fonction de la température

Des profils similaires sont obtenus pour l'ensemble des matériaux hybrides avec l'apparition de trois régions distinctes.

La première perte de masse est observée jusqu'aux environs des 200 °C et correspond à la perte d'eau physisorbée.

Ensuite, entre 200 °C et 600 °C, la perte est attribuée à la décomposition des espèces organiques (entre 4.6 % et 16.6 % massique selon les matériaux). Cette décomposition, ayant lieu à des températures relativement élevées (~ 280 °C), révèle une haute stabilité thermique des complexes greffés.

Enfin, la dernière perte de masse observée au-delà de 600 °C reflète le relargage de l'eau issu de la condensation des silanols pour former des ponts tendus siloxanes.

En terme de données quantitatives, et afin d'estimer le greffage, il est nécessaire de considérer la charge organique greffée à la surface et le poids du matériau sec (ici poids du matériau à 1000 °C). Dans ce cas, la charge greffée déterminée par ATG se situe entre 0.05 et 0.21 g/g de silice sèche.

✓ AE

L'ensemble des résultats obtenu par analyse élémentaire est rapporté dans le tableau 4-6 ci-dessous.

Tableau 4-6 : Analyses élémentaires des différents matériaux hybrides synthétisés

Catalyseurs	Pd (%)	P (%)	Cl (%)	N (%)	Ratio P/Pd (théorie)	Ratio Cl/Pd (théorie)	Ratio N/Pd (théorie)
$PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15	3.06	1.88	2.12	-	2.1 (2)	2.08 (2)	-
$PdCl_2(PCy_2)_2$@SBA-15	1.2	0.80	0.8	-	2.3 (2)	2.0 (2)	-
$PdCl_2$(PNP)@SBA-15	3.8	2.30	2.69	0.65	2.1 (2)	2.1 (2)	1.3 (2)
$PdCl_2(NC)_2$@SBA-15	1.75	-	-	0.42	-	-	1.82 (2)

De manière générale, les matériaux contiennent entre 1.2 % et 3.8 % en poids de palladium. Dans tous les cas, le rapport P/Pd ou N/Pd obtenu est satisfaisant de même que le rapport Pd/Cl.

Ces analyses suggèrent que la stœchiométrie du complexe moléculaire n'est pas affectée par le processus de greffage.

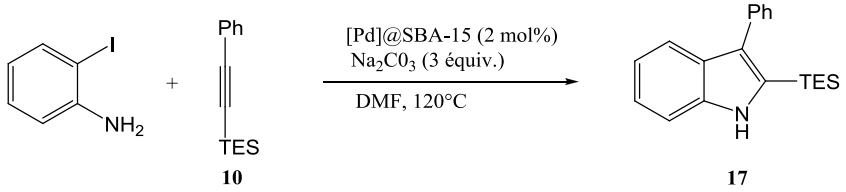
En conclusion, nous avons pu synthétiser quatre matériaux hybrides de type SBA-15 comportant différents complexes de palladium basés sur des ligands phosphines, mono et bidentes ou ligand nitrile moins sensible à l'oxydation.

Les matériaux, totalement caractérisés, ont alors été utilisés en tant que catalyseur dans la réaction d'hétéroannélation de Larock.

4.3. Application en catalyse pour l'hétéroannélation de Larock

Les performances catalytiques des matériaux ont été évaluées dans le cadre de l'obtention d'indoles par hétéroannélation de Larock.

La réaction de référence a été le couplage entre une 2-iodoaniline et l'alcyne **10** dérivé du phénylacétylène afin de conduire au 3-phényl-2-triéthylsilyl-1*H*-indole **17** (Schéma 4-8).



10 **17**

Schéma 4-8

Dans les conditions réactionnelles mises au point précédemment {*i.e.* alcyne (3 équiv.), base (3 équiv.), DMF, 120 °C} mais avec seulement 1 mol % de catalyseur (≠ 2 mol %, *cf.* Chapitre 3), l'indole souhaité a été obtenu avec des rendements isolés variant de 80 % à 85 %. Aussi, afin d'obtenir des informations plus précises sur les réelles performances catalytiques de ces matériaux, des suivis cinétiques ont été réalisés.

4.3.1. Etudes cinétiques

Les premières études cinétiques ont été réalisées avec du DMF dégazé dans des tubes scellés en présence ou en absence d'une atmosphère d'argon. En effet, nous nous sommes interrogés sur une éventuelle influence de l'air sur les vitesses de réaction. Aussi, les courbes obtenues sous atmosphère contrôlée ou non sont rassemblées ci-dessous (Figure 4-14).

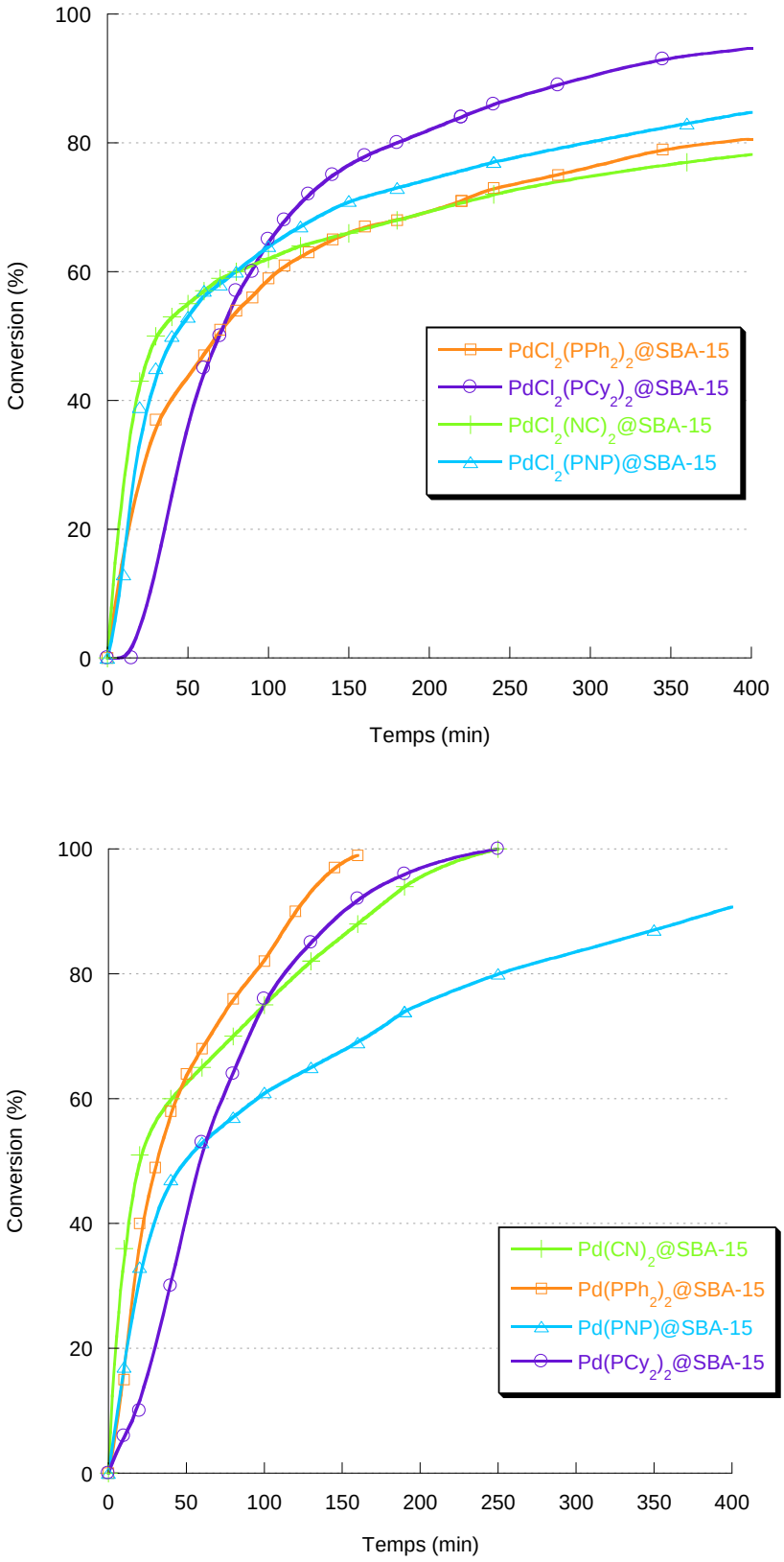


Figure 4-14 : Activité catalytique des matériaux hybrides pour l'hétéroannélation de Larock sous atmosphère non contrôlée (haut) ou sous argon (bas).

De façon générale, les matériaux se révèlent relativement actifs.

Dans des conditions ou l'atmosphère est peu contrôlée (*i.e.* ouverture du tube scellé avec mise à l'air pour le prélèvement), la réaction dure au minimum 11 heures afin d'obtenir l'indole souhaité avec une bonne vitesse initiale tout en présentant une rapide chute d'activité après 2 heures de réaction (Figure 4-14, haut). Excepté pour le catalyseur $PdCl_2$(PNP)@SBA-15, une telle chute d'activité n'apparaît pas lorsque le tube réactionnel est sous septum et que l'ensemble des prélèvements est effectué au travers de ce dernier (Figure 4-14, bas). Par conséquent, l'introduction d'air dans le milieu réactionnel au cours de la réaction semble être néfaste à une bonne poursuite d'activité.

Les résultats obtenus en terme d'activité et de conversion sous atmosphère contrôlée ou non sont récapitulés ci-dessous (Tableau 4-7).

Tableau 4-7 : Influence de l'atmosphère sur les temps de réaction et l'activité des catalyseurs mésoporeux

Catalyseur	Atmosphère contrôlée	Activité (mmol/mmol$_{Pd}$.min)	Conversion (%)	Temps (min)
$PdCl_2(NC)_2$@SBA-15	non	2.6	100	640
	oui	3.8	100	250
$PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15	non	1.4	100	1440
	oui	2.0	100	160
$PdCl_2$(PNP)@SBA-15	non	1.6	100	500
	oui	1.6	100	480
$PdCl_2(PCy_2)_2$@SBA-15	non	0.9	100	640
	oui	0.9	100	250

Une réelle amélioration des vitesses de réaction en atmosphère contrôlée est observée avec des conversions totales en 2.5 heures pour le meilleur catalyseur ($PdCl_2(Ph_2)_2$@SBA-15) et jusqu'à moins de 8 heures pour le matériau hybride $PdCl_2$(PNP)@SBA-15 sans un réel impact sur les activités initiales mesurées.

De façon intéressante, l'ensemble de ces matériaux montre des activités largement supérieures (de 0.9 à 3.8 mmol.mmol$_{Pd}^{-1}$.min^{-1}) à celles obtenues avec les catalyseurs précédemment testés à 1 mol % (0.5 à 1.3 mmol.mmol$_{Pd}^{-1}$.min^{-1} respectivement Pd/C et Pd/NaY).

De façon surprenante, la courbe obtenue pour le catalyseur $PdCl_2(PCy)_2$@SBA-15 présente une inflexion à environ 20 minutes (sous atmosphère controlée ou non). Alors que l'activité initiale se situe vers 0.3 $mmol.mmol_{Pd}^{-1}.min^{-1}$, l'activité maximale atteint après cette période 0.9 $mmol.mmol_{Pd}^{-1}.min^{-1}$. Cette inflexion pourrait être attribuée à une modification de la nature du catalyseur envers des espèces plus actives.

Les meilleurs catalyseurs sont les matériaux $PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15 et $PdCl_2(NC)_2$@SBA-15 avec des activités respectives de 3.8 et 2 $mmol.mmol_{Pd}^{-1}.min^{-1}$.

4.3.2. Etude de lixiviation et de recyclage des catalyseurs

Lorsque des matériaux hétérogènes sont utilisés, des questions concernant la lixiviation et le recyclage de ces derniers apparaissent.

4.3.2.1. Etude de lixiviation des catalyseurs

Parmi diverses méthodologies communément employées, la méthode de filtration à chaud permet d'obtenir, de façon simple et rapide, une information concernant la lixiviation du catalyseur.

Aussi, après 10 à 40 minutes (selon l'avancement de la réaction), la solution est filtrée à chaud à travers un filtre (PTFE 0.45 µm) afin de séparer le catalyseur hétérogène. Ensuite, la base inorganique (filtrée en partie car peu soluble) est rajoutée au filtrat et la réaction est poursuivie dans les mêmes conditions.

Les courbes typiques issues des réactions de tests de lixiviation présentées Figure 4-15 sont comparées aux réactions effectuées en présence de catalyseur hétérogène (standard).

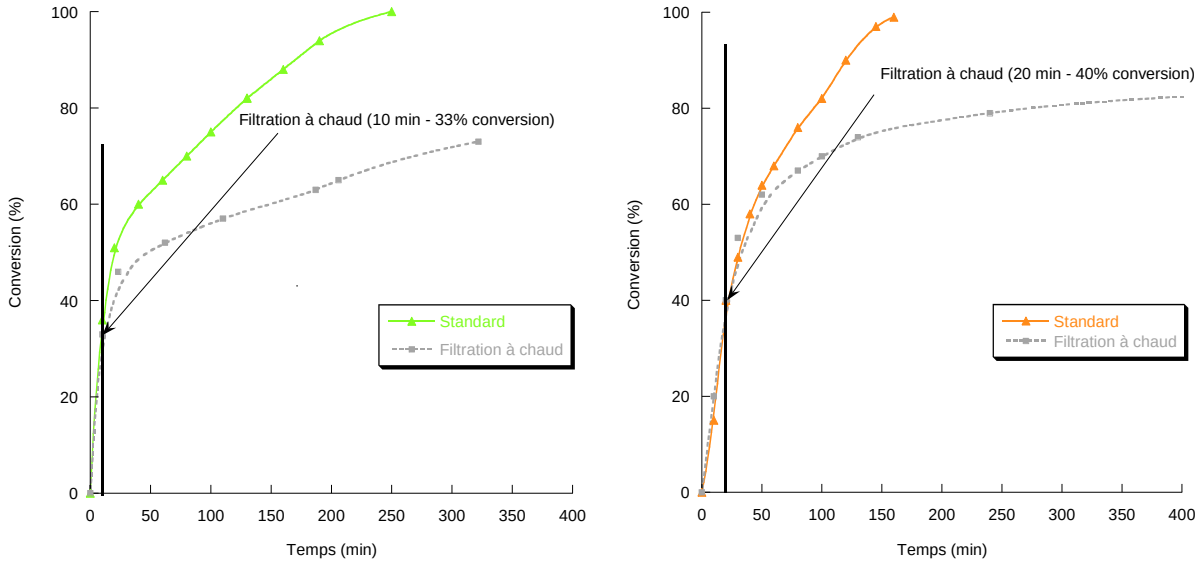


Figure 4-15 : Courbes de filtration à chaud obtenues avec le catalyseur $PdCl_2(NC)_2$@SBA-15 (gauche) ou le catalyseur $PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15

Nous pouvons observer une poursuite de conversion en indole souhaité malgré la filtration du catalyseur hétérogène, et ce, pour l'ensemble des catalyseurs testés.

En effet, les courbes montrent clairement une évolution de conversion jusqu'à atteindre 83 % après 6 heures de réaction pour le catalyseur $PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15 ainsi qu'une poursuite de réaction de 33 % à 75 % après 6.5 heures pour le $PdCl_2(NC)_2$@SBA-15.

Aussi, ces données sont en accord avec une lixiviation du catalyseur, les espèces actives de palladium étant dissoutes au cours de la réaction.

Néanmoins, par comparaison avec les cinétiques témoins, des différences sont observées et mettent en évidence un rôle joué par le support inorganique. Plusieurs hypothèses pourraient rendre compte de cette observation. En effet, la désactivation observée pourrait s'expliquer par un manque de source continue de palladium à cause de la filtration du matériau, une désactivation des espèces dissoutes vers la formation de palladium noir moins actif ou enfin, au retrait d'une réelle contribution de la catalyse hétérogène.

Afin de quantifier le palladium en solution présent dans le filtrat après la filtration à chaud, des analyses élémentaires ont été effectuées. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 4-8 ci-dessous.

Tableau 4-8 : Quantités de palladium dosées en solution après filtration à chaud du solide catalytique

Catalyseurs	Taux de palladium détecté (ppm)[a]
$PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15	14
$PdCl_2(PCy_2)_2$@SBA-15	17
$PdCl_2(NC)_2$@SBA-15	22
$PdCl_2$(PNP)@SBA-15	32

[a] pour 10 mL de solution avec une erreur relative de ± 5 ppm.

Ces concentrations restent néanmoins acceptables, ces données étant obtenues avant toute sorte de purification.

4.3.2.2. Recyclage

Malgré une lixiviation des catalyseurs, nous avons étudié un possible recyclage de ces derniers.

Aussi, dans un premier temps, et après un cycle catalytique classique, les catalyseurs ont été filtrés et abondamment lavés (afin d'éliminer l'ensemble des sels et produits organiques). Ces derniers ont ensuite été engagés dans un second cycle catalytique. Les résultats obtenus ont cependant montré une forte désactivation, ne pouvant pas être associée uniquement à une éventuelle perte de masse.

Aussi, les deux catalyseurs les plus actifs ($PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15 et $PdCl_2(NC)_2$@SBA-15) ont été soumis à une toute autre procédure de recyclage, par ajout de réactif dans le même réacteur sans isolation et séparation intermédiaire.

Ainsi, après un cycle catalytique de 24 heures de réaction, une nouvelle portion de réactif est ajoutée (1 mmol de iodoaniline, 3 mmol d'alcyne, 3 équivalents de base). Le volume de solvant est réajusté afin de travailler dans les mêmes concentrations qu'au cycle initial. La réaction est suivie par GC (point à t = 2 ou 14 heures) et la procédure répétée quatre fois.

Les résultats obtenus en termes de conversion sont résumés dans la figure 4-16.

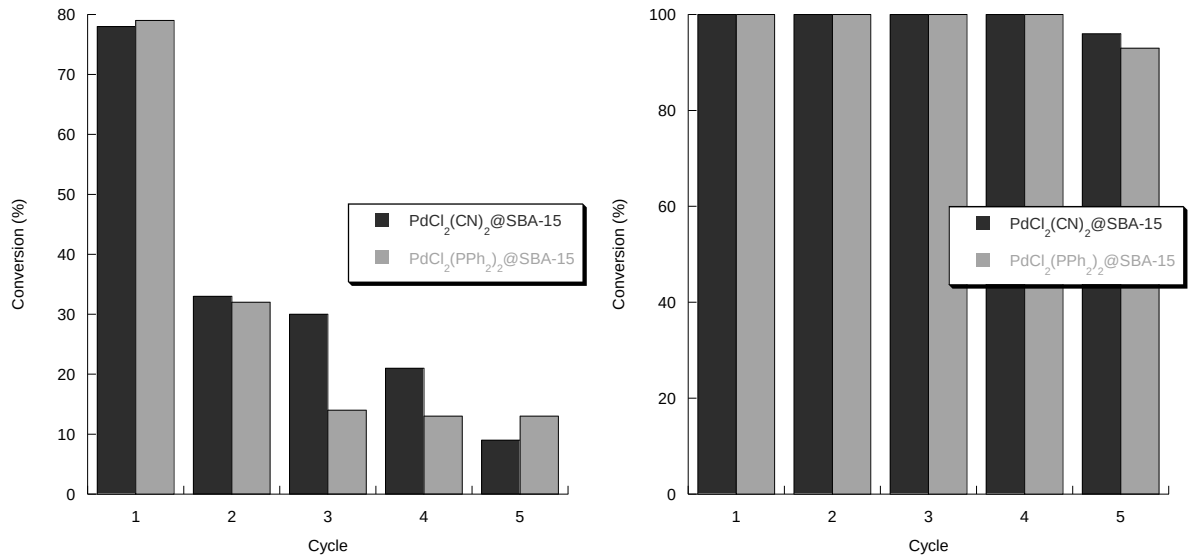


Figure 4-16 : Evaluation de la recyclabilité des catalyseurs $PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15 et $PdCl_2(CN)_2$@SBA-15 à t = 2 heures (gauche) ou t = 14 heures (droite)

Les données obtenues confirment la désactivation des catalyseurs.

Alors que pour le catalyseur $PdCl_2(NC)_2$@SBA-15, l'activité initiale chute de façon continuelle, l'activité du catalyseur $PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15 semble se stabiliser après le 3ième cycle (*ca*. 14 %). Néanmoins, dans les deux cas, malgré cette chute d'activité initiale, de bonnes conversions peuvent toujours être obtenues en augmentant le temps de réaction.

4.3.3. Proposition d'explication de la désactivation

Afin de déterminer l'origine de la désactivation des catalyseurs, les catalyseurs issus de la réaction de couplage (après une expérience ou à l'issu des tests de recyclage *i.e.* 5 cycles) ont été analysés par DRX et Microscopie Electronique à Transmission (MET). Pour se faire, ces derniers ont été séparés du milieu réactionnel par filtration sur fritté et abondamment lavés au DMF puis à l'eau afin d'éliminer l'ensemble des sels.

4.3.3.1. Analyse DRX

L'analyse DRX aux petits angles pour l'ensemble des échantillons n'indique pas d'altération de la mésostructure à l'issu d'un cycle. Il en est de même pour les catalyseurs issus du 5ième cycle (Annexe C). Néanmoins, dans certains cas, une diminution de l'intensité du pic de réflexion d_{100} peut être observée (attribuée à des zones localement désordonnées ou à la présence de sels résiduels).

Concernant l'analyse aux grands angles (Annexe C), aucun échantillon ne présente des raies caractéristiques pouvant être attribuées à du palladium sous forme cristalline et ce, même après cinq cycles.

Aussi, ces analyses ne nous permettent pas d'expliquer une désactivation liée à un effondrement de la structure ou à la présence de palladium particulaire.

4.3.3.2. Analyse MET

Alors que l'analyse s'est révélée destructive par réduction sous le faisceau d'électrons du complexe $PdCl_2(NC)_2$@SBA-15, les microscopies obtenues concernant le catalyseur $PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15 sont présentées ci-dessous (Figure 4-17).

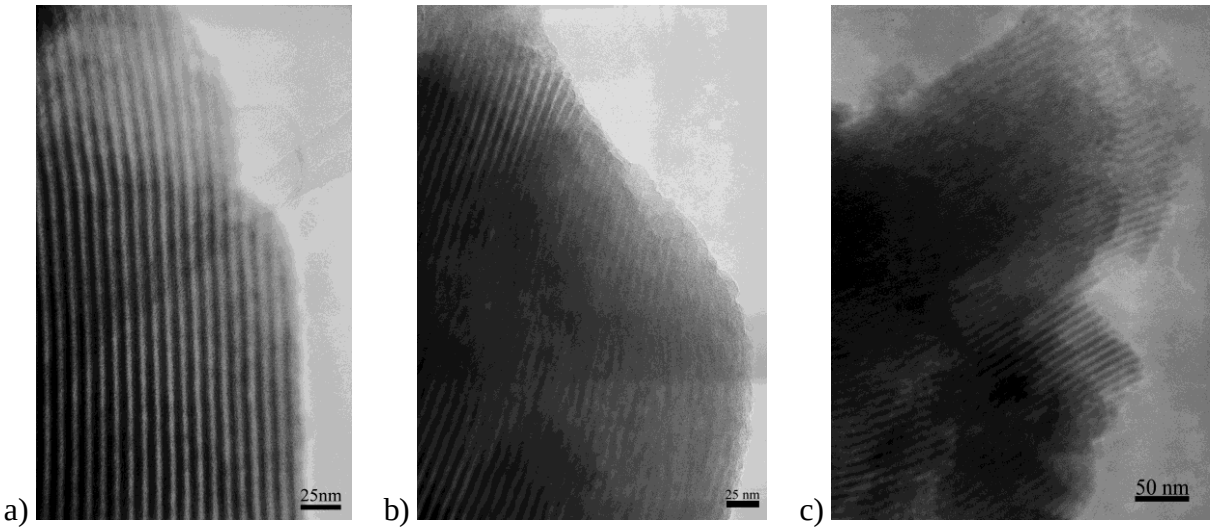


Figure 4-17 : Microscopie electronique à transmisson dans la direction perpendiculaire à l'axe des pores pour le matériau $PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15 avec : a) catalyseur frais, b) après 1 cycle, c) après 5 cycles

La microscopie réalisée sur le catalyseur frais montre un arrangement à longue distance parfaitement ordonné. De plus, les analyses EDX (Energy dispersive X-ray) (Tableau 4-9) révèlent la présence de palladium uniformément réparti à l'intérieur des pores du matériau, sans présence de particules à l'extérieur des pores. L'analyse montre également un rapport P/Pd de 1.9 satisfaisant (valeur théorique attendue de 2.0).

La microscopie réalisée sur les catalyseurs après 1 ou 5 cycles (Figure 4-17 *b)* et *c)*) attestent d'une bonne conservation structurale sans la présence de larges particules de palladium, pouvant expliquer la chute d'activité. Néanmoins, l'analyse EDX réalisée après un cycle révèle une perte en masse de palladium significative (~ 50 %) jusqu'à une perte totale dans le cinquième cycle.

Tableau 4-9 : Données récapitulatives des analyses TEM/EDX pour le catalyseur $PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15 frais et après un cycle

Catalyseur	EDX [a]	Eléments			P/Pd
		Si	P	Pd[b]	
$PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15 frais	1	100	4.13	2.25	1.83
	2	100	4.57	2.68	1.7
	3	100	4.77	2.33	2.04
	moyenne	**100**	**4.49**	**2.42**	**1.85**
$PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15 après un cycle de 14 h	1	100	3.59	0.90	3.98
	2	100	3.23	0.80	4.03
	3	100	3.28	0.76	4.31
	moyenne	**100**	**3.37**	**0.82**	**4.1**

[a] Mesures effectuées à différents points de l'échantillon.

[b] A partir de la microanalyse, 1.72 atomes de Pd pour 100 atomes de Si étaient attendus.

L'ensemble des analyses, associé à une chute de performance, est en accord avec une perte de palladium au cours du processus de recyclage.
De plus, le fait de réaliser un recyclage "*in situ*" afin de conserver une bonne activité catalytique est en accord avec une redéposition non efficace du palladium lixivié sur le support.

Diverses explications peuvent être données afin d'expliquer cette non redéposition.
Tout d'abord, la large quantité de sels présents dans le milieu pourrait être responsable d'une mauvaise redéposition. En effet, environ 450 mg de Na_2CO_3 sont nécessaires pour réaliser la réaction et après 5 recyclages "*in situ*" jusqu'à 2.3 g de sels sont présents dans le milieu réactionnel. La forte viscosité du mélange, associée à une large quantité de sels en présence de seulement quelques mg de matériau mésoporeux (35 à 65 mg) pourrait totalement empêcher une bonne redéposition du palladium. De plus, la cristallisation des sels avec le retour à température ambiante pourrait encapsuler une partie des espèces solubles de palladium en empêchant son redépôt. Ainsi, le palladium emprisonné dans ces sels serait éliminé lors des lavages en même temps que les sels. Une autre explication pourrait être également associée à une cristallisation des sels à l'entrée des pores, empêchant l'accessibilité et ne permettant pas une redéposition efficace.

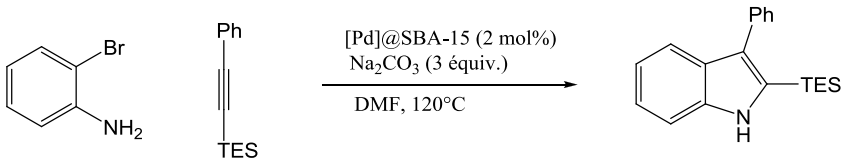
Des études sont actuellement en cours afin de comprendre et d'essayer de diminuer la lixiviation, tout en favorisant la redéposition. La température, le solvant réactionnel et l'hydrophobicité du matériau agiraient de façon non négligeable sur ces paramètres.

4.3.4. Vers un couplage à partir de bromo-anilines

Comme nous avons pu le voir précédemment (*cf.* Chapitre 1 et 3), le couplage de Larock réalisé à partir de 2-bromoanilines ou 2-chloroanilines se révèle particulièrement attractif.

Aussi, avec la forte réactivité des matériaux hybrides synthétisés pour un couplage de Larock à partir de 2-iodoanilines, nous nous sommes intéressé à la réactivité des 2-bromoanilines envers la réaction modèle choisie (Schéma 4-9).

De façon peu surprenante, ces catalyseurs se révèlent très actifs envers cette réaction de couplage dans les conditions réactionnelles optimisées (Schéma 4-9).



10 **17**

Schéma 4-9

Des rendements isolés jusqu'à 85 % ont pu être obtenus. Une diversification de la réaction est en cours.

4.4. Conclusion

En conclusion à ce chapitre sur la préparation de matériaux hybrides et leur utilisation en catalyse pour l'hétéroannélation de Larock, nous avons vu que quatre matériaux mésoporeux hybrides ont pu être synthétisés.[148]

Ces derniers ont été synthétisés par post-greffage des complexes moléculaires sur une silice de type SBA-15 et totalement caractérisés. Les analyses révèlent la structure hexagonale 2D et la porosité des matériaux de type SBA-15. De plus, le maintien de l'intégrité du complexe après greffage a pu être montré.

Enfin, impliqués dans la réaction d'hétéroannélation de Larock, ces matériaux mésoporeux se révèlent très actifs.
En effet, de très bonnes activités sont obtenues pour l'ensemble des catalyseurs, ces dernières étant également supérieures aux activités obtenues lors de l'utilisation de catalyseurs hétérogènes moins sophistiqués comme le Pd/C ou le Pd/NaY.
Les catalyseurs les plus efficaces sont le $PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15 et le $PdCl_2(NC)_2$@SBA-15. Ces derniers se révèlent structurellement très stables en conservant à la fois leur structure de type SBA-15 et leur porosité et cela même après 5 cycles.
Néanmoins, comme nous avons pu le voir (*cf.* Chapitre 4, § 4.3.2) la catalyse se révèle être homogène, le matériau servant de "réservoir" ou "source continue" de palladium. En effet, le métal se retrouve lixivié en solution et connaît des difficultés à se redéposer sur le support mésoporeux. Cependant, des recyclages effectués "*in situ*" montrent que ces matériaux mésoporeux peuvent être utilisés jusqu'à 5 cycles, la chute d'activité initiale entraînant une chute de conversion pouvant être compensée par une augmentation du temps de réaction de 2 à 14 heures.

Des études sont actuellement en cours afin d'améliorer les capacités de recyclage de ces catalyseurs et d'étendre cette réaction à des substrats bromoanilines. Les premières études démontrent l'importance de l'hydrophobicité du matériau. En effet, après une silylation de la surface de la SBA-15, la quantité de palladium retrouvée en solution est divisée par deux. De

plus, des études sur la redéposition du métal ont mis en évidence l'influence du solvant. Aussi, l'utilisation d'un mélange DMF/H_2O permettrait un meilleur redépôt du palladium.

Ayant démontré la validité de notre approche, c'est-à-dire l'utilisation de catalyseurs hétérogène à base de palladium pour l'obtention d'indoles, nous pouvons désormais nous intéresser à la synthèse "tout-en-un", par catalyse hétérogène, d'indoloquinones.

Chapitre 5. Vers une synthèse "tout-en-un" d'indoloquinones par catalyse hétérogène supportée multifonctionnelle

Chapitre 5. Vers une synthèse "tout-en-un" d'indoloquinones par catalyse hétérogène supportée multifonctionnelle

L'objectif de se travail vise à développer des synthèses de molécules organiques complexes à haute valeur ajoutée par catalyse hétérogène en utilisant une stratégie de synthèse "tout-en-un" ou "one-pot".

Cette approche, par le développement de méthodes catalytiques propres et innovantes, permet de réduire la consommation énergétique et la quantité de déchets générés au cours d'une synthèse. En effet, l'utilisation d'un solvant unique, de réactifs en quantité catalytique plutôt que stœchiométrique, ou encore la non purification des intermédiaires réactionnels, présentent un fort intérêt économique mais aussi environnemental, ceci s'inscrivant directement dans le cadre de la chimie durable.

Les indoloquinones (et leurs analogues soufrés ou oxygénés) font partie d'une famille d'alcaloïdes indoliques qui présentent un intérêt croissant depuis ces dernières années en raison de leurs activités biologiques variées, notamment anticancéreuse. Leurs synthèses sont souvent longues et basées sur l'emploi de réactifs en quantité stœchiométrique. Par une stratégie "one-pot", on pourrait réduire l'impact environnemental des synthèses.

Dans ce travail, nous présenterons brièvement les indoloquinones, leurs propriétés et les synthèses totales existantes appliquées à l'obtention d'une famille de composés présentant une activité cytotoxique remarquée : les damirones. La stratégie proposée pour développer leur synthèse sera détaillée et les premiers résultats obtenus présentés.

5.1. Les indoloquinones

5.1.1. Généralités

Les indoloquinones sont une classe intéressante et importante de composés biologiquement actifs. Parmi ces composés, les 4,7-indoloquinones (ou indole-4,7-diones, *cf.* Figure 5-1) ont été sujettes à de nombreuses études associées à un développement intense d'analogues structuraux.

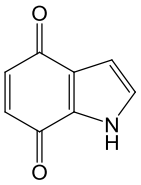


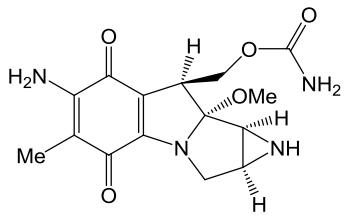
Figure 5-1 : Représentation d'un indole-4,7-dione

En effet, le motif indoloquinone étant présent dans un grand nombre de produits naturels bioactifs, ce dernier est rapidement apparu comme étant responsable des activités biologiques observées.

Deux grandes familles de 4,7-indoloquinones ont particulièrement été étudiées au cours du siècle dernier.

La première concerne la famille des mitomycines issues de bactéries à gram-positif de genre *Streptomyces*.[149] Différentes espèces de *Streptomyces* produisent naturellement de très nombreuses molécules présentant des structures chimiques et des activités biologiques très diverses. Aussi, elles sont à l'origine de la production de près des deux tiers des antibiotiques commercialisés, ainsi que de très nombreuses molécules ayant des activités sur des systèmes eucaryotes comme des anticancéreux (Bléomycine^{TM}), des immunosuppresseurs (Prograf®, Advagraf® et Protopic®), des antifongiques (Mycostatine®), des herbicides (Phosphinothricine), des insecticides (Abamectine), des antihelminthiques et des molécules anti-diabète ou anti-obésité (Xénical®).

Dès le début des années 1950, de nombreux tests biologiques ont été réalisés sur la mitomycine C (Figure 5-2) issue de *Streptomyces caespitosus*.[150]



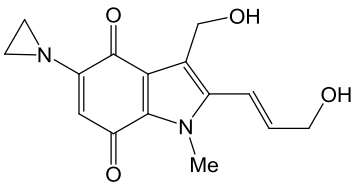
Mitomycine C

Figure 5-2 : Mitomycine C issue de *Steptomyces caespitosus*

Cette molécule asymétrique s'est révélée être un anti-néoplasique cytotoxique de la famille des antibiotiques ayant la capacité à former des interactions avec l'ADN par pontage inter-brin. Son action est particulièrement marquée en phases G1 et S. Ainsi, la réplication de l'ADN est bloquée par action sur l'ADN polymérase.[151]

Ayant passé l'ensemble des tests cliniques, la mitomycine C est aujourd'hui commercialisée sous le nom d'Amétycine™ (A.M.M. 20 février 1998). Ce médicament apparenté aux agents alkylants est utilisé en chimiothérapie anticancéreuse. Il est utilisé dans le traitement de certains cancers, notamment cancer de l'estomac, du pancréas, du côlon, du rectum, du sein et localement de la vessie.

Enfin, au début des années 1990, c'est avec la découverte de l'indoloquinone EO9 ou apaziquone (analogue chimique de la mitomycine) que se concentre la majorité des études (Figure 5-3).[152]



Apaziquone ou EO9

Figure 5-3 : Structure de l'indoloquinone EO9 ou apaziquone

Aussi, des activités anticancéreuses lui sont rapidement attribuées. Cette molécule agit comme prodrogue convertie en métabolites actifs *via* une réduction au niveau des cellules hypoxiques. La prodrogue est préférentiellement activée par les réductases DT-diaphorase exprimées intensivement au niveau des cellules tumorales de la vessie.[153] Les métabolites actifs agissent ensuite comme agent alkylant de l'ADN, entraînant la mort cellulaire. En 2008, l'azapinone EOquin® est entrée en phase III de l'étude clinique.

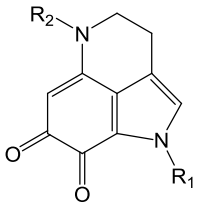
Avec ces deux molécules "vedettes", l'intérêt pour les indoloquinones s'est accru et de nombreuses indoloquinones issues de *Streptomyces* ou encore du monde marin ont pu être isolées.

Parmi cette dernière catégorie, notre attention s'est portée sur les damirones.

5.1.2. Les damirones

5.1.2.1. Généralités

Les damirones sont des composés comportant le motif indoloquinone. Les diverses structures sont présentées ci-dessous (Figure 5-4).



$R_1 = R_2 = CH_3$ **Damirone A**
$R_1 = H$, $R_2 = CH_3$ **Damirone B**
$R_1 = H$, $R_2 = H$ **Damirone C**

Figure 5-4 : Damirones A, B et C

Les damirones A et B ont été isolées pour la première fois d'une éponge marine *Damiria* sp. *Keller* par Stierle et Faulkner en 1991.[10] L'éponge de l'ordre des Poecilosclerida (famille des Myxillidae) a été collectée dans les eaux de Palau (Pacifique Sud). Après extraction, elles ont pu être isolées avec un rendement de 0.04 % en poids sec. La damirone B a ensuite été réiidentifiée dans une éponge fidjienne *Zyzzya* cf. *marsailis* et isolée avec un rendement de 0.02 % en poids sec.[154]

Finalement, la damirone C est isolée (0.54 % poids sec) en 1995 de l'éponge *Zyzzya fuliginosa*, collectée près de l'Ile de Nahpali en Micronésie.[11]

Ces damirones font partie de la grande famille des pyrroloiminoquinones extraites d'éponges marines. De nombreux efforts ont été réalisés dans cette classe de composés fortement colorés et une large gamme de composés tri- ou penta-cycliques ont été isolés et identifiés.[9] Ces derniers s'avèrent très intéressant du fait que la majorité des produits testés ont répondu positivement et de manière différente aux premiers tests de cytotoxicité réalisés sur 60 lignées cellulaires de l'Institut National du Cancer.[155]

La synthèse du motif pyrroloiminoquinone à travers la synthèse de la damirone permettrait un accès rapide aux différents composés présentés (Figure 5-5) ainsi qu'à de nombreux analogues biologiquement actifs.

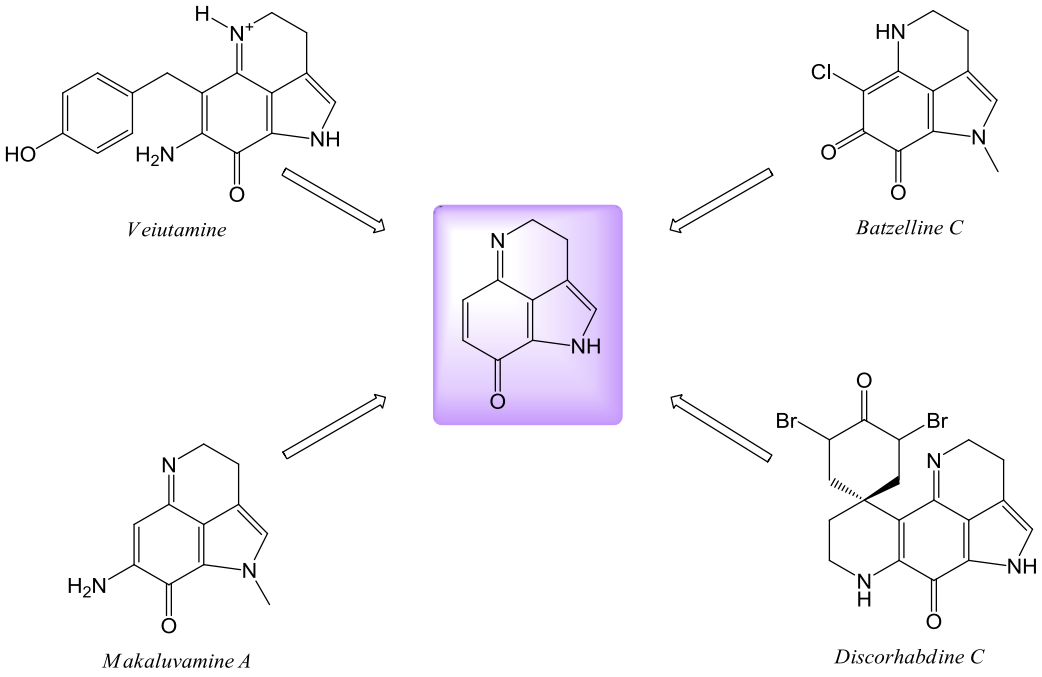


Figure 5-5 : Motif pyrroloiminoquinone précurseur d'un grand nombre d'alcaloïdes bioactifs

Etant isolés en très faible quantité depuis des éponges marines, leur synthèse par voie chimique est essentielle afin de pouvoir étudier leur activité de façon approfondie.
C'est pourquoi nous avons concentré nos efforts en premier lieu sur l'obtention des damirones. Après avoir présenté quelques synthèses connues pour l'obtention de ces dernières, nous présenterons la stratégie envisagée pour l'obtention de cette classe d'indoloquinones.

5.1.2.2. Synthèses totales existantes

Après l'isolement des damirones A et B en 1991, c'est Cava *et al.* qui proposent la première synthèse totale de ces dernières en 1993.[156]
La stratégie présentée est basée sur la fonctionnalisation du 6,7-diméthoxyindole suivi d'une cyclisation après une étape d'oxydation (Schéma 5-1).

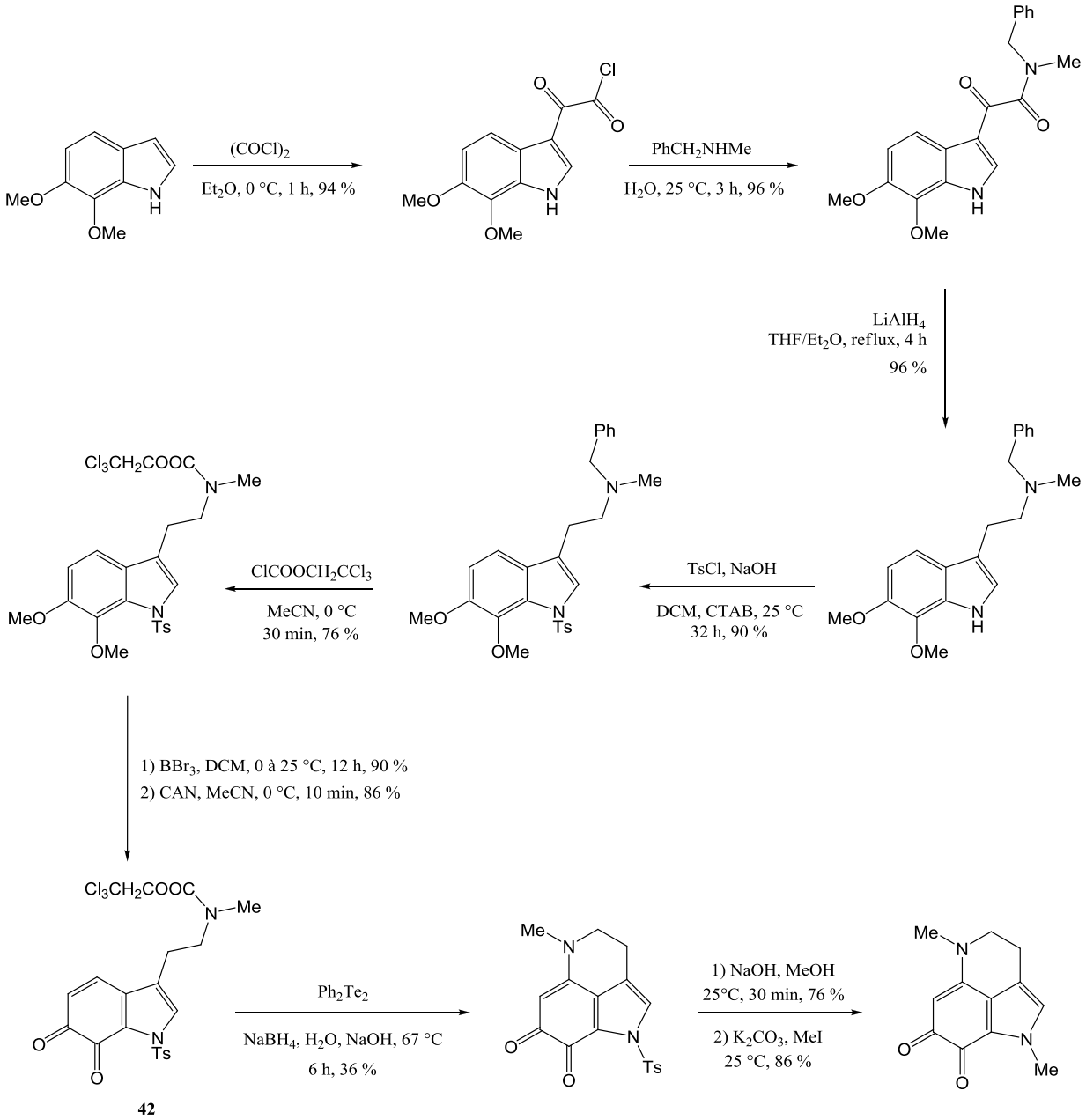


Schéma 5-1

Les étapes de fonctionnalisation et de protection/déprotection puis oxydation conduisent à l'obtention du composé **42** avec un rendement 36 % sur les 7 premières étapes. C'est finalement l'étape de cyclisation qui ne donne qu'un rendement de 36 % qui fait chuter le rendement global d'obtention des damirones B puis A avec 9.8 % et 8.5 % respectivement.

En 1994, l'équipe de Joule propose une alternative à cette synthèse en utilisant une autre stratégie basée sur la voie des quinolines.[157]

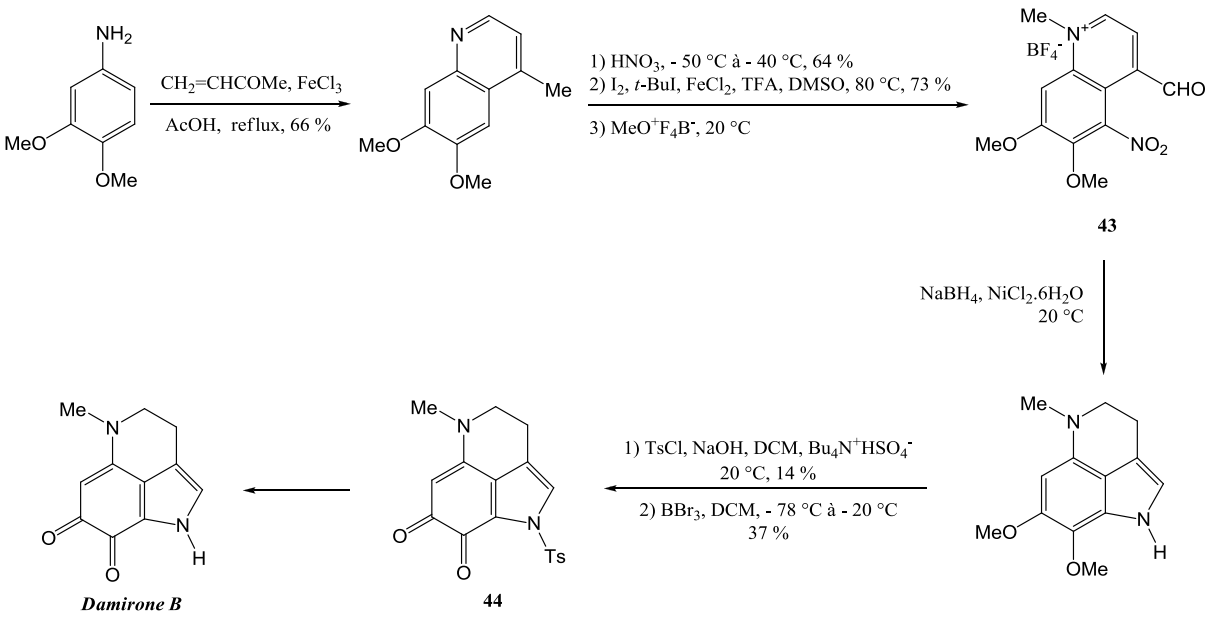


Schéma 5-2

Après formation de la 6,7-diméthoxy-4-quinoline à partir de la 3,4-diméthoxyaniline suivie des étapes de nitration et d'oxydation, le composé **43** est obtenu avec un rendement de 40 % sur 3 étapes. Cette synthèse, se révèle néanmoins moins efficace en terme de rendement global puisque les étapes suivantes de méthylation, cyclisation et tosylation font considérablement chuter le rendement à 5.6 %. Finalement, le composé **44** est obtenu après oxydation avec 2 % de rendement global. La déprotection pour conduire à la damirone B n'ayant pas été réalisée, ces derniers se reportent à la publication de Cava précédemment présentée. En se basant sur les résultats obtenus par ce groupe, il faut alors s'attendre à obtenir les damirones B et A avec moins de 1.5 % de rendement global.

Très récemment, une équipe japonaise[158] propose un accès aux damirones et aux makaluvamines à partir d'un intermédiaire clé de type quinoline en adaptant légèrement cette stratégie développée par Joule. Ces derniers obtiennent ainsi les damirones A, B et C avec des rendements supérieurs (*i.e.* respectivement 13 %, 15 % et 12 %).

Ce sont ces deux grandes voies (*i.e.* voie des indoles ou des quinolines) qui sont généralement utilisées pour conduire aux damirones. Nous avons vu que ces dernières reposent sur un nombre important d'étapes avec des rendements globaux faibles à très bas. De plus, certaines étapes requièrent l'utilisation de réactifs en quantité stœchiométrique et l'utilisation d'oxydants toxiques.

Aussi, étant donné l'activité anticancéreuse prometteuse de certains composés, nous proposons de réaliser une synthèse catalytique d'indoloquinones et plus particulièrement des damirones, précurseurs de nombreux composés biologiquement actifs, comme nous avons pu le voir précédemment.

5.1.3. Stratégie envisagée

La synthèse totale proposée pour les damirones est essentiellement basée sur notre expertise développée pour la synthèse d'indoles qui a fait l'objet des chapitres précédents.

La stratégie initiale envisagée a été l'obtention des damirones en deux grandes étapes catalysées. Pour ce faire, une étape serait une étape d'oxydation d'un indole préformé, lui-même obtenu par une réaction de couplage de type Larock.
Comme nous avons pu le voir dans les parties précédentes (Chapitres 1 et 3), l'hétéroannélation de Larock est une réaction de choix pour obtenir des indoles substitués en une seule étape. Ainsi, la première étape de notre synthèse repose sur un couplage de Larock entre la 2-iodoaniline fonctionnalisée et un alcyne pour conduire à l'indole intermédiaire. La seconde est une étape d'oxydation pour conduire à l'indoloquinone (Schéma 5-3). Enfin, une cyclisation spontanée, voire acido-catalysée, suivie d'une oxydation permet l'obtention des damirones visées.

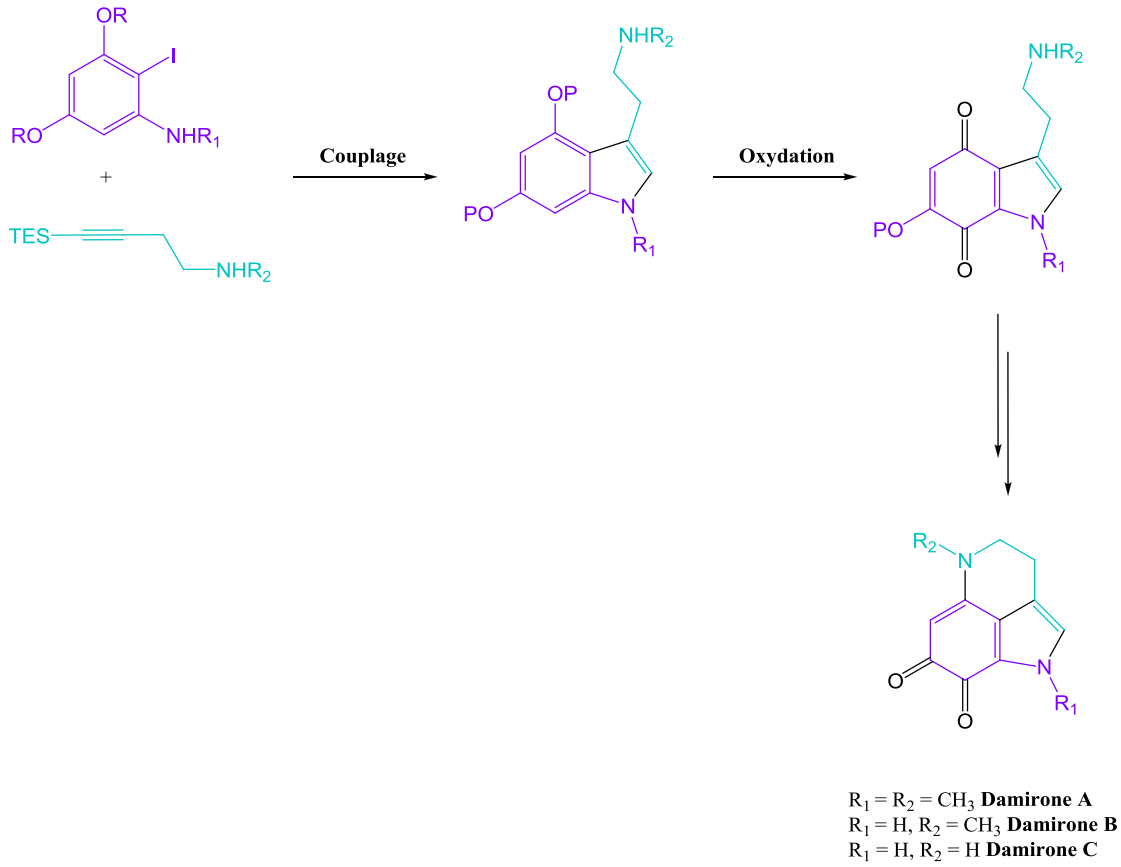


Schéma 5-3

Le défi supplémentaire est la réalisation de ces deux grandes étapes *via* une synthèse "tout-en-un" catalysée par un matériau mésoporeux bifonctionnel. Ainsi, en possédant deux fonctionnalités distinctes (dans les murs et dans les pores), ce matériau unique permettrait de réaliser à lui seul les étapes de couplage et d'oxydation. Ce dernier, facilement séparé du produit final par filtration pourrait être recyclé. Enfin, de façon idéale, l'air pourrait être utilisé comme seul oxydant.

Afin de réaliser une telle synthèse, il est nécessaire d'avoir une vision globale du sujet.
En effet, une synthèse monotope implique l'utilisation d'un même solvant tout au long de la réaction. De plus, il est nécessaire de voir si les deux catalyseurs ne vont pas interférer entres eux, impliquant leur dégradation au cours du temps ou encore une inactivitation totale. Enfin, il faut évaluer l'influence de l'ordre d'introduction des réactifs. En effet, il peut être nécessaire d'atteindre une conversion complète de l'aniline en indole avant de réaliser l'oxydation.
Tous ces paramètres doivent être pris en compte afin de pouvoir réaliser une synthèse "tout-en-un" efficace.

Dans les paragraphes suivants, nous allons donc présenter les résultats préliminaires obtenus pour la première étape de couplage de Larock. Nous terminerons cette description par les travaux concernant la partie oxydation.

5.2. L'hétéroannélation de Larock

L'obtention de la damirone en un minimum d'étapes repose sur un couplage de Larock pour l'obtention d'un indole fonctionnalisé de façon appropriée.

Ainsi, la synthèse proposée consiste à coupler la 2-iodoaniline **45** et l'alcyne **46**. Ainsi, l'indole obtenu présenterait en C3 la chaîne aminée nécessaire à la cyclisation finale et la partie benzylique porterait la fonction hydroxy qui, une fois déprotégée, pourrait permettre l'oxydation en paraquinone (Schéma 5-4).

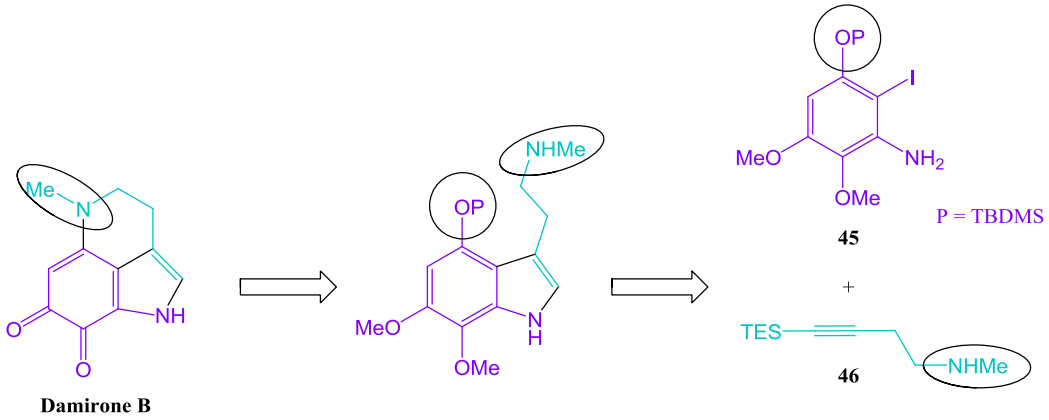


Schéma 5-4

L'aniline **45** ainsi que l'alcyne **46** n'étant pas disponible commercialement, leurs synthèses ont dû être réalisées.

5.2.1. Synthèse de l'alcyne 46

L'alcyne **9** utilisé dans le chapitre 3 est dérivé du butynol. Il peut servir de point de départ à l'obtention de l'alcyne **46** via une étape de mésylation conduisant au composé **48a** (Schéma 5-5).

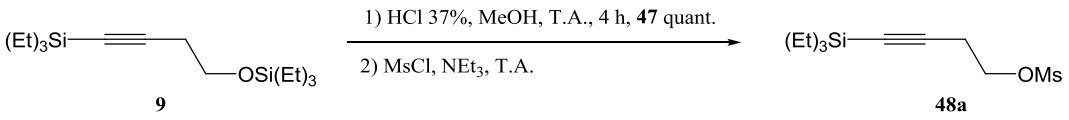
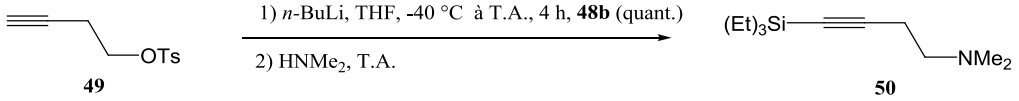


Schéma 5-5

Dans des conditions acides (HCl 37 %) dans le méthanol, la déprotection sélective du O-Si(Et)$_3$ a été réalisée en seulement 4 heures à température ambiante. Après une étape de

mésylation conduisant à l'alcyne **48a**, ce dernier a été mis en présence d'une solution aqueuse de méthylamine pour conduire à l'alcyne **46** souhaité.

Une autre voie développée consiste à faire réagir le chlorure de tosyle sur le 3-butyn-1-ol commercial (Schéma 5-6). L'alcyne **49** obtenu peut ensuite être silylé en C-term puis engagé dans une étape de substitution nucléophile par une solution de diméthylamine par exemple.



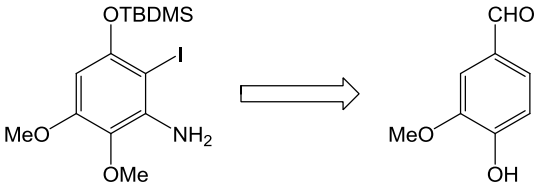
49 **50**

Schéma 5-6

5.2.2. Synthèse de l'aniline 45

5.2.2.1. Voie a : à partir de la vanilline

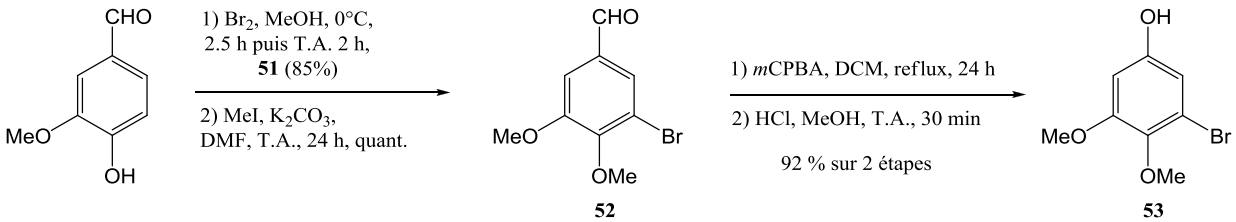
La stratégie pour réaliser la synthèse de l'aniline **45** a été de partir de la vanilline, composé disponible commercialement et peu cher (Figure 5-6).



45

Figure 5-6 : Stratégie permettant l'accès à l'aniline 45 ciblée à partir de la vanilline

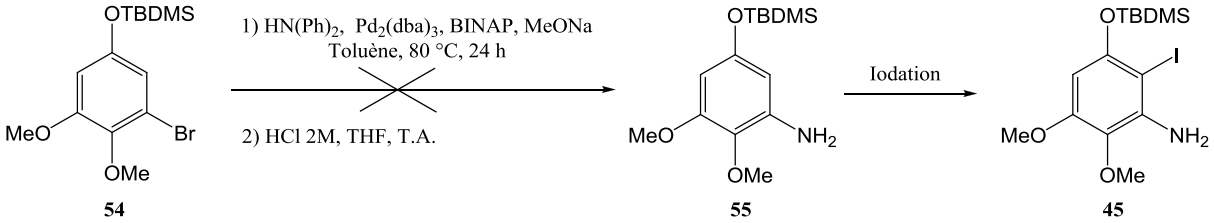
Après une bromation en *ortho* du phénol dans les conditions classiques suivie d'une méthylation de ce dernier, le composé **52** est obtenu avec 85 % de rendement. Ensuite, une réaction d'oxydation par *m*-CPBA permet d'obtenir le 3-bromophénol **53** (Schéma 5-7). Une étape de protection par un groupement silylé comme le *t*-butyl-diméthylchlorosilane (*i.e.* TBDMSCl) conduit au produit **54** avec 90 % de rendement.



52 **53**

Schéma 5-7

A ce stade de la synthèse, une étape d'amination de Buchwald aurait permis l'obtention de l'aniline **55**. Enfin, l'étape d'iodation aurait conduit à l'obtention de la 2-iodoaniline **45** visée (Schéma 5-8).



54 **55** **45**

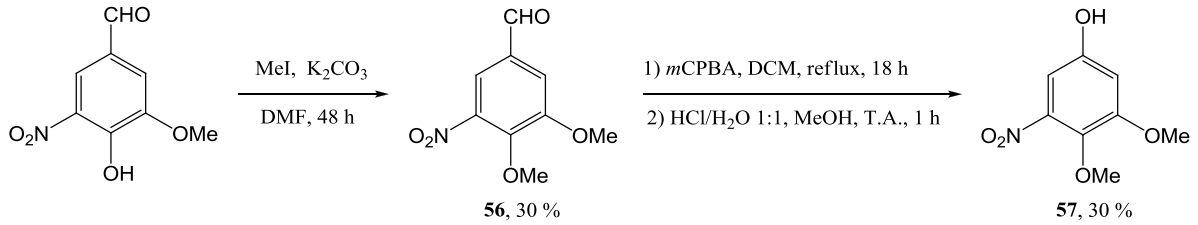
Schéma 5-8

Néanmoins, l'étape clé d'amination de Buchwald s'est avérée infructueuse conduisant essentiellement à la déprotection du groupement silyle. Aussi, cette voie de synthèse a été abondonnée.

5.2.2.2. Voie b : à partir de la 5-nitrovaniline

La deuxième stratégie envisagée a été de partir de la 5-nitrovanilline commerciale. En effet, l'amination ayant précédemment posé problème, nous avons pensé contourner ce dernier en réalisant la réduction du groupement nitro en amino.

Aussi, la 5-nitrovanilline a été préalablement méthylée dans les conditions classiques puis la fonction aldéhyde transformée en alcool par traitement avec *m*-CPBA (Schéma 5-9).



56, 30 % **57**, 30 %

Schéma 5-9

Le problème rencontré ici est la très faible réactivité, entraînant un rendement global sur ces deux étapes extrêmement faible. En effet, les fonctions nitro et aldéhyde (groupements électroattracteurs) désactivent totalement le cycle rendant les étapes de substitution électrophile et d'oxydation par *m*-CPBA limitées.

Aussi, cette voie peut viable a du être abandonnée.

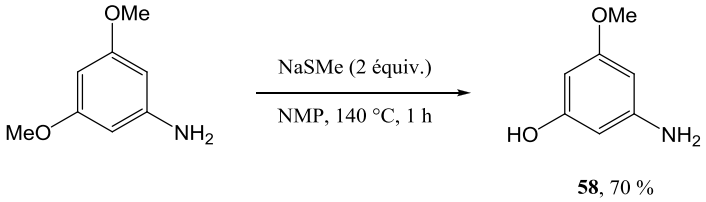
5.2.2.3. Voie c : à partir de la 3,5-diméthoxyaniline

Dernièrement, une voie développée a été basée sur la mono-déméthylation de la 3,5-diméthoxyaniline.

En effet, dans le cas de l'étape d'oxydation envisagée, la présence d'un groupement phénol est nécessaire, les oxydations de groupements méthoxy étant réalisées dans des conditions plus dures (*i.e.* I_2/CAN par exemple).

Aussi, la déméthylation classiquement réalisée par des acides de Lewis s'avérant infructueuse dans ce cas, nous avons réalisé cette dernière en transposant une stratégie de synthèse développée par l'équipe de Testaferri et Tiecco. [159,160]

Ainsi, en présence de NaSMe dans le NMP à 140°C, le 3-amino-5-méthoxyphénol **58** est obtenu avec 70 % de rendement isolé (Schéma 5-10).



58, 70 %

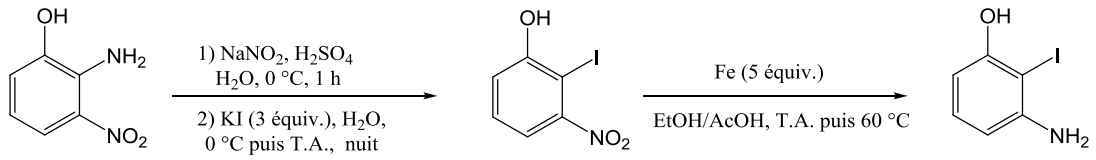
Schéma 5-10

La dernière étape d'iodation est en cours d'étude afin d'obtenir de façon majoritaire le 2-iodo-3-amino-5-méthoxyphénol souhaité.

5.2.2.4. Voie d : à partir du 2-amino-3-nitrophénol

L'obtention de l'aniline comportant l'ensemble des substituants souhaités pour conduire aux damirones s'avérant plus difficile qu'initialement prévu, la réalisation d'un composé plus simple a été initiée afin d'évaluer dans un premier temps la faisabilité de l'étape couplage/oxydation pour conduire à une indoloquinone.

Dans un premier temps, l'étape "tout-en-un" de diazotation-iodation a été réalisée afin de conduire à l'obtention du 2-iodo-3-nitrophénol **59**. Enfin, une réduction par le fer au reflux d'un mélange EtOH/AcOH a permis d'obtenir le 2-iodo-3-aminophénol **60** souhaité (Schéma 5-11).



59, 98 % **60**, 98 %

Schéma 5-11

Le couplage de Larock développé en catalyse hétérogène (Chapitre 3) s'avérant également actif avec les iodophénols afin de conduire aux benzofuranes, une étape de protection de la fonction phénol est nécessaire afin de réaliser ce couplage. Cette dernière étape est en cours de réalisation.

Comme nous avons pu le voir, la préparation de l'aniline fonctionnalisée de départ s'est révélée être un peu problématique. Néanmoins, nous pensons que la méthode en cours de développement (voie c) nous permettra d'obtenir l'aniline souhaitée pour conduire aux damirones, la dernière voie (voie d) nous permettant simplement d'évaluer la faisabilité couplage/oxydation.

5.2.3. Préparation du catalyseur mésoporeux

Comme nous l'avons montré précédemment (Chapitre 4), différents matériaux hybrides dont les ligands ne sont pas sensibles à l'oxydation ont dû être préparés.

Parmi les complexes palladés synthétisés, seul le complexe comportant un ligand cyano a pu être greffé avec succès sur la SBA-15.
Ce dernier sera donc utilisé pour la synthèse conduisant aux damirones.

Actuellement, un autre catalyseur est en cours de préparation.
Le greffage du complexe **39** (Figure 4-8) comportant le ligand acac s'étant révélé infructueux en raison de la dégradation du complexe, nous proposons de contourner cette difficulté en réalisant un greffage de l'APTES suivi de l'introduction du palladium, *via* une réaction d'échange de ligand avec le complexe $Pd(acac)_2$, par post-fonctionnalisation (Schéma 5-12)

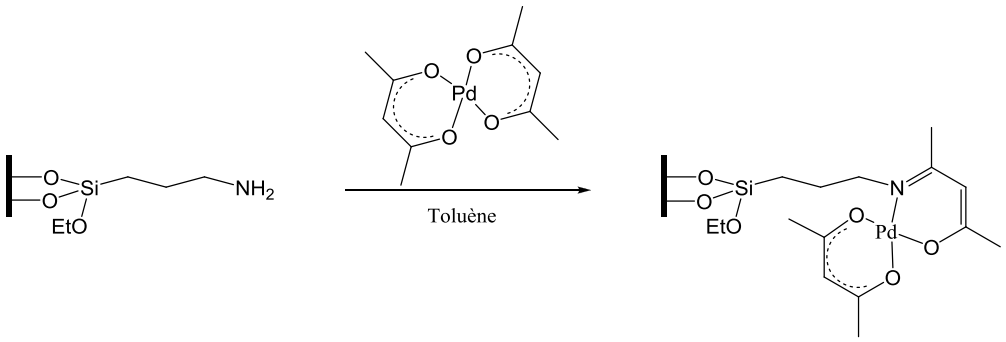


Schéma 5-12

Compte tenu des résultats précédents concernant la lixiviation (Chapitre 4), nous attacherons ici une importance à l'influence de l'hydrophobicité du matériau sur ce phénomène. Ainsi, un matériau silylé et non silylé serait préparé.

5.3. L'étape d'oxydation

L'oxydation sélective d'alcools en composés carbonylés (aldéhyde ou cétone) représente l'une des plus importantes transformations en synthèse organique tant au niveau fondamental qu'au niveau industriel.

De façon traditionnelle, un grand nombre de méthodes qui nécessitent l'emploi d'oxydants tels que CrO_3, $KMnO_4$, MnO_2, SeO_2, etc. en quantité stœchiométrique ou en large excès a été développée.[161] Ces réactifs sont associés à de nombreux inconvénients à la fois en terme de coût mais aussi et surtout en terme d'impact sur l'environnement (toxicité des oxydants et rejets de déchets). Aussi, le développement d'une méthode d'oxydation douce, sélective et efficace, pouvant utiliser l'air comme seul oxydant est devenu une priorité.

De nombreux efforts ont été faits ces dernières années afin de développer des catalyseurs permettant une oxydation aérobie des alcools. Parmi eux, les métaux de transitions palladium,[162,163] ruthénium,[164] cuivre,[165] cobalt,[166], … se sont révélés particulièrement intéressants. D'un autre côté, le développement de catalyseurs non métalliques a également connu un fort essor.

C'est donc dans ce contexte que se situe l'objectif de développer une synthèse d'indoloquinones *via* une oxydation "verte".

Nous avons donc choisi d'évaluer deux types de catalyseurs, l'un comportant un métal de transition et l'autre non.

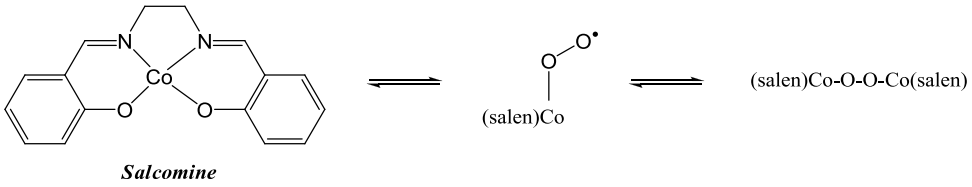
Le premier type de catalyseur concerne les catalyseurs métalliques comportant un ligand de type Salen (= *N,N'*-bis(salicylidène)éthylènediamine) et le deuxième fait appel aux catalyseurs radicalaires comme le TEMPO (=2,2,6,6-tétraméthylpipéridine-1-oxyle).

5.3.1. Catalyseur d'oxydation de type Salen

Les motifs Salen sont devenus une structure très populaire et de grand intérêt, notamment en catalyse homogène. Depuis les travaux pionniers de Katsuki et Jacobsen dans le cadre d'époxidation d'oléfines,[167,168] les complexes métallosalen ont été utilisés en tant que catalyseurs très efficaces dans diverses réactions (*i.e.* alkylation, cyclopropanation, réaction Diels-Alder, couplage de Heck, de Suzuki, …) mais aussi dans des réactions d'oxydation.[169]

Parmi les différents métaux utilisés, l'utilisation du cobalt nous a semblé un choix judicieux.

En effet, les complexes bases de Schiff-Cobalt sont connues pour se lier de façon réversible à l'oxygène en formant des complexes "Co-peroxo" (Schéma 5-13). De plus, ces adduits Co(salen)/O_2 ont alors démontré leur efficacité pour oxyder les phénols en quinone. [170-173]



Salcomine

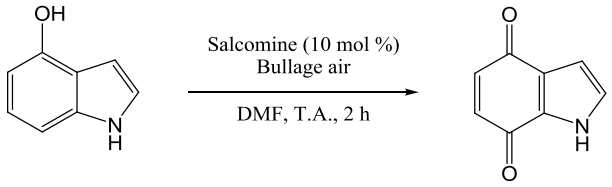
Schéma 5-13

5.3.1.1. Réaction modèle

Afin d'évaluer la faisabilité d'une oxydation d'indole en indoloquinone par un catalyseur Co(salen), un premier test d'oxydation a été réalisé.

Aussi, le 4-hydroxyindole a été choisi comme indole modèle et, dans un premier temps, la réactivité du catalyseur commercial, la salcomine (Schéma 5-13), a été évaluée sur ce dernier.

Sous simple bullage d'air et à température ambiante, le 4-hydroxyindole a pu être totalement converti en 4,7-indoloquinone (Schéma 5-14).



61

Schéma 5-14

Fort de ce résultat, nous avons décidé de poursuivre nos travaux vers le développement d'une oxydation par catalyse hétérogène à l'aide de matériaux mésoporeux.

5.3.1.2. Vers un matériau mésoporeux actif

De la même manière que précédemment, notre stratégie de synthèse est basée sur le greffage par post-synthèse d'un complexe moléculaire sur un matériau de type SBA-15.

✓ *Accroche via l'imine*

Afin de se rapprocher au plus près de la structure salcomine active en catalyse homogène, nous avons, dans un premier temps, synthétisé un complexe moléculaire complexé au cobalt par une réaction "tout-en-un" à partir du salicylaldéhyde et de l'APTES en présence de $Co(OAc)_2.4H_2O$ en utilisant la procédure décrite par Murphy *et al.* (Schéma 5-15).[174]

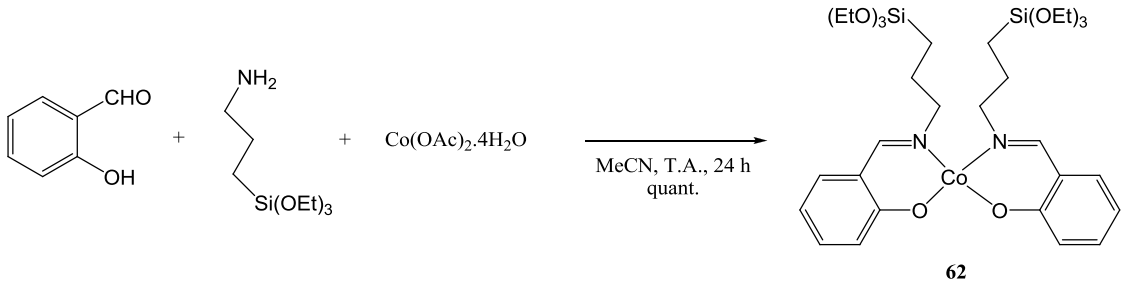


Schéma 5-15

Après 24 heures de réaction à température ambiante, le complexe Co(salen) **62** précipite sous forme d'une poudre verte dans un rendement quantitatif.

Après solubilisation dans le DMF, le complexe **62** est ajouté à une suspension de silice SBA-15 dans le DMF. Après greffage pendant une nuit à 80 °C, le matériau **63** souhaité est obtenu (Figure 5-7).

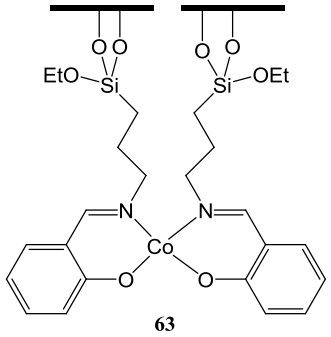


Figure 5-7 : Complexe Co(salen) greffé à l'intérieur des canaux d'une silice de type SBA-15

Ce dernier, soumis aux différentes caractérisations d'usage (*cf.* Annexe D), démontre une mésostructuration et une porosité caractéristique des matériaux hybrides de type SBA-15. De plus, l'intégrité structurale du complexe semble maintenue.

Malheureusement, ce matériau s'avère totalement inactif pour l'oxydation du 4-hydroxyindole à température ambiante.

Nous supposons que l'inefficacité du matériau est liée à la conformation de ce dernier. En effet, par l'accroche du lien triéthoxysilane *via* l'imine, il est probable que, lors du greffage à l'intérieur des pores de la SBA-15, le complexe se soit greffé de manière totalement aléatoire entraînant une perturbation du plan carré par distorsion. Aussi, ainsi déformé, le complexe serait totalement inactif.

Nous avons donc tenté de préparer un nouveau matériau en maintenant la position entre les imines fixes.

- ✓ ***Accroche par lien amide***

Afin de maintenir la géométrie plan carré du complexe Co(salen) (*i.e.* conformation souhaitée pour une bonne activité de ce dernier), nous avons tenté de synthétiser un ligand comportant le motif éthylènediamine **64**. Sur ce dernier, la présence d'un groupement acide aurait permis *via* un lien amide, l'accroche de l'alkoxytriéthoxysilane. Ainsi, après complexation au métal, le ligand se serait retrouvé théoriquement stabilisé (Schéma 5-16).

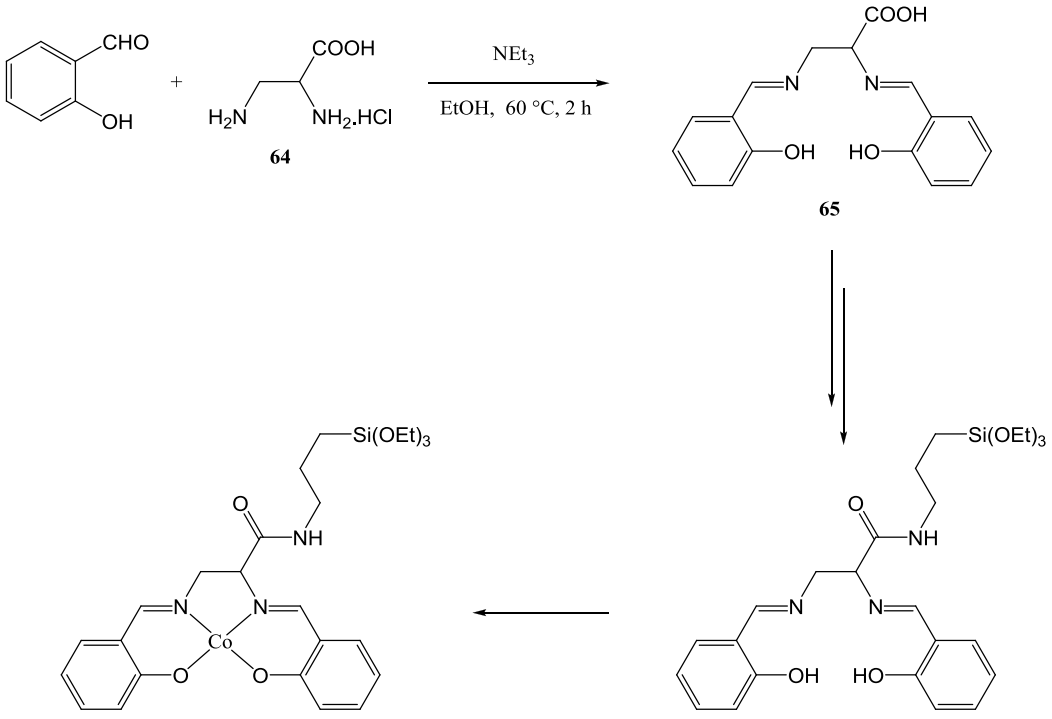


Schéma 5-16

Malheureusement, l'activation de l'acide sur le ligand **65** par réaction avec le CDI (*i.e.* 1,1'-carbonyldiimidazole) a été infructueuse, se dernier réagissant de manière préférentielle avec les fonctions phénols.

Nous avons donc tenté une complexation du ligand **65** avec le cobalt avant de faire réagir le CDI, afin de coordinner les groupements alcools au métal. Malheureusement, cette nouvelle tentative s'est révélée infructueuse, le complexe Co(salen) formé étant totalement insoluble.
Enfin, l'activation de l'acide au préalable sur l'acide 2,3-diaminopropanoique **64** est impossible du fait de la présence des groupements amines, pouvant entraîner une polymérisation.
Aussi, cette voie a été abandonnée.

- ✓ ***Accroche via le cycle aromatique***

Une stratégie de synthèse a été développée en fonctionnalisant le salicylaldéhyde de départ.[175] Aussi, après une étape de *O*-allylation conduisant au composé **66**, suivie d'un réarrangement de Claisen et d'une hydrosilylation catalysée par PtO_2,[176] le composé **68** est obtenu avec un rendement global de 74 % (Schéma 5-17).

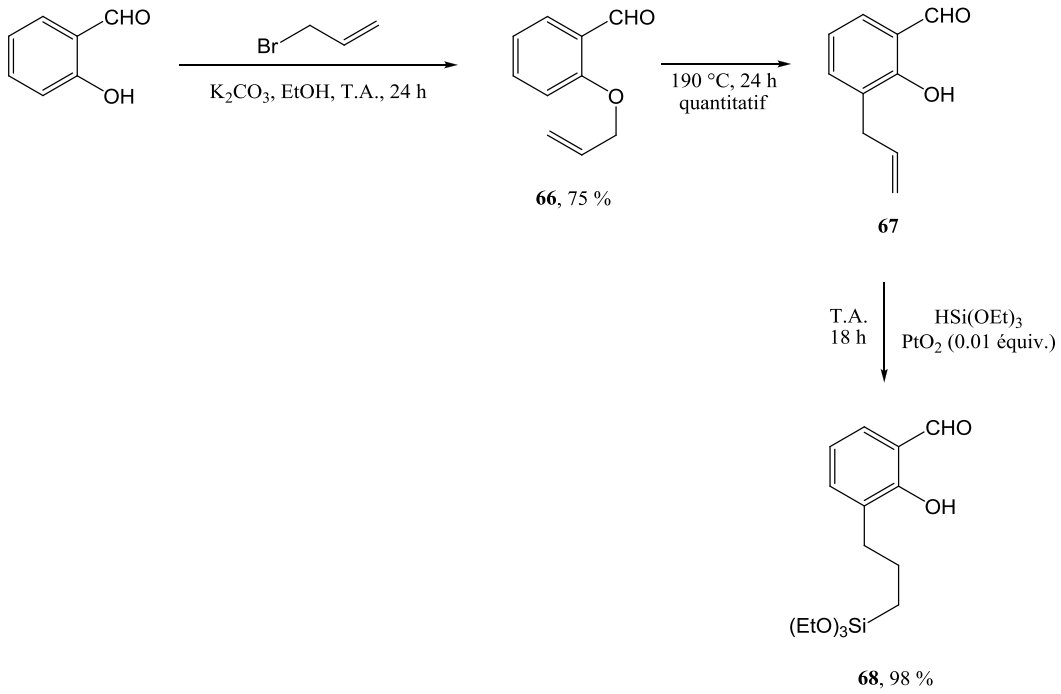


Schéma 5-17

Le composé **68** a ensuite été mis en présence d'éthylènediamine pour conduire au ligand **69** (Schéma 5-18).

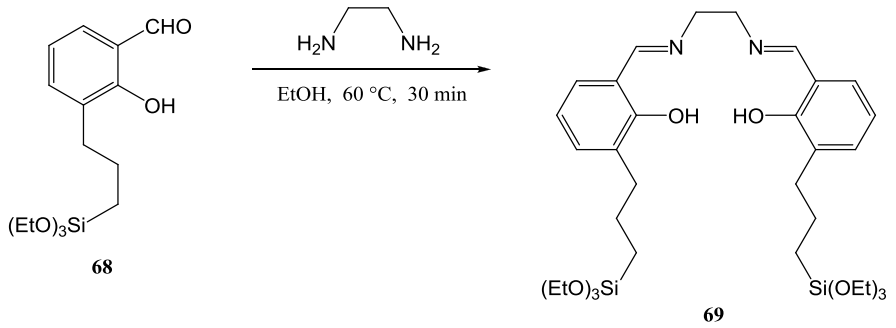


Schéma 5-18

A ce stade, nous observons l'apparition d'une coloration jaune vif (caractéristique de la formation de l'imine) qui s'intensifie au cours du temps avec la formation d'un précipité jaune de manière instantanée et continue.

Ce dernier, que nous attribuons au composé **69**, se révèle totalement insoluble dans l'ensemble des solvants organiques testés.

Il ne peut donc pas être analysé et ne peut également pas être engagé dans une étape de greffage post-synthétique sur une silice de type SBA-15, la solubilisation du ligand étant absolument nécessaire.

En conclusion à cette partie sur l'obtention d'un catalyseur mésoporeux de type Co(salen), nous avons montré que les différentes stratégies développées n'ont pu aboutir à la réalisation d'un matériau hybride.

La stratégie actuellement à l'étude consisterait à greffer le composé **68** soluble sur une silice de type SBA-15 par post-greffage afin d'obtenir le matériau **70**. Enfin, une post-fonctionnalisation de ce dernier permettrait un accès au matériau **71** (Schéma 5-19).

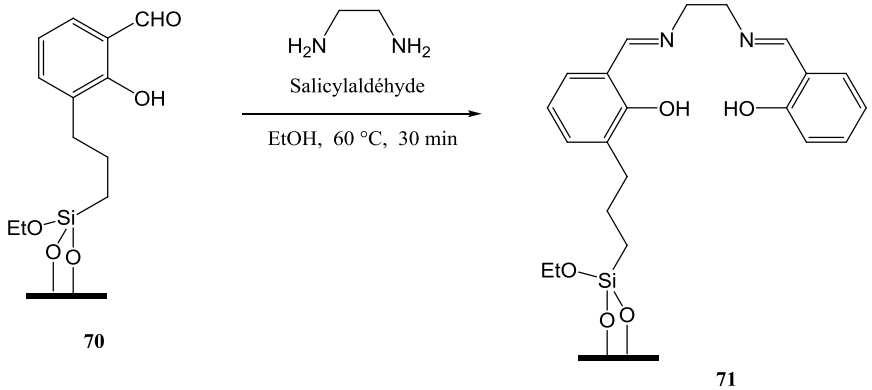


Schéma 5-19

La phase finale consisterait à introduire le cobalt par complexation au ligand **71** pour donner un catalyseur potentiellement actif pour l'oxydation des hydroxy-indoles fonctionnalisés en indoloquinones correspondantes.

5.3.2. Catalyseur d'oxydation de type TEMPO

Le 2,2,6,6-tétraméthylpipéridinyloxyle ou TEMPO (Figure 5-8) est reporté pour la première fois dans la littérature en 1960 par Lebedev et Kazarnovskii.[177] Depuis, ces radicaux nitroxyles ont connu un fort essor.

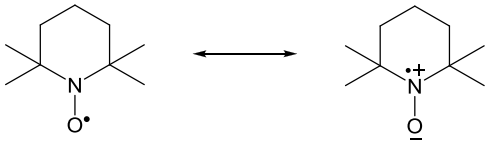


Figure 5-8 : TEMPO

La délocalisation de la paire d'électrons au travers de la liaison oxygène-azote lui confère sa haute stabilité. Aussi, les radicaux de ce type peuvent être stockés sur de longues périodes sans décomposition. Néanmoins, l'absence d'un proton en α de l'azote est essentielle pour leur stabilité afin d'éviter leur dismutation en hydroxylamine et en nitrone (Schéma 5-20).

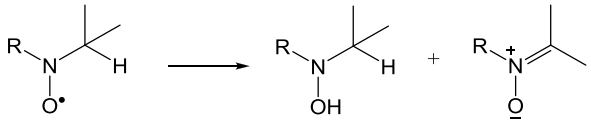


Schéma 5-20

Initialement, le point de départ de l'application du TEMPO, tant au niveau académique qu'au niveau industriel a été l'oxydation catalytique des alcools avec l'hypochlorite de sodium (NaOCl) en quantité stœchiométrique (Schéma 5-21).[178,179]

Le cation oxoammonium **72**, généré *in situ* permet d'oxyder une grande variété d'alcools primaires et secondaires.[180]

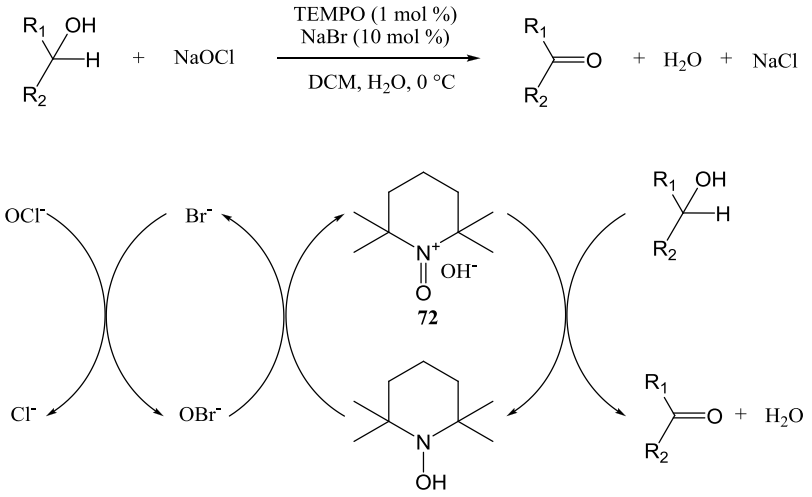


Schéma 5-21

Le TEMPO est réduit en hydroxylamine TEMPOH lors de l'oxydation de l'alcool puis réoxydé *in situ* en espèce active par NaOCl. Cette procédure est généralement associée à l'utilisation d'un co-catalyseur NaBr.

Ce procédé, développé par Anelli *et al.*,[181] constituant une amélioration considérable face aux procédés impliquant les oxydations au chrome, par exemple, souffre néanmoins de quelques inconvénients associés au rejet d'un équivalent de sel par molécule d'alcool oxydée dûe à l'utilisation de NaOCl en quantité stoechiométrique.

Bien que l'oxydation du méthanol en formaldéhyde *via* une oxydation aérobie catalysée par le système {radical nitroxyle/Cu^{II}phénanthroline} ait été décrite dès 1966,[182] ce n'est que 20 ans plus tard que Semmelhack *et al.* proposeront l'utilisation du TEMPO en combinaison à CuCl pour l'oxydation d'alcools allyliques et benzyliques.[183,184]
Finalement, en 2004 l'équipe de Sheldon proposera une oxydation à l'air et à température ambiante, catalysée au cuivre en présence de ligand azoté bidente (Schéma 5-22) comme la bi-pyridine.

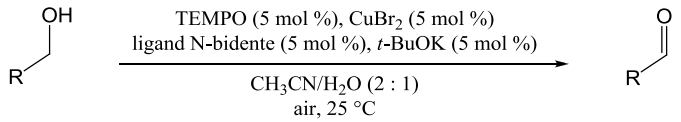


Schéma 5-22

Cette équipe remettra en cause le mécanisme impliquant la formation d'un intermédiaire oxyammonium dans le cas de ce type de catalyse Cu/TEMPO.

Aujourd'hui, le mécanisme communément admis, proposé[185] et récemment appuyé par des calculs DFT,[186] indique que le TEMPO et l'alcool se coordinnent au centre métallique et réagissent dans la sphère de coordination pour donner lieu à l'abstraction du proton porté par le carbone en α de l'oxygène (Figure 5-9). Aussi, l'hypothèse de formation d'un intermédiaire oxyammonium proposée initialement par Semmelhack *et al.* semble être, dans ce cas, écartée.

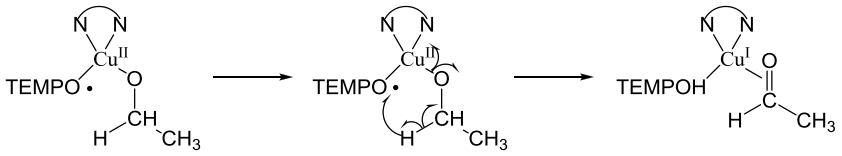


Figure 5-9

Cette oxydation propre Cu/TEMPO par voie catalytique avec l'air comme seul oxydant nous est apparu comme un système de choix pour obtenir les indoloquinones souhaitées.

5.3.2.1. Réaction modèle

De la même manière que précédemment, le 4-hydroxyindole a été choisi comme indole modèle et la réactivité du catalyseur TEMPO commercial a été évaluée sur ce dernier.

Sous bullage d'air, à température ambiante et en présence du CuCl (10 mol %), le TEMPO (5 mol %) permet l'oxydation du 4-hydroxyindole en 4,7-indoloquinone souhaitée en 24 heures. Ce test à été réalisé en accord avec les travaux de Sheldon précédemment évoqués,[187] mais en remplaçant le ligand bidente et la base par de la pyridine à un taux catalytique de 10 mol % et en utilisant CuCl ou lieu de $CuBr_2$. Ainsi, en seulement 2 heures, la conversion de l'hydroxy-indole est totale.

Fort de ce résultat, nous avons poursuivi nos travaux vers l'hétérogénéisation du catalyseur TEMPO.

5.3.2.2. Vers un matériau mésoporeux

Notre stratégie de préparation d'un catalyseur hétérogène est basée sur le greffage par post-synthèse d'un motif organique sur une silice mésoporeuse de type SBA-15.

Plusieurs stratégies de synthèse de catalyseur au TEMPO supportés ont déjà été décrites. Les matériaux obtenus contiennent le TEMPO sur silice, silice mésoporeuse de type MCM-41 ou SBA-15 *via* des liens ester, amines ou amides. [188-190]

La méthodologie employée ici consiste à synthétiser l'entité moléculaire **73** comportant un lien amine. Ce lien n'étant donc pas formé par post-fonctionnalisation d'un matériau contenant l'APTES greffée[191] mais résultant de la condensation de l'APTES sur le 4-oxo-TEMPO disponible commercialement suivie d'une réduction (Schéma 5-23).

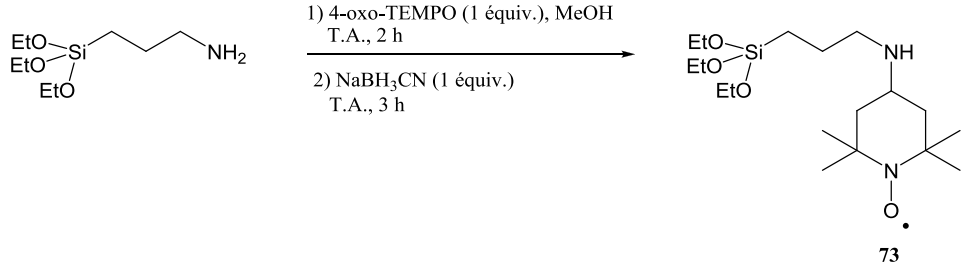


Schéma 5-23

Le motif organique **73** a ensuite été mis en présence de silice de type SBA-15. Après 2 jours au reflux du toluène, le matériau **74** résultant a été obtenu (Figure 5-10).

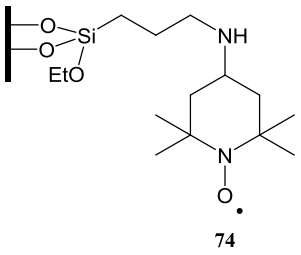


Figure 5-10

Ce dernier, soumis aux caractérisations d'usage (*cf.* Annexe E) démontre une mésostructuration de type hexagonale 2D et une porosité caractéristique des matériaux hybrides de type SBA-15. Enfin, l'intégrité du TEMPO après greffage semble être maintenue.

Ce matériau sera prochainement évalué dans le cadre de l'oxydation du 4-hydroxyindole.

5.3. Conclusion

En conclusion à ce travail sur l'obtention d'indoloquinones par synthèse "tout-en-un" et par catalyse hétérogène supportée, nous avons proposé une stratégie basée sur une étape de couplage de Larock suivie d'une étape d'oxydation aérobie.

L'obtention du substrat aniline de départ s'est révélée moins simple qu'initialement prévu. Nous proposons actuellement de travailler sur le substrat 3,5-diméthoxyaniline qui après mono-déméthylation et iodation devrait conduire à l'obtention du 2-iodo-3-amino-5-méthoxyphénol souhaité.

Concernant la synthèse des matériaux mésoporeux pour l'étape de couplage de Larock, nous proposons de tester deux types de ligands non sensibles à l'oxydation avec l'évaluation du catalyseur $PdCl_2(NC)_2$@SBA-15 synthétisé et totalement caractérisé (Chapitre 4) ainsi que du catalyseur Pd(acac)@SBA-15 actuellement en cours de préparation.

Concernant la synthèse des catalyseurs mésoporeux permettant de réaliser l'oxydation aérobie de l'hydroxyindole en indoloquinone souhaitée, nous avons préparé un matériau en post-synthèse par greffage d'un dérivé du TEMPO. D'autre part, nous avons initié une étude sur la préparation d'un matériau comportant un complexe organométallique par greffage du complexe Co(salen) sur SBA-15. Ces travaux sont en cours d'étude à l'heure actuelle.

Ainsi, nous pensons pouvoir prochainement évaluer l'ensemble des matériaux, soit déjà synthétisés soit en cours de réalisation et démontrer ainsi la faisabilité d'une réaction "tout-en-un" de couplage suivie d'une réaction d'oxydation pour l'obtention d'indoloquinones.

Si les deux catalyseurs venaient à ne pas interférer l'un avec l'autre (*i.e.* leur présence simultanée dans le milieu réactionnel conduisant à une dégradation ou à une inactivité de l'un ou l'autre des matériaux), nous pourrions envisager la réalisation d'un matériau mésoporeux bifonctionnel, comportant les deux fonctionnalités dans les murs et/ou dans les pores (Figure 5-11).

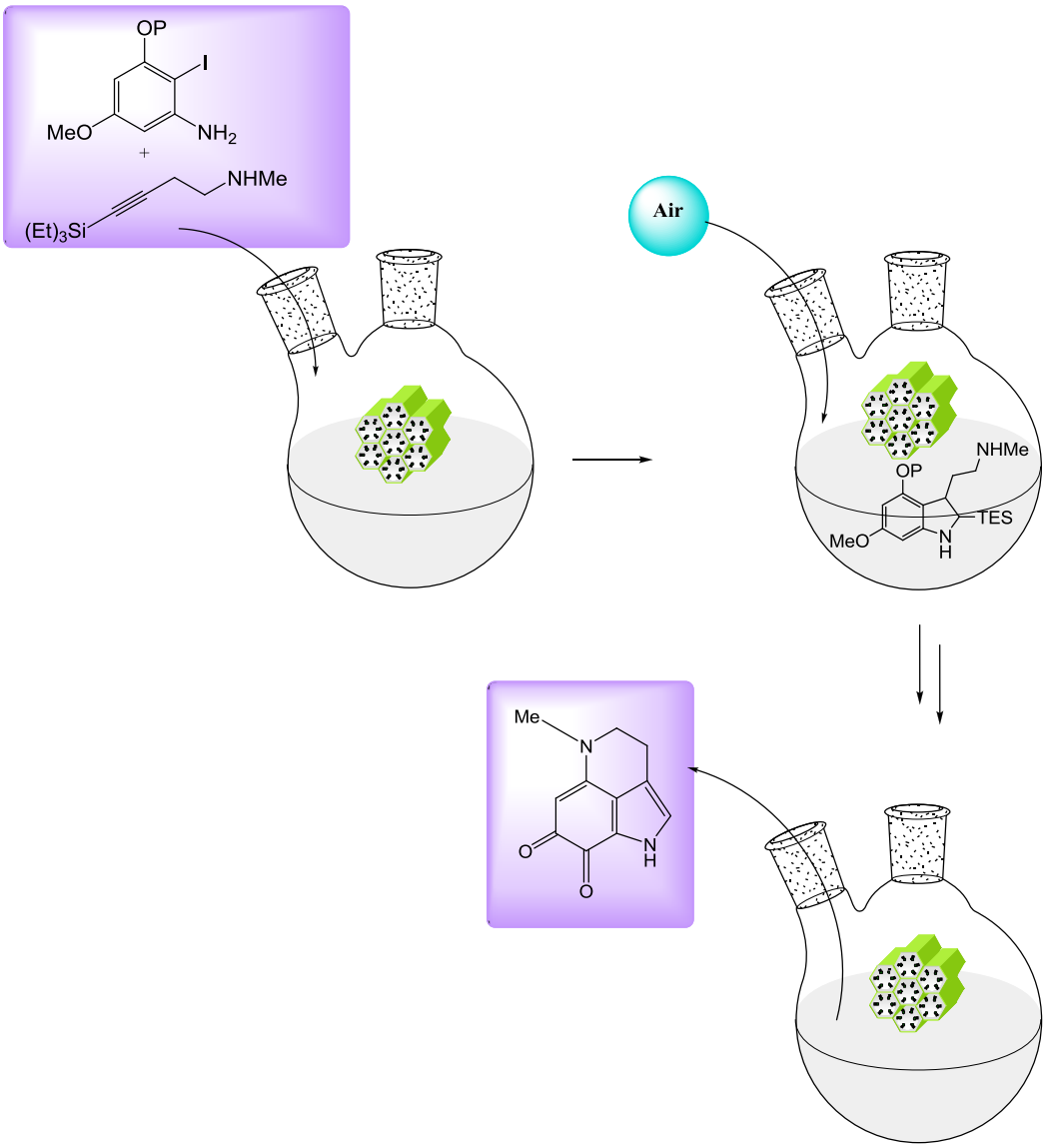


Figure 5-11 : Représentation schématique de la stratégie envisagée pour l'obtention d'indoloquinones et de pyrroloiminoquinones par une synthèse "tout-en-un" par catalyse hétérogène supportée

Chapitre 6. Arylation directe et sélective de NH-indoles dans l'eau

Chapitre 6. Arylation directe et sélective de NH-indoles dans l'eau

Outre les synthèses d'indoles réalisées *via* la formation *in situ* du noyau indolique, une autre grande voie d'obtention d'indoles substitués consiste à fonctionnaliser le noyau préformé.

Dans ce domaine, l'arylation sélective du noyau indolique est apparue au cours des dernières années comme une alternative efficace aux couplages traditionnels. Cependant, certains inconvénients restaient encore associés à ces procédures comme la nécessité de protéger la position NH ou l'utilisation de solvants toxiques. Récemment, de nombreux efforts ont été fournis pour aller vers des méthodologies plus vertes avec notamment l'apparition de méthodes basées sur l'activation C-H et des réactions catalytiques en phase aqueuse.
Or, en dépit de nombreuses améliorations, l'arylation directe et sélective en C2 ou C3 d'indoles libres par activation C-H, et par un système catalytique unique, n'a toujours pas été réalisée.

Aussi, dans le cadre de nos travaux visant le développement de méthodologies de synthèses respectueuses de l'environnement, nous avons initié des études sur l'arylation du noyau indolique libre dans l'eau.

Nous commencerons cette partie par un bref rappel bibliographique concernant l'arylation sélective de l'indole en C2 et C3. Seules les méthodes développées à partir de l'indole libre seront présentées. Aussi, pour de plus amples détails concernant ce sujet, une revue récente pourra compléter cette étude.[8] Ensuite, nous présenterons la mise au point des conditions réactionnelles visant une arylation directe et sélective d'indoles libres dans l'eau ainsi que les différents résultats obtenus.

6.1. Rappels bibliographiques

6.1.1. L'arylation sélective en C2

C'est en 1985 que Ohta et son équipe réalisent la première arylation de NH-indoles avec des chloropyrazines.[192] En utilisant soit le $Pd(PPh_3)_4$ à 5 mol % ou un système $PdCl_2(PPh_3)_2$ avec CuI en co-catalyseur et en utilisant AcOK ou K_2CO_3 comme base au reflux du DMF, ces derniers obtiennent des 2-pyrazinylindoles avec des rendements compris entre 45 % et 79 % (Schéma 6-1).

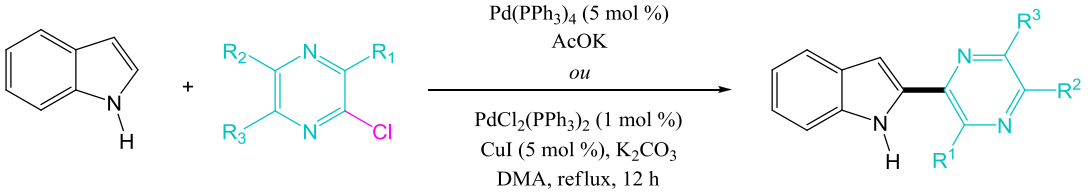


Schéma 6-1

De façon surprenante, il faudra attendre les années 2000 pour que Sames et son équipe relèvent le challenge de l'activation C-H. Après quelques péripéties (2 publications retirées pour cause de non reproductibilité des résultats), ces derniers proposent en 2005 une catalyse au rhodium (Schéma 6-2).[193] A travers la formation *in situ* d'un complexe $Rh(OPiv)_2(Ar)L_2$ hautement réactif (avec L = [*p*-$(CF_3)C_6H_4]_3P$), un grand nombre d'exemple est présenté et cette méthodologie s'avère relativement tolérante vis-à-vis de divers groupements fonctionnels avec de très bons rendements isolés (58-89 %). La réaction reste néanmoins relativement lente (jusqu'à 36 h) malgré une température de 120 °C dans le dioxane.

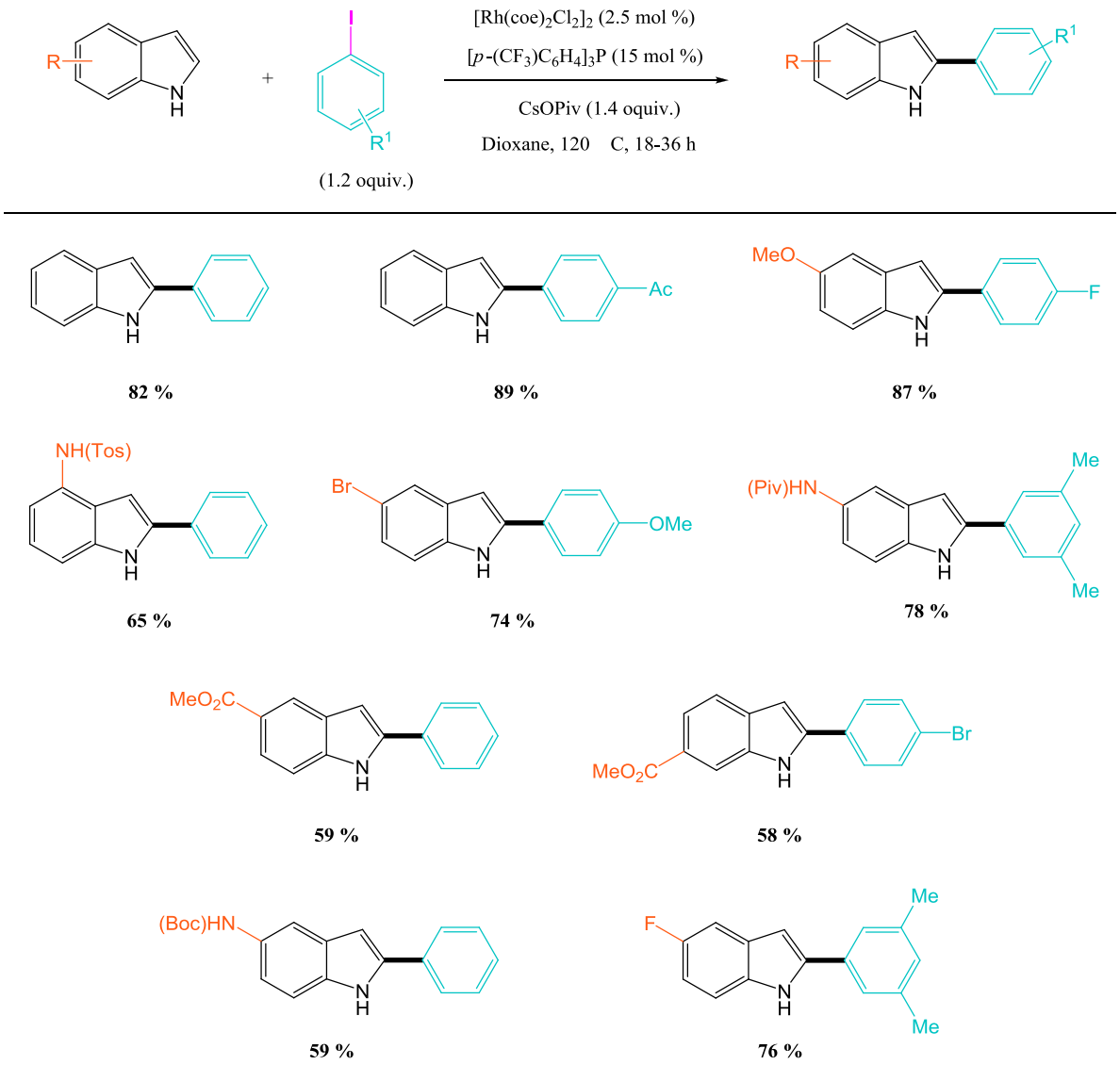
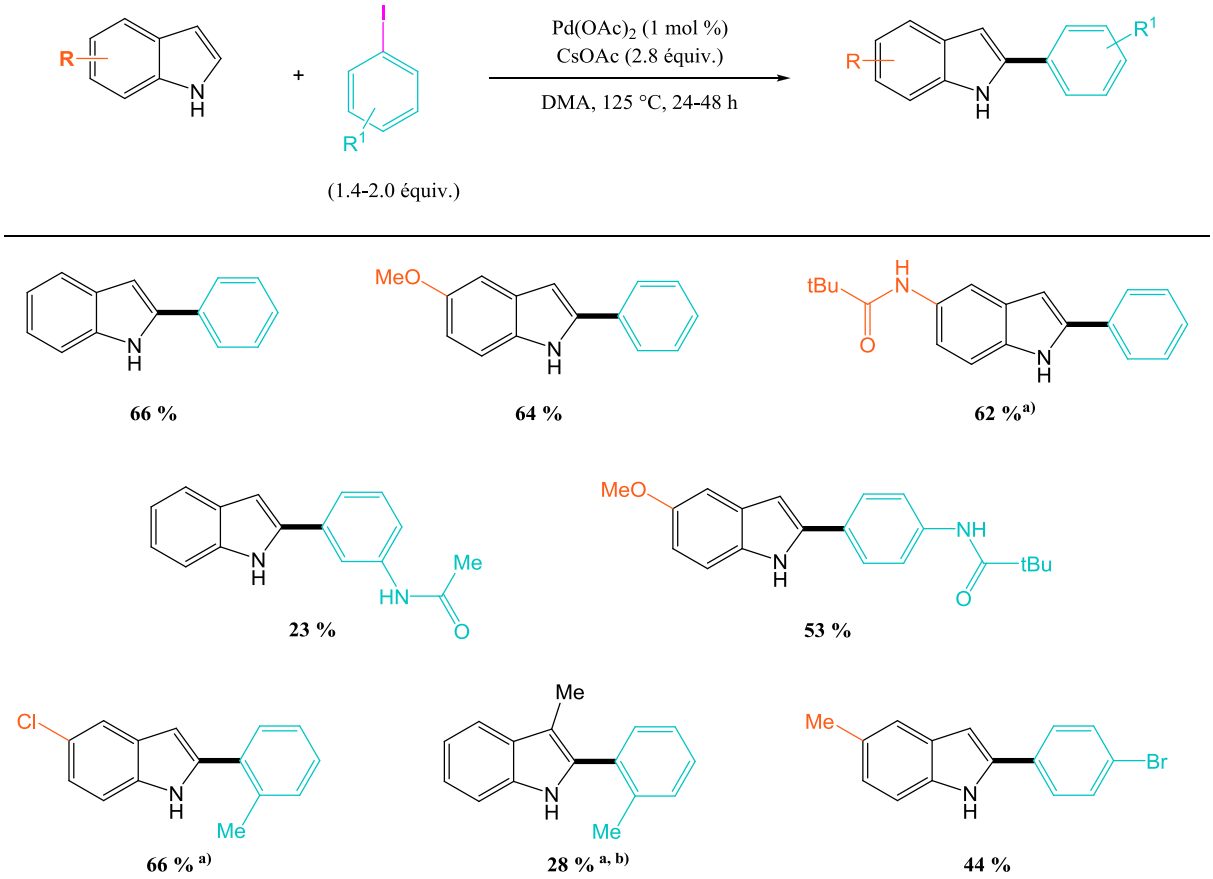


Schéma 6-2

En 2006, Sanford *et al.* proposent une palladocatalyse avec utilisation de sels d'aryliodonium.[194] Bien qu'un système catalytique simple avec le $Pd(OAc)_2$ comme catalyseur permette d'obtenir des résultats corrects (49 %) en des temps très courts et dans des conditions douces (5 min à 25 °C dans l'AcOH), l'utilisation d'un système $IMesPd(OAC)_2$ permet d'améliorer de façon significative l'efficacité de la méthodologie. Malgré un temps de réaction légèrement supérieur (18 h), de bons rendements sont obtenus avec une tolérance à divers groupements fonctionnels (58-81 %).

En 2007, Sames et son équipe développent un système catalytique relativement simple ($Pd(OAc)_2$, CsOAc dans le DMA) et sans ligands phosphine (Schéma 6-3).[195] Les rendements obtenus sont alors très modérés (23-66 %). De façon non surprenante, les bromure d'aryle se

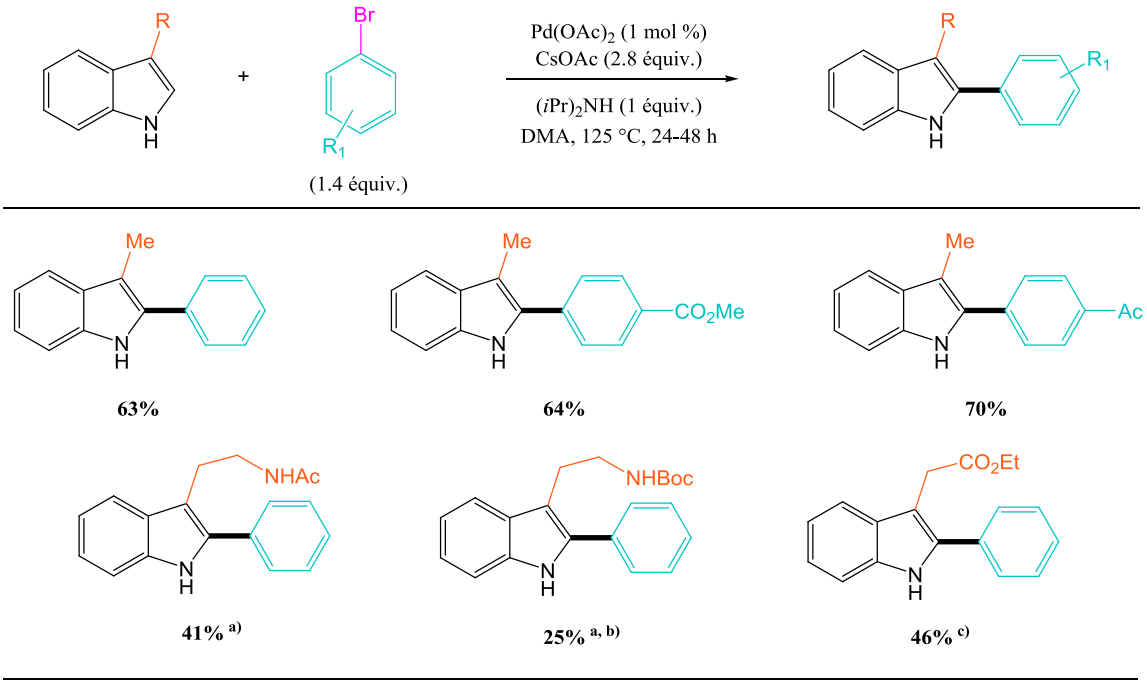
révèlent moins réactifs que leurs homologues iodés mais cette plus faible efficacité peut être améliorée en ajoutant un équivalent de $(i\text{-Pr})_2NH$.



[a] Utilisation de $Pd(OAc)_2$ (5 mol %) et ArI (2 équiv.)
[b] ajout de $t\text{-BuNH}_2$ (1 équiv.)

Schéma 6-3

Les auteurs rapportent également que l'arylation en C2 est possible à partir de 3-méthylindole ou de dérivés 3-tryptamine (Schéma 6-4). De la même manière, les rendements obtenus sont modérés à bons (25-70 %).

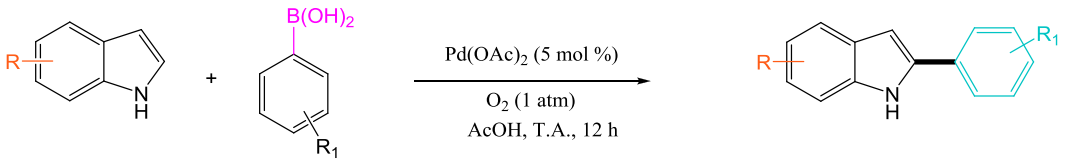


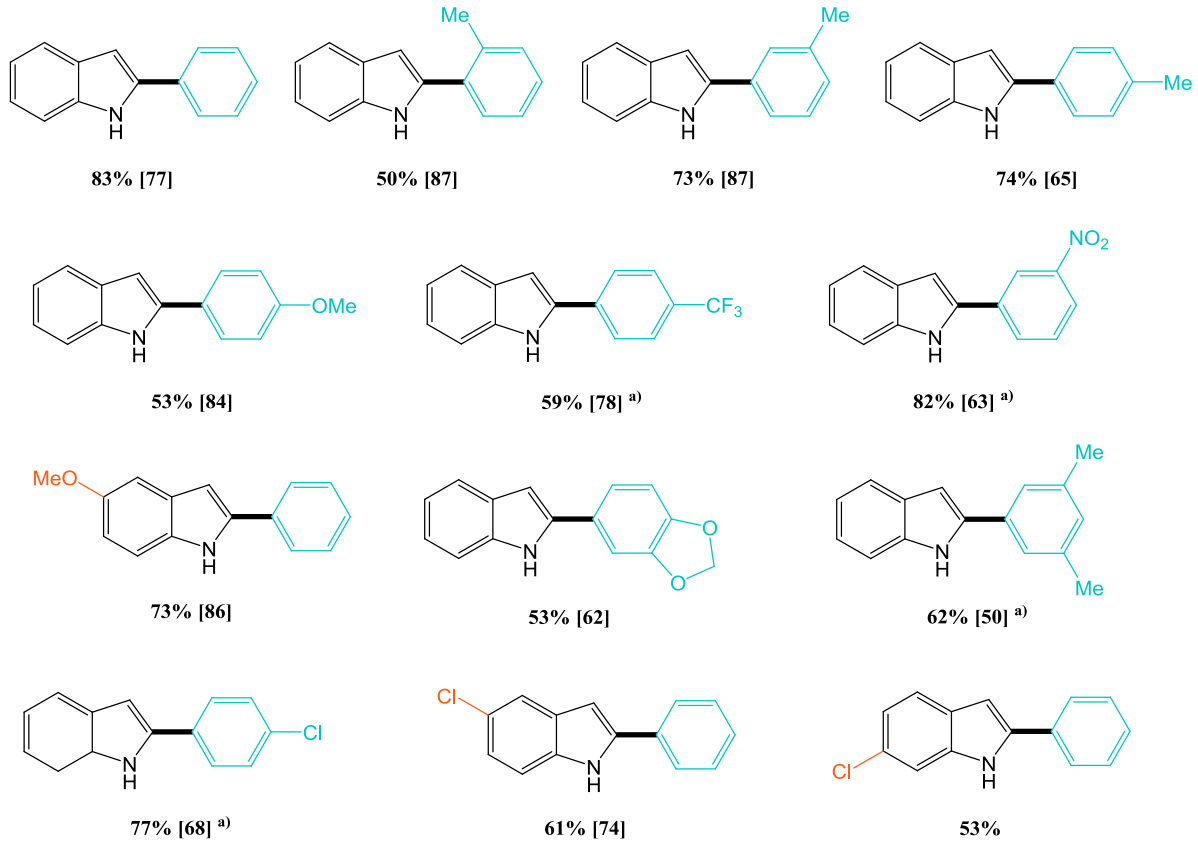
[a] Utilisation de $Pd(OAc)_2$ (5 mol %) et ArI (2 équiv.)
[b] Utilisation de $(i\text{-Pr})_2NH$ (3 équiv.)
[c] Utilisation de $Pd(OAc)_2$ (2 mol %)

Schéma 6-4

La même année, l'équipe de Bellina propose un système relativement simple avec le $Pd(OAc)_2$ mais dans des conditions très dures à 160 °C dans le DMF.[196] Ces conditions sont associées à l'utilisation d'un excès de cuivre (2 équiv.) et se révèlent peu efficaces (10-53 %). Il faut cependant noter que ce même système catalytique est plus performant pour l'arylation de l'imidazole ou de benzymidazoles.

En 2008, l'équipe de Shi démontre la faisabilité d'une arylation *via* des acides boroniques (Schéma 6-5).[197] Le couplage est réalisé dans des conditions douces (température ambiante dans l'AcOH sous O_2). Les divers acides boroniques ainsi que les différents indoles substitués testés permettent l'obtention de rendements moyens à bons (50-83 %). Quelques produits obtenus sont présentés ci-dessous.





83% [77] | 50% [87] | 73% [87] | 74% [65]

53% [84] | 59% [78] [a] | 82% [63] [a]

73% [86] | 53% [62] | 62% [50] [a]

77% [68] [a] | 61% [74] | 53%

[a] utilisation de $Pd(OAc)_2$ 10 mol %
[ ] réfère aux rendements obtenus avec les *N*-méthylindoles

Schéma 6-5

De façon simultanée, Zhang *et al.* réalisent l'arylation en C2 d'indoles libres avec des aryltrifluoroborates.[198] Les conditions utilisées sont similaires mais ces derniers travaillent avec 10 mol% de $Cu(OAc)_2$. Les rendements obtenus sont moyens à bons (33-81 %) sur les NH indoles mais s'avèrent plus efficaces avec les *N*-méthylindoles (42-86 %). De manière générale, de moins bons rendements sont obtenus par ce groupe avec des aryltrifluoroborates comportant des groupements électroattracteurs.
Dans ces deux cas, l'inconvénient majeur réside en la synthèse au préalable des substrats arylboroniques ou trifluoroborates.

En 2008, Larossa et son équipe développent une catalyse avec un système catalytique ($Pd(OAc)_2$, $AgBF_4$, 2-NO_2-Bz) dans le DMF à 50 °C.[199] Ce système s'avère très efficace en

N-méthylindole mais un seul exemple est présenté en NH libre. Il concerne l'arylation *via* PhI de l'indole. Le 2-phénylindole est obtenu avec 61 % de rendement.

Très récemment, une arylation en C2 est décrite sur des dérivés tryptophanes peptidiques (Schéma 6-6).[200] Les auteurs rapportent alors le même système catalytique développé par Larrosa et démontrent la possibilité de le faire fonctionner en tampon phosphate sous micro-ondes. Selon la séquence peptidique utilisée, les résultats sont corrects à excellents avec des rendements compris entre 51 % et 94 %.

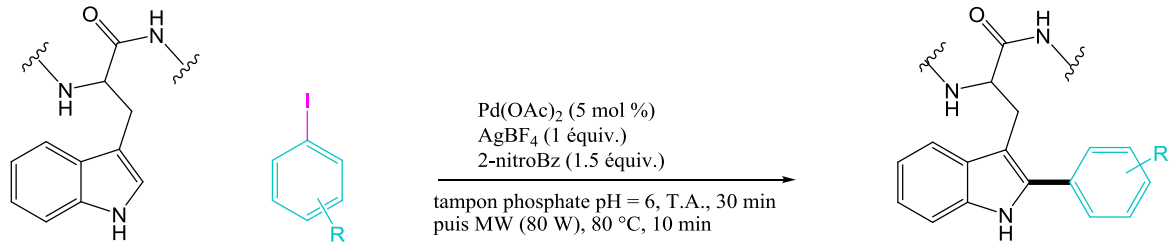


Schéma 6-6

6.1.2. L'arylation sélective en C3

Au cours de leur étude sur les pyrazynilindoles, Ohta et son équipe s'aperçoivent de l'influence de la nature du groupement protecteur sur l'azote sur la régiosélectivité.[201] En substituant donc l'indole par un groupement tosyle électroattracteur, ces derniers, dans les conditions réactionnelles similaires rapportées pour l'arylation C2, obtiennent des *N*-tosyl-3-aryl indoles avec des rendements modérés à bons (40-68%). Il apparaît également que l'encombrement stérique sur la partie pyrazine améliore le ratio C3/C2 (Schéma 6-7).

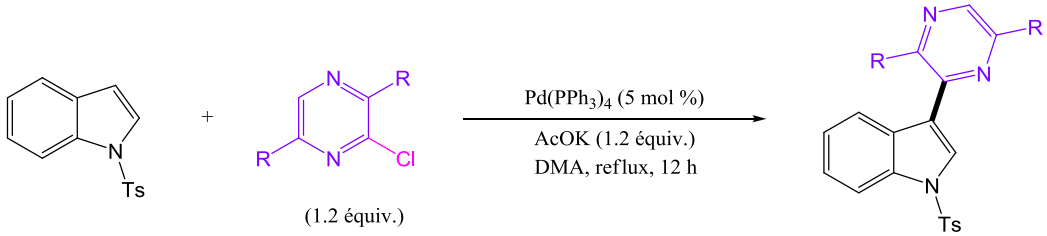


Schéma 6-7

En 2005, Sames *et al.* suggèrent également dans leurs travaux que l'utilisation de réactifs ou catalyseurs stériquement encombrés, augmentent la régiosélectivité en C3.[202]

Il faudra ensuite attendre l'année 2007, pour que Zhang et son équipe présentent la première arylation directe et sélective en C3 d'indoles libres avec des bromures d'aryle (Schéma 6-8).[203]

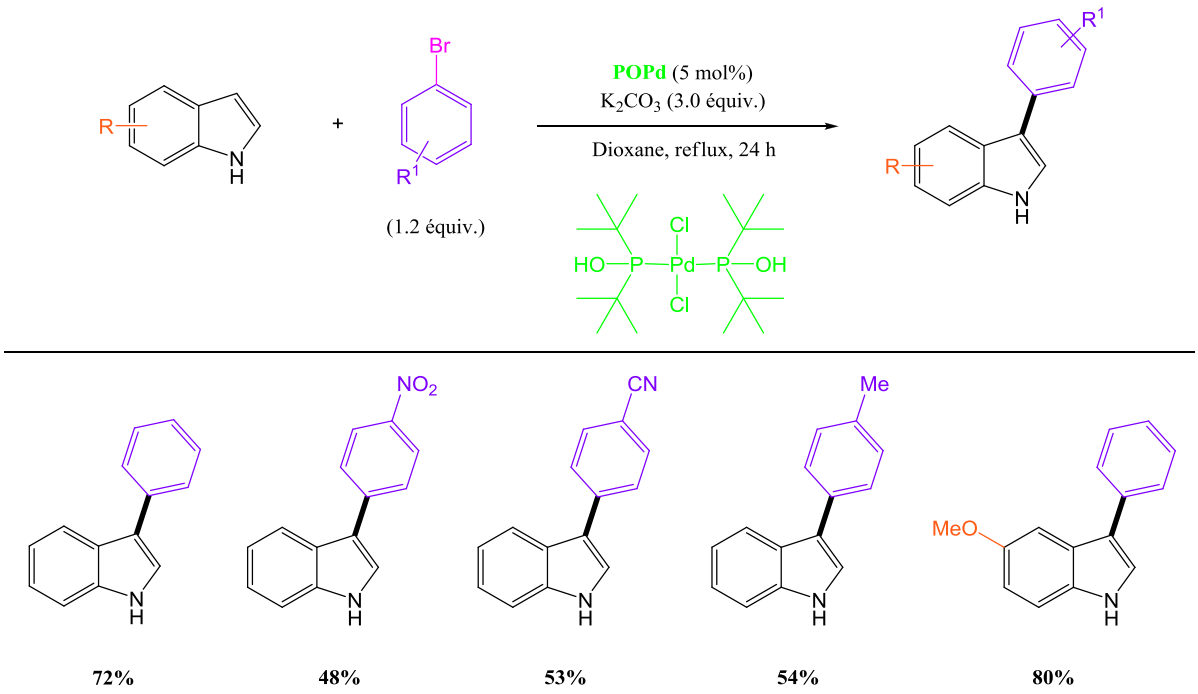


Schéma 6-8

En utilisant un complexe palladium/phosphine stable à l'air $[(t\text{-Bu})_2P(OH)]_2PdCl_2$ à 5 mol %, en présence de K_2CO_3 et au reflux du dioxane, de très bonnes sélectivités (> 100:1) sont obtenues. L'utilisation de ce protocole très simple permet d'atteindre des rendements associés en dérivé C3 arylé de moyens à très bons (48-80 %). A noter que les indoles portant des groupements fortement électroattracteurs (2-Ac, 5-CN ou 5-NO_2) sont pratiquement inactifs dans ces conditions.

En se basant sur ce système catalytique, Djakovitch et son équipe proposent en 2008, une synthèse par catalyse hétérogène (Schéma 6-9).[60] En utilisant seulement 1 mol % de catalyseur $[Pd(NH_3)_4]$/NaY, ces derniers montrent que la CH arylation de l'indole, du 2-méthyl ou du 2-phényl indole est possible. Les rendements obtenus sont modérés à bons (40-75 %) mais le système s'avère inefficace (~ 15 %) lors de l'utilisation de groupements électroattracteurs sur l'aryle (CN, NO_2, …).

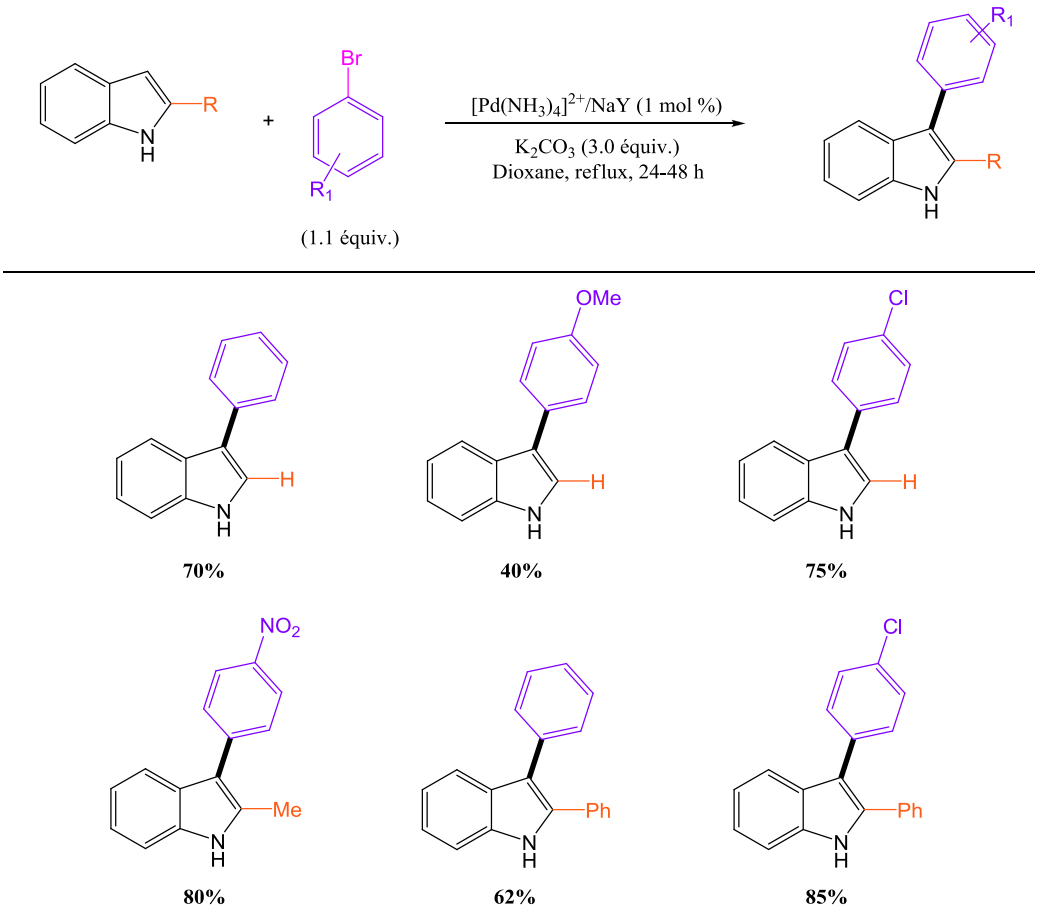


Schéma 6-9

En 2009, Bellina *et al.* reprennent également le système catalytique proposé par Zhang. En remplaçant le dioxane par le toluène, ces derniers montrent une amélioration de rendement de 10 % en moyenne.[204] Cependant, une baisse de sélectivité leur impose l'ajout de 20 mol % de $Bn(Bu)_3NCl$ afin de stabiliser la palladium et prévenir son agrégation. Les rendements sont bons (67-97 %) mais ce système catalytique ne présente finalement que peu d'amélioration étant donné le fort taux de sel nécessaire au maintien d'une bonne sélectivité.

En 2008, Gaunt et son équipe proposent un système cuprocatalysé en utilisant des sels d'aryliodonium (Schéma 6-10).[205]

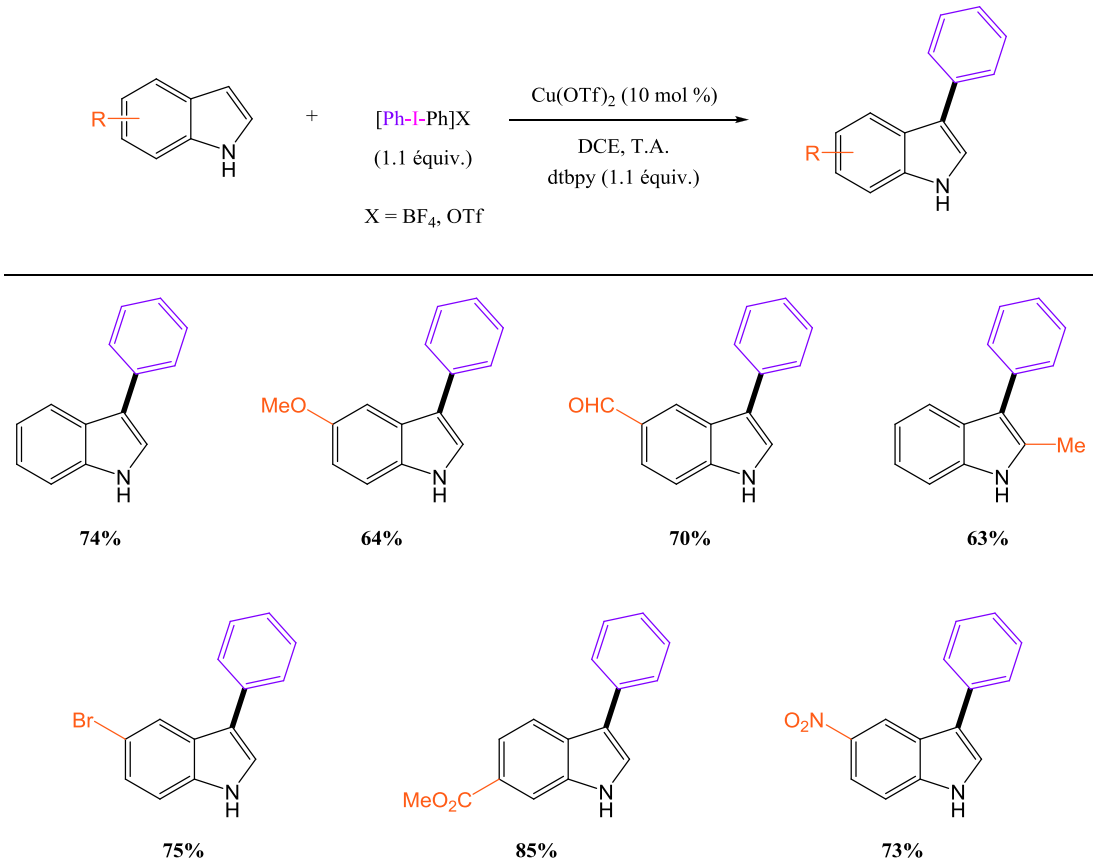


Schéma 6-10

A travers un système $Cu(OTf)_2$/dtbpy et à température ambiante divers 3-aryl indoles sont obtenus dans des rendements de 63 % à 85 %. A noter que les mêmes conditions réactionnelles permettent l'arylation de *N*-acétylindoles en C2.

Dernièrement, Ackermann *et al.* démontrent l'efficacité d'un système palladocatalysé avec l'emploi d'un ester phosphonique stable à l'air (HASPO) à 10 mol % (Figure 6-1).[206]

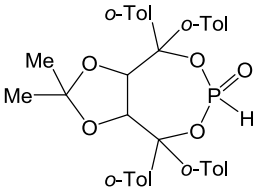


Figure 6-1 : Ligand HASPO (air stable Heteroatom-substituted secondary phosphine oxide) utilisé pour l'arylation d'indole en C3

Les conditions utilisées sont similaires à celles décrites par Zhang mais le complexe Pd-HASPO est généré *in situ*. Les rendements obtenus sont relativement bons (50-81 %) mais

l'efficacité du système reste limitée avec des aryles di-*ortho* substitués ou des aryles comportant des groupements nitro (4-23 %). Dans ce dernier cas, la méthode décrite par Zhang est plus efficace (48 %).

6.1.3. Point mécanistique.

Des cycles catalytiques impliquant des espèces Pd(0)/Pd(II) et des espèces Pd(II)/Pd(IV) ont été proposés pour expliquer l'arylation C2/C3 d'indoles.

6.1.3.1. *Via* des espèces Pd(II)/Pd(IV)

En 2008, Larossa *et al.* proposent une arylation en C2 et suggèrent que, dans les conditions utilisées (sels d'argent, milieu acide, forte température, DMF), le sel d'argent peut substituer l'iode du complexe de palladium (II).[199] Cette espèce peut alors, en présence d'un solvant coordinnant comme le DMF, conduire à la génération d'une espèce cationique impliquant un palladium (IV) hautement électrophile. Ces espèces sont alors plus réactives qu'un complexe neutre envers le noyau indolique et permettent la réalisation de la réaction à température ambiante (Schéma 6-11).

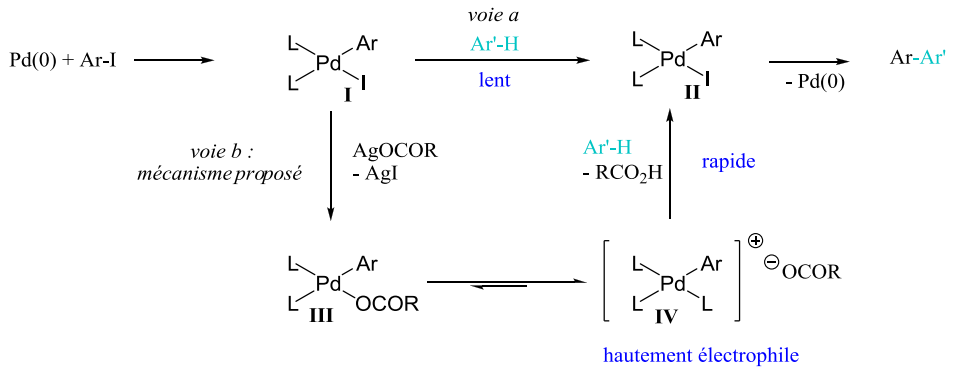


Schéma 6-11

Cependant, ces propositions mécanistiques restent limités à l'utilisation de sels d'argent en conditions spécifiques (milieu acide, DMF, …) et ne peuvent donc pas être généralisées à tous les systèmes catalytiques utilisés.

6.1.3.2. *Via* des espèces Pd(0)/Pd(II)

Divers mécanismes impliquant des espèces Pd(0)/Pd(II) ont étés proposés et sont décrits ci-dessous (Schéma 6-12).

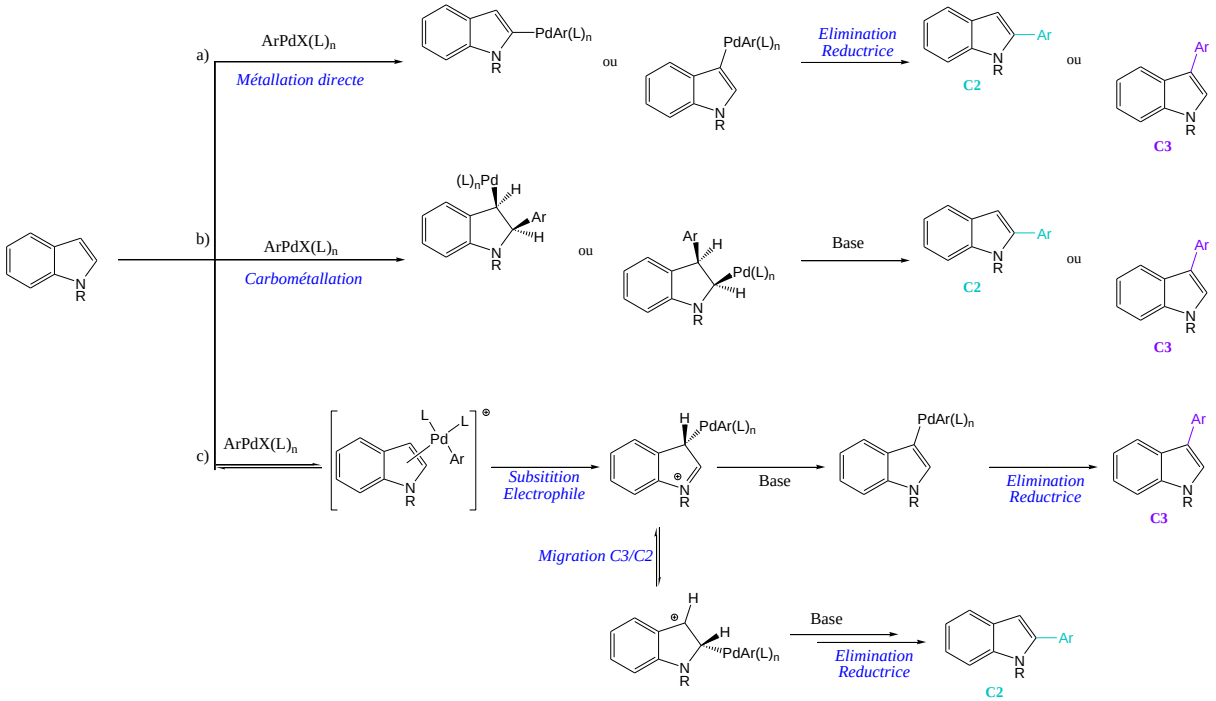


Schéma 6-12

La palladation directe du noyau indolique (*via* une métathèse impliquant la formation d'une liaison σ) est proposée par Tollari et ses collaborateurs en 1997 (Schéma 6-12, *voie a)*).[207] Néanmoins, l'utilisation de groupements fortement directeurs est requise pour expliquer la régiosélectivité C2/C3, cela ne pouvant être généralisé à toutes les méthodologies rapportées.

De la même manière, (Schéma 6-12, *voie b)*) la carbométallation (mécanisme de type Heck) bien que souvent suggérée sans être jamais prouvée, est soumise à controverse puisqu'elle impliquerait une étape de *anti*-β-H élimination non conventionnelle (le mécanisme de Heck impliquant une *syn*-β-H élimination).

Par conséquent, la substitution électrophile largement étudiée par Sames *et al.* semble donc être le mécanisme le plus probable (Schéma 6-12, *voie c)*).[202]

En effet, celui-ci, supporté par diverses expériences (KIE, réactions compétitives, courbe de Hammet, …), est basé sur une substitution électrophile directe en position C3 du noyau

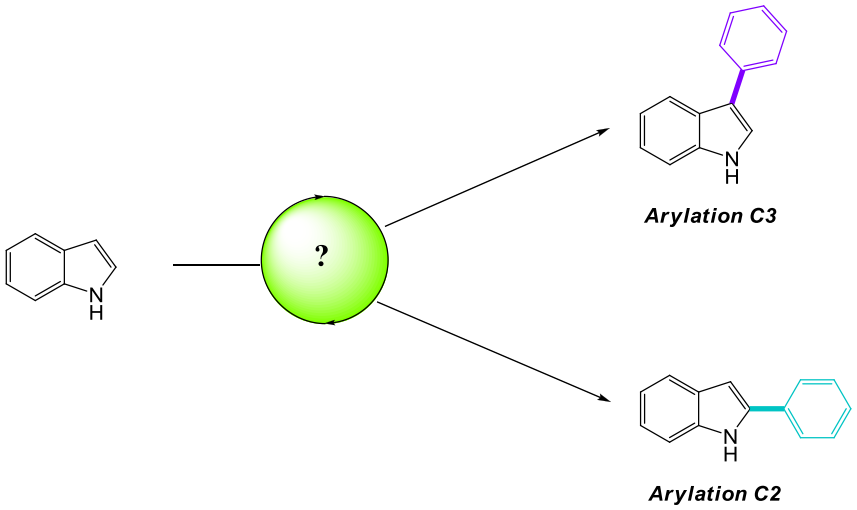
indolique. Cette étape est éventuellement suivie d'une migration du palladium de la position C3 vers la position C2, d'autant plus favorisée lorsque la liaison C-Pd peut être stabilisée par l'azote adjacent. Ces deux étapes (substitution électrophile et/ou migration C3→C2) constituent donc les étapes limitantes du cycle catalytique, les vitesses relatives de ces dernières, influençant le ratio C3/C2.

En conclusion à ce bref rappel bibliographique, nous avons vu qu'aucune méthodologie ne permettait l'obtention, *via* un système catalytique unique, d'indoles libres arylés en position C3 ou C2. Aussi, dans le cadre de nos travaux visant le développement de méthodologies de synthèse respectueuses de l'environnement, nous avons initié des études sur l'arylation du noyau indolique libre dans l'eau avec pour objectif, la mise au point d'un système catalytique unique permettant, avec peu de changements, de modifier la régiosélectivité de la réaction.

6.2. Résultats

Comme nous l'avons vu précédemment, les méthodologies existantes requièrent souvent l'utilisation de solvants toxiques ou non-écocompatibles (*i.e.* AcOH, DMA, DMF, DCE, …) ou l'utilisation de systèmes catalytiques sophistiqués (*i.e.* synthèses de carbènes et ligands phosphines complexes ou utilisation de co-catalyseurs). Enfin, certaines voies développées impliquent la synthèse au préalable d'aryles spécifiques (*i.e.* acides boroniques ou sels d'aryliodonium).

Aussi, existerait-il un système catalytique unique permettant de réaliser à la fois une arylation en position C2 ou C3 d'indoles libres ? De plus, de façon idéale, cette CH-arylation pourrait-elle avoir lieu dans un solvant vert ?



C'est avec ces objectifs que nous avons tenté de mettre au point une méthodologie à la fois sélective et efficace.

6.2.1. Vers une arylation d'indoles libres sélective en position C2

Nous avons en premier lieu examiné le couplage entre l'indole et l'iodobenzène en s'inspirant des travaux de Sames (Schéma 6-13).[202] En effet, ce dernier, à partir de *N*-méthylindole et d'iodobenzène avec un système catalytique simple ($Pd(OAc)_2$ à 0.5 mol %, PPh_3 à 2 mol %, CsOAc (2 équiv.), DMA, 125 °C, 24 h) obtient des *N*-méthyl-2-aryl indoles avec des rendements corrects à excellents (50-88 %).

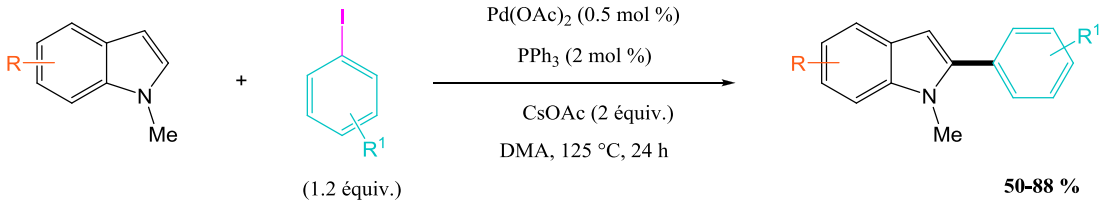


Schéma 6-13

Après une étude sur l'influence de la base sur la conversion et la sélectivité lors de l'arylation de l'indole par le iodobenzène, c'est l'acétate de potassium qui a été choisi comme base de référence. Aussi, nous avons adapté ce système catalytique et tenté une CH-arylation d'indole libre avec l'iodobenzène en utilisant comme point de départ, le système $Pd(OAc)_2$ à 5 mol % et AcOK (2 équiv.) dans l'eau à 110 °C (Schéma 6-14).

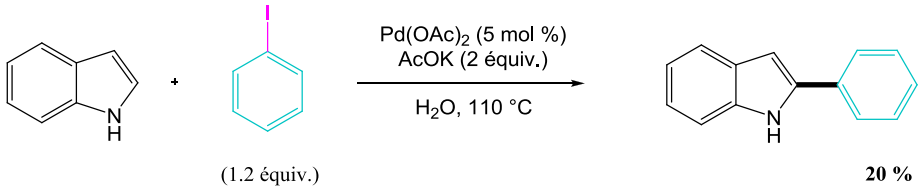


Schéma 6-14

Sans présence de ligand, cette réaction se révèle peu efficace. En effet, la conversion obtenue ne s'élève qu'à 20 % (ratio C2:C3 de 11:1) après 24 heures de réaction.
Par conséquent, le rôle des ligands phosphines apparaît comme crucial.

- ✓ Influence de différentes phosphines

Différentes phosphines, faciles à manipuler et disponibles commercialement ont été testées pour l'arylation en C2. Les résultats de cette étude sont résumés dans la figure 6-2 ci-dessous.

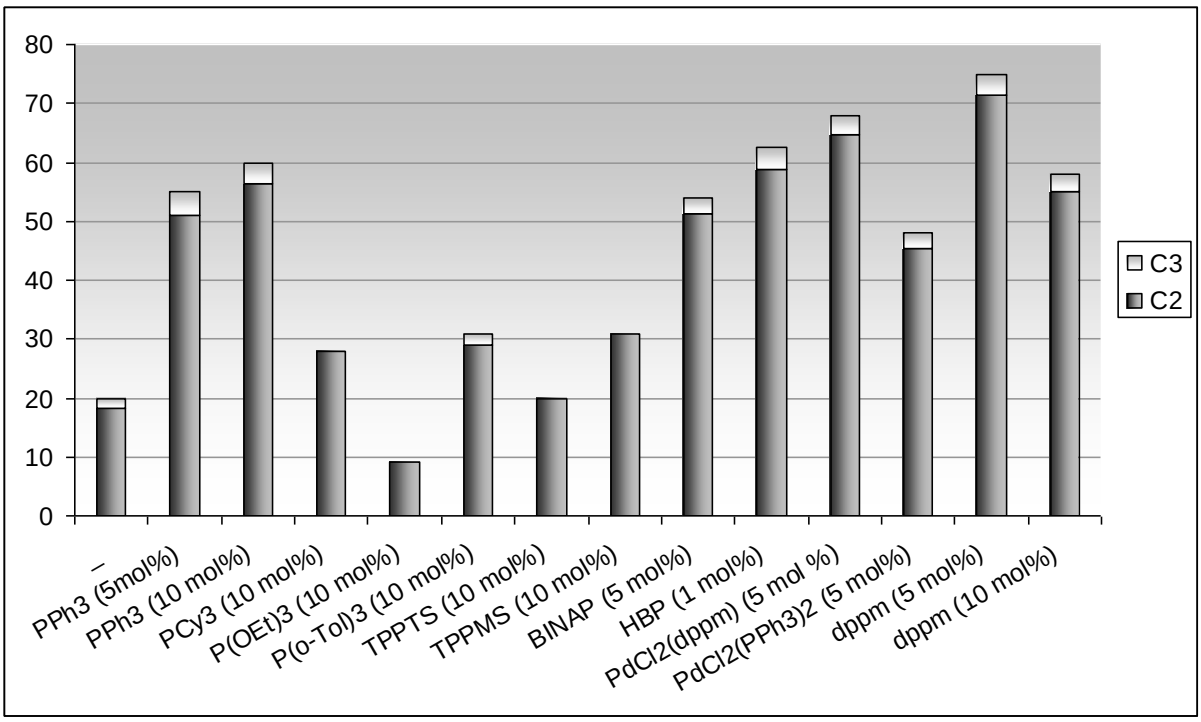


Figure 6-2 : Influence des phosphines et complexes Pd/phosphines sur la conversion et la sélectivité pour l'arylation en C2

Ainsi, les phosphines électroniquement riches telles que la PCy_3 et la $P(OEt)_3$ ou les phosphines hydrosolubles comme la TPPTS (sel sodique de Tris(3-phénylsulfonate)phosphine) ou la TPPMS (équivalent mono sulfonate) montrent une faible efficacité (< 30 %).

Ensuite, les phosphines arylées ou bidentes comme la PPh_3, le BINAP ou les complexes tels que le palladacycle d'Hermann-Beller ou $PdCl_2(PPh_3)_2$ permettent d'obtenir de bonnes conversions (48-60 %) avec des sélectivités très correctes (jusqu'à 20:1).

Finalement, c'est le complexe $PdCl_2(dppm).CH_2Cl_2$ mais surtout la combinaison $Pd(OAc)_2$/dppm qui se révèle la plus efficace, à la fois en terme de conversion (75 % en 18 h) mais aussi en terme de sélectivité (> 20:1).

A noter également au travers de cette étude, l'influence du rapport Pd/Phosphine (Figure 6-3).

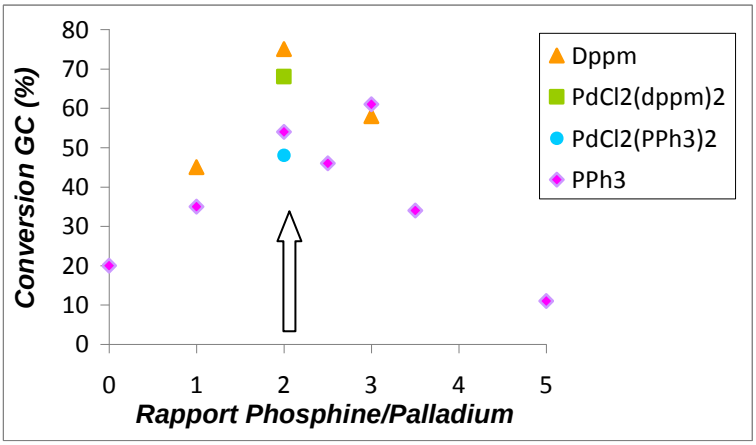


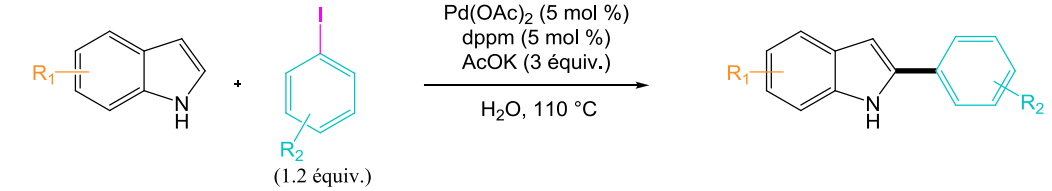
Figure 6-3 : Influence du ratio phosphine/palladium sur la conversion de l'arylation en C2

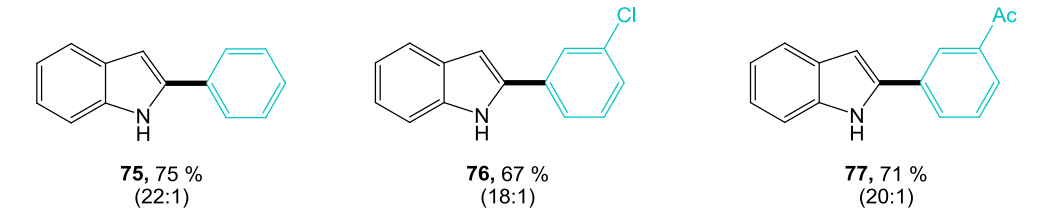
Après avoir testé différentes phosphines avec le $Pd(OAc)_2$ à 5 mol % ou des complexes {Pd/phosphine}, il apparaît que le ratio idéal phosphine/Pd est de 2:1 afin d'obtenir les meilleures conversions.

✓ Exemplification de la réaction

La méthodologie ainsi mise au point {$Pd(OAc)_2$ (5 mol %), dppm (5 mol %), AcOK (3 équiv.), H_2O, 110 °C} a été étendue à divers iodures d'aryles et dérivés indoliques.

Les résultats obtenus sont résumés ci-dessous (Schéma 6-15).

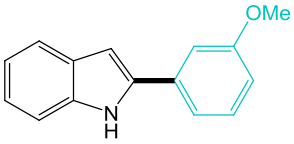




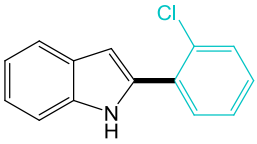
75, 75 %
(22:1)

76, 67 %
(18:1)

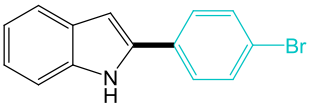
77, 71 %
(20:1)



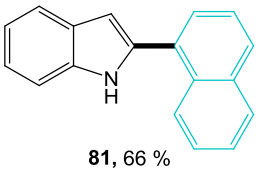
78, 77 %
(18:1)



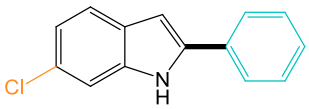
79, 48 %[a]
(7.5:1)



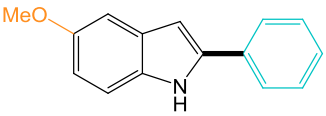
80, 69 %
(25.5:1)



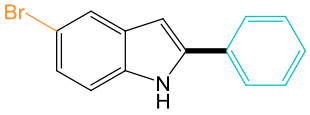
81, 66 %
(4:1)



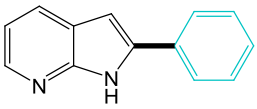
82, 69 %
(28:1)



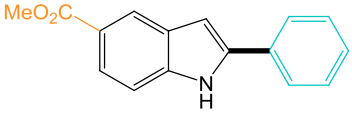
83, 79 %
(>99:1)



84, 50 %[b]
(13:1)



traces[c]



85, 42 %[d]
(10.5:1)

[a] Récupération de 24 % de produit de départ
[b] Récupération de 40 % de produit de départ
[c] Traces détectées par GC/MS
[d] Récupération de 53 % de produit de départ

Schéma 6-15

Cette méthodologie s'avère relativement efficace (48-79 %) et très sélective (jusqu'à > 99:1). Le système catalytique mis au point est tolérant envers différents groupements fonctionnels portés par l'aryle ou l'indole qu'il s'agisse de groupements électroattracteurs ou électrodonneurs.

A noter que la réaction est totalement chimiosélective. En effet, l'arylation n'a lieu qu'en position C2, même en présence de 5-bromoindole ou de 4-bromoiodobenzène.
Malheureusement, cette procédure n'a pu être étendue aux azaindoles, ces derniers restant inactifs dans ces conditions.

6.2.2. Vers une arylation d'indoles libres sélective en position C3

Après le développement du système catalytique pour l'arylation en C2, nous nous sommes concentrés sur le développement d'une procédure sélective en C3.

- ✓ Influence du couple base/halogénure d'aryle

A travers les différents tests de bases effectués pour la mise au point du système catalytique permettant l'arylation en C2 (bases carbonates : Cs_2CO_3, $CaCO_3$, Li_2CO_3, Ag_2CO_3, Na_2CO_3, K_2CO_3 ; acétates : AcONa, AcOLi, AcOK, $AcONH_4$; hydroxyde : LiOH, NaOH, KOH ; bases aminées ou phosphatées), il était apparu un rôle crucial de la base dans la sélectivité (*cf.* Annexe F).
En effet, l'utilisation de $LiOH.H_2O$ en tant que base, dans les conditions classiques optimisées pour l'arylation en C2, avait résulté en une conversion convenable (60 %) mais en une faible sélectivité (ratio C2:C3 de 1.3:1).
Aussi, cette base apparaissait comme une base de choix pour l'arylation en C3.
Il restait néanmoins à améliorer de façon significative le rapport C3/C2 pour aller vers une régiosélectivité essentiellement en C3.
C'est au travers de tests croisés de couples {halogénure d'aryle/base} qu'est apparu la solution (Table 6-1).

Tableau 6-1 : Influence du couple Base/Halogénure d'aryle sur la conversion et la sélectivité

Entrée	Base/Halogénure	C2 : C3	Conversion (%)
1	AcOK/I	> 20:1	> 95
2	AcOK/Br	-	0
3	LiOH/I	1.3 : 1	60
4	LiOH/Br	1 : 6.5	100

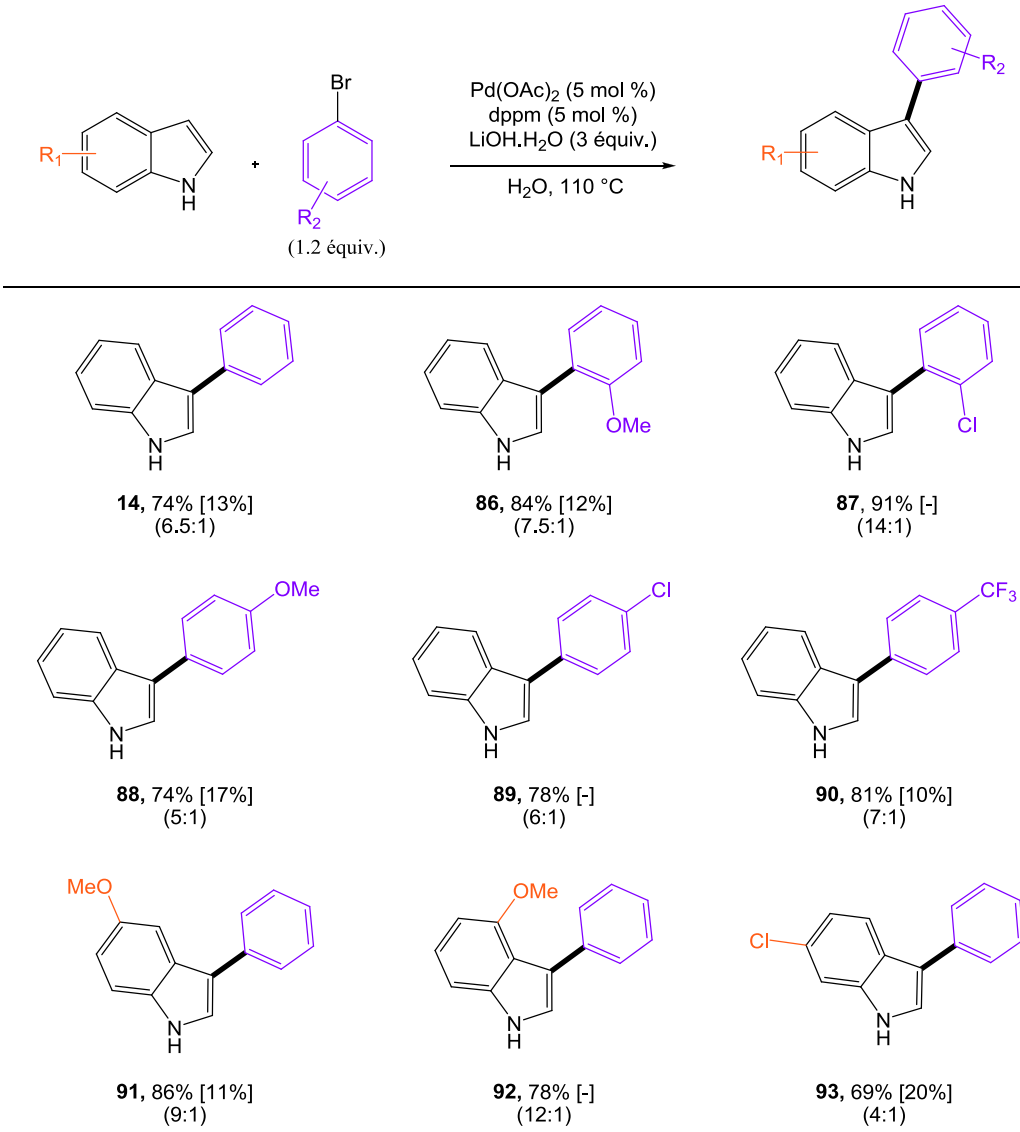
En effet, de façon surprenante, l'utilisation du couple LiOH/ArBr permet de faire basculer la régiosélectivité vers une arylation en C3.

Ainsi, une conversion complète de l'indole en faveur du dérivé C3 arylé est obtenue avec une régiosélectivité satisfaisante (6.5:1). Le 3-phénylindole a ainsi été obtenu avec 74 % de rendement isolé.

✓ Diversification de la réaction

La méthodologie ainsi mise au point {$Pd(OAc)_2$ (5mol %), dppm (5 mol%), $LiOH.H_2O$ (3 équiv.), H_2O, 110 °C} a été étendue à divers bromures d'aryle et dérivés indoliques.

Les résultats obtenus sont résumés ci-dessous (Schéma 6-16).



14, 74% [13%] (6.5:1)

86, 84% [12%] (7.5:1)

87, 91% [-] (14:1)

88, 74% [17%] (5:1)

89, 78% [-] (6:1)

90, 81% [10%] (7:1)

91, 86% [11%] (9:1)

92, 78% [-] (12:1)

93, 69% [20%] (4:1)

[ ] Les valeurs entres crochets correspondent au rendement isolé en régioisomère 2-arylindole

Schéma 6-16

De façon satisfaisante, de très bons rendements sont obtenus (69-91 %) quelles que soient la nature des substituants impliqués dans la réaction (OMe, Cl ou CF_3) ou encore la position de

ces derniers (C_4, C_5 et C_6 de l'indole ou position *ortho* ou *para* sur l'aryle). La régiosélectivité de la réaction est plus faible que celle obtenue dans le cas de l'arylation en C2 mais les rendements isolés sont beaucoup plus élevés, la conversion étant totale.

✓ Cas des groupements fonctionnels ester

Dans le cadre de la diversification de la réaction, certains groupements esters portés notamment par l'indole ont été testés.

Cependant, dans les conditions mises au point, notamment avec l'utilisation d'une base forte comme LiOH, le groupement ester subissait une hydrolyse jusqu'à conduire, de façon surprenante, à une dégradation totale du produit de départ (Schéma 6-17).

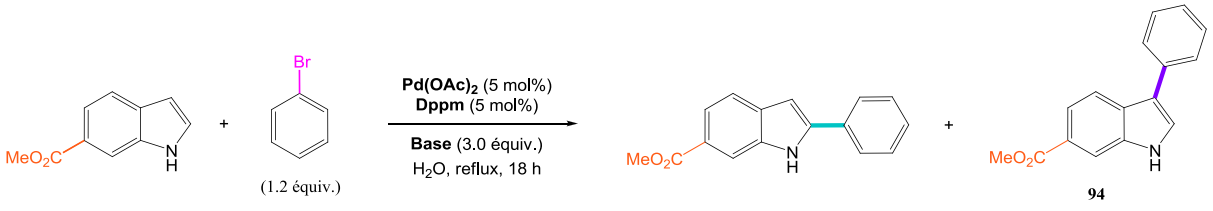


Schéma 6-17

De façon intéressante, l'utilisation de K_2CO_3 comme base limite la dégradation et permet d'obtenir une faible conversion de l'indole (17 %). Enfin, c'est par l'emploi de $KHCO_3$ qu'un rendement de 55 % en dérivé C3-arylé **94** peut être obtenu, cette base permettant de prévenir la saponification et la dégradation du substrat.

✓ Vers les 2,3-diarylindoles

Comme nous l'avons vu précédemment (Chapitre 1), les indoles 2,3-bifonctionnalisés constituent une classe importante de composés notamment biologiquement actifs. Aussi, nous avons envisagé la synthèse des 2,3-diarylindoles *via* une arylation séquentielle C2 puis C3 du noyau indolique en 2 étapes (Schéma 6-18).

Le 2-phénylindole, issu de l'arylation de l'indole dans les conditions classiques du couplage C2, a été engagé dans une réaction de C3 arylation. Le 2,3-diphénylindole **4** est obtenu avec 99 % de rendement.

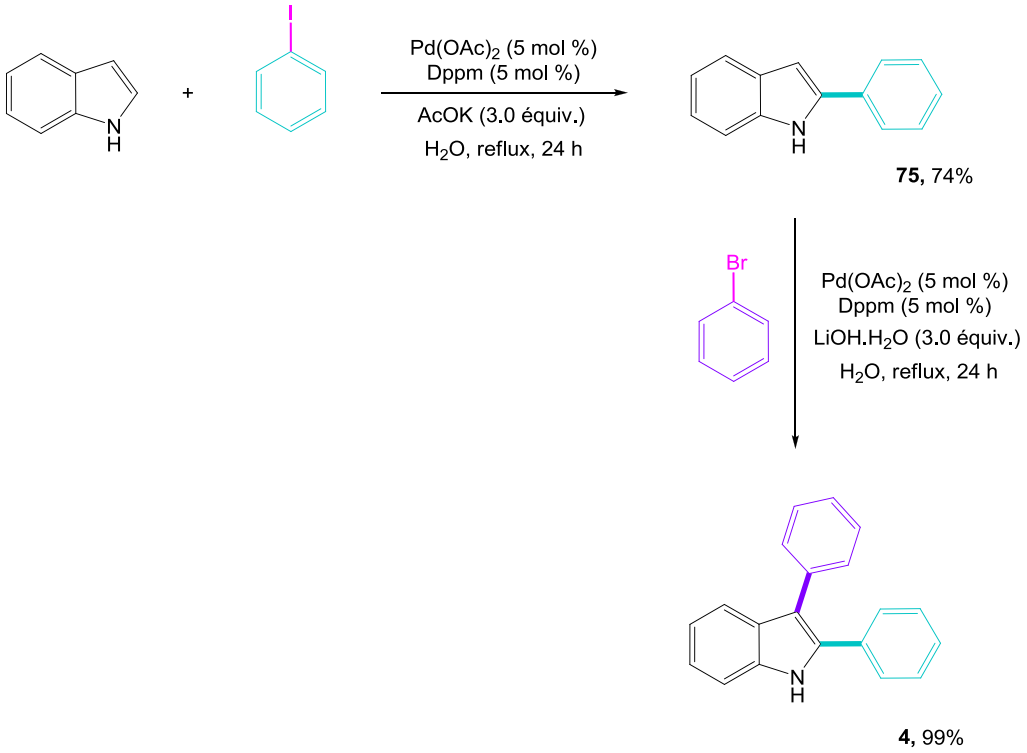


Schéma 6-18

Ces résultats prometteurs permettent ainsi une nouvelle voie d'accès aux 2,3-diarylindoles.

✓ Quelques limitations et perspectives …

Avec la mise au point de la méthodologie, qui s'avère tolérante à divers groupements fonctionnels, nous avons tenté d'étendre cette stratégie à divers hétérocycles.

Comme nous l'avons vu précédemment, les azaindoles se sont révélés totalement inactifs. De la même manière, les dérivés benzimidazoles ou imidazoles testés n'ont pu conduire en une arylation en C2 ou C3.

Néanmoins, des résultats précurseurs pour l'arylation du pyrrole s'avèrent prometteurs (Schéma 6-19).

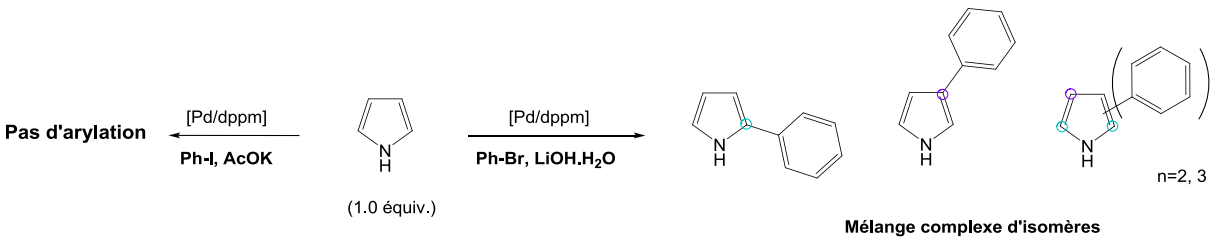


Schéma 6-19

En effet, alors que dans les conditions optimisées, conduisant à l'arylation de l'indole en C2, le pyrrole n'est pas arylé, ce dernier se révèle beaucoup plus réactif dans les conditions utilisées pour une arylation d'indole en C3. En effet, un mélange complexe de pyrrole arylé en C2, C3 et poly-arylé est obtenu.

Afin de limiter la polyarylation, une amélioration a pu être apportée en travaillant en excès de pyrrole (ratio pyrrole:bromure d'aryle 5:1) (Schéma 6-20).

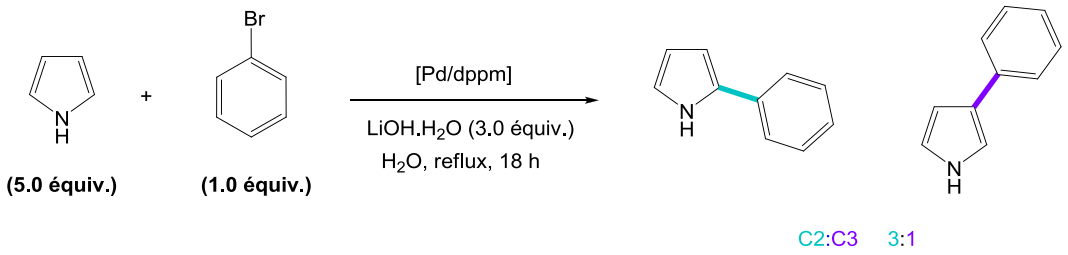


Schéma 6-20

Dans de telles conditions, le bromure d'aryle est convertit totalement et seulement quelques traces de poly-arylpyrrole sont détectées. Les composés majoritaires sont le pyrrole arylé en C2 et en C3 dans un rapport C2:C3 de 3:1.

Ces premiers résultats s'avèrent donc particulièrement satisfaisant et les travaux se poursuivent afin de proposer une méthodologie d'arylation sélective du pyrrole libre dans l'eau.

6.2.3. Considérations mécanistiques

Comme nous venons de le voir, la régiosélectivité semble régie par le couple base/halogénure d'aryle.

De plus, la présence de bromure semble contrôler de façon significative à la fois la sélectivité et la conversion (table 6-2).

Par conséquent, nous avons tenté de voir si l'ajout d'une quantité stœchiométrique de LiBr avait une influence sur la réaction en terme de sélectivité et d'activité (table 6-2).

Tableau 6-2 : Influence du couple base/halogénure d'aryle ainsi que de la présence d'additifs halogénés sur la conversion et la régiosélectivté

Entrée	R	Additif	Base/Halogénure d'aryle	C2 : C3	Conversion (%)
1	H	-	LiOH/I	1.3 : 1	60
2	H	-	LiOH/Br	1 : 6.5	100
3	H	LiBr	LiOH/I	1 : 4.5	100
4	H	-	AcOK/I	> 20 : 1	> 95
5	Br	-	AcOK/I	13 : 1	60
6	Br	LiBr	AcOK/I	3 : 1	20

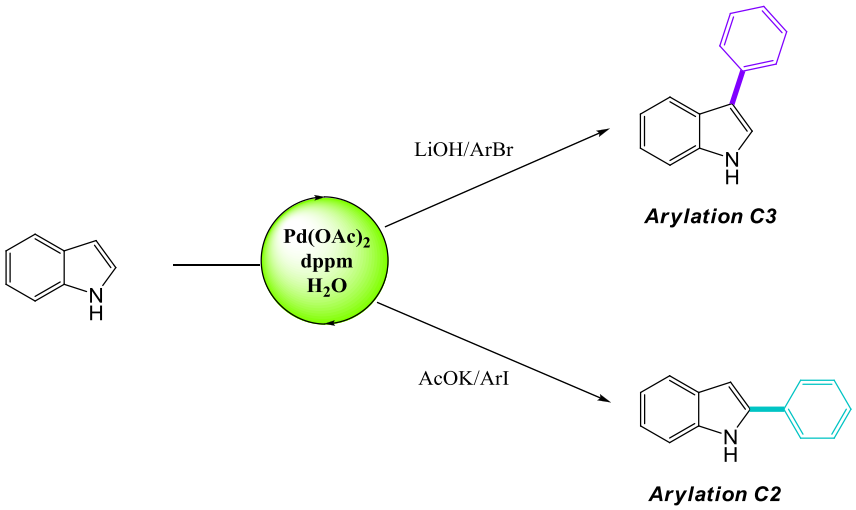
Tout d'abord, alors que le système LiOH/ArI permet d'obtenir une régiosélectivité d'approximativement 1:1, nous pouvons voir que l'ajout de LiBr dans ce dernier permet d'inverser la régiosélectivité en faveur de la C3 arylation et permet également l'obtention d'une conversion totale (Table 6-2, entrées 1 et 3).
Ainsi, ces résultats suggèrent un échange d'halogène au niveau de la sphère de coordination du palladium.

De la même manière, l'ajout de LiBr associé au système AcOK/ArI entraîne une forte chute de sélectivité C2:C3 ainsi qu'une chute d'activité de 60% à 20% (Table 6-2, entrées 5 et 6).
L'halogène agirait donc comme un ligand au niveau des espèces actives de palladium en affectant à la fois la réactivité et la sélectivité soit vers l'arylation en C3 (avec X = Br) ou en C2 (avec X = I).

6.3. Conclusion

En conclusion à ce travail sur l'arylation sélective du noyau indolique, nous avons pu développer un système pallado-catalysé unique et simple {$Pd(OAc)_2$/dppm} permettant une arylation directe et sélective de l'indole libre dans l'eau.[208]

La méthodologie mise au point permet d'atteindre des sélectivités C2/C3 ou C3/C2 élevées avec de très bons rendements isolés. De façon surprenante, la sélectivité de la réaction semble être régie par le couple base/halogénure d'aryle, les résultats obtenus suggérant un échange d'halogène au niveau de la sphère de coordination du palladium.



Etant donné le bon résultat obtenu lors d'une arylation C3 consécutive à une arylation C2, une perspective intéressante à ce travail consiste en l'obtention, *via* une synthèse "one-pot", d'indoles 2,3-substitués.

Enfin, les résultats obtenus pour l'arylation du pyrrole sont déjà prometteurs. Aussi, après une optimisation, une extension de la méthodologie à l'arylation sélective du noyau pyrole paraît envisageable.

Conclusion

Conclusion

L'objectif de ce travail de thèse était de proposer de nouveaux systèmes catalytiques pour l'obtention de produits à haute valeur ajoutée que sont les indoles et une classe particulière d'indoloquinones, les pyrroloiminoquinones (Schéma 7-1).

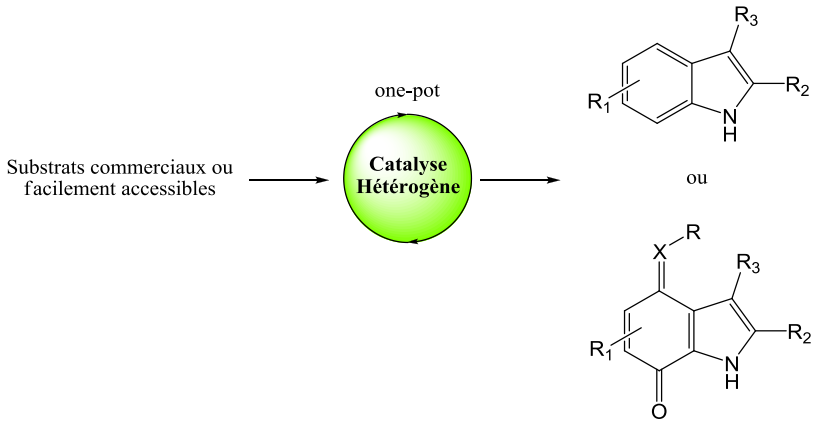
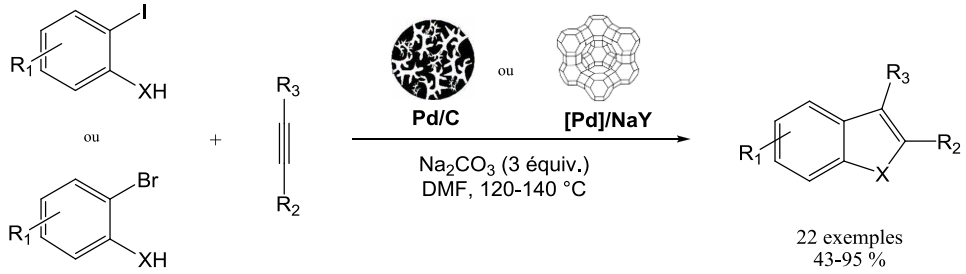


Schéma 7-1

Dans une première partie, nous avons montré qu'il était possible d'obtenir en une seule étape, sans sels ou additifs, et à l'aide de catalyseurs commerciaux ou facilement synthétisables (*i.e.* Pd/C ou [Pd]/NaY), des indoles (ou benzofuranes) *via* une hétérogénéisation de la réaction de Larock aussi bien à partir d'iodoanilines (ou d'iodophénol) que de bromoanilines, bien que ces dernières soient connues jusqu'alors comme non réactives en l'absence de ligands hautement électrodonneurs (Schéma 7-2).[144]



R_1 = H, NO_2, OMe, Me, Cl, Br
R_2 = H, $Si(Et)_3$, Ph
R_3 = Ph, $(CH_2)_2OH$, $(CH_2)_2OSi(Et)_3$
X = O ou NH

Schéma 7-2

Sur l'ensemble des substrats anilines ou alcynes évalués, la méthodologie développée par catalyse hétérogène sans sels, ligands ou additifs, s'avère très efficace. En effet, de très bons rendements peuvent être obtenus. Seuls les couplages avec des anilines ou alcynes fortement désactivés apparaissent comme une limitation. De plus, dans le cas des iodoanilines, nous avons montré que la stratégie pouvait s'étendre aux benzofuranes avec de très bons résultats.

L'utilisation de ces catalyseurs hétérogènes, dans des conditions très simples sous condition aérobie, associée à une bonne recyclabilité de ces derniers, montre que la méthode reportée ici est hautement compétitive avec les procédures existantes.
Actuellement, des études sont en cours quant à un éventuel recyclage des catalyseurs utilisés lors du couplage à partir de bromoanilines. Si un tel recyclage s'avérait possible, ces nouvelles conditions, basées sur un système catalytique simple qui permet l'activation de bromoanilines, constitueraient une stratégie particulièrement performante et intéressante d'un point de vue industriel pour l'obtention d'indoles fonctionnalisés.

Afin d'améliorer à la fois l'activité et les capacités de recyclage des catalyseurs hétérogènes dans ce domaine, nous avons proposé la synthèse de quatre nouveaux matériaux mésoporeux hybrides basés sur une silice de type SBA-15 par greffage de complexes à base de palladium. Ce travail a été réalisé en collaboration avec l'ENS-Lyon, sous la tutelle de Véronique Dufaud.

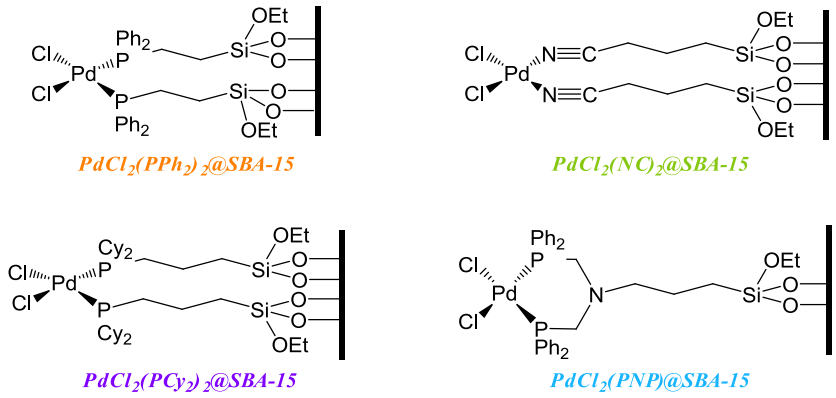


Figure 7-1 :Matériaux hybrides de type SBA-15 à base de palladium, obtenus par une méthode de post-greffage

Ces matériaux ont été synthétisés par post-greffage de complexes moléculaires Pd/phosphine ou Pd/nitrile sur une silice de type SBA-15. Les caractérisations révèlent la structure hexagonale 2D et la porosité des matériaux de type SBA-15. Le maintien de l'intégrité du complexe après greffage a pu être montré.

Ces hybrides mésoporeux à base de palladium se montrent particulièrement actifs et présentent un meilleur comportement que les catalyseurs précédemment évalués (Schéma 7-3).[148]

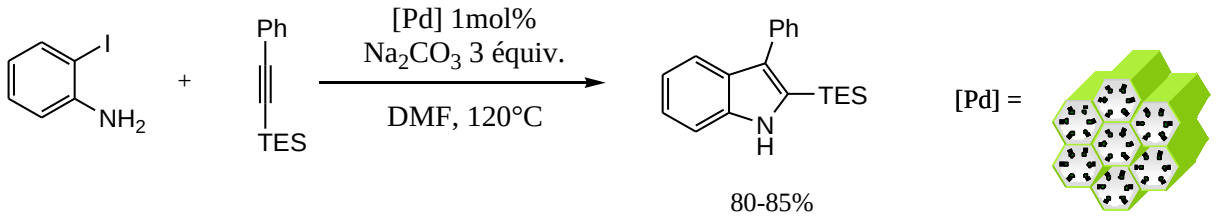


Schéma 7-3

Les catalyseurs les plus efficaces sont le $PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15 et le $PdCl_2(NC)_2$@SBA-15. Ils sont structurellement très stables en conservant à la fois leur structure de type SBA-15 et leur porosité et cela même après 5 cycles. Néanmoins, la lixiviation en palladium de ces derniers existe. Des études sont en cours afin de diminuer ce phénomène et faciliter la redéposition du palladium afin d'éviter une contamination du produit final par le métal tout en améliorant les capacités de recyclage.

Les premiers résultats pour aller vers une synthèse monotope d'indoloquinones sont particulièrement prometteurs. Les difficultés rencontrées lors de la mise au point d'une voie de synthèse des substrats sont sur le point d'être résolues. De plus, la stratégie de synthèse du catalyseur d'oxydation est validée. Aussi, après quelques optimisations, nous pensons être capable de proposer une voie de synthèse viable en deux grandes étapes de couplage et d'oxydation.

Enfin, en marge de ce projet, en collaboration avec L. Joucla, un travail sur l'arylation sélective du noyau indolique nous a permis de développer un système pallado-catalysé unique et simple {$Pd(OAc)_2$/dppm} permettant une arylation directe et sélective de l'indole libre dans l'eau (Schéma 7-4).

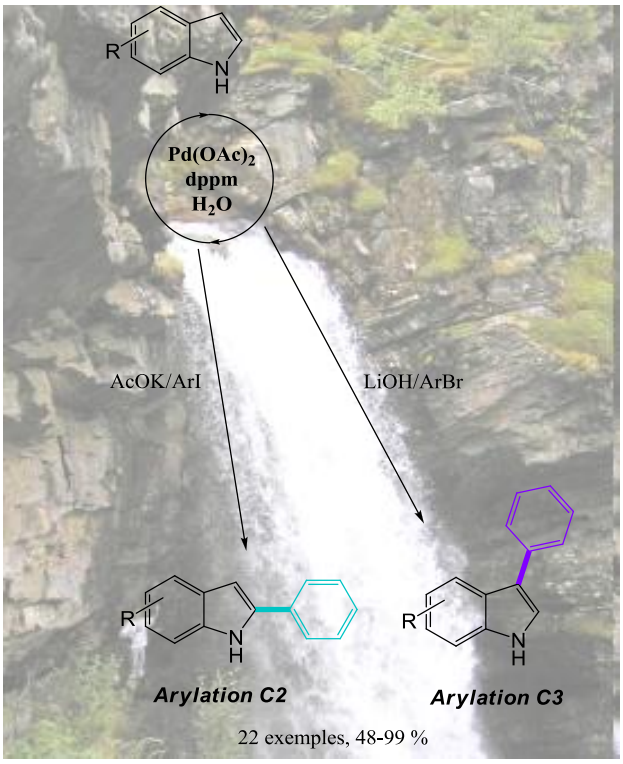


Schéma 7-4

La méthodologie mise au point permet d'atteindre des sélectivités C2/C3 ou C3/C2 élevées avec de très bons rendements isolés.[208] De façon surprenante, la sélectivité de la réaction semble être régie par le couple base/halogénure d'aryle. Les résultats obtenus suggèrent un échange d'halogène au niveau de la sphère de coordination du palladium. Les bonnes sélectivités obtenues au cours de l'étude préliminaire conduisant à l'arylation sélective du pyrrole nous encouragent à poursuivre ces travaux.

Experimental part

Experimental part

General Procedure

Reactions were performed using oven dried glassware under an atmosphere of dry argon when necessary. They were monitored by thin layer chromatography (TLC) using commercial aluminium-backed silica gel plates (Merck, Kiesegel 60 PF_{254}) or GC, using biphenyl as internal standard. TLC spots were viewed under UV light and by heating the plate after treatment with an appropriate revelatory (KMnO4, phosphomolybdic acid, ninhydrin).

For the preparation of catalysts or materials, all manipulations were conducted under a strict inert atmosphere or vacuum conditions using Schlenk techniques including the transfer of the catalysts to the reaction vessel.

Solvents were all used after the suitable distillation. Tetrahydrofuran, toluene were refluxed over sodium benzophenone and then distilled. Dichloromethane, acetonitrile, ethanol and *N*,*N*-dimethylformamide were refluxed over CaH_2 then distilled and stored over activated 4 Å molecular sieves.

Unless otherwise noted, all **reagent-grade chemicals and solvents** were purchased by commercial suppliers (Sigma-Aldrich, Alfa Aesar, Acros Organics, Fluka, TCI) and were used as received.

GC analyses were performed on a HP 4890 chromatograph equipped with a FID detector, a HP 6890 autosampler and a HP-5 column (cross-linked 5% phenyl-methylsiloxane, 30 m × 0.25 mm i.d. × 0.25 μm film thickness) with Nitrogen as carrier gas.

GC-MS analyses were obtained on a Shimadzu GC–MS-QP2010S equipped with a Sulpelco SLB-5MS column (95% methylpolysiloxane + 5% phenylpolysiloxane, 30 m × 0.25 mm × 0.25 μm) with Helium as carrier gas.

Conversions were determined by GC based on the relative area of GC-signals referred to an internal standard (biphenyl) calibrated to the corresponding pure compounds. The experimental error was estimated to be $\Delta_{rel} = \pm 5\%$.

Chemical yields refer to pure isolated substances. Purification of products was accomplished by flash chromatography performed at a pressure slightly greater than atmospheric pressure using silica (Merck Silica Gel 60, 230-400 mesh) with the indicated solvent system.

Melting points were determined in open capillary tubes and are uncorrected.

Infrared spectra were recorded on a Brucker Vector 22 FTIR spectrometer.

High resolution mass spectra were obtained from Centre Commun de Spectrométrie de Masse, UMR5246 CNRS-Université Claude Bernard Lyon 1.

Elemental analyses (EA) ICP-MAS or ICP-AES were respectively made by the "Service Central d'Analyse du CNRS" (Solaize, France) or by "Service d'analyse d'IRCELYON".

Liquid NMR spectra were recorded on a BRUKER AC-250 or DRX-400 spectrometers. All chemical shifts were measured relative to residual ^{1}H or ^{13}C NMR resonances in the deuterated solvents: $CDCl_3$, δ 7.26 ppm for ^{1}H, 77.0 ppm for ^{13}C; DMSO, δ 2.50 ppm for ^{1}H, 39.5 ppm for ^{13}C. Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet, br = broad).

Solid state NMR MAS and CP-MAS experiments were performed on a Bruker DSX 400 spectrometer at spectral frequencies of 161.99, 79.49 and 100.63 MHz for respectively ^{31}P, ^{29}Si and ^{13}C nuclei. Chemical shifts were referenced to 85% aqueous H_3PO_4 for ^{31}P NMR and to TMS for ^{29}Si and ^{13}C. A 4 mm triple resonance Bruker MAS probe was used for CP-MAS on ^{29}Si and ^{13}C. The spinning rate for both was 10 kHz and samples were spun at the magic angle using ZrO_2 rotors. The experimental details for the ^{29}Si and ^{13}C CP-MAS NMR experiments were as follows: contact time: 5ms and 3ms respectively, 90° ^{1}H transmitter pulse length: 3µs, number of scans: 15000 to 50000 and repetition time: 4s. ^{31}P CP MAS experiments were performed with a 2.5 mm double resonance Brucker MAS probe at a spinning rate of 20 kHz. Contact time was set to 2 ms, repetition time to 10 ms and the number of scans was fixed at 20000 with a 90° ^{1}H transmitter pulse of 2.85 µs.

Low-angle X-ray powder diffraction (XRD) data were acquired on a Bruker D5005 diffractometer using Cu Kα monochromatic radiation (λ = 1.054184 Å).

Nitrogen adsorption–desorption isotherms at 77 K were measured using a Micromeritics ASAP 2010M physisorption analyzer. The samples were evacuated at 160°C for 24 h before the measurements. Specific surface areas were calculated following the BET procedure. Pore size distribution was obtained by using the BJH pore analysis applied to the desorption branch of the nitrogen adsorption/desorption isotherm.

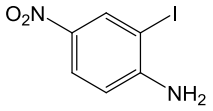
Thermal analysis combining thermogravimetric (TGA) and Differential thermoanalysis (DTA) were performed on a Netzsch thermoanalyser STA 409PC at a heating rate of 10°C min^{-1} in air from 25–1000°C.

High-resolution electron microscopy was carried out with a JEM 2010 (Cs = 0.5 mm) microscope. The accelerating voltage was 200 kV with LaB_6 emission current, a point resolution of 0.19 nm, and a useful limit of EDS LINK-ISIS.

Energy-dispersive X-ray microanalysis (EDX) was conducted using a probe size of 25 nm to 100 nm to analyze grains of the phases. Samples were sonically dispersed in ethanol and deposited on a holey carbon copper grid before examination. XPS measurements were recorded on a Kratos Axis Ultra DLD spectrometer, using a monochromated Al Kα X-ray source with a pass energy of 20 eV. The measurements of the binding energies were referred to the characteristic C1s peak of the carbon fixed at the generally accepted value of 285.0 eV.

Experimental part Chapter 3. Larock Heteroannulation

Preparation of starting anilines:



4-nitro-2-iodoaniline 5: [CAS 6293-83-0]

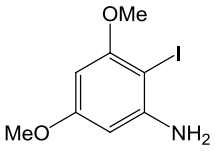
The title compound was prepared *via* standard conditions.[209] To a mixture of iodine (5,08 g, 20 mmol) and Ag_2CO_3 (5,51 g, 20 mmol) in ethanol was added the 4-nitroaniline (1,38 g, 10 mmol). The reaction completion was monitored by GC-MS. The mixture was filtered and the solvent removed under vacuo. The residue was then taken up in methylene chloride and washed with saturated $NaHSO_3$ solution, brine and the organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The aniline **5** was obtained with 95% and used without further purification.

mp 96-98°C (lit. 96-98°C);

ν_{max} (KBr): 3469, 3371, 1624, 1579, 1483, 1309, 1117 cm^{-1};

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.56 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.71 (dd, *J* = 8.9, 2.4 Hz, 1H), 4.88 (brs, 2H);

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 152.3 (C), 139.2 (C), 135.5 (CH), 125.7 (CH), 112.2 (CH), 80.5 (C).



3,5-dimethoxy-2-iodoaniline 6:

This compound was prepared adapting reaction conditions developed by Padwa *et al.*.[131] A biphasic mixture of 50mL of diethyl ether, 50 mL of aqueous saturated Na_2CO_3 solution and 1 g of 3,5-dimethoxyaniline (1 g, 6,53 mmol) was stirred in the dark. To this mixture was **slowly** added 1,27 g (7,84 mmol, 1,2 equiv.) of iodine monochloride in ether. The reaction completion was monitored by GC-MS. The layers were separated and the organic layer was washed three times with fresh saturated Na_2SO_3 solution. The organics were then dried over Na_2SO_4 and concentrated under reduced pressure. The residue was then purified by flash chromatography over silica (Cyclohexane/EtOAc 9:1) to give 1,1 g (60 %) of **6** as a pale solid. The product is easily decomposed after column and must be stored at 4°C under inert atmosphere.

mp 66-68°C;

ν_{max} (KBr): 3438, 3354, 2939, 1625, 1594, 1574, 1432, 1348, 1164, 819 cm^{-1};

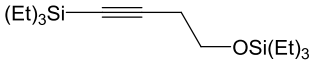
^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 6.02 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 5.91 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 4.30 (brs, 2H), 3.83 (S, 3H), 3.76 (s, 3H);

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 161.7 (C), 159.4 (C), 148.4 (C), 92.3 (CH), 89.5 (CH), 65.4 (C), 56.3 (CH_3), 55.3 (CH_3); HRMS (EI) Calcd for $C_8H_{10}INO_2$ (M^+): 278.9756. Found: 278.9756.

Typical procedure for the protection of alkyne by triethylsilyle group:

The title compound was prepared *via* standard conditions.[132]

Alkyne (50mmol) was introduced into a flask under argon atmosphere with dry THF (50 mL). The mixture was cooled to -40°C and *n*-BuLi (1 or 2 equiv.) was added dropwise over 1h, keeping the temperature below -20°C. After 1 h, the mixture was cooled to -40°C and the chlorotriethylsilane (1 or 2 equiv.) was added dropwise over 30 min keeping the temperature below -20°C. The mixture was then allowed to warm to room temperature. After 4 h, the solution was cooled to -20°C and 1% (w/w) Na_2CO_3 was added dropwise over 30 min (temperature <0°C). After warmed to room temperature, pentane was added and the layers were partitioned. The aqueous layer was extracted twice with pentane and the combined organic layers were washed with water and concentrated under reduced pressure to afford the sililated alkyne as pale yellow oil. The product is sufficiently pure to be used without further purification.



Triethyl(4-(triethylsilyl)but-3-ynyloxy)silane 9:[132][CAS 160194-28-5]

The title compound was prepared according to the general procedure. The alkyne **9** was obtained as pale yellow oil with 98% and used without further purification.

ν_{max} (KBr): 3400, 2956, 2876, 2177, 1451, 1239, 1110, 1018, 727 cm^{-1};

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3.70 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.45 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 0.95 (td, *J* = 7.7, 3.6 Hz, 18H), 0.67-0.49 (m, 12H);

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 105.0, 82.8, 61.7, 24.3, 7.4, 6.7, 4.42, 4.35.

Triethyl(phenylethynyl)silane 10:[210][CAS 4131-43-5-2]

The title compound was prepared according to the general procedure. The alkyne **10** was obtained as pale yellow oil with 97% and used without further purification.

ν_{max} (KBr): 3410, 2956, 2874, 2157, 1489, 1240, 1018, 830, 726 cm^{-1};

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.56-7.38 (m, 2H), 7.37-7.16 (m, 3H), 1.01 (t, *J* = 7.8 Hz, 9H), 0.64 (q, *J* = 7.8 Hz, 6H);

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 132.0 (CH), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 123.4 (C), 106.4 (C), 91.5 (C), 7.5 (CH_3), 4.5 (CH_2);

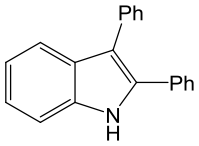
HRMS Calcd for $C_{14}H_{20}Si$ (M^+): 216.1334. **Found:** 216.1336.

Typical procedure for Palladium catalysed indolisation with iodoanilines:

Aryl iodide (1 mmol), alkyne (3 mmol), the appropriate base (3 mmol), the appropriate Pd catalyst (2 mol%) and DMF (4 mL) were introduced in a sealed tube. The reactor was placed under stirring in a preheated oil bath at 120°C after being flushed by argon. The reaction completion was monitored by GC-MS. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a pad of celite, which was washed with EtOAc (100 mL). The resulting organic layer was then washed with Na_2CO_3 (2 x 40 mL) and brine (40 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. If necessary (for the silylated compounds), the crude product was fully deprotected according to method **A** or **B** before being purified by flash chromatography over silica.

Method A: To a solution of crude product dissolved into MeOH (20 mL) was added HCl 2N (4 mL, 8 equiv.). After completion (monitored by GC-MS), the resulting mixture was evaporated and the residue was partitioned between AcOEt and saturated Na_2CO_3 solution. The phases were separated and the organic phase was washed with brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure to afford a crude fully deprotected product.

Method B: To a solution of crude product, TBAF 1M solution in THF (2 mL, 2 equiv.) was added. The reaction completion was monitored by GC-MS. After complete desilylation, the solution was taken up in EtOAc and the organic layer washed with saturated aqueous Na_2CO_3, brine, dried over Na_2SO_4 and the solvent removed under reduced pressure to afford a crude deprotected product.



2,3-diphenyl-1H-indole 4: [CAS 3469-20-3]

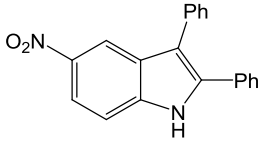
The title compound was prepared according to the general procedure. The crude product was purified by flash chromatography (PE/EtOAc) on silica gel to afford **4** as a white solide (70%).

mp 108-110°C (lit. 108-110°C);

ν_{max} (KBr): 3410, 3056, 1602, 1460, 1240, 1064, 696 cm^{-1};

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.26 (brs, 1H), 7.71 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.12-7.52 (m, 13H);

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 135.9 (C), 135.1 (C), 134.1 (C), 132.7 (C), 130.2 (CH), 128.8 (C), 128.7 (CH), 128.5 (CH), 128.2 (CH), 127.7 (CH), 126.2 (CH), 122.7 (CH), 120.4 (CH), 119.7 (CH), 115.1 (C), 110.9 (CH).



5-nitro-2,3-diphenyl-1H-indole 7: [CAS 70704-30-2]

The title compound was prepared according to the general procedure. The crude product was purified by flash chromatography (PE/EtOAc) on silica gel to afford **7** as a yellow solide (70%).

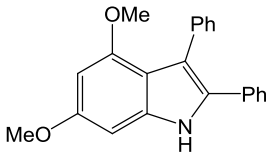
mp 199-202°C (lit. 198-200°C);

ν_{max} (KBr): 3427, 3367, 1618, 1508, 1475, 1327, 1064, 696 cm^{-1};

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (brs, 1H), 8.61 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.16 (dd, *J* = 8.9, 2.2 Hz, 1H), 7.53-7.30 (m, 11H);

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 142.4 (C), 138.7 (C), 136.9 (C), 133.3 (C), 131.4 (C), 130.0 (CH), 129.0 (CH), 128.6 (CH), 128.4 (C), 128.1 (CH), 127.1 (CH), 118.3 (CH), 117.1 (CH), 117.0 (CH), 110.9 (CH);

HRMS (EI) Calcd for $C_{20}H_{14}N_2O_2$ (M^+): 314.1055. **Found:** 314.1056.



4,6-dimethoxy-2,3-diphenyl-1H-indole 8: [CAS 91107-10-7]

The title compound was prepared according to the general procedure. The crude product was purified by flash chromatography (PE/EtOAc) on silica gel to afford **8** as a beige solide (43%).

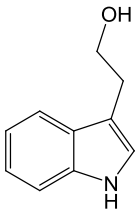
mp 219-220°C (lit. 240-241°C);

ν_{max} (KBr): 3411, 2934, 1600, 1450, 1327, 1215, 1144, 762 cm^{-1};

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.16 (brs, 1H), 7.61-7.04 (m, 10H), 6.51 (s, 1H), 6.22 (s, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.68 (s, 3H);

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 157.7 (C), 155.2 (C), 137.4 (C), 135.9 (C), 133.0 (C), 131.9 (C), 131.4 (CH), 128.4 (CH), 127.8 (CH), 127.3 (CH), 126.9 (CH), 125.9 (CH), 115.0 (C), 113.0 (C), 92.5 (CH), 86.5 (CH), 55.6 (CH_3), 55.2 (CH_3);

HRMS (EI) Calcd for $C_{22}H_{19}NO_2$ (M^+): 329.1416. **Found:** 329.1417.



3-(2-hydroxyethyl)1H-indole 11: [CAS 526-55-6]

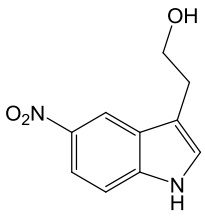
The title compound was prepared according to the general procedure followed by the method **A** for the deprotection of silylated groups. The crude product was purified by flash chromatography (DCM/MeOH) on silica gel to afford **11** as a white solide (98%).

mp 54-56°C (lit. 57-58°C);

ν_{max} (KBr): 3390, 2875, 1456, 1051, 739 cm^{-1};

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (brs, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.38 (ddd, *J* = 8.1, 1.2, 0.8 Hz, 1H), 7.30-7.02 (m, 3H), 3.92 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.05 (td, *J* = 6.3, 0.8 Hz, 2H), 1.76 (s, 1H);

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 136.4 (C), 127.3 (C), 122.5 (CH), 122.1 (CH), 119.4 (CH), 118.8 (CH), 112.1 (C), 111.2 (CH), 62.6 (CH_2), 28.8 (CH_2).



5-nitro-3-(2-hydroxyethyl)1H-indole 12: [CAS 41339-64-4]

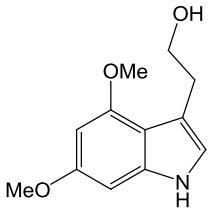
The title compound was prepared according to the general procedure followed by the method **B** for the deprotection of silylated groups. The crude product was purified by flash chromatography (DCM/MeOH) on silica gel to afford **12** as a yellow solide (70%).

mp 90°C (lit. 90°C),

ν_{max} (KBr): 3400, 1620, 1330 cm^{-1};

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.59 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.47 (brs, 1H), 8.11 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 3.95 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.06 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 1.55 (s, 2H);

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 141.7 (C), 139.3 (C), 127.0 (C), 125.3 (CH), 117.9 (CH), 116.3 (CH), 115.5 (C), 111.1 (CH), 62.5 (CH_2), 28.4 (CH_2).



4,5-dimethoxy-3-(2-hydroxyethyl)1H-indole 13: [CAS 1207378-62-8]

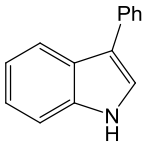
The title compound was prepared according to the general procedure followed by the method **A** for the deprotection of silylated groups. The crude product was purified by flash chromatography (DCM/MeOH) on silica gel to afford **13** as pale beige oil (81%).

ν_{max} (KBr): 3402, 2935, 1626, 1216, 1201, 1153, 808 cm^{-1};

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.06 (brs, 1H), 6.78 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.42 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 6.19 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 3.86 (m, 8H), 3.08 (t, *J* = 6.1 Hz, 2H), 2.04 (brs, 1H);

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 157.46 (C), 157.45 (C), 154.8 (C), 138.2 (C), 120.1 (CH), 112.5 (C), 111.8 (C), 91.4 (CH), 86.9 (CH), 77.5 (C), 77.0 (C), 76.5 (C), 63.5 (CH_2), 55.6 (CH_3), 55.1 (CH_3), 30.1 (CH_2);

HRMS (EI) Calcd for $C_{12}H_{15}NO_3$ (M^+): 221.1052. **Found:** 221.1051.



3-phenyl-1H-indole 14: [CAS 1504-16-1]

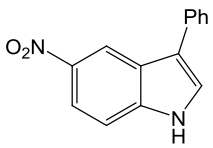
The title compound was prepared according to the general procedure followed by the method **A** for the deprotection of silylated groups. The crude product was purified by flash chromatography (PE/DCM) on silica gel to afford **14** as a white solide (80%).

mp 85-87°C (lit. 86-87°C);

ν_{max} (KBr): 3410, 3390, 3055, 3035, 2925, 1538, 1486, 1338 cm^{-1};

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.07 (brs, 1H), 8.00 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.2, 1.0 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.44-7.18 (m, 5H);

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 136.6 (C), 135.5 (C), 128.7 (CH), 127.4 (CH), 125.9 (CH), 125.6 (C), 122.3 (CH), 121.8 (CH), 120.3 (CH), 119.7 (CH), 118.2 (C), 111.4 (CH).



5-nitro-3-phenyl-1H-indole 15: [CAS 14182-35-5]

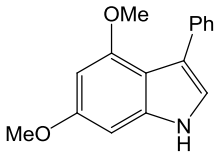
The title compound was prepared according to the general procedure followed by the method **B** for the deprotection of silylated groups. The crude product was purified by flash chromatography (PE/DCM) on silica gel to afford **15** as a yellow solide (80%).

mp 186-187°C (lit. 185-187°C);

ν_{max} (KBr): 3340, 1472, 1325, 1065 cm^{-1};

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO) δ 12.14 (brs, 1H), 8.73 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 8.07 (dd, *J* = 9.0, 2.2 Hz, 1H), 7.97 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.64 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.51 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO) δ 141.2 (C), 139.9 (C), 134.1 (C), 129.1 (CH), 127.1 (CH), 126.9 (CH), 126.3 (CH), 124.3 (C), 118.3 (C), 116.8 (CH), 116.0 (CH), 112.5(CH).



4,6-dimethoxy-3-phenyl-1H-indole 16: [CAS 105776-29-2]

The title compound was prepared according to the general procedure followed by the method **A** for the deprotection of silylated groups. The crude product was purified by flash chromatography (PE/DCM) on silica gel to afford **16** as a beige solide (88%).

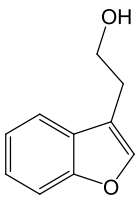
mp 57-59°C (lit. 57-59°C);

ν_{max} (KBr): 3409, 2933, 1600, 1215, 1145, 810, 762, 698 cm^{-1};

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 8.09 (brs, 1H), 7.67 – 7.61 (m, 1H), 7.46 – 7.27 (m, 4H), 6.97 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.44 (d, *J* = 1.8 Hz, 1H), 6.28 (dd, *J* = 5.1, 2.0 Hz, 1H), 3.82 (d, *J* = 5.0 Hz, 6H);

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 157.5 (C), 154.9 (C), 138.3 (C), 136.0 (C), 129.5 (CH), 127.5 (CH), 125.6 (CH), 120.5 (CH), 118.8 (C), 110.3 (C), 92.2 (CH), 86.8 (CH), 55.5 (CH_3), 55.1 (CH_3);

HRMS (EI) Calcd for $C_{16}H_{15}NO_2$ (M^+): 253.1103. **Found:** 253.1099.



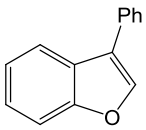
3-(2-hydroxyethyl)benzofuran 18: [CAS 75611-06-2]

The title compound was prepared according to the general procedure followed by the method **B** for the deprotection of silylated groups. The crude product was purified by flash chromatography (DCM) on silica gel to afford **18** as pale yellow oil (65%).

ν_{max} (KBr): 3350, 3055, 1709, 1570, 1453, 1272, 1180, 1048, 750 cm^{-1};

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.58 (dd, *J* = 7.0, 1.9 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.40 – 7.18 (m, 2H), 3.94 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.96 (td, *J* = 6.4, 0.7 Hz, 2H), 1.72 (s, 1H);

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 155.4 (C), 142.2 (CH), 128.0 (C), 124.4 (CH), 122.5 (CH), 119.6 (CH), 116.8 (C), 111.6 (CH), 61.8 (CH_2), 27.1(CH_2).



3-phenyl-benzofurane 19: [CAS 29909-72-60]

The title compound was prepared according to the general procedure followed by the method **B** for the deprotection of silylated groups. The crude product was purified by flash chromatography (PE) on silica gel to afford **19** as pale yellow oil (80%).

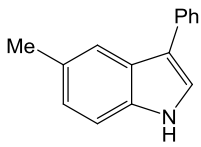
ν_{max} (KBr): 3050, 3025, 750, 697 cm^{-1};

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.86 (dd, *J* = 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 7.1, 1.2 Hz, 2H), 7.53-7.45 (m, 3H), 7.42-7.31 (m, 3H);

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 155.8 (C), 141.3 (CH), 132.1 (C), 129.0 (CH), 127.5 (CH), 127.4 (CH), 126.5 (C), 124.5 (CH), 123.0 (CH), 122.3 (C), 120.4 (CH), 111.8 (CH).

Typical procedure for Palladium catalysed indolisation with bromoanilines:

Aryl bromide (1 mmol), alkyne (3 mmol), the appropriate base (3 mmol), the appropriate Pd catalyst (2 mol%) and DMF (2 mL) were introduced in a sealed tube. The reactor was placed under stirring in a preheated oil bath at 120°C or 140 °C after being flushed by argon. The reaction completion was monitored by GC-MS. After cooling to room temperature, the reaction mixture was filtered through a celite pad, which was washed with EtOAc (100 mL). The resulting organic layer was then washed with Na_2CO_3 (2 x 40 mL) and brine (40 mL). The organic layer was dried over Na_2SO_4 and the solvent was removed under reduced pressure. If necessary (for the silylated compounds), the crude product was fully deprotected according to method **A** or not, before being purified by flash chromatography on silica.



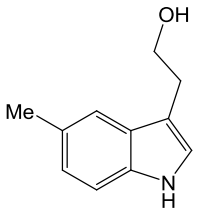
5-methyl-3-phenyl-1H-indole 20: [CAS 56366-15-5]

According to the general procedure, purification by flash chromatography (SiO_2, PE/EtOAc 98/2) afforded **20** (197 mg, 95%) as an orange solid.

Mp 95-96 °C;

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 11.21 (s, 1H), 7.70-7.54 (m, 3H), 7.40 (t, ^3J = 7.4 Hz, 2H), 7.31 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H), 7.28 – 7.12 (m, 2H), 6.96 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1H), 2.39 (s, 2H).

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 148.7 (C), 136.0 (C), 135.3 (C), 128.7 (2 CH), 128.1 (C), 126.4 (2 CH), 125.2 (C), 125.0 (CH), 123.3 (CH), 122.9 (CH), 118.5 (CH), 115.2 (CH), 111.6 (CH), 21.3 (CH_3).

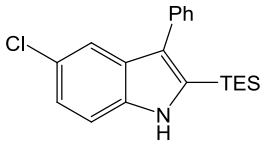


2-(5-methyl-1H-indol-3-yl)ethanol 21: [CAS 39595-23-8]

According to the general procedure, purification by flash chromatography (SiO_2, DCM/MeOH 98/2) afforded **21** (142 mg, 81%) as pale oil.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO) δ 10.55 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1H), 7.06 (d, ^4J = 2.1 Hz, 1H), 6.88 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1H), 4.51 (t, ^3J = 5.1 Hz, 1H), 3.58-3.74 (m, 2H), 2.83 (t, ^3J = 7.3 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO) δ 134.5 (C), 127.6 (C), 126.3 (C), 122.7 (CH), 122.2 (CH), 117.8 (CH), 111.0 (C), 110.9 (CH), 61.7 (CH_2), 28.8 (CH_2), 21.1 (CH_3).

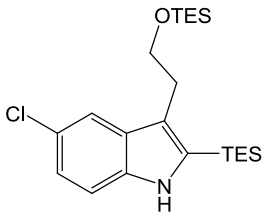


5-chloro-3-phenyl-2-(triethylsilyl)-1H-indole 22:

According to the general procedure, purification by flash chromatography (SiO_2, PE/EtOAc 9/1) afforded **22** (308 mg, 90%) as pale oil.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO) δ 10.99 (s, 1H), 7.45 (t, ^3J = 8.0 Hz, 3H), 7.35 (d, ^3J = 6.3 Hz, 3H), 7.25 (s, 1H), 7.12 (d, ^3J = 8.6 Hz, 1H), 0.89 – 0.76 (m, 9H), 0.76 – 0.58 (m, 6H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO) δ 147.7 (C), 137.1 (C), 135.8 (C), 133.7 (C), 129.9 (2 CH), 129.0 (C), 128.1 (2 CH), 126.7 (CH), 123.7 (C), 121.6 (CH), 117.3 (CH), 112.9 (CH), 7.1 (CH_3), 3.3 (CH_2).

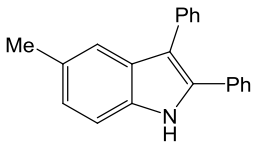


5-chloro-2-(triethylsilyl)-3-(2-(triethylsilyloxy)ethyl)-1H-indole 23:

According to the general procedure, purification by flash chromatography (SiO_2, PE/DCM 8/2) afforded **23** (186 mg, 60%) as pale oil.

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO) δ 10.58 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.36 (d, ^3J = 8.4 Hz, 1H), 7.03 (d, ^3J = 8.6 Hz, 1H), 3.72 (t, ^3J = 6.8 Hz, 2H), 2.94 (t, ^3J = 6.8 Hz, 2H), 1.05 – 0.76 (m, 24H), 0.51 (q, ^3J = 7.8 Hz, 6H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO) δ 137.2 (C), 133.3 (C), 129.6 (C), 122.7 (C), 121.0 (CH), 117.6 (C), 112.5 (CH), 63.7 (CH_2), 29.3 (CH_2), 7.1 (CH_3), 6.4 (CH_3), 3.8 (CH_2), 3.2 (CH_2).



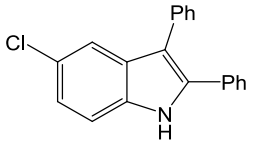
5-methyl-2,3-diphenyl-1H-indole 24: [CAS 36804-50-9]

According to the general procedure, purification by flash chromatography (SiO_2, PE/DCM 7/3) afforded **24** (201 mg, 71%) as a beige solid.

Mp 151-152°C (lit. 153-155);

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO) δ 11.35 (s, 1H), 7.53 – 7.21 (m, 12H), 6.99 (d, ^3J = 8.2 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO) δ 135.4 (C), 134.4 (C), 134.0 (C), 132.5 (C), 129.7 (CH), 128.4 (CH), 128.3 (CH), 128.2 (C), 128.1 (CH), 127.9 (C), 127.2 (CH), 125.8 (CH), 123.5 (CH), 118.0 (CH), 112.9 (C), 111.1 (CH), 21.1 (CH_3).



5-chloro-2,3-diphenyl-1H-indole 25: [CAS 52598-02-4]

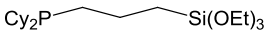
According to the general procedure, purification by flash chromatography (SiO_2, PE/DCM 8/2) afforded **25** (167 mg, 55%) as a beige solid.

Mp 125-126°C (lit. 126-128°C);

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO) δ 11.73 (s, 1H), 7.52 – 7.26 (m, 13H), 7.16 (dd, ^3J = 8.6 and ^4J = 2.1 Hz, 1H);

13C NMR (63 MHz, DMSO) δ 135.7 (C), 134.4 (C), 131.8 (C), 129.6 (2 CH), 129.0 (C), 28.6 (2 CH), 128.4 (2 CH), 128.1 (2 CH), 127.8 (CH), 126.3 (CH), 124.2 (C), 121.8 (CH), 117.4 (CH), 113.0 (CH).

Experimental part Chapter 4. Mesoporous materials: syntheses and application in Larock Heteroannulation



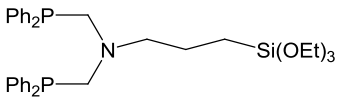
3-(dicyclohexylphosphino)propyltriethoxysilane 27:

To a stirred solution of dicyclohexylphosphine (5 g, 25 mmol) in 60 mL of dry and deaerated THF under argon at 0°C was slowly added 15.6 mL of *n*-BuLi (1.6 M in hexane, 25 mmol). The mixture was stirred for 30 minutes at 0°C after complete addition. The solution was cooled at – 78°C and a solution of 3-chloropropyltriethoxysilane (6 g, 25 mmol) in 25 mL of deaerated THF was slowly introduced. After complete addition, the solution was warmed up to room temperature and stirred an additional 20 hours. The mixture was filtered and the filtrate was concentrated. The crude product was distilled to yield 7.3 g of clean 3-(dicyclohexylphosphino)propyltriethoxysilane **27** (18.3 mmol, 73 % yield), b.p. 150° C (15 mm).

^{31}P {^{1}H} NMR (81 MHz, D_8-toluene) δ -12 (s);

^{1}H NMR (200 MHz, $CDCl_3$) δ 0.7 (m, ^{3}J(H,H) = 8 Hz, 2H, CH_2Si), 1.15 (t, ^{3}J(H,H) = 7 Hz, 9H, CH_3CH$_2$O), 1.4 (m, 2H, CH$_2$CH_2CH$_2$Si), 1.7 (m, 22H, cyclohexyl group), 3.7 (q, ^{3}J(H,H) = 7 Hz, 6H, CH$_3$CH_2O);

^{13}C NMR (50 MHz, D_8-toluene) δ 13.9 (d, ^{3}J(C,P) = 11.7 Hz, *C*H$_2$Si), 19.5 (s, *C*H$_3$CH$_2$O), 23.5 (d, ^{2}J(C,P) = 22.3 Hz, CH$_2$*C*H$_2$CH$_2$Si), 26.6 (d, ^{1}J(C,P) = 19 Hz, *C*H$_2$P), 27.9 (s, C_p), 28.6 and 30.3 (dd, ^{3}J(C,P) = 8 Hz, C_m), 28.7 (dd, ^{1}J(C,P) = 11.17 Hz, C_i), 31.7 and 34.9 (dd, ^{2}J(C,P) = 15 Hz, C_o), 59.3 (s, CH$_3$*C*H$_2$O).



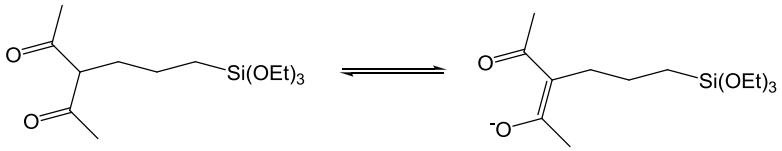
3-{bis[(diphenylphosphanyl)methyl]amino}propyl triethoxysilane 29:

3-aminopropyltriethoxysilane (0.9 g, 4 mmol), paraformaldehyde (0.30 g, 10 mmol) and diphenylphosphine (1.49 g, 8 mmol) were allowed to react at reflux in toluene (20 mL) for 1 h until complete dissolution of paraformaldehyde. The solvent was removed under vacuum to afford colorless oil. Dry and deaerated ethyl ether was then added. The resulting suspension was filtered and the filtrate concentrated to afford 1.41 g of colorless oil (2.3 mmol, 87 % yield).

^{31}P {^{1}H} NMR (81 MHz, D_8-toluene) δ -28.4 (s);

^{1}H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ 0.6 (m, ^3J(H,H) = 8.2 Hz, 2H, CH_2Si), 1.3 (t, ^3J(H,H) = 7 Hz, 9H, CH_3CH$_2$O), 1.65 (m, ^3J(H,H) = 7.2 Hz, 2H, CH$_2$CH_2CH$_2$Si), 3 (t, ^3J(H,H) = 7 Hz, 2H, NCH_2CH$_2$CH$_2$Si), 3.7 (d, ^2J(P,H) = 3.1 Hz, 4H, NCH_2P), 3.9 (q, ^3J(H,H) = 7 Hz, 6H, CH$_3$CH_2O), 7.4–7.5 (m, 20H, phenyl protons);

^{13}C NMR (50 MHz, D_8-toluene) δ 8 (s, *C*H$_2$Si), 18.6 (s, *C*H$_3$CH$_2$O), 19.9 (s, CH$_2$*C*H$_2$CH$_2$Si), 58.3 (s, CH$_3$*C*H$_2$O), 58.6 (dd, ^1J(C,P) = 5.8 Hz and ^3J(C,P) = 9.5Hz, N*C*H$_2$P), 59.2 (t, ^3J(C,P) = 9.1 Hz, N*C*H$_2$CH$_2$CH$_2$), 128.2 (d, ^3J(C,P) = 8.4 Hz, C_m), 128.35 (s, C_p), 132.9 (d, ^2J(C,P) = 18.3 Hz, C_o), 138.2 (d, ^1JC,P = 13.1 Hz, C_i).

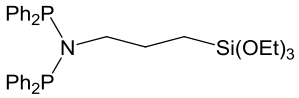


3-{3-(triethoxysilyl)propyl}-2,4-pentanedione 30:

To a solution of *t*-BuOK (3.81 g, 34 mmol) in *t*-BuOH (34 mL), acetylacetone (3.40 g, 34 mmol) was added at room temperature. After stirring (10 min), iodopropyltriethoxysilane (11.24 g, 34 mmol) was added. After 2 days at reflux, the solvent was removed under vacuum and the reside dissolved in pentane (50 mL). After filtration under argon, the filtrate was concentrated. The residual clear yellow oil was distilled to afford a pure oil (12 mmol, 35 % yield), b.p. 115°C (0.01 mmHg).

^{1}H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ 0.62 (m, 2H, CH_2Si), 1.24 (t, ^3J(H,H) = 7 Hz, 9H, CH_3CH$_2$O), 1.35 (m, 2H, CH$_2$CH_2CH$_2$Si), 1.47 (m, 2H, CH$_2$CH_2CH$_2$Si), 1.89 (m, 2H, CH_2CH$_2$CH$_2$Si for the keto form), 2.16 (s, COC*H*3 for the enol form), 2.32 (s, C(O)C*H*3 for the keto form), 2.45 (m, 2H, CH_2CH$_2$CH$_2$Si for the enol form), 3.65 (t, 1H, CH$_2$C*H*[COCH$_3$]$_2$ for the keto form), 3.83 (q, ^3J(H,H) = 7 Hz, 6H, CH$_3$CH_2O);

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 10.3 (*C*H$_2$Si), 18.2 (*C*H$_3$CH$_2$O), 21.0, 22.7, 23.8, 28.9, 30.3 (*C*H$_2$CH$_2$CH$_2$Si), 58.3 (CH$_3$*C*H$_2$OSi), 58.1 (m, CH$_3$*C*H$_2$O), 68.6 (*C*HCH$_2$CH$_2$CH$_2$Si for the ceto form), 110.3 (*C*CH$_2$CH$_2$CH$_2$Si for the enol form), 191 (*C*OCH3 for the enol form), 204.3 (*C*OCH3 for the keto form).



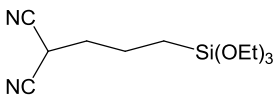
3-{bis(diphenylphosphanyl)amino}propyltriethoxysilane 31:

3-aminopropyltriethoxysilane (1.66 g, 7.49 mmol) was dissolved with triéthylamine (1.52 g, 16.53 mmol) in toluene (30 mL) and cooled to –40°C. Chlorodiphenylphosphine (3.31 g, 15 mmol) was added dropwise while stirring vigorously. Upon warming to ambient temperature a colorless precipitate formed. After 2 h, the mixture was filtered and the solvent was removed under vacuum to afford colorless oil. Paraformaldehyde (0.30 g, 10 mmol) and diphenylphosphine (1.49 g, 8 mmol) were allowed to react at reflux in toluene (20 mL) for 1 h until complete dissolution of paraformaldehyde. The solvent was removed under vacuum to afford colorless oil (4.5 mmol, 60 % yield).

^{31}P {^{1}H} NMR (81 MHz, D_8-toluene) δ 62.6 (s);

^{1}H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ 0.30 (m, 2H, C*H*$_2$Si), 1.19 (t, ^{3}J(H,H) = 7 Hz, 9H, C*H*$_3$CH$_2$O), 1.31 (m, 2H, CH$_2$C*H*$_2$CH$_2$Si), 3.31 (m, 2H, NC*H*$_2$CH$_2$CH$_2$Si), 3.69 (q, ^{3}J(H,H) = 7 Hz, 6H, CH$_3$C*H*$_2$O), 7.38–7.50 (m, 20H, phenyl protons);

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 7.4 (s, *C*H$_2$Si), 18.19 (s, *C*H$_3$CH$_2$O), 24.62 (t, ^{3}J(C,P) = 3 Hz, CH$_2$*C*H$_2$CH$_2$Si), 55.7 (t, ^{2}J(C,P) = 20 Hz *C*H$_2$N), 58.1 (m, CH$_3$*C*H$_2$O), 128.2 (t, ^{3}J(C,P) = 3 Hz, C$_m$), 128.6 (s, C$_p$), 132.7 (t, ^{2}J(C,P) = 11 Hz, C$_o$), 139.7 (t, ^{1}J(C,P) = 6 Hz, C$_i$).



3-(biscyano)propyltriethoxysilane 32:

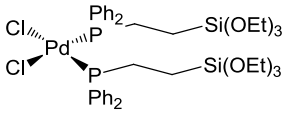
A solution of malonitrile (1.20 g, 18.2 mmol) in anhydrous THF (30 mL) was added dropwise to a suspension of sodium hydride (1.60 g, 66.6 mmol) in THF (30 mL) at 0°C. After 30 min, 3-iodopropyltriethoxysilane (6.1 g, 18.2 mmol) was added and the reaction was allowed to react at reflux for 2 days under argon. The excess of NaH was removed by filtration and the filtrate was concentrated to afford orange oil. The crude product was purified by distillation to afford pure product as a colorless liquid (6.40 mmol, 35% yield), bp 130 °C (0.01 mmHg).

^{1}H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ 0.69 (m, 2H, C*H*$_2$Si), 1.24 (t, ^{3}J(H,H) = 7 Hz, 9H, C*H*$_3$CH$_2$O), 1.76 (m, 2H, CH$_2$C*H*$_2$CH$_2$Si), 2.11 (m, C*H*$_2$CH$_2$CH$_2$Si), 3.83 (q, 7H , C*H*CH$_2$ CH$_2$ and CH$_3$C*H*$_2$OSi);

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 9.2 (*C*H$_2$Si), 18.2 (*C*H$_3$CH$_2$OSi), 20.1 (CH$_2$*C*H$_2$CH$_2$Si), 22.0 (*C*HCH$_2$CH$_2$CH$_2$Si), 33.0 (*C*H$_2$CH$_2$CH$_2$Si), 58.4 (CH$_3$*C*H$_2$OSi), 112.7 (*C*N).

Typical procedure for the synthesis of homogeneous organophosphine palladium catalysts:

A serie of phosphine-based palladium complexes of the type $PdCl_2L_2$ (with L = mono-or diphosphine or nitrile) or PdL_2 (with L = acac) was synthesized by reacting the appropriate amount of ligand (1 or 2 equivalents respectively for di- and monophosphine or nitrile) with bis(benzonitrile)palladium dichloride at room temperature in methylene chloride by adapting a procedure reported elsewhere.[145]



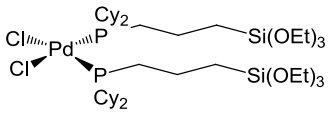
Bis{(diphenylphosphino)propyltriethoxysilane)palladiumdichloride 35:

yield: 95 % as a yellow solid;

^{31}P {^{1}H} NMR (81 MHz, $CDCl_3$) δ 21.4 (s, *trans* isomer), 31.7 (s, *cis* isomer);

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 4.1 (s, *C*H_2Si), 18 (s, *C*H_3CH_2O), 18.9 (t, ^{1}J(C,P) = 13.4 Hz, *C*H_2P), 58.3 (s, CH_3*C*H_2O), 128 (t, ^{1}J(C,P) = 5.1 Hz, phenyl ring), 128.3 (t, ^{1}J(C,P) = 5.1 Hz, phenyl ring), 130.2 (s, phenyl ring), 133.7 (t, ^{1}J(C,P) = 5.9 Hz, phenyl ring);

elemental analysis calcd (%) for $C_{40}H_{58}Cl_2O_6P_2PdSi_2$: Pd 11.44, P 6.66; found: Pd 11.7, P 6.04.



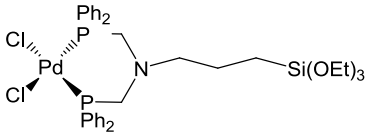
Bis{(dicyclohexylphosphino)propyltriethoxysilane)}palladium dichloride 36:

yield: 85 % as yellow crystals;

^{31}P {^{1}H} NMR (81 MHz, $CDCl_3$) δ 22 (s);

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 12.7 (t, ^{3}J(C,P) = 6.4 Hz, *C*H_2Si), 18.25 (s, *C*H_3CH_2O), 19.04 (s, CH_2*C*H_2CH_2Si), 21.96 (t, ^{1}J(C,P) = 10.2 Hz, *C*H_2P), 26.35 (s, C_p), 27.13 (t, ^{3}J(C,P) = 5.3 Hz, C_m), 27.44 (t, ^{3}J(C,P) = 5.9 Hz, C_m), 28.7 (brs, C_o), 29.3 (brs, C_o), 32.8 (t, ^{1}J(C,P) = 11.2 Hz, C_i), 58.3 (s, CH_3*C*H_2O);

elemental analysis calcd (%) for $C_{42}H_{86}Cl_2O_6P_2PdSi_2$: Pd 10.83, P 6.30; found: Pd 9.9, P 6.33.



{Bis[(diphenylphosphanyl)methyl]amino}propyltriethoxysilanepalladium dichloride 38:

yield: 99 % as greenish solid;

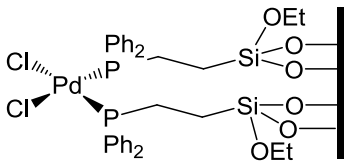
^{31}P {^{1}H} NMR (81 MHz, $CDCl_3$) δ 7 (s);

^{13}C NMR (50 MHz, $CDCl_3$) δ 7.6 (s, *C*H_2Si), 18.2 (s, *C*H_3CH_2O), 18.6 (s, CH_2*C*H_2CH_2Si), 56 and 57 (dd, ^{1}J(C,P) = 2.3 Hz and ^{3}J(C,P) = 47 Hz, N*C*H_2P), 58.4 (s, CH_3*C*H_2O), 65 (t, ^{3}J(C,P) = 10 Hz, N*C*H_2CH_2CH_2), 128.2–134 (phenyl carbons);

elemental analysis calcd (%) for $C_{35}H_{45}Cl_2NO_3P_2PdSi$: Pd 13.4, P 7.8; found: Pd 13, P 7.5.

Typical procedure for synthesis of palladium mesoporous silica materials:

The covalent immobilization of palladium complexes was performed using a post-synthesis procedure by directly reacting the alkoxysilane moieties of the phosphine or cyano ligand with surface silanols of a surfactant-free mesoporous oxide. Mesoporous SBA-15 type silica was used as support and was prepared by the acid catalyzed, non-ionic assembly pathway described elsewhere.[78,79] The structure directing agent (Pluronic 123) was removed quantitatively from the as-synthesised material by calcination at 500°C overnight under air as evidenced by TGA analysis and infrared spectroscopy. Prior to the grafting reaction, the surfactant-free mesoporous silica was rigorously dried under vacuum at 160°C. Palladium complexes **35-41** (1.6 mmol) dissolved in 20 mL of deaerated toluene were then added to a suspension of SBA-15 silica (2 g) in dry toluene. The reaction mixture was first stirred at 25°C for six hours to allow the diffusion of the molecular precursor into the channels of the pores, then heated overnight at temperatures ranging from 50 to 80°C depending on the stability of the palladium precursor. The resulting solid was filtered under nitrogen, washed thoroughly with small amount of toluene and finally dried at 30°C under vacuum.



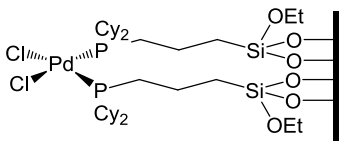
$PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15

^{13}C CP MAS NMR δ 7.9, 17.4, 21, 59, 129;

^{29}Si CP MAS NMR δ - 44.7, -51.6, -99.5, -106;

^{31}P CP MAS NMR δ 22.9, 34.4;

elemental analysis (wt %): Pd 3.06, P 1.88, Cl 2.12.



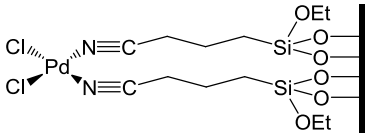
$PdCl_2(PCy_2)_2$@SBA-15

^{13}C CP MAS NMR δ 12, 20.7, 27.2, 59.5;

^{29}Si CP MAS NMR δ - 36.3, -41, -91.5, -98.4, -104.6;

^{31}P CP MAS NMR δ 23.8;

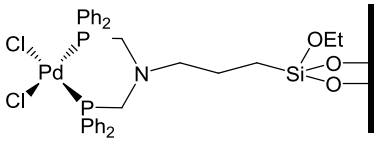
elemental analysis (wt %): Pd 1.2, P 0.80, Cl 0.8.



$PdCl_2(PCN)_2$@SBA-15

^{29}Si CP MAS NMR δ - 46.7, -56, -65.1, -88.9, -98.1, -105.7;

elemental analysis (wt %): Pd 1.75, N 0.42.



$PdCl_2(PNP)$@SBA-15:

^{13}C CP MAS NMR δ 8.2, 17.4, 25.8, 58.9, 129.4;

^{29}Si CP MAS NMR δ –38.5, -41, -86.4, -99.2, -104.6;

^{31}P CP MAS NMR δ 11.7;

elemental analysis (wt %): Pd 3.8, P 2.30, Cl 2.69, N 0.65.

Catalytic procedure:

The heteroannulation of 2-iodoaniline with triethyl(phenylethynyl)silane was chosen as a benchmark reaction to evaluate the performance of the palladium hybrid materials. The catalytic reaction was carried out under an argon atmosphere in a two-necked flask fitted with a septum to allow direct sampling the reaction mixture. In a typical procedure, the hybrid catalyst (1 mol% of Pd based on elemental analysis) was first evacuated at 40°C during 4 h to remove physisorbed water and then suspended in 4 mL DMF followed by addition of 2-iodoaniline (1 mmol), triethyl(phenylethynyl)silane (3 mmol) and Na_2CO_3 (3 mmol). The reactor was placed under stirring in a preheated oil bath at 120°C. The advancement of the reaction was monitored by GC-MS. After cooling at room temperature, the reaction mixture

was filtered through a pad of celite, which was washed with EtOAc (100 mL). The resulting organic layer was then washed with Na_2CO_3 (2 x 40 mL) and brine (40 mL) and finally dried over Na_2SO_4. After removal of the solvent under reduced pressure, the crude product was fully deprotected according to the previously reported method[144] before being purified by flash chromatography over silica (petroleum ether/methylene chloride 9:1).
3-phenyl-1H-indole **14** was obtained as a white solid in 80-85% yield depending on the catalytic solid involved in the reaction.

Leaching procedure:

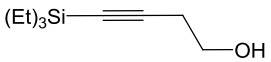
Leaching studies were performed using the hot-filtration technique. After 10 to 40 min. reaction of a standard catalytic run, the supernatant solution was filtered at 120 °C through a hot cannula with a microglass Whatman filter (in order to remove all fine particles). Then, the inorganic base (3 equiv.) filtered by part was added and the mixture treated for further 6 to 15 h under standard reaction conditions. The reaction was monitored over the total period by GC and the results compared to a standard catalytic reaction.

Recycling procedure (multi-run experiments):

In the recycling studies, the catalyst activity was examined two times (at 2 h and 14 h reaction time) by check-up of conversion. In a typical experiment, fresh catalyst was used as for a standard catalytic run. After 24 h reaction new amounts of reagents (1 mmol of 2-iodoaniline, 3 mmol of triethyl(phenylethynyl)silane and 3 mmol of Na_2CO_3) were added. The volume of solvent was adjusted in order to restore the concentrations of reagents to that of the initial run. Immediately after addition, based on GC analysis, the concentration of the 2-iodoaniline was considered as 100% and the concentration in 3-phenyl-2-(triethylsilyl)-1H-indole to 0%. The reaction was followed by GC for another 24 h and the procedure was repeated four times.

Experimental part Chapter 5. One-pot synthesis of indoloquinones through heterogeneous catalysis.

Preparation of alkynes:

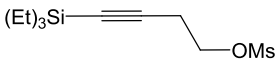


4-(triethylsilyl)but-3-yn-1-ol 47: [CAS 160194-29-6]

The alkyne **9** (4 g, 13.5 mmol) was introduced into a flask with MeOH (60mL) and HCl conc. (1.1 equiv.) was added. After 1h, pentane was added and the layers were partitioned. The aqueous layer was extracted twice with pentane and the combined organic layers were washed with water and concentrated under reduced pressure to afford the sililated alkyne as pale yellow oil (quant.).

The data are in accordance with literature.[211]

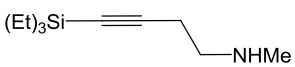
^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 3.72 (t, ^3J = 6.2 Hz, 2H), 2.53 (t, ^3J = 6.2 Hz, 2H), 1.79 (s, 1H), 0.98 (t, ^3J = 7.7 Hz, 9H), 0.57 (m, 6H).



4-(triethylsilyl)but-3-ynyl methanesulfonate 48a:

MsCl (300 µL, 3.88 mmol) was added dropwise to a solution of alkyne **47** (500 mg, 2.72 mmol) and NEt_3 (460µL, 3.30 mmol) in THF (30 mL) at 0 °C. After 3 h at 0 °C, the mixture was evaporated. The residue was then taken up in dichloromethane and washed with water and the organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The alkyne **48a** was obtained with 99% and used without further purification.

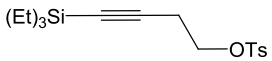
^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 4.30 (t, ^3J = 6.9 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.71 (t, ^3J = 6.9 Hz, 2H), 1.13 – 0.84 (m, 9H), 0.57 (m, 6H).



N-méthyl-4-(triethylsilyl)but-3-yn-1-amine 46:

After 1h, pentane was added and the layers were partitioned. The aqueous layer was extracted twice with pentane and the combined organic layers were washed with water and concentrated under reduced pressure to afford the sililated alkyne as a pale yellow oil (quant.).

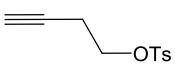
^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2.73 (t, ^3J = 6.7 Hz, 2H), 2.45 (m, 5H), 1.75 (s, 1H), 1.10-0.90 (m, 13H), 0.50-0.70 (m, 9H).



4-(triethylsilyl)but-3-ynyl 4-methylbenzenesulfonate 48b: The compound was preparated according to the general procedure for the protection of alkyne **49** by triethylsilyle group reported in Chapter 3. The alkyne **48b** was obtained as pale yellow oil with 98% and used without further purification.

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.73 (d, ^3J = 8.1 Hz, 2H), 7.27 (d, ^3J = 8.1 Hz, 2H), 4.02 (t, ^3J = 7.2 Hz, 2H), 2.54 (t, ^3J = 7.2 Hz, 2H), 2.37 (s, 3H), 0.96 – 0.75 (m, 9H), 0.58 – 0.28 (m, 6H);

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 143.2 (C), 131.2 (C), 128.1, 126.1, 99.6 (C), 82.9 (C), 65.9 (CH_2), 19.0 (CH_2), 5.6 (CH_3), 4.7 (CH_2).

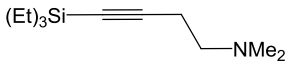


but-3-ynyl 4-methylbenzesulfonate 49: [CAS 23418-85-1]

To a solution of 3-butyn-1-ol (3.8 mL, 50 mmol) into CH_2Cl_2 (200 mL), TsCl (10.50 g, 55 mmol) was added at 0°C. The reaction mixture was stirred overnight at room temperature after which it was poured into water at 0°C. The organic layer was washed with HCl 2N (20 mL) and Na_2CO_3, dried over Na_2SO_4 and concentrated. The title compound **48b** was obtained as pale orange oil and subsequently used for the triméthylsilyle group protection.

The data are in accordance with literature.[212]

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.81 (d, ^3J = 8.5 Hz, 2H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 4.11 (t, ^3J = 7.1 Hz, 2H), 2.56 (td, J = 7.1 and 2.7 Hz, 2H), 2.46 (s, 3H), 1.97 (t, J = 2.7 Hz, 1H).



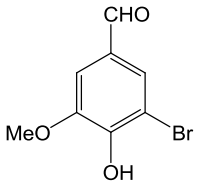
***N,N*-dimethyl-4-(triethylsilyl)but-3-yn-1-amine 50:**

A solution of $HNMe_2$ (40% in H_2O) (3mL, 26.6 mmol) was added to a solution of alkyne **48b** (3.38 g, 10 mmol) in THF (20 mL). After completion, Et_2O and H_2O were added and the layers were partitioned. The aqueous layer was extracted twice with Et_2O and the combined organic layers washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated. The alkyne **50** was obtained as yellow oil after purification by flash chromatography (SiO_2, EP/EtOAc).

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 2.59 – 2.32 (m, 4H), 2.25 (s, 6H), 0.96 (t, ^3J = 7.9 Hz, 9H), 0.62 – 0.48 (m, 6H);

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 181.7 (C), 58.5 (CH_2), 45.08 (CH_3), 18.7 (CH_2) 7.42 (CH_3), 4.4 (CH_2).

Preparation of starting anilines:

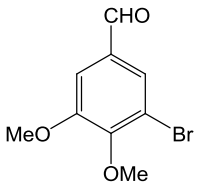


3-bromo-4-hydroxy-5-methoxybenzaldehyde 51: [CAS 2973-76-4]

Bromine (9 mL, 176 mmol) was added over a period of 2.5 h to a solution of vanilline (25 g, 164 mmol) in MeOH (200 mL) at 0°C and the resulting mixture was stirred at ambient temperature for 1 h. After cooling to 0°C, water (80 mL) was slowly introduced over a period of 30 min causing the precipitation of a colorless solid. The suspension was stirred for 15 min at ambient temperature and the precipitate was filtered off. Washing with water and pentane followed by drying in vacuo at 60°C afforded aryl bromide **51** as a colorless solid (32.41 g, 85 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 9.80 (s, 1H), 7.63 (s, ^4J = 1.4 Hz 1H), 7.35 (d, ^4J = 1.4 Hz 1H), 6.55 (brs, 1H), 3.98 (s, 3H);

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 189.6 (CH), 149.0 (C), 147.8 (C), 130.3 (C), 130.2 (CH), 108.4 (C), 108.3 (CH), 56.9 (CH_3).

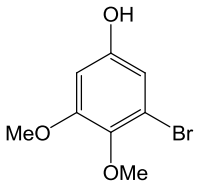


3-bromo-4,5-dimethoxybenzaldehyde 52: [CAS 6948-30-7]

Methyl iodide (10.6 mL, 170 mmol) was added over a period of 1 h to a suspension of aryl bromide **51** (32.14 g, 139 mmol) and K_2CO_3 (28.90 g, 209 mmol) in DMF (350 mL) and stirring was continued for 24 h. Quenching of the mixture with brine, extraction of the aqueous phase with *tert*-butyl methyl ether, washing of the combined organic layers with brine followed by drying and evaporation of the solvent afforded compound **52** as a colorless solid (33.92 g, 99.6 %).

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 9.81 (s, 1H), 7.62 (dd, ^4J = 1.8, 1.0 Hz, 1H), 7.35 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.93 (s, 3H);

^{13}C NMR (63 MHz, $CDCl_3$) δ 190.0 (CH) 154.3 (C), 151.9 (C), 133.1 (C), 128.8 (CH), 118.0 (C), 110.2 (CH), 60.9 (CH_3), 56.3 (CH_3).



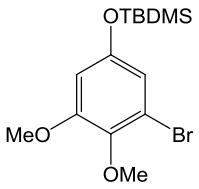
3-bromo-4,5-dimethoxyphenol 53: [CAS 93092-14-9]

A solution of compound **52** (11.03 g, 45 mmol) and 3-chloroperbenzoic acid (70% w/w, 16.64 g, 67.5 mmol) in CH_2Cl_2 (170 mL) was refluxed for 16 h. The reaction mixture was carefully added to vigorously stirred aq. sat. $NaHCO_3$ (300 mL) and stirring was continued for an additional 30 min. The aqueous layer was extracted with CH_2Cl_2 and the combined organic phases were washed with $NaHCO_3$, $Na_2S_2O_5$ (test for peroxides must be negative after this step) and brine. After evaporation, the

residue was dissolved in MeOH (80 mL), conc. HCl/water (1:1, 80 mL) was added and the mixture was stirred for 30 min. The MeOH was then evaporated, the residue was extracted with *tert*-butyl methyl ether, the combined organic layers were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated to afford phenol **53** as a colorless solid (3.51 g, 33%).

^{1}H NMR (250 MHz, Acetone-d_6) δ 8.47 (s, 1H), 6.60 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.68 (s, 3H);

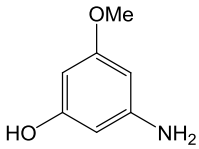
^{13}C NMR (63 MHz, Acetone-d_6) δ 206.4 (C), 155.3 (C), 140.5 (C), 117.7 (C), 110.9 (CH), 101.3 (CH), 60.5 (CH_3), 56.2 (CH_3).



(3-bromo-4,5-dimethylphenoxy)(tert-butyl)dimethylsilane 54:

TBDMSCl (5 mL, 6 mmol) was added over a period of 1 h to a suspension of phenol **53** (1.17 g, 5 mmol) and imidazole (715 mg, 10.5 mmol) in DMF (100 mL) and stirring was continued for 24 hours. Quenching of the mixture with H_2O (15 mL), extraction of the aqueous phase with EtOAc, washing of the combined organic layers with brine followed by drying over Na_2SO_4 and evaporation of the solvent afforded compound **54** as a colorless product (1.74 g, quant.).

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 6.60 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 6.36 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.20 (s, 6H).

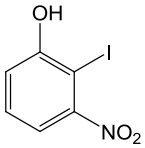


3-amino-5-methoxyphenol 58: [CAS 162155-27-3]

To a solution of 3,5-dimethoxyaniline (1.53 g, 10 mmol) in NMP (15 mL) was added NaSMe (1.4 g, 20 mmol) and the reaction was heated to 140°C for 1 h. The reaction was cooled to room temperature, poured into saturated NaH_2PO_4 solution and extracted with EtOAc. The extracts were washed with brine, dried over Na_2SO_4 and condensed. The crude product was purified by chromatography on silica gel eluting with EtOAC/PE to afford **58** as a yellow solid (974 mg, 70%).

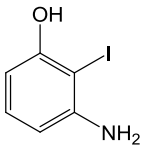
^{1}H NMR (250 MHz, DMSO) δ 8.85 (s, 1H), 5.60 (d, ^4J = 1.6 Hz, 2H), 5.52 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 3.37 (s, 3H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO) δ 161.1 (C), 158.9 (CH), 150.4 (CH), 94.2 (CH), 91.2 (C), 89.9 (C), 54.46 (CH_3).



2-iodo-3-nitrophenol 59: [CAS 197243-48-4]

A solution of 2-amino-3-nitrophenol (1.54 g, 10 mmol) in a mixture of DMSO (50 mL) and 30% H_2SO_4 (50 mL) was heated at 50°C for 2 h. The resulting clear solution was cooled to 0°C and a solution of $NaNO_2$ (1.04 g, 15 mmol) in H_2O (5 mL) was added. The reaction mixture was stirred at 0°C for 1 h, after with a solution of KI (4.98 g, 30 mmol) in H_2O (5 mL) was added. After stirring at room temperature for a night, EtOAc was added and the mixture was washed sequentially with brine, 10% $NaHSO_3$ and water. The organic phase was dried over Na_2SO_4 and concentrated. The residue was purified by flash chromatography on silica gel to afford **59** as a white solid (2.6 g, quant.) and immediately used for the reduction step.



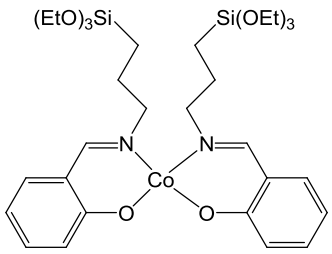
3-amino-2-iodophenol 60: [CAS 99968-82-8]

To a solution of nitrophenol **59** (2.6 g, 10 mmol) into EtOH/HOAc (1:1, 35 mL) was added Fe (2.8 g, 50 mmol). After 5 min at room temperature, the mixture was heated at 60°C for 3 h then cool to room temperature. The mixture was filtered through silica to afford **60** as pale solid (2.30 g, 98%).

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO) δ 9.90 (s, 1H), 6.82 (t, ^3J = 7.9 Hz, 1H), 6.21 (dd, ^3J = 8.0 and ^4J = 1.3 Hz, 1H), 6.10 (dd, ^3J = 7.9 and ^4J = 1.3 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO) δ 157.1 (C), 149.7 (C), 129.0 (CH), 105.2 (CH), 102.6 (CH), 74.2 (C).

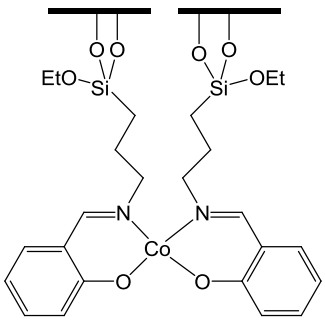
Preparation of hybrid materials



bis (2-((3-(triethoxysilyl)propylimino)methyl)phenoxy)cobalt 62:

A dark reaction solution formed by addition of the appropriate metal $Co(OAc)_2.4H_2O$ (6.00 mmol) in acetonitrile (25 mL) was added to a yellow solution of aminopropyltriethoxysilane (2.66 g, 12.02 mmol) and salicylaldehyde (1.47 g, 12.04 mmol) in acetonitrile (40 mL). The solutions were stirred at room temperature for 24 h. Subsequent concentration of the reaction solutions led to precipitation of complex as a dark-green powder. The solid product was removed by filtration, washed with chloroform, and dried in vacuo at 100 °C for 24 h. After precipitation with pentane, the solid is filtered and the complex **62** is obtained as a green solid.

Due to the presence of cobalt (paramagnetic metal) NMR analyses could not be performed.

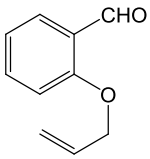


Co(salen)@SBA-15 63:

Covalent immobilization of complexe **62** was performed using a post-synthesis procedure by directly reacting the alkoxysilane moieties of the ligand with surface silanols of a surfactant-free mesoporous oxide as previously reported.

Due to the presence of cobalt (paramagnetic metal) NMR analyses could not be performed.

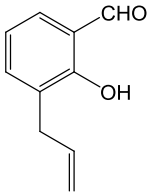
elemental analysis (wt %): underway



2-(allyloxy)benzaldehyde 66:[175] [CAS 28752-82-1]

To a solution of salicyaldehyde (12.2 g, 100.1 mmol) in EtOH (20 mL) and K_2CO_3 (140.2 g, 101.4 mmol) was added allyl bromide (870 µL, 100.5 mmol). After 24 h at room temperature, the solid was filtered off and washed with EtOH and acetone. After evaporation, the residue was dissolved in Et_2O (80 mL). The organic layer was washed with water and brine, dried over Na_2SO_4 and evaporated to afford benzaldehyde **66** as colorless oil (12.2 g, 76%). This compound was immediately used for the Claisen rearrangement.

The data are in accordance with literature.[175]

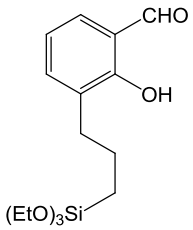


3-allyl-2-hydroxybenzaldehyde 67: [CAS 24019-66-7]

2-(allyloxy)benzaldehyde **66** (12.2 g, 75 mmol) was heated neat at 190°C under a nitrogen atmosphere for 24 h. Crude product was purified by chromatography on silica gel to afford **67** as pale oil (12 g, quant.).

^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 11.22 (d, ^4J = 0.5 Hz, 1H), 9.79 (s, 1H), 7.46 – 7.24 (m, 2H), 6.88 (t, ^3J = 7.6 Hz, 1H), 6.09 – 5.72 (m, 1H), 4.96 – 5.07 (m, 2H), 3.35 (d, ^3J = 6.6 Hz, 2H).

The data are in accordance with literature.[175]

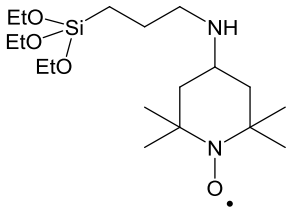


2-hydroxy-3-(3-(triethoxysilyl)propyl)benzaldehyde 68: [CAS 1018374-90-7]

3-allyl-2-hydroxybenzaldehyde **67** (2.04 g, 12.52 mmol) was mixed with triéthoxysilane (2.31 mL, 12.52 mmol) and platinium oxide (25 mg, 1.1 mmol) was added and heated in a tube under a nitrogen atmosphere for 24 h. Crude product was purified by chromatography on silica gel (Et_2O) to afford **68** as greenish oil (4 g, 98 %).

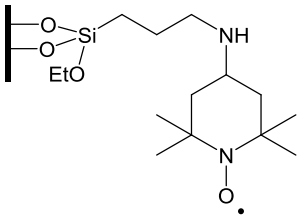
^{1}H NMR (250 MHz, $CDCl_3$) δ 7.50 (s, 1H), 7.05 (dd, ^3J = 9.2 Hz and ^4J = 2.0 Hz, 1H), 6.90 (dd, ^3J = 9.2 Hz and ^4J = 2.0 Hz, 1H), 6.75 (t, ^3J = 9.2 Hz, 1H), 3.82 (q, ^3J = 8.8 Hz, 6H), 2.55-2.70 (m, 2H), 1.75 (t, ^3J = 8.8 Hz, 2H), 1.22 (t, ^3J = 8.8 Hz, 9H), 0.69 (t, ^3J = 9.5 Hz, 2H).

The data are in accordance with literature.[175]



2,2,6,6-tetramethyl-4-(3-(triethoxysilyl)propylamino)piperidine-1-oxyl 73:

To a solution of 4-oxy-TEMPO (1.12 g, 6.55 mmol) into MeOH (20 mL) was added APTES (2.08 g, 9.4 mmol). After stirring 2 h at room temperature, $NaBH_3CN$ (0.439 g, 6.68 mmol) was added. After 3 h at room temperature, the solvent was evaporated and the residue was washed with pentane and CH_2Cl_2. The complexe **73** was immediately used for the next step of covalent immobilization.



TEMPO@SBA-15 74:

Covalent immobilization of complexe **73** was performed using a post-synthesis procedure by directly reacting the alkoxysilane moieties of the ligand with surface silanols of a surfactant-free mesoporous oxide as previously reported.

elemental analysis (wt %): N 1.05, C 5.83, H 1.07.

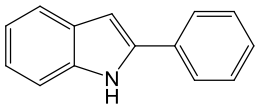
Experimental Part Chapter 6. "On water" direct and site selective arylation of NH-indoles

General procedure A (C2-arylation):

In a screw-cap vial under air, a mixture of $Pd(OAc)_2$ (11.3 mg, 0.05 mmol, 5 mol%), dppm (19.2 mg, 0.05 mmol, 5 mol%), AcOK (294 mg, 3.00 mmol, 3.0 equiv), iodobenzene (1.20 mmol, 1.2 equiv) and indole (1.0 mmol, 1.0 equiv) in degassed H_2O (2 mL) was vigorously stirred at 110°C. After 24 h the reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between HCl 1N (5 mL) and ethyl acetate (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was further extracted with ethyl acetate (2x10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc) afforded 2-arylindole.

General procedure B (C3-arylation):

In a screw-cap vial under air, a mixture of $Pd(OAc)_2$ (11.3 mg, 0.05 mmol, 5 mol%), dppm (19.2 mg, 0.05 mmol, 5 mol%), $LiOH.H_2O$ (126 mg, 3.00 mmol, 3.0 equiv), bromobenzene (.20 mmol, 1.2 equiv) and indole (1.0 mmol, 1.0 equiv) in degassed H_2O (2 mL) was vigorously stirred at 110°C. After 18 h the reaction mixture was cooled to room temperature and partitioned between HCl 1N (5 mL) and ethyl acetate (10 mL). The layers were separated and the aqueous layer was further extracted with ethyl acetate (2x10 mL). The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification of the residue by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc) afforded 3-arylindole.



2-Phenylindole 75: [CAS 948-65-2]

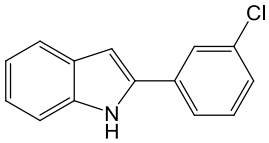
According to the general procedure A, purification by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc 9/1) afforded **75** (145 mg, 0.75 mmol, 75%) as a beige solid.

Mp 186-188°C;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.52 (s, 1H), 7.87 (d, ^3J = 7.4 Hz, 2H), 7.54 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1H), 7.47 (t, ^3J = 7.8 Hz, 2H), 7.41 (d, ^3J = 8.1 Hz, 1H), 7.32 (t, ^3J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (ddd, ^3J = 7.9 and 7.1 Hz, ^4J = 0.9 Hz, 1H), 7.00 (ddd, ^3J = 7.7 and 7.1 Hz, ^4J = 0.6 Hz, 1H), 6.90 (d, ^4J = 1.6 Hz, 1H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 137.6 (C), 137.1 (C), 132.2 (C), 129.0 (2 CH), 128.6 (C), 127.4 (CH), 125.0 (2 CH), 121.6 (CH), 120.1 (CH), 119.4 (CH), 111.3 (CH), 98.7 (CH);

Anal. Calcd for $C_{14}H_{11}N$: C, 87.01; H, 5.74; N, 7.25. **Found:** C, 86.65; H, 5.82; N, 7.25.



2-(3-Chlorophenyl)-indole 76: [CAS 23746-77-2]

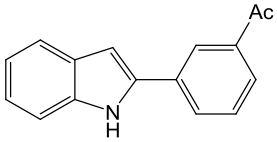
According to the general procedure A, purification by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc 9/1) afforded **76** (153 mg, 0.67 mmol, 67%) as a white solid.

Mp 145-146°C;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 11.62 (s, 1H), 7.95 (t, ^4J = 1.8 Hz, 1H), 7.84 (ddd, ^3J = 7.8 Hz, ^4J = 1.5 and 1.0 Hz, 1H), 7.54 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (t, ^3J = 7.9 Hz, 1H), 7.41 (dd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 0.8 Hz, 1H), 7.36 (ddd, ^3J = 8.0 Hz, ^4J = 2.0 and 0.8 Hz, 1H), 7.12 (ddd, ^3J = 8.1 and 7.1 Hz, ^4J = 1.1 Hz), 6.99-7.03 (m, 2H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-*d6*) δ 137.3 (C), 136.0 (C), 134.4 (C), 133.8 (C), 130.8 (CH), 128.4 (C), 127.0 (CH), 124.4 (CH), 123.6 (CH), 122.1 (CH), 120.3 (CH), 119.6 (CH), 111.5 (CH), 99.9 (CH);

Anal. Calcd for $C_{14}H_{10}ClN$: C, 73.85; H, 4.43; Cl, 15.57; N, 6.15. **Found:** C, 74.19; H, 4.45; N, 6.23.



2-(3-Acetylphenyl)-indole 77:

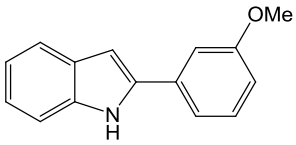
According to the general procedure A, purification by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc 8/2) afforded **77** (167 mg, 0.71 mmol, 71%) as a yellow solid.

Mp 153-154°C;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.71 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.12 (d, 3*J* = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (d, ^{3}J = 7.8 Hz, 1H), 7.61 (t, ^{3}J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (d, ^{3}J = 7.8 Hz, 1H), 7.43 (d, ^{3}J = 8.1 Hz, 1H), 7.13 (ddd, ^{3}J = 7.9 and 7.2 Hz, ^{4}J = 0.7 Hz, 1H), 7.00-7.03 (m, 2H), 2.67 (s, 3H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 198.0 (C), 137.5 (C), 137.3 (C), 136.7 (C), 132.7 (C), 129.6 (CH), 129.4 (CH), 128.6 (C), 127.0 (CH), 124.3 (CH), 122.0 (CH), 120.3 (CH), 119.6 (CH), 111.5 (CH), 99.6 (CH), 27.0 (CH_3);

Anal. Calcd for $C_{16}H_{13}NO$: C, 81.68; H, 5.57; N, 5.95; O, 6.80. **Found:** C, 81.91; H, 5.77; N, 6.01; O, 6.74.



2-(3-Methoxyphenyl)-indole 78: [CAS 57638-63-8]

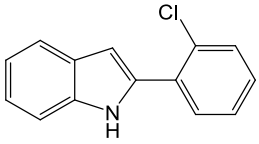
According to the general procedure A, purification by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc 85/15) afforded **78** (172 mg, 0.77 mmol, 77%) as an off-white solid.

Mp 139-140°C;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.51 (s, 1H), 7.53 (d, ^{3}J = 7.8 Hz, 1H), 7.42-7.46 (m, 2H), 7.40 (d, ^{3}J = 8.1 Hz, 1H), 7.36 (t, ^{3}J = 8.1 Hz, 1H), 7.10 (t, ^{3}J = 7.5 Hz, 1H), 7.00 (t, ^{3}J = 7.5 Hz, 1H), 6.92 (d, ^{4}J = 1.8 Hz, 1H), 6.86-6.90 (m, 1H), 3.84 (s, 3H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 159.8 (C), 137.5 (C), 137.1 (C), 133.6 (C), 130.0 (CH), 128.6 (C), 121.7 (CH), 120.1 (CH), 119.4 (CH), 117.5 (CH), 113.1 (CH), 111.3 (CH), 110.3 (CH), 99.0 (CH), 55.2 (CH3);

Anal. Calcd for $C_{15}H_{13}NO$: C, 80.69; H, 5.87; N, 6.27; O, 7.17. **Found:** C, 80.29; H, 6.09; N, 6.31; O, 7.09.



2-(2-Chlorophenyl)-indole 79: [CAS 23746-79-4]

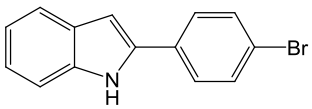
According to the general procedure A, purification by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc 9/1) afforded **79** (109 mg, 0.48 mmol, 48%) as an off-white solid.

Mp 86-87°C;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.44 (s, 1H), 7.74 (dd, ^{3}J = 7.7 Hz, ^{4}J = 1.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, ^{3}J = 7.8 Hz, ^{4}J = 1.1 Hz, 1H), 7.59 (d, ^{3}J = 7.8 Hz, 1H), 7.42-7.49 (m, 2H), 7.39 (td, ^{3}J = 7.7 Hz, ^{4}J = 1.7 Hz, 1H), 7.14 (ddd, ^{3}J = 8.1 and 7.0 Hz, ^{4}J = 1.0 Hz, 1H), 7.01- 7.05 (m, 1H), 6.89 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 136.5 (C), 134.3 (C), 131.3 (C), 131.1 (C), 130.7 (CH), 130.6 (CH), 129.1 (CH), 128.0 (C), 127.5 (CH), 121.9 (CH), 120.3 (CH), 119.4 (CH), 111.5 (CH), 103.1 (CH);

Anal. Calcd for $C_{14}H_{10}ClN$: C, 73.85; H, 4.43; Cl, 15.57; N, 6.15. **Found:** C, 73.89; H, 4.64; N, 6.09.



2-(4-Bromophenyl)-indole 80: [CAS 6127-49-7]

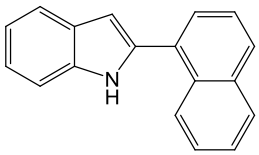
According to the general procedure A, purification by flash chromatography (SiO_2, petroleum eher/EtOAc 95/5) afforded **80** (188 mg, 0.69 mmol, 69%) as an off-white solid.

Mp 212-213°C;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.58 (s, 1H), 7.82 (d, ^{3}J = 8.7 Hz, 2H), 7.65 (d, ^{3}J = 8.7 Hz, 2H), 7.54 (d, ^{3}J = 7.9 Hz, 1H), 7.40 (dd, ^{3}J = 8.1 Hz, ^{4}J = 0.8 Hz, 1H), 7.11 (ddd, ^{3}J = 8.1 and 7.0 Hz, ^{4}J = 1.2 Hz, 1H), 7.00 (ddd, ^{3}J = 8.0 and 7.1 Hz, ^{4}J = 1.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J = 2.1 and 0.7 Hz, 1H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 137.2 (C), 136.4 (C), 131.8 (2 CH), 131.5 (C), 128.5 (C), 126.9 (2 CH), 122.0 (CH), 120.3 (C), 120.2 (CH), 119.6 (CH), 111.4 (CH), 99.4 (CH);

Anal. Calcd for $C_{14}H_{10}BrN$: C, 61.79; H, 3.70; Br, 29.36; N, 5.15. **Found:** C, 61.80; H, 3.72; N, 5.22.



2-(1-Naphtyl)-indole 81: [CAS 76902-25-5]

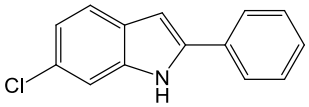
According to the general procedure A, purification by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc 95/5) afforded **81** (161 mg, 0.66 mmol, 66%) as a pale yellow solid.

Mp 130-131°C;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.57 (s, 1H), 8.31-8.35 (m, 1H), 8.01-8.05 (m, 1H), 7.98 (d, ^{3}J = 8.0 Hz, 1H), 7.72 (d, ^{3}J = 6.5 Hz, 1H), 7.58-7.65 (m, 4H), 7.46 (d, ^{3}J = 8.0 Hz, 1H), 7.15 (t, ^{3}J = 7.1 Hz, 1H), 7.06 (t, ^{3}J = 7.1 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 136.7 (C), 136.5 (C), 133.6 (C), 130.9 (C), 130.8 (C), 128.5 (C), 128.4 (CH), 128.2 (CH), 127.3 (CH), 126.8 (CH), 126.2 (CH), 125.6 (CH), 125.5 (CH), 121.4 (CH), 20.1 (CH), 119.3 (CH), 111.4 (CH), 102.5 (CH);

HRMS calcd for $C_{18}H_{13}N$: 243.1048. **Found:** 243.1045.



6-Chloro-2-phenylindole 82: [CAS 57039-63-1]

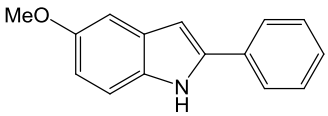
According to the general procedure A, purification by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc 9/1) afforded **82** (157 mg, 0.69 mmol, 69%) as a white solid.

Mp 183-184°C;

^{1}H NMR (250 MHz, DMSO-d_6) δ 11.68 (s, 1H), 7.85 (d, ^3J = 7.3 Hz, 2H), 7.54 (d, ^3J = 8.5 Hz, 1H), 7.47 (t, ^3J = 7.6 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (t, ^3J = 7.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 1.9 Hz, 1H), 6.92 (d, ^4J = 1.5 Hz, 1H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6) δ 138.7 (C), 137.5 (C), 131.7 (C), 128.9 (2 CH), 127.7 (CH), 127.4 (C), 126.0 (C), 125.0 (2 CH), 121.3 (CH), 119.7 (CH), 110.7 (CH), 98.8 (CH);

HRMS calcd for $C_{14}H_{10}ClN$: 227.0502. **Found:** 227.0506.



5-Methoxy-2-phenylindole 83: [CAS 5883-96-5]

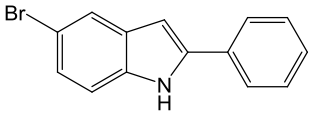
According to the general procedure A, purification by flash chromatography (SiO_2, petroleum ther/EtOAc 85/15) afforded **83** (176 mg, 0.79 mmol, 79%) as a white solid.

Mp 170-171°C;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.36 (s, 1H), 7.82 (d, ^3J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (t, ^3J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, ^3J = 7.8 Hz, 2H), 7.02 (d, ^4J = 1.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.74 (dd, ^3J = 8.7 Hz, ^4J = 2.2 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-d_6) δ 153.6 (C), 138.1 (C), 132.3 (C), 132.3 (C), 129.1 (C), 128.9 (2 H), 127.3 (CH), 124.9 (2 CH), 112.0 (CH), 111.9 (CH), 101.5 (CH), 98.6 (CH), 55.3 (CH_3);

HRMS calcd for $C_{15}H_{13}NO$: 223.0997. **Found:** 227.1000.



5-Bromo-2-phenylindole 84: [CAS 83515-06-4]

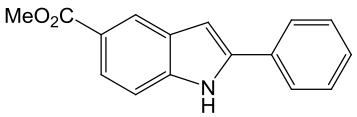
According to the general procedure A, purification by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc 95/5) afforded **84** (136 mg, 0.50 mmol, 50%) as a white solid.

Mp 195-196°C;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 11.74 (s, 1H), 7.86 (dd, ^3J = 8.3 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 2H), 7.71 (d, ^4J = 1.9 Hz, 1H), 7.47 (t, ^3J = 7.7 Hz, 2H), 7.36 (d, ^3J = 8.6 Hz, 1H) 7.34 (tt, ^3J = 7.4 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 1H), 7.20 (dd, ^3J = 8.6 Hz, ^4J = 2.0 Hz, 1H), 6.89 (dd, J = 2.0 and 0.6 Hz, 1H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 139.1 (C), 135.8 (C), 131.6 (C), 130.5 (C), 128.9 (2 CH), 127.8 (CH), 125.1 (2 CH), 123.9 (CH), 122.1 (CH), 113.2 (CH), 111.8 (C), 98.2 (CH);

Anal. Calcd for $C_{14}H_{10}BrN$: C, 61.79; H, 3.70; Br, 29.36; N, 5.15. **Found:** C, 61.95; H, 3.74; N, 5.24.



2-Phenylindole-5-carboxylic acid methyl ester 85: [CAS 190071-25-1]

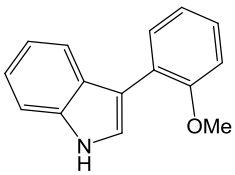
According to the general procedure A, purification by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc 8/2) afforded **85** (106 mg, 0.42 mmol, 42%) as a white solid.

Mp 186-187°C;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.93 (s, 1H), 8.24 (d, ^{4}J = 1.5 Hz, 1H), 7.88 (dd, ^{3}J = 8.3 Hz, ^{4}J = 1.1 Hz, 2H), 7.74 (dd, ^{3}J = 8.5, ^{4}J = 1.7 Hz, 1H), 7.46-7.51 (m, 3H), 7.36 (tt, ^{3}J = 7.4 Hz, ^{4}J = 1.1 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 2.0 and 0.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 167.2 (C), 139.7 (C), 139.5 (C), 131.6 (C), 128.9 (2 CH), 128.2 (C), 127.9 (CH), 125.2 (2 CH), 122.6 (CH), 122.5 (CH), 120.9 (C), 111.2 (CH), 99.9 (CH), 51.6 (CH_3);

Anal. Calcd for $C_{16}H_{13}NO_2$: C, 76.48; H, 5.21; N, 5.57; O, 12.73. **Found:** C, 76.66; H, 5.21; N, 5.57; O, 12.75.



3-(1-Methoxyphenyl)-indole 86: [CAS 56366-27-9]

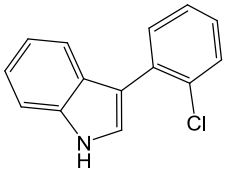
According to the general procedure B, purification by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc 9/1) afforded **86** (191 mg, 0.84 mmol, 84%) as an off-white solid and the regioisomer 2-(1-Methoxyphenyl)-indole[213] (27 mg, 0.12 mmol, 12%) as a white solid.

Mp 125-127°C;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.25 (s, 1H), 7.61 (d, ^{3}J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.53 (dd, ^{3}J = 7.6 Hz, ^{4}J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (d, ^{3}J = 8.1 Hz, 1H), 7.25 (ddd, ^{3}J = 8.3 and 7.3 Hz, ^{4}J = 1.7 Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 2H), 7.00-7.06 (m, 2H), 3.79 (s, 3H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 156.2 (C), 136.1 (C), 129.7 (CH), 126.9 (CH), 126.2 (C), 125.1 (CH), 124.2 (C), 121.0 (CH), 120.5 (CH), 119.7 (CH), 119.1 (CH), 111.7 (C + CH), 111.5 (CH), 55.3 (CH_3);

Anal. Calcd for $C_{15}H_{13}NO$: C, 80.69; H, 5.87; N, 6.27; O, 7.17. **Found:** C, 80.32; H, 5.96; N, 6.26; O, 7.18.



3-(1-Chlorophenyl)-indole 87:

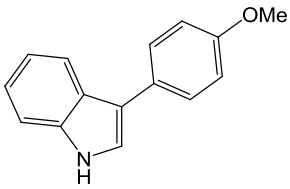
According to the general procedure B, purification by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc 9/1) afforded **87** (207 mg, 0.91 mmol, 91%) as a pale yellow solid.

Mp 75-76°C;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.43 (s, 1H), 7.55-7.60 (m, 3H), 7.45-7.49 (m, 2H), 7.41 (td, ^3J = 7.5 Hz, ^4J = 1.4 Hz, 1H), 7.32 (td, ^3J = 7.7 Hz, ^4J = 1.8 Hz, 1H), 7.15 (ddd, ^3J = 8.1 and 7.1 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 1H), 7.06 (ddd, ^3J = 8.0 and 7.0 Hz, ^4J =0.9 Hz, 1H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 136.0 (C), 134.0 (C), 132.0 (C), 131.9 (CH), 130.0 (CH), 127.7 (CH), 127.2 (CH), 125.9 (C), 125.4 (CH), 121.4 (CH), 119.4 (CH), 119.2 (CH), 112.7 (C), 111.9 (CH);

Anal. Calcd for $C_{14}H_{10}ClN$: C, 73.85; H, 4.43; Cl, 15.57; N, 6.15. **Found:** C, 73.60; H, 4.45; N, 6.13.



3-(4-Methoxyphenyl)-indole 88: [CAS 5782-23-0]

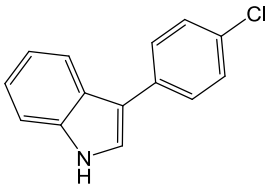
According to the general procedure B, purification by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc 9/1) afforded **88** (165 mg, 0.74 mmol, 74%) as a beige solid and the regioisomer 2-(4-Methoxyphenyl)-indole[197] (38 mg, 0.17 mmol, 17%) as a white solid.

Mp 127-129°C;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.24 (s, 1H), 7.80 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1H), 7.59 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H), 7.57 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.43 (d, ^3J = 8.0 Hz, 1H), 7.13 (ddd, ^3J = 8.0 and 7.0 Hz, ^4J = 1.1 Hz), 7.07 (ddd, ^3J = 8.0 and 6.9 Hz, ^4J = 1.1 Hz), 7.01 (d, ^3J = 8.8 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 157.3 (C), 136.8 (C), 128.4 (C), 127.7 (2 CH), 125.1 (C), 122.6 (CH), 121.3 (CH), 119.4 (CH), 119.0 (CH), 115.5 (C), 114.3 (2 CH), 111.9 (CH), 55.1 (CH_3);

HRMS calcd for $C_{15}H_{13}NO$: 223.0997. **Found:** 227.0997.



3-(4-Chlorophenyl)-indole 89: [CAS 62236-80-0]

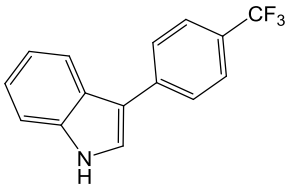
According to the general procedure B, purification by flash chromatography (SiO2, petroleum ether/EtOAc 9/1) afforded **89** (177 mg, 0.78 mmol, 78%) as an off-white solid.

Mp 134-135°C;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.43 (s, 1H), 7.85 (d, ^3J = 7.9 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.6 Hz, 1H) 7.72 (d, ^3J = 8.6 Hz, 1H), 7.44-7.48 (m, 3H), 7.17 (ddd, ^3J = 8.1 and 6.9 Hz, ^4J = 1.1 Hz, 1H), 7.10 (ddd, ^3J = 8.0 and 6.9 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 136.9 (C), 134.8 (C), 129.5 (C), 128.7 (2 CH), 128.0 (2 CH), 124.7 (C), 124.0 (CH), 121.6 (CH), 119.8 (CH), 118.9 (CH), 114.4 (C), 112.1 (CH);

Anal. Calcd for $C_{14}H_{10}ClN$: C, 73.85; H, 4.43; Cl, 15.57; N, 6.15. **Found:** C, 73.95; H, 4.61; N, 6.09.



3-(4-Trifluoromethylphenyl)-indole 90: [CAS 1038826-06-0]

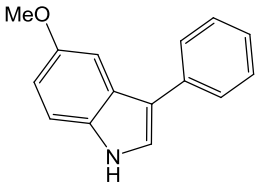
According to the general procedure B, purification by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc 9/1) afforded **90** (211 mg, 0.81 mmol, 81%) as an off-white solid and the regioisomer 2-(4-Trifluoromethylphenyl)-indole[197] (26 mg, 0.10 mmol, 10%) as a beige solid.

Mp 130-131°C;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.58 (s, 1H), 7.91-7.95 (m, 3H), 7.89 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.75 (d, ^3J = 8.1 Hz, 2H), 7.49 (d, ^3J = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (ddd, ^3J = 8.1 and 6.9 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1H), 7.14 (ddd, ^3J = 8.0 and 6.8 Hz, ^4J = 1.2 Hz, 1H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 140.2 (C), 137.1 (C), 126.5 (2 CH), 125.7 (q, ^3J = 2.8 Hz, 2 CH), 125.3 (q, ^2J = 31.7 Hz, C), 125.1 (CH), 124.7 (q, ^1J = 271.5 Hz, C), 124.7 (C), 121.8 (CH), 120.2 (CH), 119.0 (CH), 114.2 (C), 112.3 (CH);

Anal. Calcd for $C_{15}H_{10}F_3N$: C, 68.96; H, 3.86; F, 21.82; N, 5.36. **Found:** C, 69.38; H, 3.91; N, 5.45.



5-Methoxy-3-phenylindole 91: [CAS 56366-26-8]

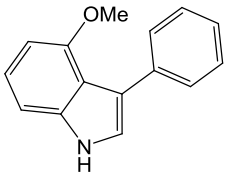
According to the general procedure B, purification by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc 9/1) afforded **91** (192 mg, 0.86 mmol, 86%) as a light brown solid and **83** (25 mg, 0.11 mmol, 11%).

Mp 66-67°C;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.21 (s, 1H), 7.67 (dd, ^3J = 8.2, ^4J = 1.1 Hz, 2H), 7.62 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.43 (t, ^3J = 7.7 Hz, 2H), 7.35 (d, ^3J = 8.8 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.22 (tt, ^3J = 7.4 Hz, ^4J = 1.0 Hz, 1H), 6.81 (dd, ^3J = 8.8 Hz, ^4J = 2.4 Hz, 1H), 3.79 (s, 3H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 153.9 (C), 136.1 (C), 132.0 (C), 128.8 (2 CH), 126.4 (2 CH), 125.2 (C), 125.1 (CH), 124.1 (CH), 115.5 (C), 112.7 (CH), 111.6 (CH), 100.7 (CH), 55.4 (CH_3);

HRMS calcd for $C_{15}H_{13}NO$: 223.0997. **Found:** 227.0999.



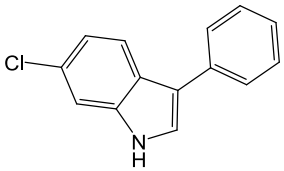
4-Methoxy-3-phenylindole 92:

According to the general procedure B, purification by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc 9/1) afforded **92** (174 mg, 0.78 mmol, 78%) as colorless oil.

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.31 (s, 1H), 7.56 (dd, ^{3}J = 8.2 Hz, ^{4}J = 1.2 Hz, 2H), 7.31-7.36 (m, 3H), 7.19 (tt, ^{3}J = 7.4 Hz, ^{4}J = 1.2 Hz, 1H), 7.02-7.08 (m, 2H), 6.55 (dd, ^{3}J = 6.5 Hz, ^{4}J = 2.1 Hz, 1H), 3.76 (s, 3H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 154.0 (C), 138.5 (C), 136.5 (C), 129.2 (2 CH), 127.6 (2 CH), 125.2 (CH), 123.2 (CH), 122.4 (CH), 116.9 (C), 114.9 (C), 105.3 (CH), 100.0 (CH), 54.9 (CH3).

HRMS calcd for $C_{15}H_{13}NO$: 223.0997. **Found:** 227.0997.



6-Chloro-3-phenylindole 93:

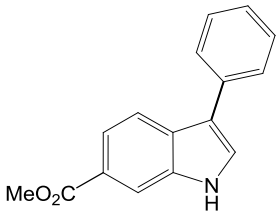
According to the general procedure B, purification by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc 9/1) afforded **93** (157 mg, 0.69 mmol, 69%) as a beige solid and **82** (45 mg, 0.20 mmol, 20%).

Mp 107-108°C;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.49 (s, 1H), 7.85 (d, ^{3}J = 8.6 Hz, 1H), 7.73 (d, ^{4}J = 2.6 Hz, 1H), 7.67 (dd, ^{3}J = 8.3 Hz, ^{4}J = 1.2 Hz, 2H), 7.49 (d, ^{4}J = 1.7 Hz, 1H), 7.43 (t, ^{3}J = 7.8 Hz, 2H), 7.25 (tt, ^{3}J = 7.4 Hz, ^{4}J = 1.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, ^{3}J = 8.6 Hz, ^{4}J = 2.0 Hz, 1H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 137.3 (C), 135.1 (C), 128.8 (2 CH), 126.5 (2 CH), 126.0 (C), 125.6 (CH), 124.4 (CH), 123.8 (C), 120.4 (CH), 119.8 (CH), 115.9 (C), 111.5 (CH).

HRMS calcd for $C_{14}H_{10}ClN$: 227.0502. **Found:** 227.0501.



3-Phenylindole-6-carboxylic acid methyl ester 94: [CAS 1038997-75-9]

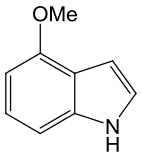
According to the general procedure B, purification by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc 85/15) afforded **94** (138 mg, 0.55 mmol, 55%) as a pale yellow solid and the regioisomer 2-Phenylindole-6-carboxylic acid methyl ester[214] (43 mg, 0.17 mmol, 17%) as a beige solid.

Mp 182-184°C;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.79 (s, 1H), 8.12 (d, ^4J = 1.0 Hz, 1H), 7.94-7.96 (m, 2H), 7.72 (dd, ^3J = 8.4 Hz, ^4J = 1.6 Hz, 1H), 7.71 (d, ^3J = 7.4 Hz, 2H), 7.45 (t, ^3J = 7.7 Hz, 2H), 7.26 (t, ^3J = 7.4 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 167.0 (C), 136.1 (C), 135.0 (C), 128.8 (2 CH), 128.3 (C), 127.3 (CH), 126.6 (2 CH), 125.7 (CH), 122.4 (C), 120.2 (CH), 118.8 (CH) 116.2 (C), 113.9 (CH), 51.8 (CH_3).

HRMS calcd for $C_{14}H_{10}ClN$: 251.0946. **Found:** 251.0949.



Preparation of 4-methoxyindole 95: [CAS 4837-90-5]

A solution of 4-hydroxyindole (665 mg, 5.0 mmol, 1.0 equiv), K_2CO_3 (2073 mg, 15.0 mmol, 3.0 equiv) and MeI (467 µL, 7.5 mmol, 1.5 equiv) in 20 mL of anhydrous DMF was stirred at room temperature under an argon atmosphere for 18 h. The reaction mixture was then carefully quenched with HCl 10% until pH 5~6 and the aqueous layer was extracted with 3x20 mL Et_2O. The combined organic layers were dried over $MgSO_4$, filtered and the solvent was removed under vacuum. The crude product was purified by flash chromatography (SiO_2, petroleum ether/EtOAc 9/1) to afford 4- methoxyindole (670 mg, 4.55 mmol, 91%) as a pale brown solid.

Mp 53-55°C;

^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 11.06 (s, 1H), 7.19-7.21 (m, 1H), 6.97-7.01 (m, 2H), 6.45-6.50 (m, 1H), 6.41-6.42 (m, 1H), 3.85 (s, 3H);

^{13}C NMR (63 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ 152.7 (C), 137.2 (C), 123.4 (CH), 121.7 (CH), 118.1 (C), 104.8 (CH), 98.8 (CH), 98.3 (CH), 54.8 (CH_3).

Références

Références

[1] EMEA *Guideline on the specification limits for residues of metal catalysts or metal reagents* London, 2008.
[2] de Sa Alves, F. R.; Barreiro, E. J.; Manssour Fraga, C. A. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2009**, *9*, 782-793.
[3] Gribble, G. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2000**, 1045-1075.
[4] Sundberg, R. J.; Academic Press ed. London, 1996.
[5] Cacchi, S.; Fabrizi, G. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2873-2920.
[6] Larock, R. C.; Yum, E. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6689-6690.
[7] Larock, R. C.; Yum, E. K.; Refvik, M. D. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7652-7662.
[8] Joucla, L.; Djakovitch, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 673-714.
[9] Antunes, E. M.; Copp, B. R.; Davies-Coleman, M. T.; Samaai, T. *Nat. Prod. Rep.* **2005**, *22*, 62-72.
[10] Stierle, D. B.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **1991**, *54*, 1131-1133.
[11] Schmidt, E. W.; Harper, M. K.; Faulkner, D. J. *J. Nat. Prod.* **1995**, *58*, 1861-1867.
[12] Humphrey, G. R.; Kuethe, J. T. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2875-2911.
[13] Taylor, E. C.; Katz, A. H.; Salgadozamora, H.; McKillop, A. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5963-5966.
[14] Rudisill, D. E.; Stille, J. K. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5856-5866.
[15] Sakamoto, T.; Kondo, Y.; Iwashita, S.; Nagano, T.; Yamanaka, H. *Chem. Pharm. Bull.* **1988**, *36*, 1305-1308.
[16] Cacchi, S.; Carnicelli, V.; Marinelli, F. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *475*, 289-296.
[17] Arcadi, A.; Cacchi, S.; Marinelli, F. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 2581-2584.
[18] Sakai, H.; Tsutsumi, K.; Morimoto, T.; Kakiuchi, K. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2498-2502.
[19] Zhang, H. C.; Brumfield, K. K.; Jaroskova, L.; Maryanoff, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4449-4452.
[20] Dai, W. M.; Guo, D. S.; Sun, L. P.; Huang, X. H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2919-2922.
[21] Zhang, H. C.; Ye, H.; Moretto, A. F.; Brumfield, K. K.; Maryanoff, B. E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 89-92.
[22] Iritani, K.; Matsubara, S.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1799-1802.
[23] Kondo, Y.; Sakamoto, T.; Yamanaka, H. *Heterocycles* **1989**, *29*, 1013-1016.
[24] Kondo, Y.; Shiga, F.; Murata, N.; Sakamoto, T.; Yamanaka, H. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11803-11812.
[25] Yasuhara, A.; Kaneko, M.; Sakamoto, T. *Heterocycles* **1998**, *48*, 1793-1799.
[26] Yasuhara, A.; Takeda, Y.; Suzuki, N.; Sakamoto, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2002**, *50*, 235-238.
[27] Amjad, M.; Knight, D. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 539-541.
[28] Yue, D. W.; Larock, R. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1037-1040.
[29] Chen, Y.; Markina, N. A.; Larock, R. C. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 8908-8915.
[30] Palimkar, S. S.; Harish Kumar, P.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 5109-5115.
[31] Tsuda, T.; Ohashi, Y.; Nagahama, N.; Sumiya, R.; Saegusa, T. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2650-2653.
[32] Arcadi, A.; Cacchi, S.; Marinelli, F. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3915-3918.

[33] Saulnier, M. G.; Frennesson, D. B.; Deshpande, M. S.; Vyas, D. M. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7841-7844.
[34] Flynn, B. L.; Hamel, E.; Jung, M. K. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2670-2673.
[35] Lu, B. Z.; Zhao, W. Y.; Wei, H. X.; Dufour, M.; Farina, V.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3271-3274.
[36] Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Goggiamani, A. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1301-1305.
[37] Kruger, K.; Tillack, A.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2153-2167.
[38] Takeda, A.; Kamijo, S.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 5662-5663.
[39] Witulski, B.; Alayrac, C.; Tevzadze-Saeftel, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4257-4260.
[40] Brown, D.; Grigg, R.; Sridharan, V.; Tambyrajah, V.; Thornton-Pett, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 2595-2606.
[41] Nishikawa, T.; Wada, K.; Isobe, M. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2002**, *66*, 2273-2278.
[42] Roschangar, F.; Liu, J.; Estanove, E.; Dufour, M.; Rodriguez, S.; Farina, V.; Hickey, E.; Hossain, A.; Jones, P.-J.; Lee, H.; Lu, B. Z.; Varsolona, R.; Schröder, J.; Beaulieu, P.; Gillardc, J.; Senanayakea, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *39*, 363-366.
[43] Walsh, T. F.; Toupence, R. B.; Ujjainwalla, F.; Young, J. R.; Goulet, M. T. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5233-5241.
[44] Ma, J.; Yin, W. Y.; Zhou, H.; Cook, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3491-3494.
[45] Garfunkle, J.; Kimball, F. S.; Trzupek, J. D.; Takizawa, S.; Shimamura, H.; Tomishima, M.; Boger, D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 16036-16038.
[46] Shen, M.; Li, G.; Lu, B. Z.; Hossain, A.; Roschangar, F.; Farina, V.; Senanayake, C. H. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4129-4132.
[47] Cui, X.; Li, J.; Fu, Y.; Liu, L.; Guo, Q.-X. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 3458-3462.
[48] Leogane, O.; Lebel, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 350-352.
[49] Zhang, H. C.; Brumfield, K. K.; Maryanoff, B. E. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2439-2442.
[50] Smith, A. L.; Stevenson, G. I.; Swain, C. J.; Castro, J. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8317-8320.
[51] Ackermann, L.; Kaspar, L. T.; Gschrei, C. J. *Chem. Commun.* **2004**, 2824-2825.
[52] Ackermann, L. *Organometallics* **2003**, *22*, 4367-4368.
[53] Ackermann, L.; Sandmann, R.; Villar, A.; Kaspar, L. T. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 769-777.
[54] Gruber, M.; Chouzier, S.; Koehler, K.; Djakovitch, L. *App. Catal. A: Gen.* **2004**, *265*, 161-169.
[55] Chouzier, S.; Gruber, M.; Djakovitch, L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *212*, 43-52.
[56] Hong, K. B.; Lee, C. W.; Yum, E. K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 693-697.
[57] Pal, M.; Subramanian, V.; Batchu, V. R.; Dager, I. *Synlett* **2004**, 1965-1969.
[58] Djakovitch, L.; Dufaud, V.; Zaidi, R. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 715-724.
[59] Tyrrell, E.; Whiteman, L.; Williams, N. *Synthesis* **2009**, 829-835.
[60] Cusati, G.; Djakovitch, L. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 2499.
[61] Camblor, M. A.; Corma, A.; Martinez, A.; Mocholi, F. A.; Pariente, J. P. *Appl. Catal. A: Gen.* **1989**, *55*, 65-74.
[62] De Vos, D. E.; Dams, M.; Sels, B. F.; Jacobs, P. A. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3615-3640.
[63] Bonetto, L.; Camblor, M. A.; Corma, A.; Pérez-Pariente, J. *Appl. Catal. A: Gen.* **1992**, *82*, 37-50.
[64] Chiola, V.; Ritsko, J. E.; Vanderpool, C. D. U.S. (1971), US 3556725 A 19690226. Language: English.

[65] Inagaki, S.; Fukushima, Y.; Kuroda, K. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 680-682.
[66] Kresge, C. T.; Leonowicz, M. E.; Roth, W. J.; Vartuli, J. C.; Beck, J. S. *Nature* **1992**, *359*, 710-712.
[67] Beck, J. S.; Vartuli, J. C.; Roth, W. J.; Leonowicz, M. E.; Kresge, C. T.; Schmitt, K. D.; Chu, C. T. W.; Olson, D. H.; Sheppard, E. W.; McCullen, S. B.; Higgins, J. B.; Schlenker, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10834-10843.
[68] Adachi, H.; Palaniappan, K. K.; Ivanov, A. A.; Bergman, N.; Gao, Z.-G.; Jacobson, K. A. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 1810-1827.
[69] Hoffmann, F.; Cornelius, M.; Morell, J.; Froba, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3216-3251.
[70] Chen, C. Y.; Xiao, S. Q.; Davis, M. E. *Micropor. Mater.* **1995**, *4*, 1-20.
[71] Chen, C.-Y.; Burkett, S. L.; Li, H.-X.; Davis, M. E. *Micropor. Mater.* **1993**, *2*, 27-34.
[72] Chen, C.-Y.; Li, H.-X.; Davis, M. E. *Micropor. Mater.* **1993**, *2*, 17-26.
[73] Huo, Q. S.; Margolese, D. I.; Ciesla, U.; Feng, P. Y.; Gier, T. E.; Sieger, P.; Leon, R.; Petroff, P. M.; Schuth, F.; Stucky, G. D. *Nature* **1994**, *368*, 317-321.
[74] Huo, Q. S.; Margolese, D. I.; Ciesla, U.; Demuth, D. G.; Feng, P. Y.; Gier, T. E.; Sieger, P.; Firouzi, A.; Chmelka, B. F.; Schuth, F.; Stucky, G. D. *Chem. Mater.* **1994**, *6*, 1176-1191.
[75] Meynen, V.; Cool, P.; Vansant, E. F. *Micropor. Mesopor. Mater.* **2009**, *125*, 170-223.
[76] Huo, Q. S.; Leon, R.; Petroff, P. M.; Stucky, G. D. *Science* **1995**, *268*, 1324-1327.
[77] Yang, P. D.; Zhao, D. Y.; Margolese, D. I.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D. *Nature* **1998**, *396*, 152-155.
[78] Zhao, D. Y.; Feng, J. L.; Huo, Q. S.; Melosh, N.; Fredrickson, G. H.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D. *Science* **1998**, *279*, 548-552.
[79] Zhao, D. Y.; Huo, Q. S.; Feng, J. L.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6024-6036.
[80] Galarneau, A.; Cambon, H.; Di Renzo, F.; Fajula, F. *Langmuir* **2001**, *17*, 8328-8335.
[81] Galarneau, A.; Cambon, N.; Di Renzo, F.; Ryoo, R.; Choi, M.; Fajula, F. *New J. Chem.* **2003**, *27*, 73-79.
[82] Galarneau, A.; Desplantier-Giscard, D.; Di Renzo, F.; Fajula, F. *Catal. Today* **2001**, *68*, 191-200.
[83] Cassiers, K.; Linssen, T.; Mathieu, M.; Benjelloun, M.; Schrijnemakers, K.; Van Der Voort, P.; Cool, P.; Vansant, E. F. *Chem. Mater.* **2002**, *14*, 2317-2324.
[84] Ryoo, R.; Jun, S. *J. Phys. Chem. B* **1997**, *101*, 317-320.
[85] Reinert, P.; Garcia, B.; Morin, C.; Badiei, A.; Perriat, P.; Tillement, O.; Bonneviot, L. *Nanotechnology in Mesostructured Materials* **2003**, *146*, 133-136.
[86] Kisler, J. M.; Gee, M. L.; Stevens, G. W.; O'Connor, A. J. *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 619-624.
[87] Igarashi, N.; Koyano, K. A.; Tanaka, Y.; Nakata, S.; Hashimoto, K.; Tatsumi, T. *Micropor. Mesopor. Mater.* **2003**, *59*, 43-52.
[88] Corma, A.; Navarro, M. T.; Pariente, J. P. *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* **1994**, 147-148.
[89] Armengol, E.; Cano, M. L.; Corma, A.; Garcia, H.; Navarro, M. T. *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* **1995**, 519-520.
[90] Taguchi, A.; Schuth, F. *Micropor. Mesopor. Mater.* **2005**, *77*, 1-45.
[91] Wight, A. P.; Davis, M. E. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3589-3613.
[92] Corma, A.; Garcia, H.; Leyva, A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 8553-8560.
[93] Matsuura, S.-i.; Ishii, R.; Itoh, T.; Hanaoka, T.; Hamakawa, S.; Tsunoda, T.; Mizukami, F. *Micropor. Mesopor. Mater.* **2010**, *127*, 61-66.

[94] Takimoto, A.; Shiomi, T.; Ino, K.; Tsunoda, T.; Kawai, A.; Mizukami, F.; Sakaguchi, K. *Micropor. Mesopor. Mater.* **2008**, *116*, 601-606.
[95] Mercier, L.; Pinnavaia, T. J. *Adv. Mater.* **1997**, *9*, 500-503.
[96] Mercier, L.; Pinnavaia, T. J. *Environ. Sci. Technol.* **1998**, *32*, 2749-2754.
[97] Aguado, J.; Arsuaga, J. M.; Arencibia, A.; Lindo, M.; Gascon, V. *J. Hazard. Mater.* **2009**, *163*, 213-221.
[98] Dufaud, V.; Davis, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9403-9413.
[99] Zeidan, R. K.; Dufaud, V.; Davis, M. E. *J. Catal.* **2006**, *239*, 299-306.
[100] Margelefsky, E. L.; Bendjeriou, A.; Zeidan, R. K.; Dufaud, V.; Davis, M. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13442-13449.
[101] Lunn, J. D.; Shantz, D. F. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 2926-8.
[102] Casasus, R.; Marcos, M. D.; Martinez-Manez, R.; Ros-Lis, J. V.; Soto, J.; Villaescusa, L. A.; Amoros, P.; Beltran, D.; Guillem, C.; Latorre, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8612-8613.
[103] Mal, N. K.; Fujiwara, M.; Tanaka, Y. *Nature* **2003**, *421*, 350-353.
[104] Mal, N. K.; Fujiwara, M.; Tanaka, Y.; Taguchi, T.; Matsukata, M. *Chem. Mater.* **2003**, *15*, 3385-3394.
[105] Hartmann, M. *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 4577-4593.
[106] Vallet-Regi, M.; Balas, F.; Arcos, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7548-7558.
[107] Wang, S. B. *Micropor. Mesopor. Mater.* **2009**, *117*, 1-9.
[108] Gonzalez, B.; Colilla, M.; de Laorden, C. L.; Vallet-Regi, M. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 9012-9024.
[109] Furukawa, H.; Watanabe, T.; Kuroda, K. *Chem. Commun.* **2001**, 2002-2003.
[110] Burkett, S. L.; Sims, S. D.; Mann, S. *Chem. Commun.* **1996**, 1367-1368.
[111] Macquarrie, D. J. *Chem. Commun.* **1996**, 1961-1962.
[112] Lim, M. H.; Blanford, C. F.; Stein, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4090-4091.
[113] Margolese, D.; Melero, J. A.; Christiansen, S. C.; Chmelka, B. F.; Stucky, G. D. *Chem. Mater.* **2000**, *12*, 2448-2459.
[114] Shao, Y. Q.; Guan, J. Q.; Wu, S. J.; Liu, H.; Liu, B.; Kan, Q. B. *Micropor. Mesopor. Mater.* **2010**, *128*, 120-125.
[115] Malvi, B.; Sarkar, B. R.; Pati, D.; Mathew, R.; Ajithkumar, T. G.; Gupta, S. S. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 1409-1416.
[116] Ganschow, M.; Wark, M.; Wohrle, D.; Schulz-Ekloff, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 160-163.
[117] He, Q. J.; Shi, J. L.; Cui, X. Z.; Zhao, J. J.; Chen, Y.; Zhou, J. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 3395-3403.
[118] Zhang, L.; Qiao, S. Z.; Jin, Y. G.; Cheng, L. N.; Yan, Z. F.; Lu, G. Q. *Adv. Funct. Mater.* **2008**, *18*, 3834-3842.
[119] Shea, K. J.; Loy, D. A. *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 3306-3319.
[120] Loy, D. A.; Shea, K. J. *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1431-1442.
[121] Asefa, T.; MacLachlan, M. J.; Coombs, N.; Ozin, G. A. *Nature* **1999**, *402*, 867-871.
[122] Inagaki, S.; Guan, S.; Fukushima, Y.; Ohsuna, T.; Terasaki, O. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9611-9614.
[123] Melde, B. J.; Holland, B. T.; Blanford, C. F.; Stein, A. *Chem. Mater.* **1999**, *11*, 3302-3308.
[124] Yang, Q. H.; Liu, J.; Zhang, L.; Li, C. *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 1945-1955.
[125] Baleizao, C.; Gigante, B.; Das, D.; Alvaro, M.; Garcia, H.; Corma, A. *Chem. Commun.* **2003**, 1860-1861.
[126] Baleizao, C.; Gigante, B.; Das, D.; Alvaro, M.; Garcia, H.; Corma, A. *J. Catal.* **2004**, *223*, 106-113.

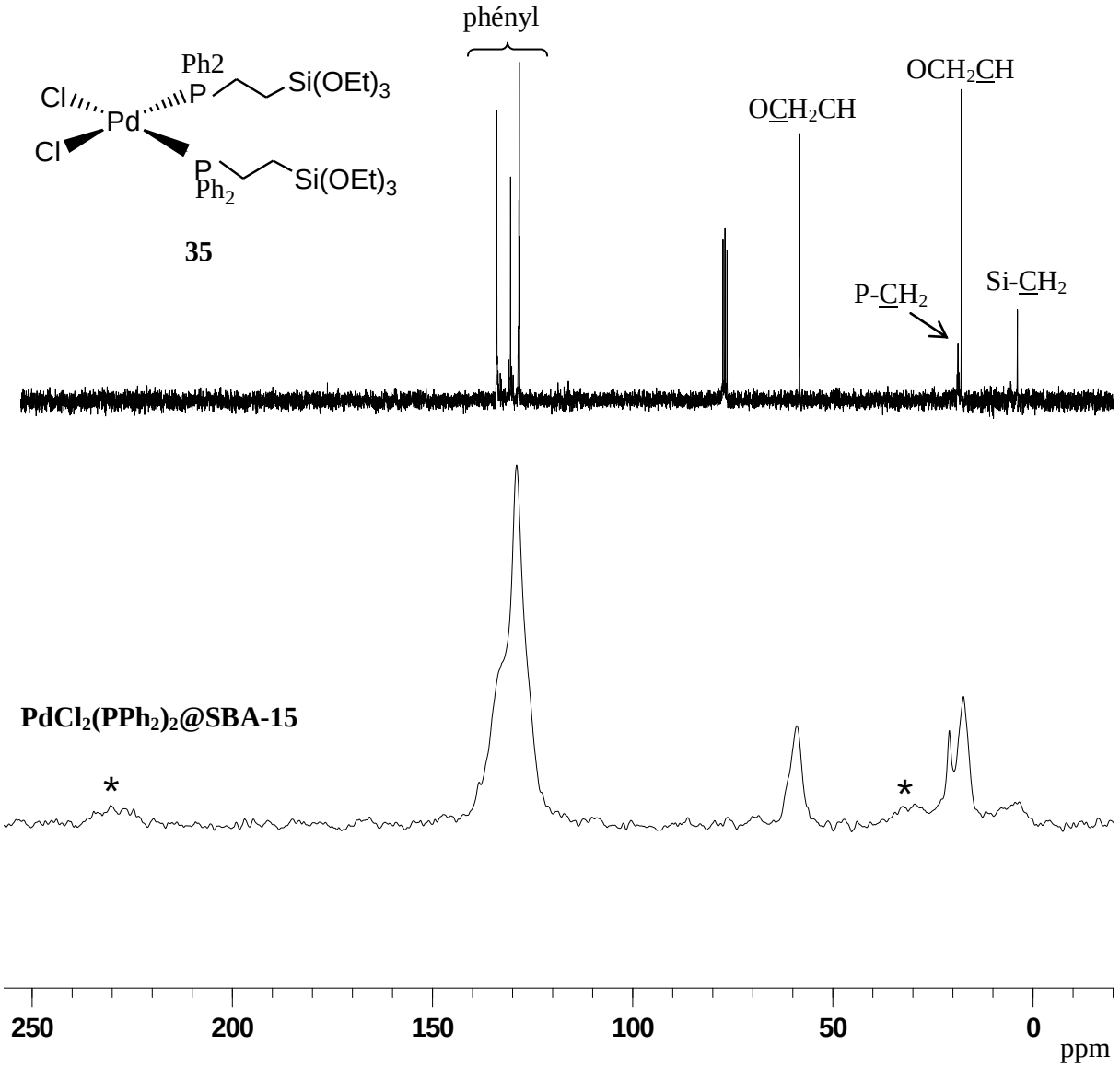
[127] Dufaud, V.; Beauchesne, F.; Bonneviot, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3475-3477.
[128] Michalik, J.; Narayna, M.; Kevan, L. *J. Phys. Chem.* **1985**, *89*, 4553-4560.
[129] Köhler, K.; Heidenreich, R. G.; Krauter, J., G. E.; Pietsch, J. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 622-631.
[130] Sy, W.-W. *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 3215 - 3219.
[131] Mejia-Oneto, J. M.; Padwa, A. *Organic Lett.* **2006**, *8*, 3275-3278.
[132] Chen, C. Y.; Larsen, R. D.; Verhoeven, T. R. PCT.Int.Appl. (1995), WO 9532197 A1 19950519. Language: English.
[133] Felder, C. C.; Joyce, K. E.; Briley, E. M.; Glass, M.; Mackie, K. P.; Fahey, K. J.; Cullinan, G. J.; Hunden, D. C.; Johnson, D. W.; Chaney, M. O.; Koppel, G. A.; Brownstein, M. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **1998**, *284*, 291-297.
[134] Dauzonne, D.; Gillardin, J. M.; Lepage, F.; Pointet, R.; Risse, S.; Lamotte, G.; Demerseman, P. *Eur. J. Med. Chem.* **1995**, *30*, 53-59.
[135] Sall, D. J.; Bailey, D. L.; Bastian, J. A.; Buben, J. A.; Chirgadze, N. Y.; Clemens-Smith, A. C.; Denney, M. L.; Fisher, M. J.; Giera, D. D.; Gifford-Moore, D. S.; Harper, R. W.; Johnson, L. M.; Klimkowski, V. J.; Kohn, T. J.; Lin, H. S.; McCowan, J. R.; Palkowitz, A. D.; Richett, M. E.; Smith, G. F.; Snyder, D. W.; Takeuchi, K.; Toth, J. E.; Zhang, M. S. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 649-663.
[136] Allsop, D.; Gibson, G.; Martin, I. K.; Moore, S.; Turnbull, S.; Twyman, L. J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 255-257.
[137] Carlsson, B.; Singh, B. N.; Temciuc, M.; Nilsson, S.; Li, Y. L.; Mellin, C.; Malm, J. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 623-630.
[138] Liou, J. P.; Chang, Y. L.; Kuo, F. M.; Chang, C. W.; Tseng, H. Y.; Wang, C. C.; Yang, Y. N.; Chang, J. Y.; Lee, S. J.; Hsieh, H. P. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4247-4257.
[139] Rida, S. M.; El-Hawash, S. A. M.; Fahmy, H. T. Y.; Hazzaa, A. A.; El-Meligy, M. M. M. *Arch. Pharmacal. Res.* **2006**, *29*, 826-833.
[140] De Luca, L.; Nieddu, G.; Porcheddu, A.; Giacomelli, G. *Curr. Med. Chem.* **2009**, *16*, 1-20.
[141] Gregg, S. J.; Sing, K. W. *Adsorption Surface Area and Porosity*; Second ed.; Academic Press: London, 1982.
[142] Brunauer, S.; Emmett, P. H.; Teller, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 309-319.
[143] Barrett, E. P.; Joyner, L. G.; Halenda, P. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 373-380.
[144] Batail, N.; Bendjeriou, A.; Lomberget, T.; Barret, R.; Dufaud, V.; Djakovitch, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2055-2062.
[145] Komoroski, R. A.; Magistro, A. J.; Nicholas, P. P. *Inorg. Chem.* **1986**, *25*, 3917-3925.
[146] Del Zotto, A.; Greco, C.; Baratta, W.; Siega, K.; Rigo, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 2909-2916.
[147] Matsura, V.; Guari, Y.; Larionova, J.; Guerin, C.; Caneschi, A.; Sangregorio, C.; Lancelle-Beltran, E.; Mehdi, A.; Corriu, R. J. P. *J. Mater.* **2004**, *14*, 3026-3033.
[148] Batail, N.; Bendjeriou, A.; Djakovitch, L.; Dufaud, V. *Appl. Catal. A: Gen.* **2010**, *388*, 179-187.
[149] Ismail, F. M. D.; Levitsky, D. O.; Dembitsky, V. M. *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, *44*, 3373-3387.
[150] Crooke, S. T.; Bradner, W. T. *Cancer Treatment Reviews* **1976**, *3*, 121-139.
[151] Shiba, S.; Terawaki, A.; Taguchi, T.; Kawamata, J. *Nature* **1959**, *183*, 1056-1057.
[152] Walton, M. I.; Smith, P. J.; Workman, P. *Cancer Commun.* **1991**, *3*, 199-206.
[153] Smitskampwilms, E.; Peters, G. J.; Pinedo, H. M.; Vanarkotte, J.; Giaccone, G. *Biochem. Pharm.* **1994**, *47*, 1325-1332.

[154] Radisky, D. C.; Radisky, E. S.; Barrows, L. R.; Copp, B. R.; Kramer, R. A.; Ireland, C. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1632-1638.
[155] Boyd, M. R. In *Drug Development: Preclinical Screening, Clinical Trials and Approval*; Teicher, B. ed.; Humana Press: Totowa: 1997, p 23-42.
[156] Sadanandan, E. V.; Cava, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2405-2408.
[157] Roberts, D.; Venemalm, L.; Alvarez, M.; Joule, J. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 7857-7860.
[158] Inoue, K.; Ishikawa, Y.; Nishiyama, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 436-439.
[159] Testaferri, L.; Tiecco, M.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Montanucci, M. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 3687-3692.
[160] Testaferri, L.; Tiecco, M.; Tingoli, M.; Chianelli, D.; Montanucci, M. *Synthesis* **1983**, 751-755.
[161] Smith, M.; Smith, M. B.; March, J.; Inter-science, W., Ed.; Wiley Inter-science: New York, 2007, p 1703-1786.
[162] Nishimura, T.; Onoue, T.; Ohe, K.; Uemura, S. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6750-6755.
[163] Ten Brink, G. J.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A. *Science* **2000**, *287*, 1636-1639.
[164] Yamaguchi, K.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7144-7145.
[165] Marko, I. E.; Giles, P. R.; Tsukazaki, M.; Brown, S. M.; Urch, C. J. *Science* **1996**, *274*, 2044-2046.
[166] Iwahama, T.; Yoshino, Y.; Keitoku, T.; Sakaguchi, S.; Ishii, Y. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6502-6507.
[167] Irie, R.; Noda, K.; Ito, Y.; Matsumoto, N.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 7345-7348.
[168] Zhang, W.; Loebach, J. L.; Wilson, S. R.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 2801-2803.
[169] Gupta, K. C.; Sutar, A. K. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 1420-1450.
[170] Van Dort, H. M.; Geursen, H. J. *Recl. TraV. Chim.* **1967**, *86*, 520-526.
[171] Vogt, L. H.; Wirth, J. G.; Finkbeiner, H. L. *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 273-277.
[172] Tomaja, D. L.; Vogt, L. H.; Wirth, J. G. *J. Org. Chem;* **1970**, *35*, 2029-2031.
[173] Bozell, J. J.; Hames, B. R.; Dimmel, D. R. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2398-2404.
[174] Murphy, E. F.; Schmid, L.; Burgi, T.; Maciejewski, M.; Baiker, A.; Gunther, D.; Schneider, M. *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 1296-1304.
[175] Amarasekara, A. S.; Oki, A. R.; McNeal, I.; Uzoezie, U. *Catal. Commun.* **2007**, *8*, 1132-1136.
[176] Sabourault, N.; Mignani, G.; Wagner, A.; Mioskowski, C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2117-2119.
[177] Lebedev, O. L.; Kazarnovskii, S. N. *Zh. Obshch. Khim.* **1960**, *30*, 1631-1635.
[178] Bobbitt, J. M.; Flores, M. C. L. *Heterocycles* **1988**, *27*, 509-533.
[179] Nooy, A. E. J. d.; Besemer, A. C.; Bekkum, H. v. *Synthesis* **1996**, 1153-1176.
[180] Ma, Z.; Bobbitt, J. M. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 6110-6114.
[181] Anelli, P. L.; Biffi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559-2562.
[182] Brackman, W.; Gaasbeek, C. J. *Rcl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1966**, *85*, 257-267.
[183] Semmelhack, M. F.; Schmid, C. R.; Cortes, D. A.; Chou, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3374-3376.
[184] Semmelhack, M. F.; Schmid, C. R.; Cortes, D. A. *Tetrahedron Lett.* **1986**, *27*, 1119-1122.
[185] Gamez, P.; Arends, I. W. C. E.; Reedijk, J.; Sheldon, R. A. *Chem. Commun.* **2003**, 2414-2415.
[186] Cheng, L.; Wang, J. P.; Wang, M. Y.; Wu, Z. J. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 5377-5387.

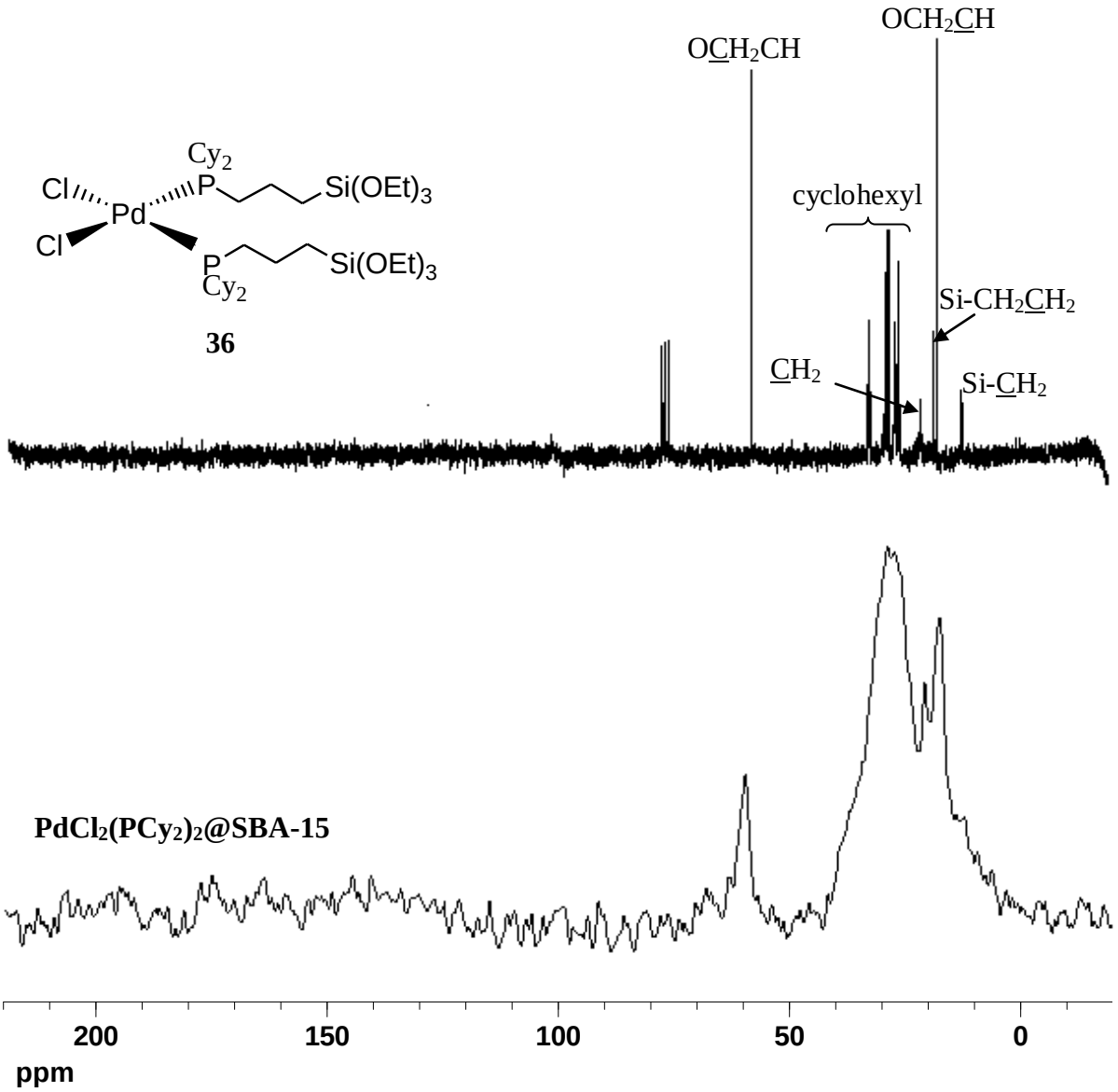
[187] Gamez, P.; Arends, I. W. C. E.; Sheldon, R. A.; Reedijk, J. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 805-811.
[188] Michaud, A.; Gingras, G.; Morin, M.; Beland, F.; Ciriminna, R.; Avnir, D.; Pagliaro, M. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 766-768.
[189] Brunel, D.; Fajula, F.; Nagy, J. B.; Deroide, B.; Verhoef, M. J.; Veum, L.; Peters, J. A.; van Bekkum, H. *Appl. Catal. A: Gen.* **2001**, *213*, 73-82.
[190] Bolm, C.; Fey, T. *Chem. Commun.* **1999**, 1795-1796.
[191] Karimi, B.; Biglari, A.; Clark, James H.; Budarin, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7210-7213.
[192] Akita, Y.; Inoue, A.; Yamamoto, K.; Ohta, A.; Kurihara, T.; Shimizu, M. *Heterocycles* **1985**, *23*, 2327-2333.
[193] Wang, X.; Lane, B. S.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4996-4997.
[194] Deprez, N. R.; Kalyani, D.; Krause, A.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4972-4973.
[195] Wang, X.; Gribkov, D. V.; Sames, D. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1476-1479.
[196] Bellina, F.; Calandri, C.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1970-1980.
[197] Yang, S. D.; Sun, C. L.; Fang, Z.; Li, B. H.; Li, Y. Z.; Shi, Z. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1473-1476.
[198] Zhao, J. L.; Zhang, Y. H.; Cheng, K. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7428-7431.
[199] Lebrasseur, N.; Larrosa, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2926-2927.
[200] Ruiz-Rodriguez, J.; Albericio, F.; Lavilla, R. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 1124-1127.
[201] Akita, Y.; Itagaki, Y.; Takizawa, S.; Ohta, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1477-1480.
[202] Lane, B. S.; Brown, M. A.; Sames, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050-8057.
[203] Zhang, Z. Q.; Hu, Z. Z.; Yu, Z. X.; Lei, P.; Chi, H. J.; Wang, Y.; He, R. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2415-2419.
[204] Bellina, F.; Benelli, F.; Rossi, R. *J. Org. Lett.* **2008**, *73*, 5529-5535.
[205] Phipps, R. J.; Grimster, N. P.; Gaunt, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172-8174.
[206] Ackermann, L.; Barfüßer, S. *Synlett* **2009**, *2009*, 808-812.
[207] Tollari, S.; Demartin, F.; Cenini, S.; Palmisano, G.; Raimondi, P. *J. Organomet. Chem.* **1997**, *527*, 93-102.
[208] Joucla, L.; Batail, N.; Djakovitch, L. *Adv. Synth. Catal.***2010**, *352*, 2929-2936.
[209] Lista, L.; Pezzella, A.; Napolitano, A.; d'Ischia, M. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 234-239.
[210] Selina, A. A.; Karlov, S. S.; Gauchenova, E. V.; Churakov, A. V.; Kuz'mina, L. G.; Howard, J. A. K.; Lorberth, J.; Zaitseva, G. S. *Heteroatom Chemistry* **2004**, *15*, 43-56.
[211] Tom, W.; Richard, J. B. H. N. v. d. B.; Thomas, J. B.; Wilma, E. D.-K.; Bastiaan, K.; Gijsbert, A. v. d. M.; Anneke, S.; Carlo, P. V.; Johannes, M. F. G. A.; Herman, S. O. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 1258-1283.
[212] Coogan, M. P.; Stanton, L. S.; Walther, T. *J. Organomet. Chem.* **2003**, *677*, 125-132.
[213] Cacchi, S.; Fabrizi, G.; Parisi, L. M. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3843-3846.
[214] Fang, Y. Q.; Lautens, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3549-3552.

Annexes

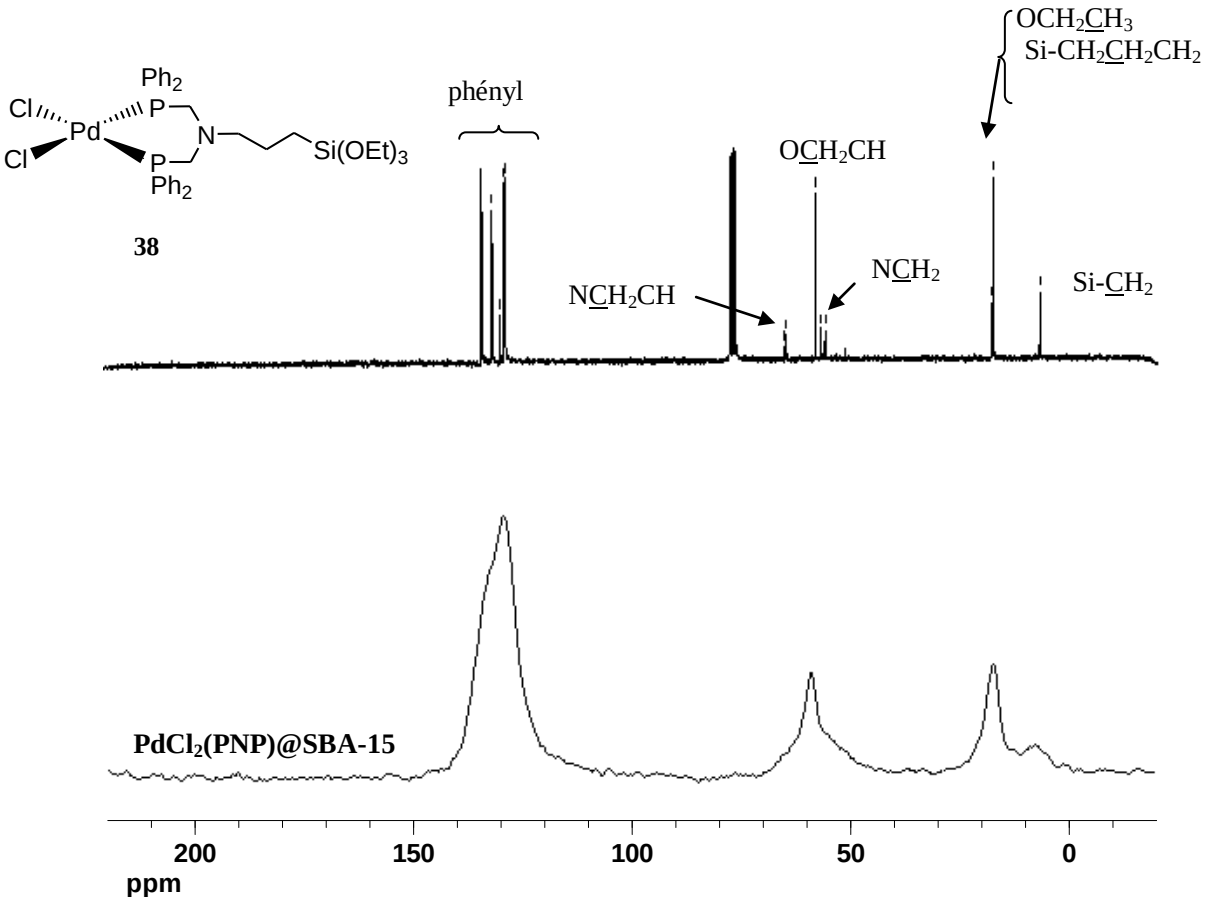
Annexe A. RMN ^{13}C CP-MAS des matériaux préparés et comparaison avec les données RMN ^{13}C des complexes moléculaires



Annexe A-1 : RMN ^{13}C du complexe moléculaire 35 (haut) et RMN ^{13}C CP-MAS (bas) du matériau hybride $PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15 correspondant. * réfère aux bandes de rotation

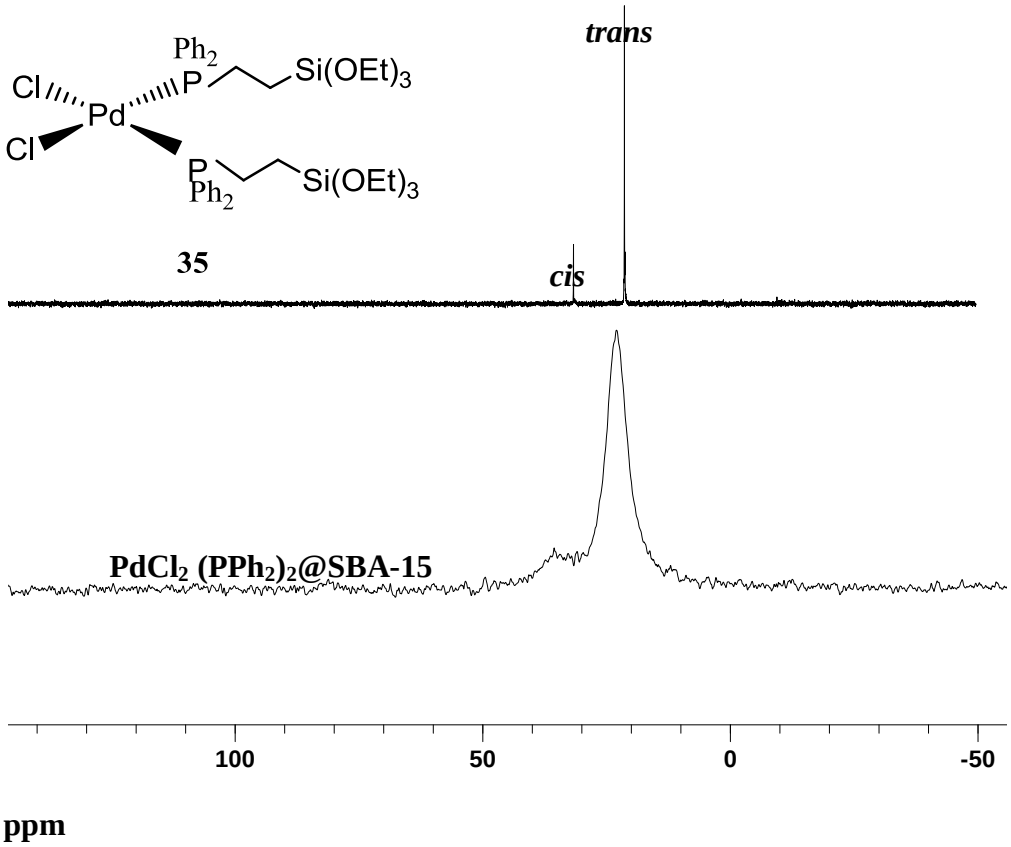


Annexe A-2 : RMN ^{13}C du complexe moléculaire 36 (haut) et RMN ^{13}C CP-MAS (bas) du matériau hybride $PdCl_2(PCy_2)_2$@SBA-15 correspondant

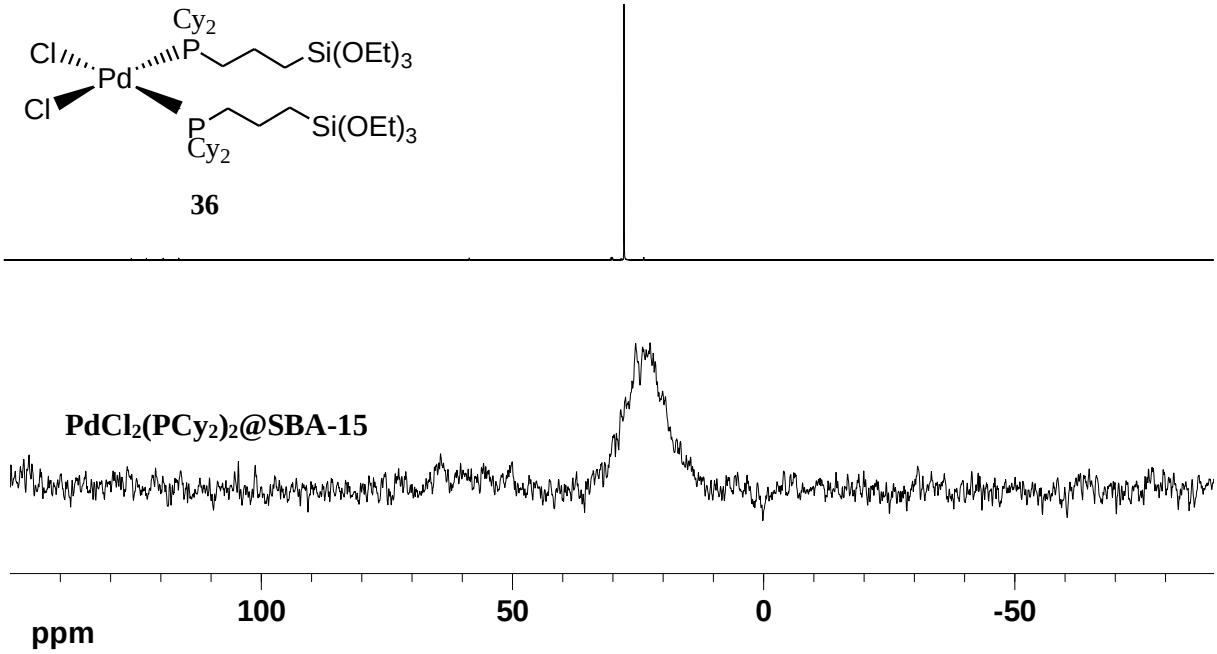


Annexe A-3 : RMN ^{13}C du complexe moléculaire 38 (haut) et RMN ^{13}C CP-MAS (bas) du matériau hybride $PdCl_2$(PNP)@SBA-15 correspondant

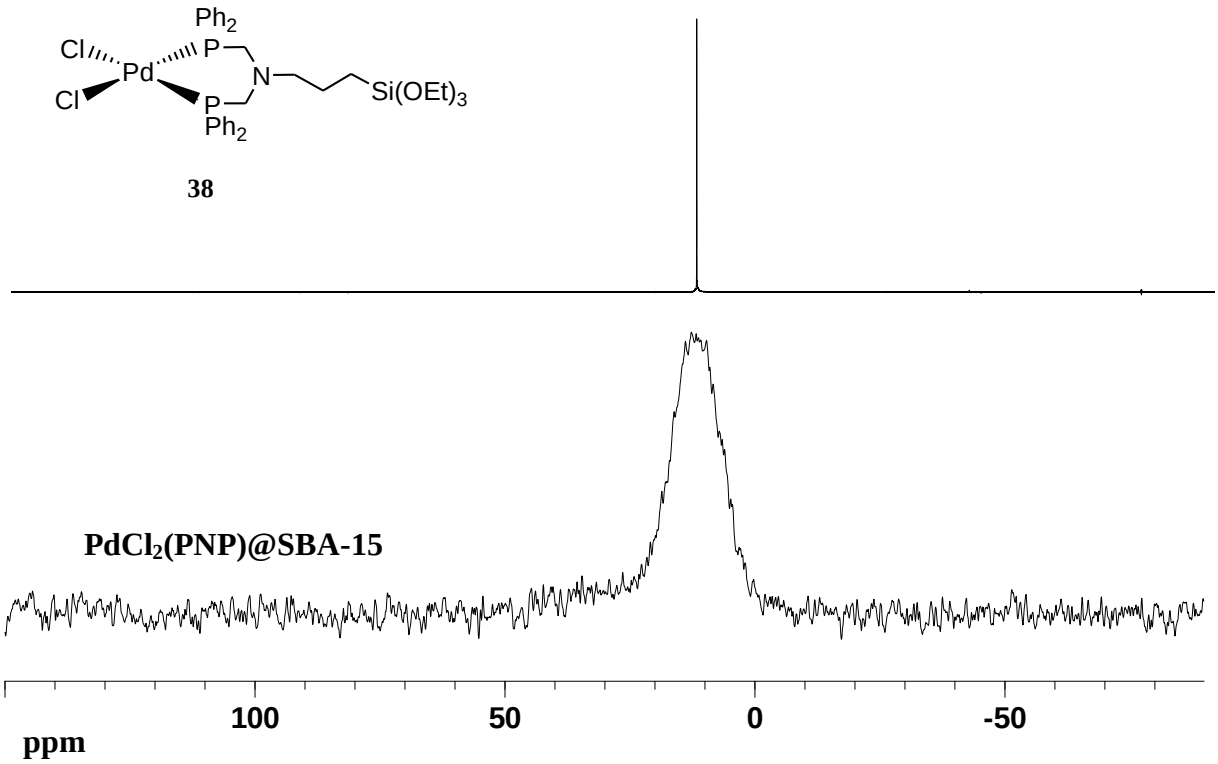
Annexe B. RMN ^{31}P CP-MAS des matériaux préparés et comparaison avec les données RMN ^{31}P des complexes moléculaires



Annexe B-1 : RMN ^{31}P du complexe moléculaire 35 (haut) et RMN ^{13}P CP-MAS (bas) du matériau hybride $PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15 correspondant



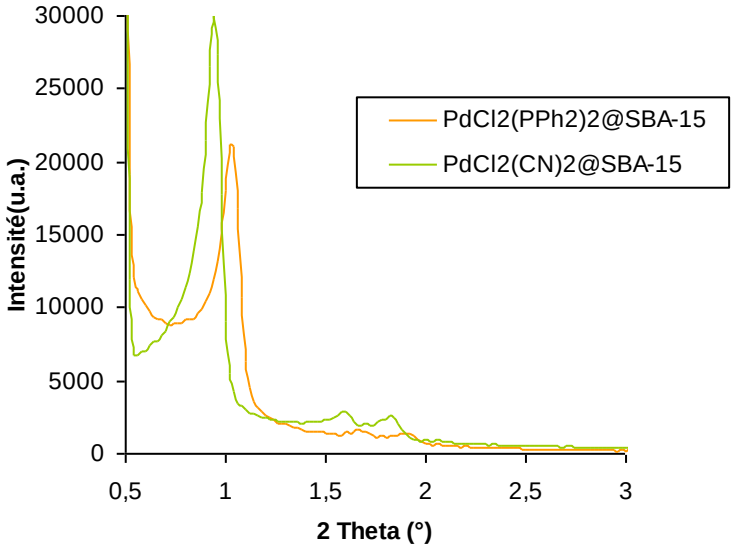
Annexe B-2 : RMN ^{31}P du complexe moléculaire 36 (haut) et RMN ^{13}P CP-MAS (bas) du matériau hybride $PdCl_2(PCy_2)_2$@SBA-15 correspondant



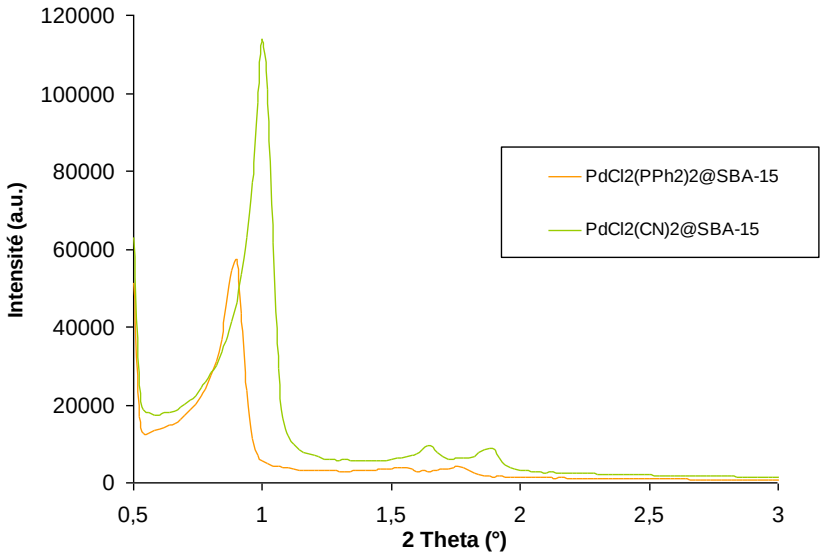
38

Annexe B-3 : RMN ^{31}P du complexe moléculaire 38 (haut) et RMN ^{13}P CP-MAS (bas) du matériau hybride $PdCl_2$(PNP)@SBA-15 correspondant

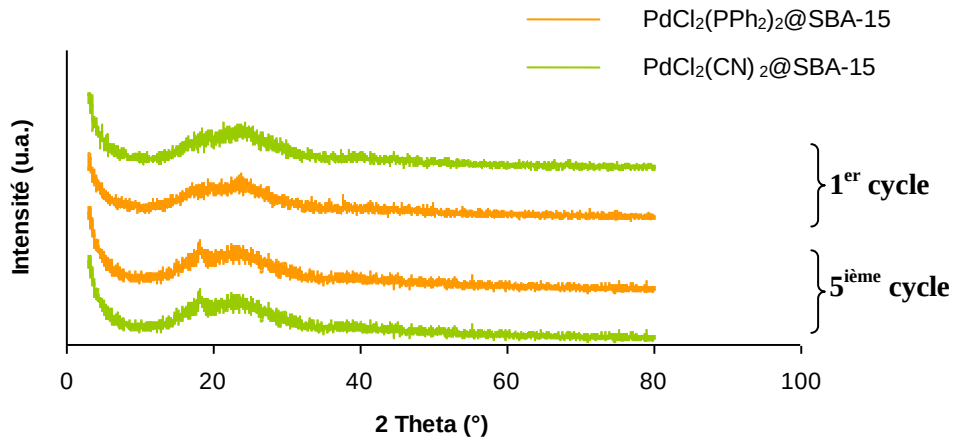
Annexe C. Diffraction aux Rayons-X



Annexe C-1 : DRX aux petits angles des catalyseurs $PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15 (en orange) et $PdCl_2(CN)_2$@SBA-15 (en vert) à l'issue d'un cycle catalytique

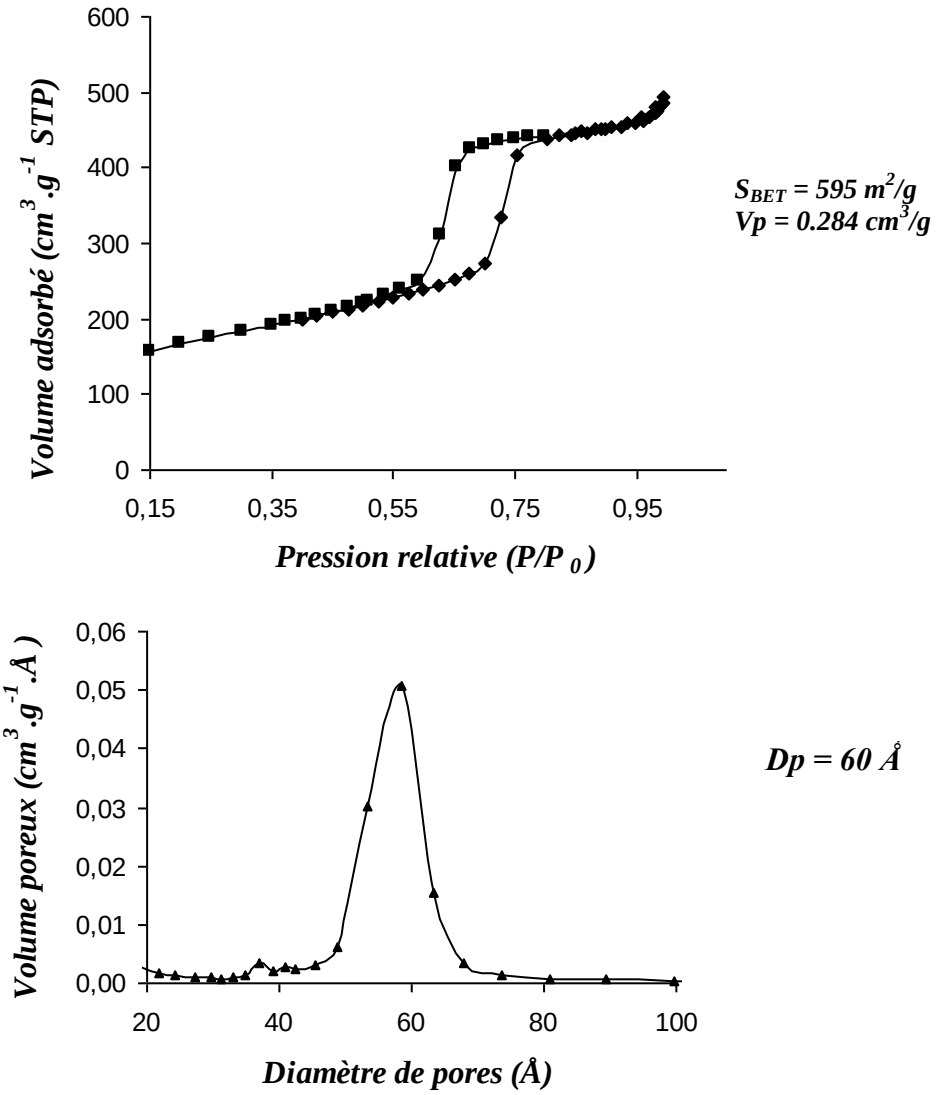


Annexe C-2 : DRX aux petits angles des catalyseurs $PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15 (en orange) et $PdCl_2(CN)_2$@SBA-15 (en vert) à l'issue de cinq cycles catalytiques

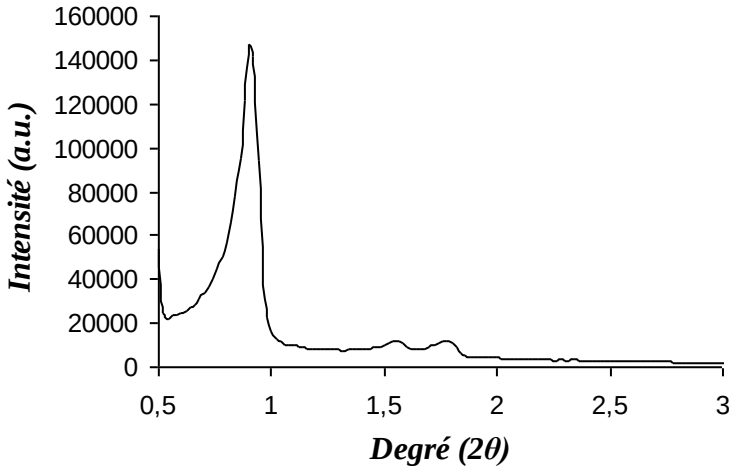


Annexe C-3 : DRX aux grands angles des catalyseurs $PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15 (en orange) et $PdCl_2(CN)_2$@SBA-15 (en vert) à l'issue de un ou cinq cycles catalytiques.

Annexe D. Caractérisation du matériau Co(salen)@SBA-15

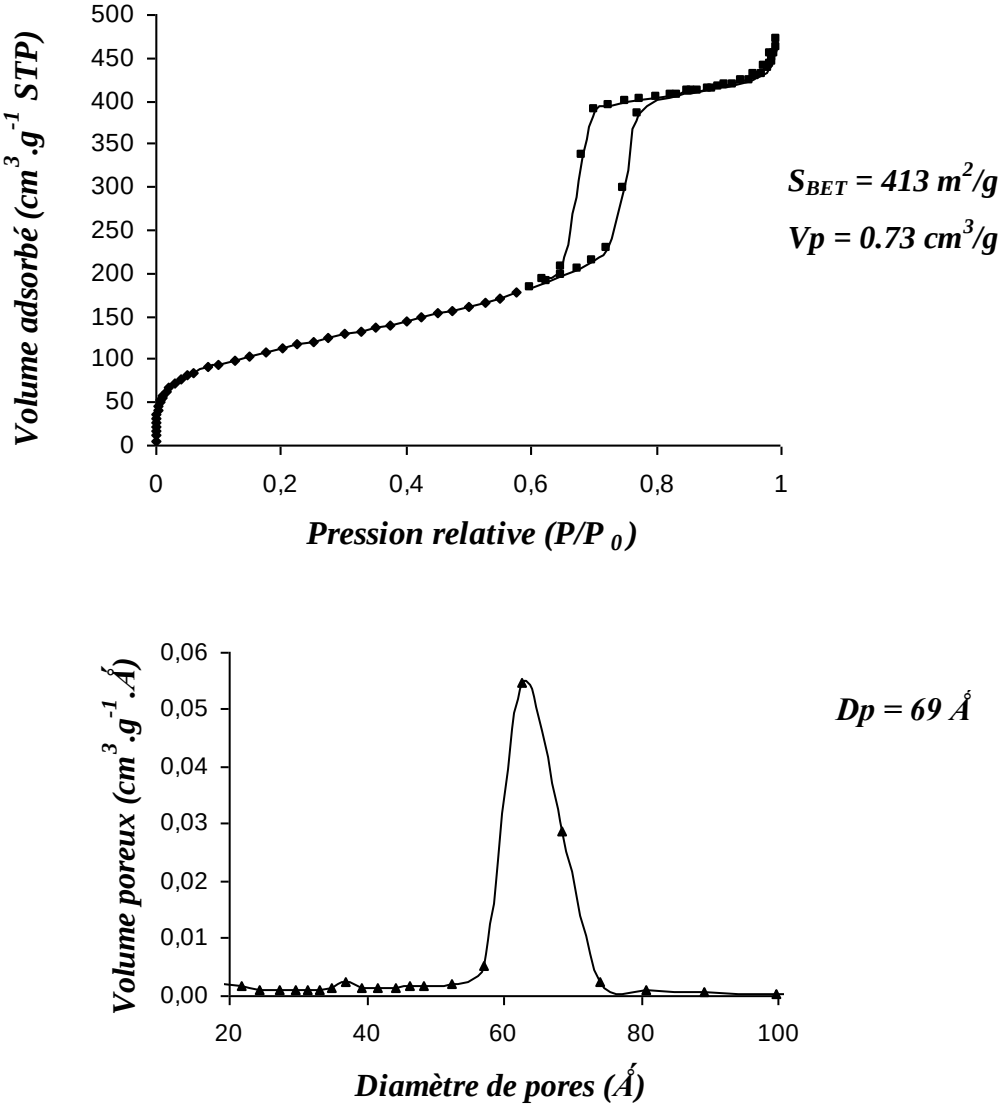


Annexe D-1 : Isothermes d'adsorption/désorption (haut) et distribution de la taille des pores obtenue *via* la modélisation de BJH (bas) du Co(salen)@SBA-15.

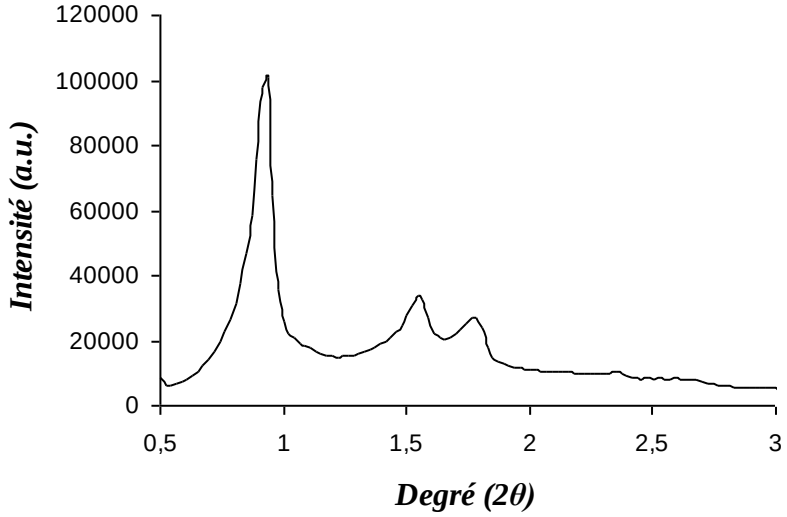


Annexe D-2 : Diffractogramme aux rayons-X du matériau Co(salen)@SBA-15.

Annexe E. Caractérisation du matériau TEMPO@SBA-15



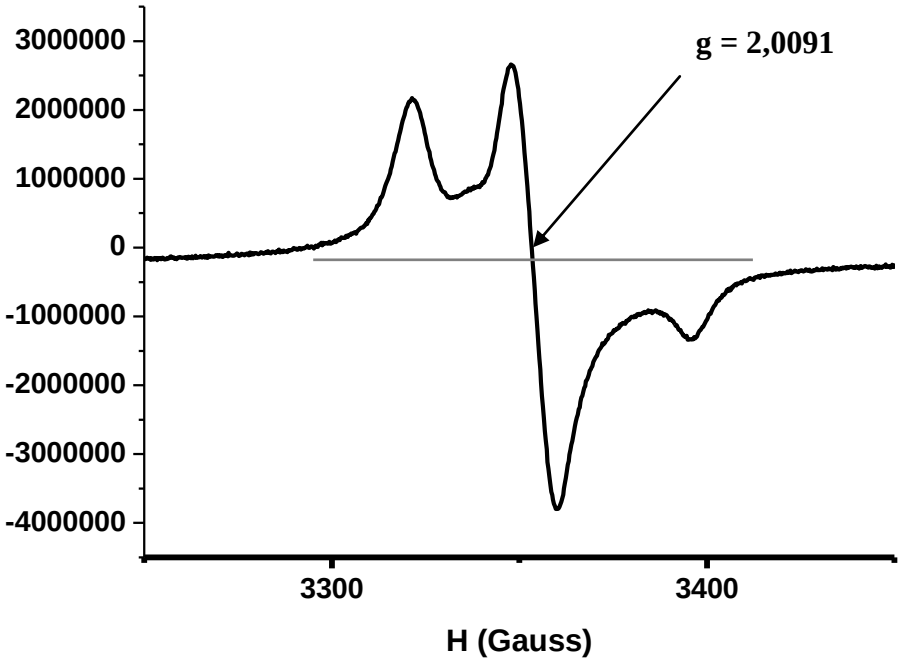
Annexe E-1 : Isothermes d'adsorption/désorption (haut) et distribution de la taille des pores obtenue *via* la modélisation de BJH (bas) du TEMPO@SBA-15.



Annexe E-2 : Diffractogramme aux rayons-X du matériau TEMPO@SBA-15

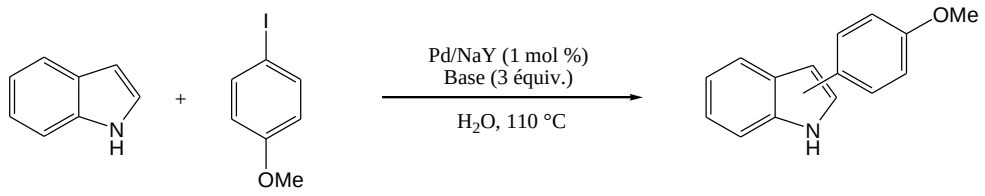
RPE 120 K

Bande X : 9,4 GHz



Annexe E-3 : RPE du matériau TEMPO@SBA-15

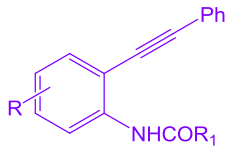
Annexe F. Etude de la base sur la sélectivité de l'arylation C2/C3



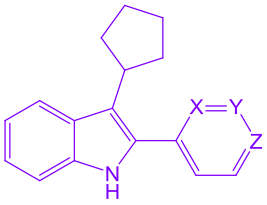
Base	Conversion	Ratio C2/C3
AcOK	18 %	14/1
$AcONa.3H_2O$	17 %	13/1
AcONa + LiCl	14 %	11/1
$AcOLi.2H_2O$	11 %	13/1
Na_2CO_3	37 %	3/1
K_2CO_3	45 %	2/1
Cs_2CO_3	-	-
$CaCO_3$	-	-
Ag_2CO_3	2 %	
Li_2CO_3	-	-
LiOH	54 %	1.5/1
KOH	21 %	2/1
NaOH	23 %	2/1
TBAA	5 %	1/0
NH_4OAc	14 %	11/1

Annexe G. Listes des produits

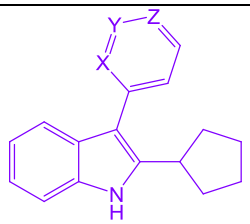
préparés en noir ou **non préparés en violet**



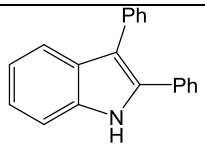
1



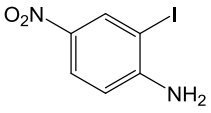
2



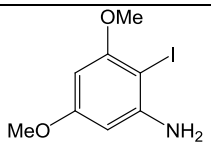
3



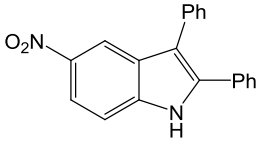
4



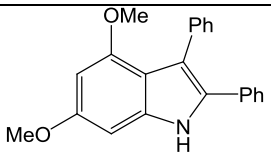
5



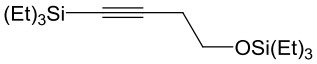
6



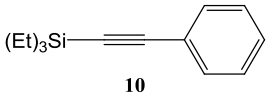
7



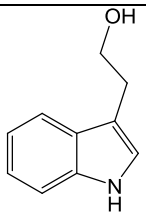
8



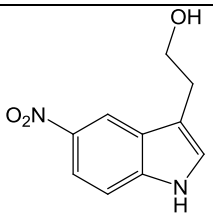
9



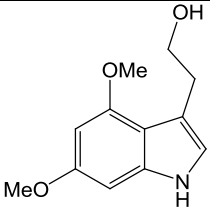
10



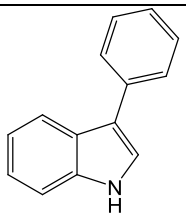
11



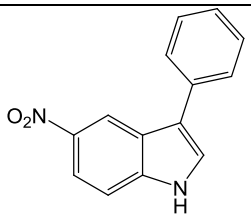
12



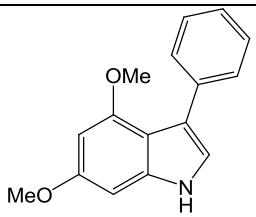
13



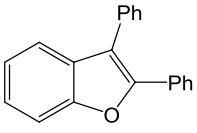
14



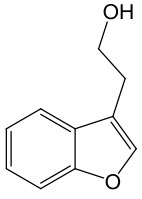
15



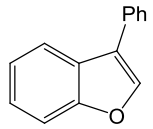
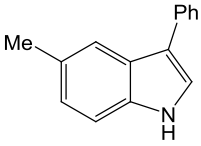
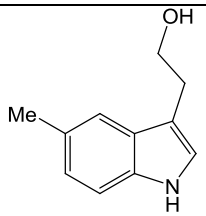
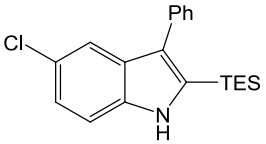
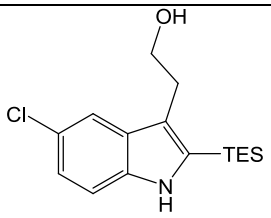
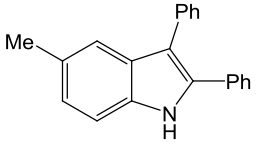
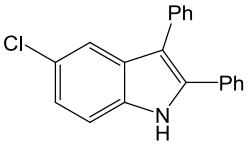
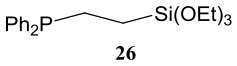
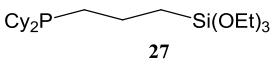
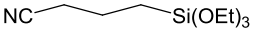
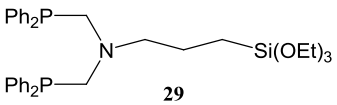
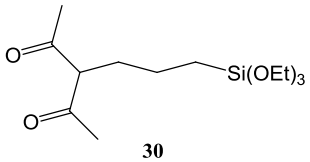
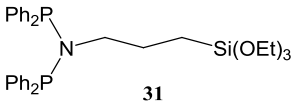
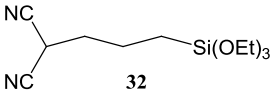
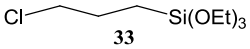
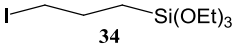
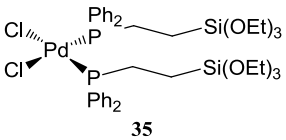
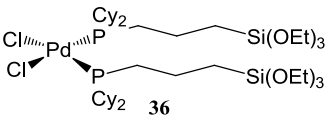
16

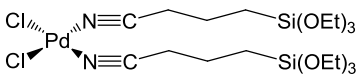


17

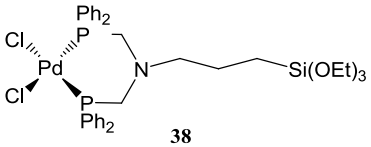


18

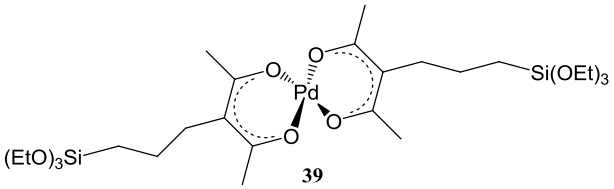
 **19**	 **20**	 **21**
 **22**	 **23**	 **24**
 **25**	 **26**	 **27**
 **28**	 **29**	 **30**
 **31**	 **32**	 **33**
 **34**	 **35**	 **36**



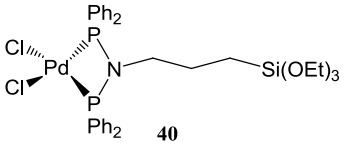
37



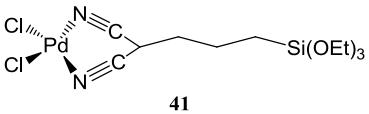
38



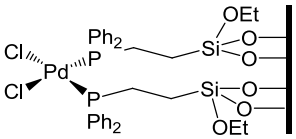
39



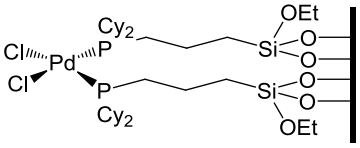
40



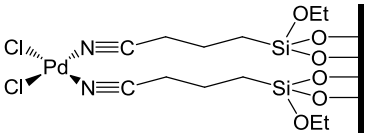
41



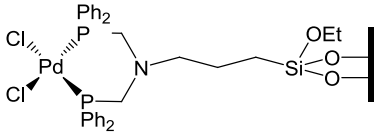
PdCl$_2$(PPh$_2$)$_2$@SBA-15



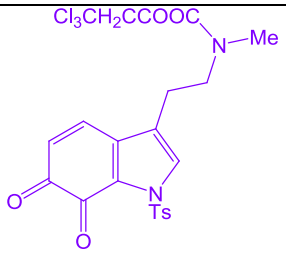
PdCl$_2$(PCy$_2$)$_2$@SBA-15



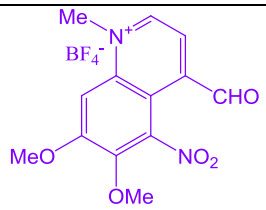
PdCl$_2$(NC)$_2$@SBA-15



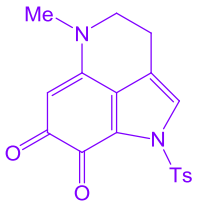
PdCl$_2$(PNP)@SBA-15



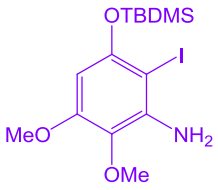
42



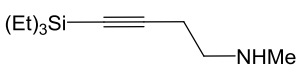
43



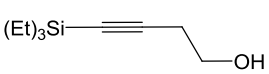
44



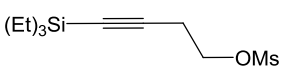
45



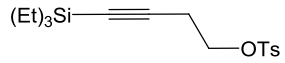
46



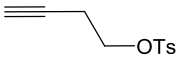
47



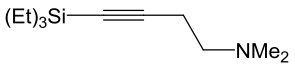
48a



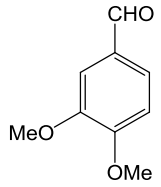
48b



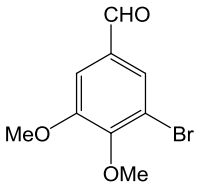
49



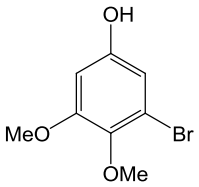
50



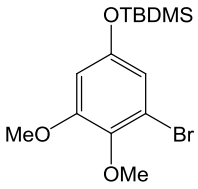
51



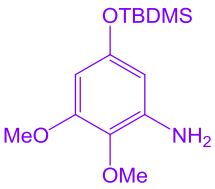
52



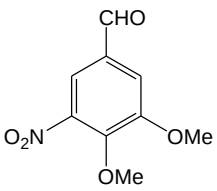
53



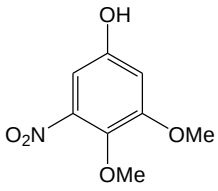
54



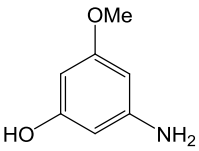
55



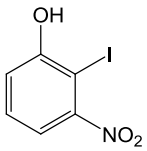
56



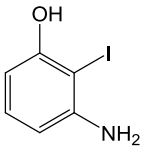
57



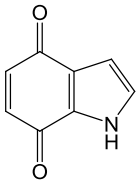
58



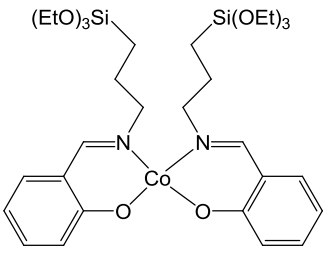
59



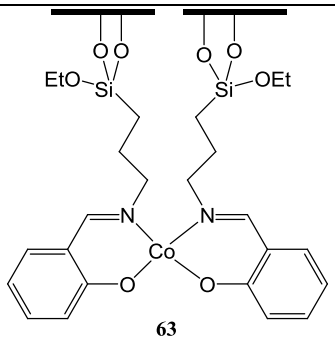
60



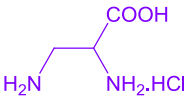
61



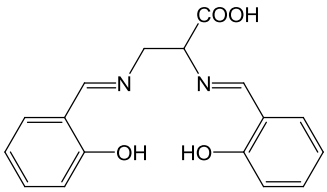
62



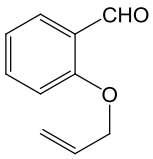
63



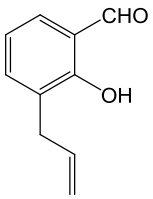
64



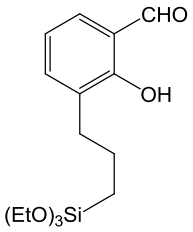
65



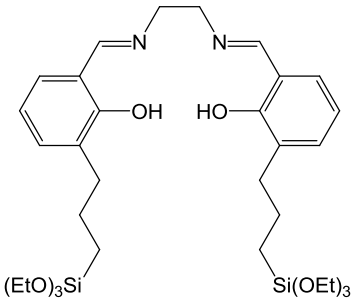
66



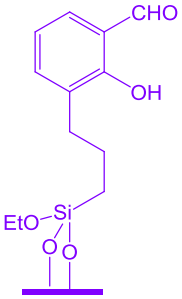
67



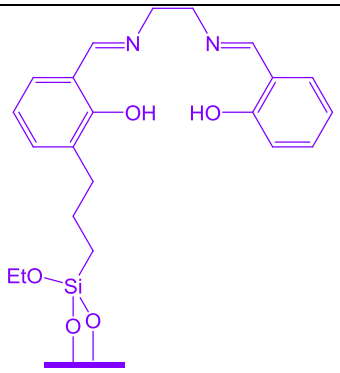
68



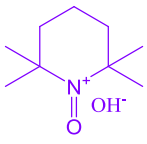
69



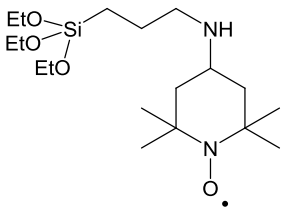
70



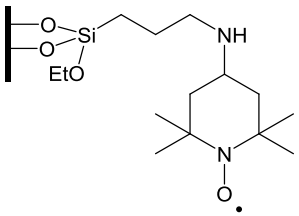
71



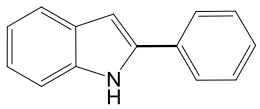
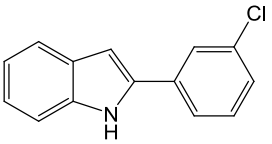
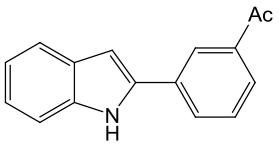
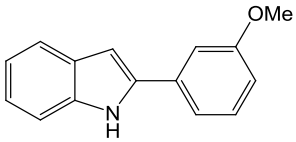
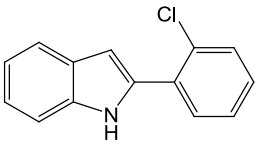
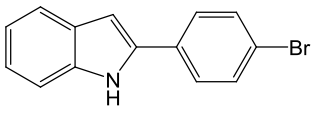
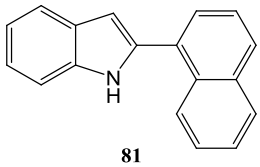
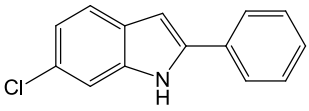
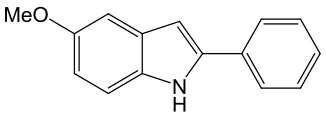
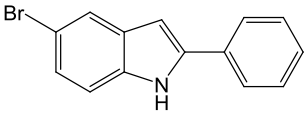
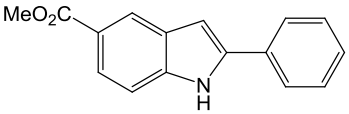
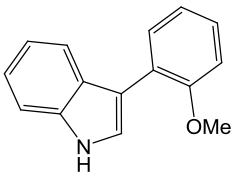
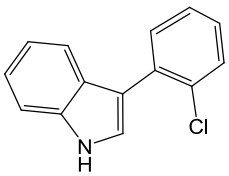
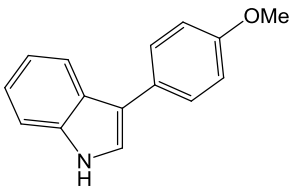
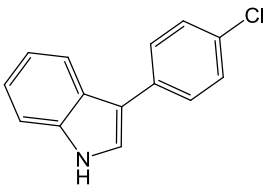
72

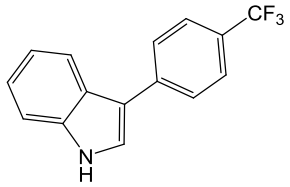
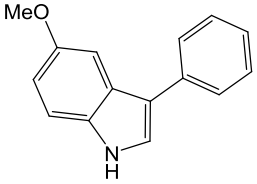
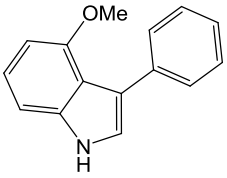
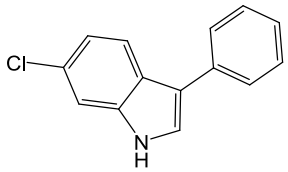
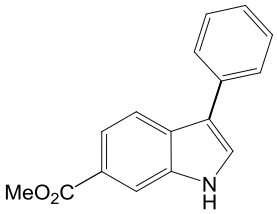
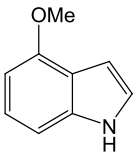


73



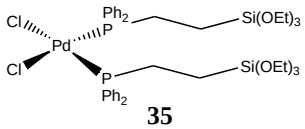
74

 **75**	 **76**	 **77**
 **78**	 **79**	 80
 **81**	 **82**	 **83**
 **84**	 **85**	 **86**
 **87**	 **88**	 **89**

 **90**	 **91**	 **92**
 **93**	 **94**	 **95**

Carte d'identité du $PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15

Précurseur moléculaire :



35

Caractéristiques de la silice SBA-15 mère :

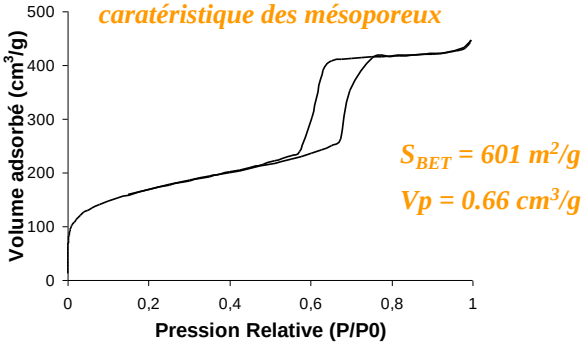
D_{100} [a] (Å)	a_0 [b] (Å)	Epaisseur des parois [c] (Å)	Vp [d] (cm^3g^{-1})	Dp [e] (Å)	S_{BET} (m^2g^{-1})
88	102	34	1.08	68	878

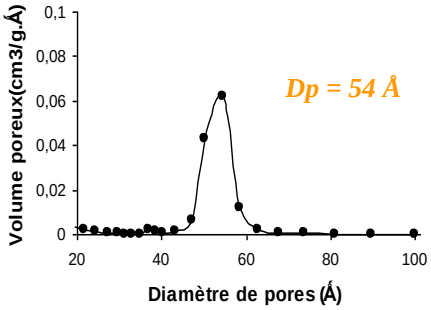
[a] Distance issue du pic de diffraction principal [b] $a_0 = 2d(100)\sqrt{3}$, [c] a_0-Dp, [d] volume mesuré à $P/P_0 = 0.980$, [e] issu de la modélisation BJH en utilisant la branche de désorption

Caractérisation du matériau $PdCl_2(PPh_2)_2$@SBA-15

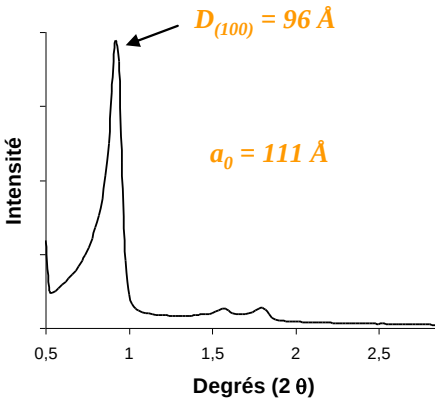
Analyses BET

Isotherme de type IV caratéristique des mésoporeux

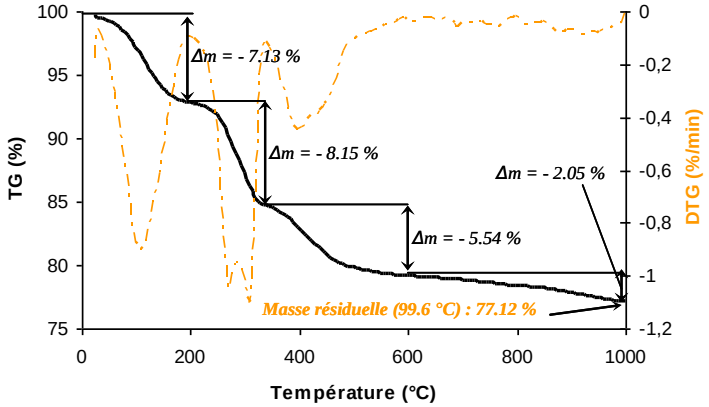




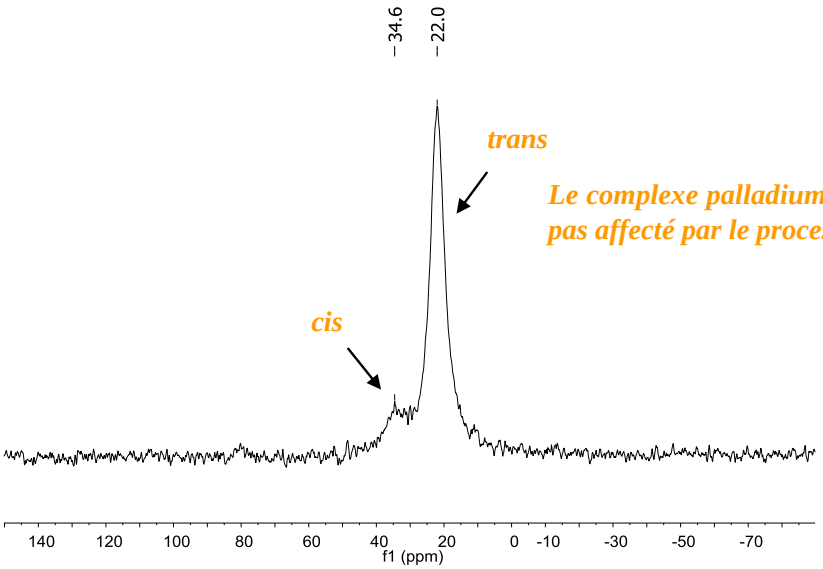
DRX



ATG/DTG



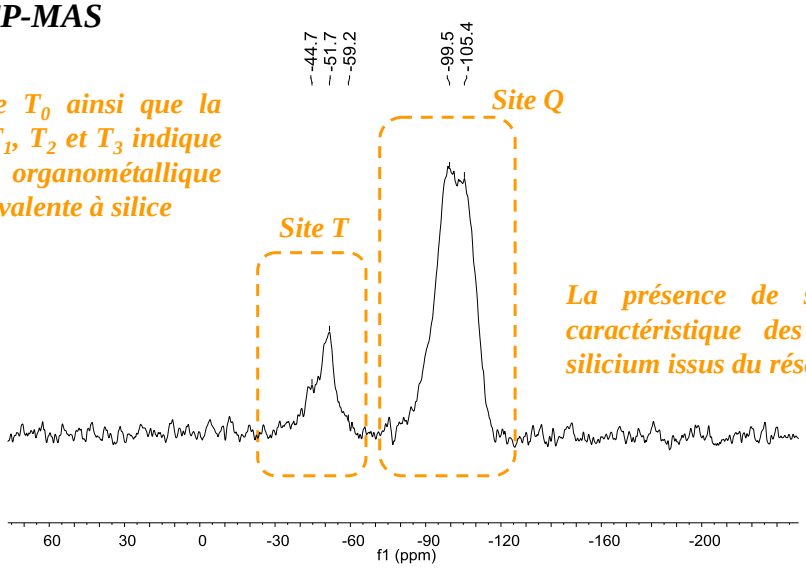
RMN ^{31}P CP-MAS



Le complexe palladium/phosphine n'est pas affecté par le processus de greffage

RMN ^{29}Si CP-MAS

L'absence de site T_0 ainsi que la présence de site T_1, T_2 et T_3 indique que le complexe organométallique est lié de façon covalente à silice



La présence de sites Q est caractéristique des atomes de silicium issus du réseau silicique

Analyse élémentaire

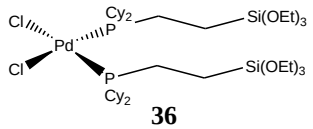
Pd (%)	P (%)	Cl (%)	Ratio P/Pd (théorie)	Ratio Cl/Pd (théorie)
3.06	1.88	2.12	2.1 (2)	2.08 (2)

Le rapport P/Pd obtenu est satisfaisant, de même que le rapport Pd/Cl

La stœchiométrie du complexe n'est pas affectée par le processus de greffage

Carte d'identité du $PdCl_2(PCy_2)_2$@SBA-15

Précurseur moléculaire :



36

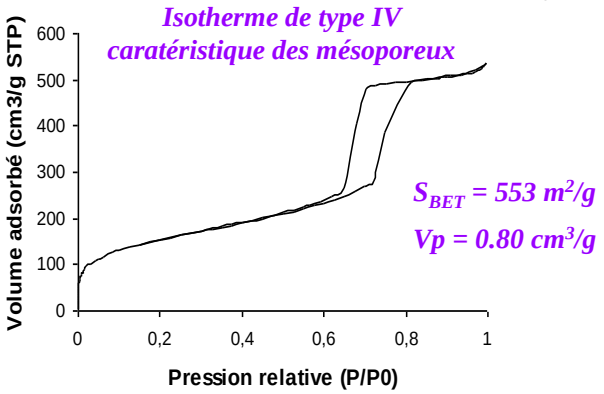
Caractéristiques de la silice SBA-15 mère :

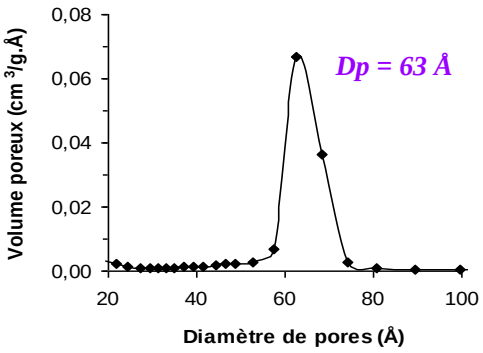
D_{100} [a] (Å)	a_0 [b] (Å)	Epaisseur des parois[c] (Å)	Vp[d] (cm^3g^{-1})	Dp[e] (Å)	S_{BET} (m^2g^{-1})
88	102	34	1.08	68	878

[a] Distance issue du pic de diffraction principal [b] $a_0 = 2d(100)\sqrt{3}$, [c] a_0-Dp, [d] volume mesuré à $P/P_0 = 0.980$, [e] issu de la modélisation BJH en utilisant la branche de désorption

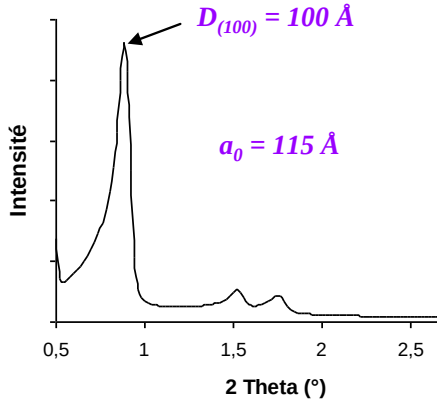
Caractérisation du matériau $PdCl_2(PCy_2)_2$@SBA-15

Analyses BET

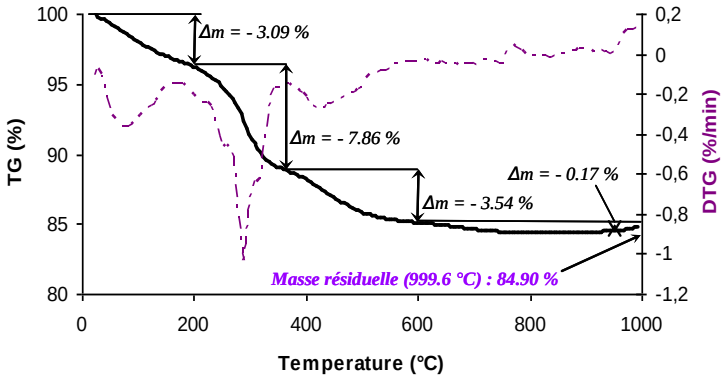




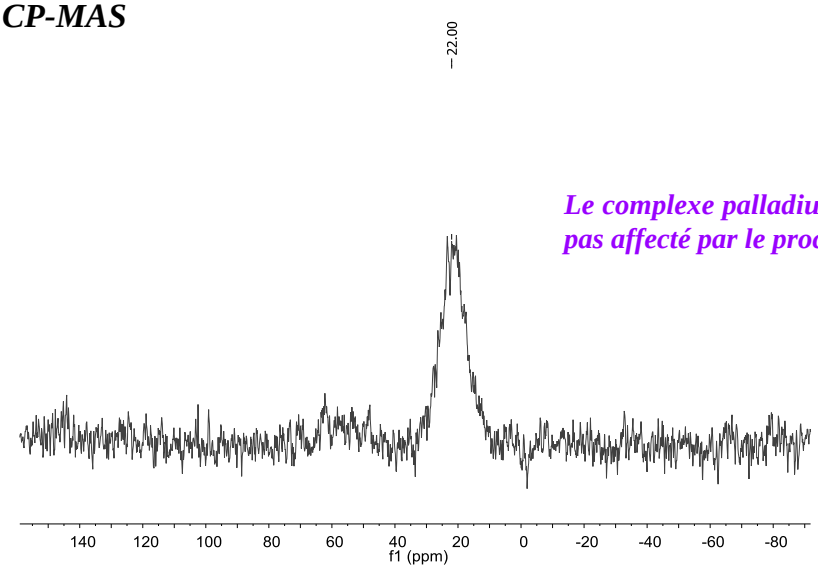
DRX



ATG/DTG



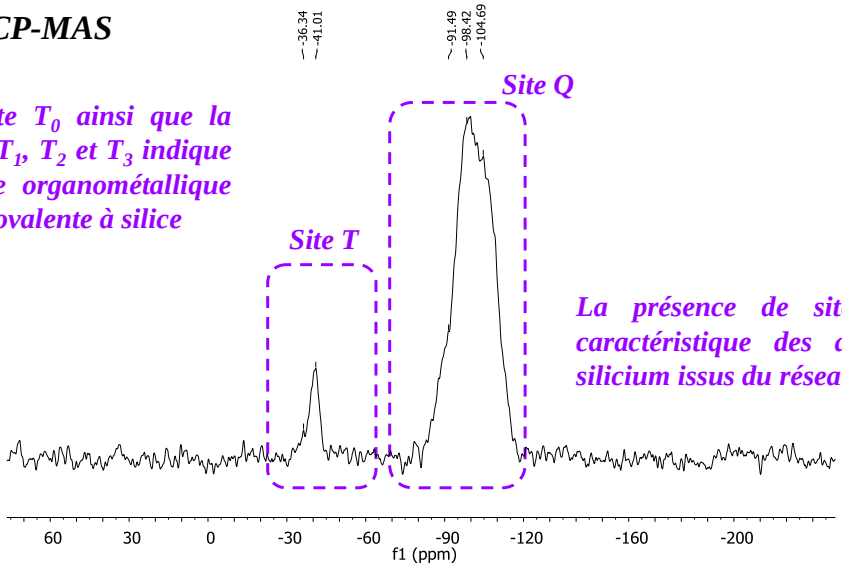
RMN ^{31}P CP-MAS



Le complexe palladium/phosphine n'est pas affecté par le processus de greffage

RMN ^{29}Si CP-MAS

L'absence de site T_0 ainsi que la présence de site T_1, T_2 et T_3 indique que le complexe organométallique est lié de façon covalente à silice



La présence de sites Q est caractéristique des atomes de silicium issus du réseau silicique

Analyse élémentaire

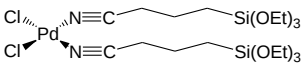
Pd (%)	P (%)	Cl (%)	Ratio P/Pd (théorie)	Ratio Cl/Pd (théorie)
1.2	0.8	0.8	2.3 (2)	2.0 (2)

Le rapport P/Pd obtenu est satisfaisant, de même que le rapport Pd/Cl

La stœchiométrie du complexe n'est pas affectée par le processus de greffage

Carte d'identité du $PdCl_2(NC)_2$@SBA-15

Précurseur moléculaire :



37

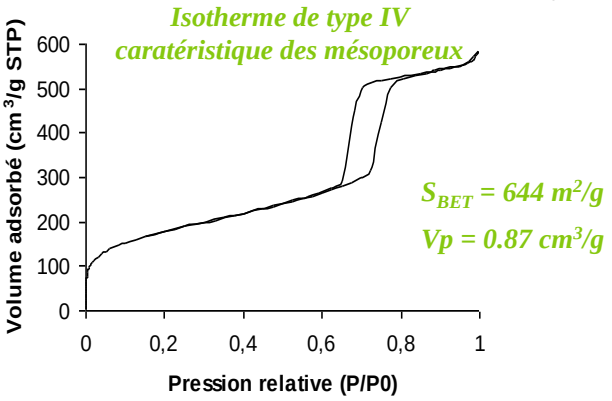
Caractéristiques de la silice SBA-15 mère :

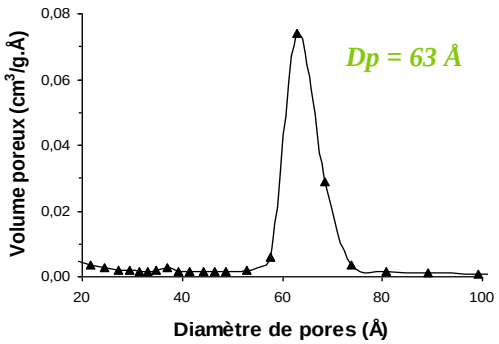
D_{100} [a] (Å)	a_0 [b] (Å)	Epaisseur des parois[c] (Å)	Vp[d] (cm^3g^{-1})	Dp[e] (Å)	S_{BET} (m^2g^{-1})
98	113	50	0.95	63	704

[a] Distance issue du pic de diffraction principal [b] $a_0 = 2d(100)\sqrt{3}$, [c] a_0-Dp, [d] volume mesuré à $P/P_0 = 0.980$, [e] issu de la modélisation BJH en utilisant la branche de désorption

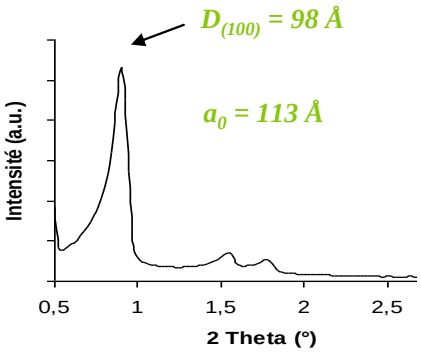
Caractérisation du matériau $PdCl_2(PCy_2)_2$@SBA-15

Analyses BET

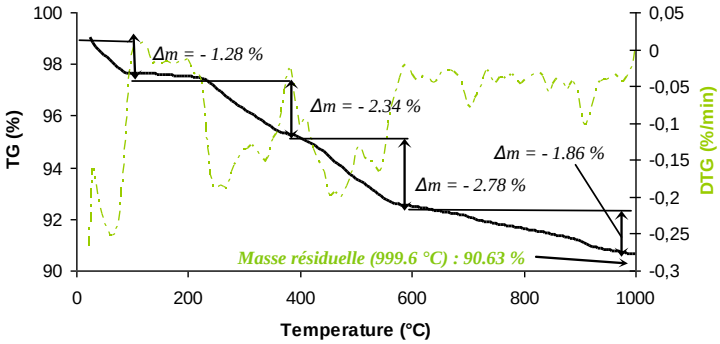




DRX

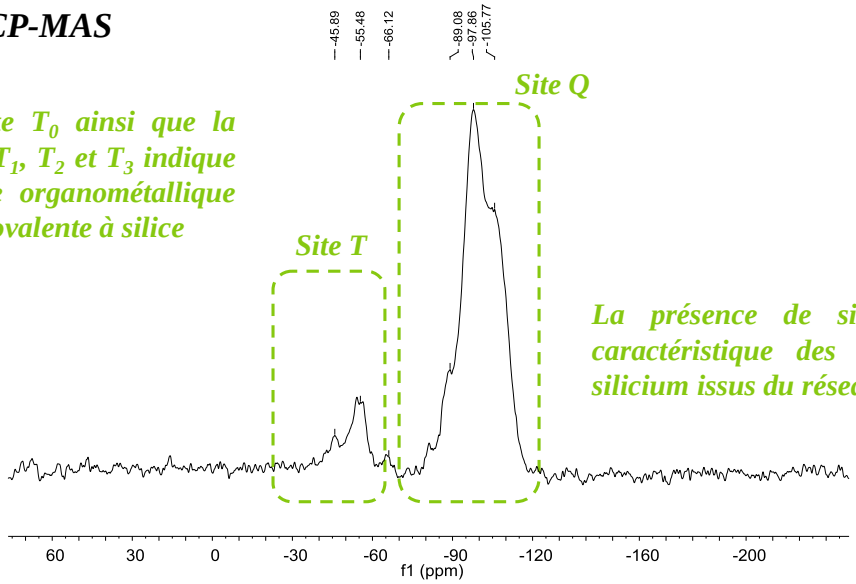


ATG/DTG



RMN ^{29}Si CP-MAS

L'absence de site T_0 ainsi que la présence de site T_1, T_2 et T_3 indique que le complexe organométallique est lié de façon covalente à silice



La présence de sites Q est caractéristique des atomes de silicium issus du réseau silicique

Analyse élémentaire

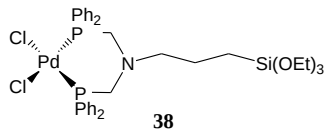
Pd (%)	P (%)	Cl (%)	N (%)	Ratio P/Pd (théorie)	Ratio N/Pd (théorie)	Ratio Cl/Pd (théorie)
3.8	2.3	2.7	0.65	2.1 (2)	1.3 (1)	2.1 (2)

Le rapport P/Pd obtenu est satisfaisant, de même que le rapport Pd/Cl ou N/Pd

La stœchiométrie du complexe n'est pas affectée par le processus de greffage

Carte d'identité du $PdCl_2$(PNP)@SBA-15

Précurseur moléculaire :



38

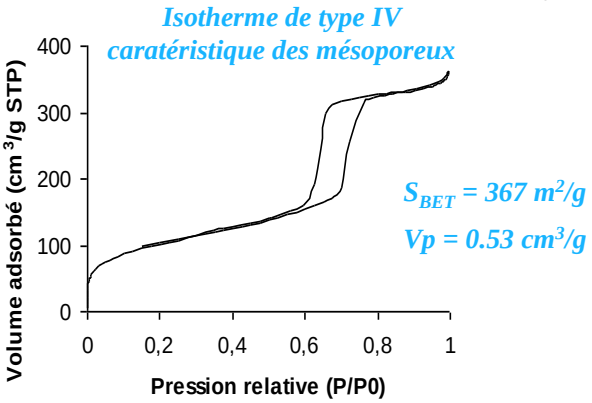
Caractéristiques de la silice SBA-15 mère :

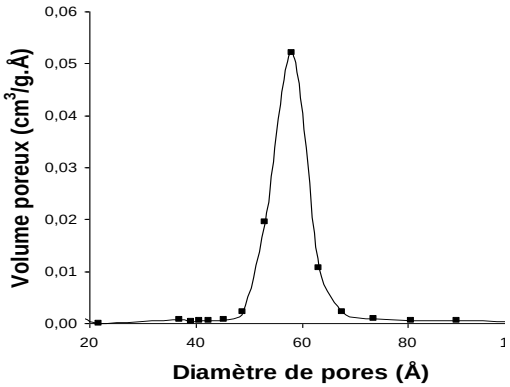
D_{100} [a] (Å)	a_0 [b] (Å)	Epaisseur des parois[c] (Å)	Vp[d] (cm^3g^{-1})	Dp[e] (Å)	S_{BET} (m^2g^{-1})
93	107	45	1.07	62	910

[a] Distance issue du pic de diffraction principal [b] $a_0 = 2d(100)\sqrt{3}$, [c] a_0-Dp, [d] volume mesuré à $P/P_0 = 0.980$, [e] issu de la modélisation BJH en utilisant la branche de désorption

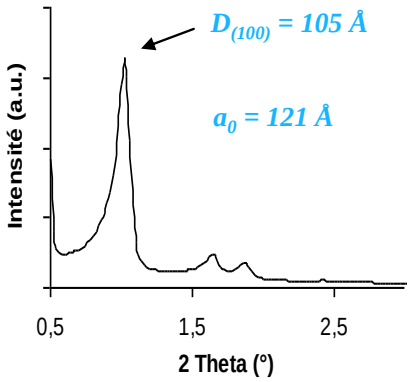
Caractérisation du matériau $PdCl_2$(PNP)@SBA-15

Analyses BET

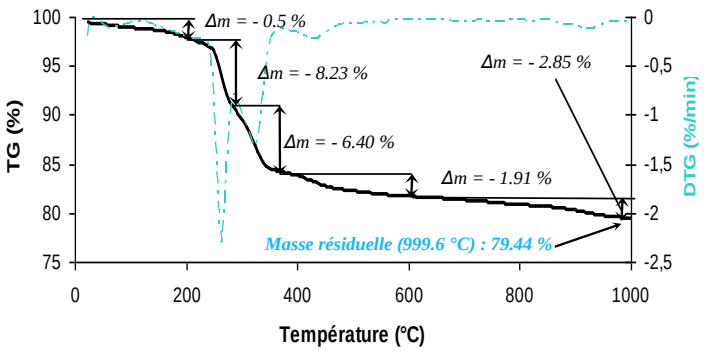




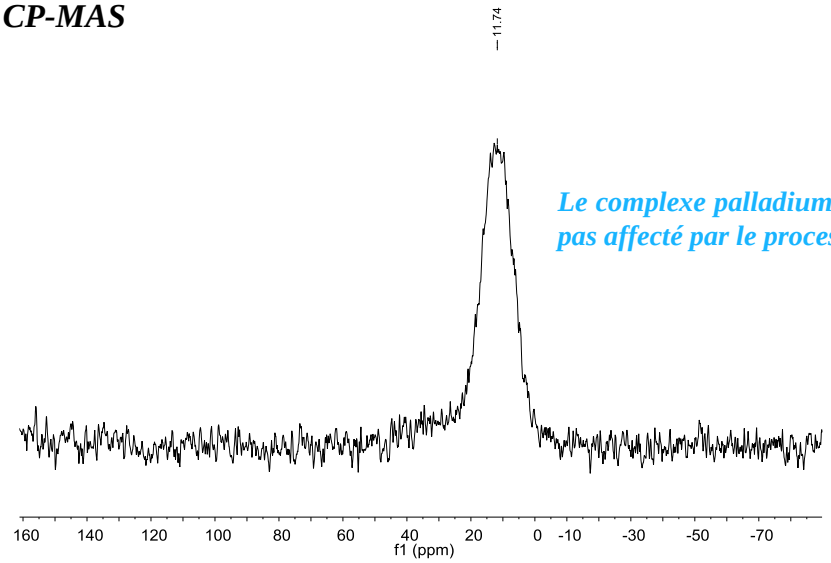
DRX



ATG/DTG



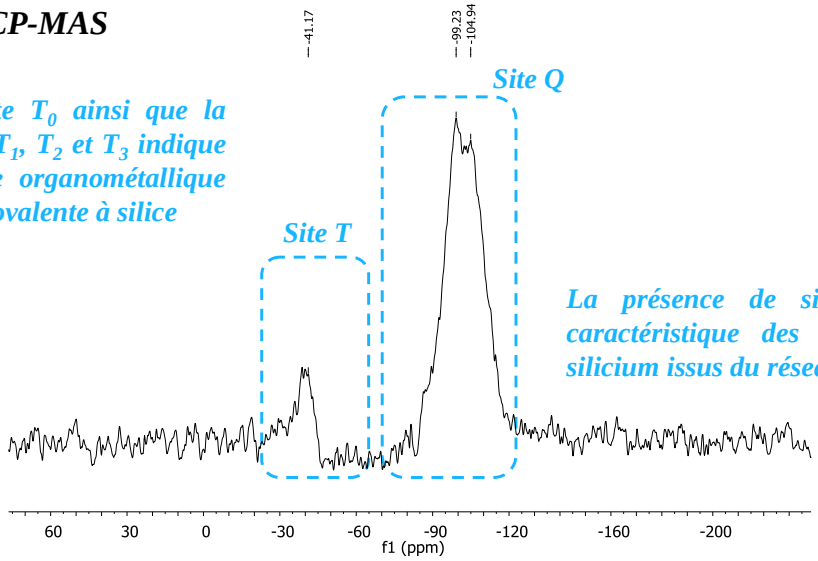
RMN ^{31}P CP-MAS



Le complexe palladium/phosphine n'est pas affecté par le processus de greffage

RMN ^{29}Si CP-MAS

L'absence de site T_0 ainsi que la présence de site T_1, T_2 et T_3 indique que le complexe organométallique est lié de façon covalente à silice



La présence de sites Q est caractéristique des atomes de silicium issus du réseau silicique

Analyse élémentaire

Pd (%)	P (%)	Cl (%)	N (%)	Ratio P/Pd (théorie)	Ratio N/Pd (théorie)	Ratio Cl/Pd (théorie)
3.8	2.3	2.7	0.65	2.1 (2)	1.3 (1)	2.1 (2)

Le rapport P/Pd obtenu est satisfaisant, de même que le rapport Pd/Cl ou N/Pd

La stœchiométrie du complexe n'est pas affectée par le processus de greffage

Résumé

Depuis le début des années 1990, l'hétéroannélation de Larock est apparue comme une méthode de choix pour obtenir, en une seule étape, des indoles 2,3-disubstitués. Cependant, bien qu'efficace, certains inconvénients restaient associés à cette stratégie comme l'utilisation d'un système catalytique homogène associé à l'emploi de sels. Pour cette raison, nous avons développé une nouvelle méthodologie sans sels ou additifs par catalyse hétérogène. Différents catalyseurs commerciaux ou faciles d'accès (Pd/C ou [Pd]/NaY) ainsi que de nouveaux complexes au palladium immobilisés sur SBA-15 ont été testés. De façon surprenante, ces nouvelles conditions ont permis une activation de 2-bromoanilines et ce, sans l'emploi d'additifs.

Une autre méthode d'obtention de ces hétérocycles a émergé ces dernières années et se pose comme une alternative aux couplages traditionnels : l'arylation d'indoles. Malgré de nombreuses améliorations, aucun travail ne décrivait une procédure permettant une arylation complémentaire C2 ou C3 d'indoles libres avec un système catalytique unique. Nous avons développé un tel système, basé sur une pallado-catalyse dans l'eau. Cette stratégie permet d'atteindre des sélectivités C2/C3 ou C3/C2 élevées avec de bons rendements isolés par un simple contrôle du couple {base/halogénure d'aryle}.

Enfin, dans le cadre de nos travaux visant la synthèse par catalyse hétérogène de produits à haute valeur ajoutée, nous avons initié des études sur l'obtention de pyrroloiminoquinones. La méthode consistant en une catalyse hétérogène monotope en seulement deux grandes étapes devrait permettre un accès rapide à de nombreux dérivés bioactifs isolés d'organismes marins.

Mots- clés : *Indole, palladium, catalyse homogène et hétérogène, matériaux mésostructurés, arylation, CH-activation, oxydation, pyrroloiminoquinones.*

Summary

Since the beginning of the 90's, the Larock heteroannulation became a method of choice to afford, in a single step, 2,3-disubstituted indoles.
While effective, this methodology suffered of drawbacks lied to the use of salts, additives and homogeneous catalyst. Thus, we developed the first ligand and salt free heterogeneous Larock heteroannulation. Different commercially available, home made catalysts (Pd/C or [Pd]/NaY) or new palladium complexes immobilised onto mesoporous silica SBA-15 were evaluated. Surprisingly, this methodology allowed an activation of the 2-bromoanilines without using additives.

Another procedure to obtain indole nucleus emerged over the past few years as an outstanding alternative to traditional cross-coupling reactions: namely the "direct arylation". Despite major improvements, no report focuses on complementary C2 and C3-arylation procedures by means of a unique catalytic system. Herein, we describe an innovative "on water" palladium-catalyzed C–H arylation of (NH)-indoles that is site-selective through a base/halide-controlled using cheap reagents. This methodology allows the preparation of either C2- or C3-arylindoles with high isolated yields.

Finally, as part of our project related to syntheses of high added value products by heterogeneous catalysis, we investigated studies in order to obtain pyrroloiminoquinones. This new methodology using only two steps will permit an access to numerous bioactive analogues.

Keywords: *Indole, palladium, homogeneous and heterogeneous catalysis, mesostructured materials, arylation, CH-activation, oxidation, pyrroloiminoquinones.*