

Université de Montréal

**Utilisation du motif imidazole en transport d'anions et en
catalyse organométallique**

par

Mathieu Charbonneau

Département de Chimie
Faculté des Arts et Sciences

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales en vue de
l'obtention du grade de *Maître ès sciences* (M. Sc) en chimie

Août 2014

© Mathieu Charbonneau, 2014

Résumé

Le motif imidazole, un hétérocycle à 5 atomes contenant 2 atomes d'azote et trois atomes de carbone, présente des propriétés physico-chimiques intéressantes qui en font un composé de choix pour plusieurs applications. Parmi ces propriétés, la fonctionnalisation simple des deux atomes d'azote pour former un sel d'imidazolium est très intéressante. Ces sels sont d'excellents précurseurs de carbènes N-hétérocycliques (NHC) et sont couramment utilisés pour synthétiser des ligands en vue d'une utilisation en catalyse organométallique. D'autre part, cette famille de composés possède des propriétés anionophores permettant une utilisation en transport anionique. Le présent travail contient les résultats de travaux concernant ces deux domaines, soit la catalyse et le transport anionique.

Dans un premier temps, les propriétés de dérivés de l'imidazole sont exploitées pour former un catalyseur de type palladium-NHC qui est utilisé pour catalyser la réaction de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux. L'efficacité de ce catalyseur a été démontrée en utilisant aussi peu que 0,001 mol% pour un rendement quantitatif. Il s'agit de la première occurrence d'un processus hétérogène et recyclable dans l'eau, utilisant un catalyseur de type Pd-NHC et qui ne nécessite aucun additif ou co-solvant. Le recyclage a été prouvé jusqu'à 10 cycles sans diminution apparente de l'activité du catalyseur.

Dans un second temps, plusieurs sels d'imidazolium ont été testés en tant que transporteurs transmembranaires d'anions chlorures. Les propriétés intrinsèques des sels utilisés qui en font des transporteurs efficaces ont été élucidées. Ainsi, les paramètres qui semblent affecter le plus le transport anionique sont le changement du contre-anion du sel d'imidazolium de même que la propension de ce dernier à s'auto-assembler *via* une succession d'empilements- π . De plus, les propriétés du transport ont été élucidées, montrant la formation de canaux transmembranaires qui permettent non-seulement la diffusion d'ions Cl^- , mais aussi le transport de protons et d'ions Ca^{2+} . L'intérêt de cette recherche repose d'abord dans le traitement de diverses pathologies voyant leur origine dans le dysfonctionnement du transport anionique. Cependant, les propriétés bactéricides des sels d'imidazolium utilisés ont été identifiées lors des dernières expériences.

Mots-clés : Sel d'imidazolium, NHC, carbène, Suzuki-Miyaura, catalyse hétérogène, palladium, couplage, catalyse en milieu aqueux, transport anionique, anionophore, transport transmembranaire, auto-assemblage, liposome, bactéricide, benzimidazolium.

Abstract

The imidazole moiety is a 5-membered heterocyclic ring, containing 2 nitrogen atoms and 3 carbon atoms. It possesses interesting physico-chemical properties that make it an interesting choice for various uses. One of its most interesting properties is structural versatility, accessible by the simple alkylation of the two nitrogen atoms leading to the formation of an imidazolium salt. These salts are excellent N-heterocyclic carbene (NHC) precursors and are frequently used to synthesize ligands used in organometallic catalysis. In addition, imidazolium salts possess anionophoric properties, allowing their use in anion transmembrane transport. The current work contains the results of research in these two fields: catalysis and anion transport.

First, the properties of imidazole derivatives were used to synthesize a palladium-NHC catalyst that was used for the Suzuki-Miyaura coupling in neat water. The efficiency of this catalyst was demonstrated by using loading as low as 0,001 mol% to get quantitative yields. It is the first occurrence of a heterogeneous and recyclable process in neat water using a NHC-Pd catalyst without the need to use either a co-solvent or an additive. The recycling was demonstrated by performing 10 consecutive runs of the reaction, without observing any diminishing of the catalyst's activity.

Second, many imidazolium salts were tested as transmembrane chloride anion carriers. The intrinsic properties of these salts that make them potent anion transporters were elucidated. Specifically, small modifications to the structure of these salts turned out to allow better self-association by π -stacking interactions and to increase their activity. Similarly, changing the counter-anion of these salts affected their transport effectiveness. Moreover, the transport properties were studied and showed the formation of transmembrane channels that allow the diffusion of chloride anions, but also of protons and calcium ions. The interest of this research lies in the possible treatment of various pathologies that originate from faulty anion transport. In addition, the bactericidal properties of imidazolium salts were also identified and may prove useful in the future work.

Keywords: Imidazolium salt, NHC, carbene, Suzuki-Miyaura, heterogeneous catalysis, catalysis in water, palladium, coupling, anion transport, anionophore, transmembrane carrier, self-assembly, liposome, bactericidal, benzimidazolium.

Table des matières

RÉSUMÉ	I
ABSTRACT	III
TABLE DES MATIÈRES	V
LISTE DES TABLEAUX	VII
LISTE DES FIGURES	VIII
LISTE DES SCHÉMAS	X
LISTE DES ABRÉVIATIONS	XI
REMERCIEMENTS	XIII
CHAPITRE 1 INTRODUCTION GÉNÉRALE : MOTIF IMIDAZOLE	1
1.1. IMIDAZOLE : DÉFINITION ET UTILISATIONS COURANTES.....	2
1.1.1. <i>Propriétés</i>	3
1.1.1.1. Réactivité	4
1.1.1.2. Fonctionnalisation de l'imidazole en benzimidazole.....	4
1.1.1.3. Fonctionnalisation de l'imidazole en sels d'imidazolium	5
1.2. CARBÈNES N-HÉTÉROCYCLIQUES (NHC).....	6
1.2.1. <i>Chimie des carbènes</i>	6
1.2.2. <i>Applications des NHC en tant que précurseurs de ligands</i>	7
1.3. RÉFÉRENCES.....	9
CHAPITRE 2 MOTIF IMIDAZOLE UTILISÉ EN CATALYSE POUR LA RÉACTION DE SUZUKI-MIYAURA . 11	11
2.1. CONCEPTS DE BASE DE CHIMIE VERTE.....	12
2.1.1. <i>Utilisation de l'eau comme milieu réactionnel</i>	12
2.1.2. <i>Recyclage</i>	13
2.1.3. <i>Concept d'économie d'atomes</i>	14
2.2. COUPLAGE DE SUZUKI-MIYAURA	15
2.2.1. <i>Couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux</i>	17
2.3. PRÉFACE À L'ARTICLE	18
2.4. ARTICLE 1 : SUPPORT-FREE PALLADIUM-NHC CATALYST FOR HIGHLY RECYCLABLE HETEROGENEOUS SUZUKI-MIYAURA COUPLING IN NEAT WATER.....	20
2.4.1. <i>Abstract</i>	21
2.4.2. <i>Introduction</i>	21
2.4.3. <i>Results and Discussion</i>	24
2.4.3.1. Synthesis and Characterization of the bis-NHC Palladium Complex	24
2.4.3.2. Catalysis of the Suzuki-Miyaura Reaction	26
2.4.3.3. Recyclability	29
2.4.3.4. Nature of the Active Species	31
2.4.4. <i>Conclusion</i>	33
2.4.5. <i>Experimental Section</i>	34
2.4.5.1. Synthesis of the Palladium Complex	34
2.4.5.2. Typical Procedure for Coupling Reactions of Aryl Halides with Boronic Acids.....	35
2.4.5.3. Recycling Procedure	36
2.4.5.4. Poisoning Experiments.....	36
2.4.6. <i>Associated Content</i>	36

2.4.6.1.	Supporting Information.....	36
2.4.7.	<i>Author Information</i>	37
2.4.7.1.	Corresponding Author.....	37
2.4.7.2.	Notes.....	37
2.4.8.	<i>Acknowledgement</i>	37
2.5.	RETOUR SUR L'ARTICLE	38
2.6.	INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES	38
2.6.1.	<i>Complexation utilisant la cyclodextrine</i>	38
2.6.2.	<i>Adaptation du procédé à la réaction de Heck</i>	41
2.7.	CONCLUSION ET TRAVAUX PRÉSENTS	43
2.8.	RÉFÉRENCES	44
CHAPITRE 3	TRANSPORT IONIQUE UTILISANT LE MOTIF IMIDAZOLE	48
3.1.	INTRODUCTION	49
3.1.1.	<i>Membrane cellulaire</i>	49
3.1.2.	<i>Transporteurs d'ions naturels</i>	50
3.1.3.	<i>Transporteurs synthétiques</i>	51
3.1.3.1.	Mécanismes de transport	51
3.1.3.2.	Modes de transport	53
3.1.4.	<i>Applications des sels d'imidazolium comme récepteurs d'anions</i>	54
3.1.4.1.	Design de transporteurs d'anions à base de sels d'imidazolium.....	55
3.2.	INTRODUCTION À LA MÉTHODE EMPLOYÉE	56
3.2.1.	<i>Liposomes</i>	56
3.2.2.	<i>Sondes fluorescentes</i>	58
3.2.3.	<i>Aperçu de la méthode</i>	59
3.2.3.1.	Transport suivi par la fluorescence de la lucigénine	59
3.2.3.2.	Transport suivi par la fluorescence du HPTS	61
3.3.	ACTIVITÉ DES SELS D'IMIDAZOLIUM EN TANT QUE TRANSPORTEURS D'ANIONS.....	61
3.3.1.	<i>Relation structure-activité</i>	61
3.3.2.	<i>Mécanisme de transport</i>	63
3.3.3.	<i>Efficacité du transport</i>	65
3.3.4.	<i>Analyse cinétique de Michaelis-Menten</i>	67
3.3.5.	<i>Mode de transport</i>	68
3.4.	CONCLUSION ET TRAVAUX PRÉSENTS	69
3.5.	RÉFÉRENCES	71
CHAPITRE 4	CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	73
4.1.	UTILISATION DU MOTIF IMIDAZOLE.....	74
4.1.1.	<i>En catalyse</i>	74
4.1.2.	<i>En transport ionique</i>	75
ANNEXE 1 : PARTIE EXPÉRIMENTALE DE L'ARTICLE 1 : « SUPPORT-FREE PALLADIUM-NHC CATALYST FOR HIGHLY RECYCLABLE HETEROGENEOUS SUZUKI-MIYaura COUPLING IN NEAT WATER »		I
ANNEXE 2: PARTIE EXPÉRIMENTALE DES INFORMATIONS COMPLÉMENTAIRES PRÉSENTÉES AU CHAPITRE 2.		XXIV
ANNEXE 3 : PARTIE EXPÉRIMENTALE POUR LE CHAPITRE 3		XXVI

Liste des tableaux

CHAPITRE 1	INTRODUCTION GÉNÉRALE : MOTIF IMIDAZOLE	1
CHAPITRE 2	MOTIF IMIDAZOLE UTILISÉ EN CATALYSE POUR LA RÉACTION DE SUZUKI-MIYAURA .	11
TABLE 2.1.	CATALYST 1 LOADING OPTIMIZATION	26
TABLE 2.2.	INFLUENCE OF THE TEMPERATURE ON THE ACTIVITY OF CATALYST 1	27
TABLE 2.3.	SUBSTRATE SCOPE OF SUZUKI CROSS-COUPPING BY PALLADIUM CATALYST 1	28
TABLE 2.4.	RECYCLABILITY OF CATALYST 1 FOR SUZUKI-MIYAURA COUPLING IN WATER	30
TABLE 2.5.	RECYCLABILITY OF CATALYST 1 AT LOWER LOADINGS FOR SUZUKI-MIYAURA COUPLING IN WATER.....	31
TABLE 2.6.	POISONING EXPERIMENTS OF CATALYST 1	32
TABLEAU 2.8.	OPTIMISATION DE L'AGENT RÉDUCTEUR POUR LA RÉACTION DE HECK EN MILIEU AQUEUX.	42
TABLEAU 2.9.	OPTIMISATION DE LA BASE UTILISÉE POUR LA RÉACTION DE HECK EN MILIEU AQUEUX.	42
TABLEAU 2.10.	OPTIMISATION DE LA QUANTITÉ DE CATALYSEUR ET DU TEMPS DE RÉACTION POUR LA RÉACTION DE HECK EN MILIEU AQUEUX.	43
CHAPITRE 3	TRANSPORT IONIQUE UTILISANT LE MOTIF IMIDAZOLE	48
CHAPITRE 4	CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	73

Liste des figures

CHAPITRE 1	INTRODUCTION GÉNÉRALE : MOTIF IMIDAZOLE	1
FIGURE 1.1.	STRUCTURE CHIMIQUE DU MOTIF IMIDAZOLE.	2
FIGURE 1.2.	STRUCTURE DU MOTIF BENZIMIDAZOLE.....	4
FIGURE 1.3.	STRUCTURE GÉNÉRALE DES SELS D'IMIDAZOLIUM.	5
FIGURE 1.4.	STRUCTURE GÉNÉRALE D'UN SEL D'IMIDAZOLIUM DICATIONIQUE.....	6
FIGURE 1.5.	STRUCTURE GÉNÉRALE DES CARBÈNES N-HÉTÉROCYCLIQUES BASÉS SUR (A) L'IMIDAZOLE ET (B) LE BENZIMIDAZOLE.	6
FIGURE 1.6.	RÉSONANCE DANS UN CARBÈNE N-HÉTÉROCYCLIQUE BASÉ SUR L'IMIDAZOLE.	6
FIGURE 1.7.	DIFFÉRENTS TYPES DE CARBÈNES ET LEUR MODE DE LIAISON AU MÉTAL.	7
CHAPITRE 2	MOTIF IMIDAZOLE UTILISÉ EN CATALYSE POUR LA RÉACTION DE SUZUKI-MIYAUURA .	11
FIGURE 2.1.	IMPACT DU RECYCLAGE SUR L'ISSUE D'UN PROCÉDÉ CHIMIQUE.....	14
FIGURE 2.2.	TABLE OF CONTENTS GRAPHIC	21
FIGURE 2.3.	X-RAY SINGLE CRYSTAL STRUCTURAL ANALYSIS OF THE CATALYST 1 . ALL HYDROGEN ATOMS AND SOLVENT MOLECULES WERE OMITTED FOR CLARITY.	25
FIGURE 2.4.	STRUCTURE DE LA CYCLODEXTRINE ET COMPLÉMENTARITÉ POUR LE CYCLE BENZÈNE.	39
FIGURE 2.5.	COMPLEXE D'INCLUSION (2) ENTRE LE CATALYSEUR 1 ET LA CYCLODEXTRINE.....	40
CHAPITRE 3	TRANSPORT IONIQUE UTILISANT LE MOTIF IMIDAZOLE	48
FIGURE 3.1.	MODÉLISATION MOLÉCULAIRE D'UNE BICOUCHE PHOSPHOLIPIDIQUE MONTRANT L'ORGANISATION DES PHOSPHOLIPIDES DANS LA MEMBRANE CELLULAIRE. ⁴	50
FIGURE 3.2.	DIFFÉRENTS MÉCANISMES DE TRANSPORT D'ANIONS. ¹³	52
FIGURE 3.3.	ÉTATS D'ÉQUILIBRE RÉGISSANT LE TRANSPORT D'ANIONS PAR LA FORMATION DE CANAUX TRANSMEMBRANAIRES.	53
FIGURE 3.4.	DIFFÉRENTS MODES DE TRANSPORT DANS UNE BICOUCHE PHOSPHOLIPIDIQUE.	53
FIGURE 3.5.	STRUCTURE D'UN LIPOSOME UNILAMELLAIRE.	57
FIGURE 3.6.	STRUCTURE CHIMIQUE DES PHOSPHOLIPIDES EYPC ET DPPC.....	57
FIGURE 3.7.	FLUOROPHORES COURAMMENT UTILISÉS.....	58
FIGURE 3.8.	DIAGRAMME DE JABLONSKI MONTRANT LA FLUORESCENCE DE LA LUCIGÉNINE ET SON EXTINCTION.....	59
FIGURE 3.9.	FORMES PROTONÉE ET DÉPROTONÉE DU HPTS ET LEURS PROPRIÉTÉS.	59
FIGURE 3.10.	MODÈLE POUR LES EXPÉRIENCES DE TRANSPORT ANIONIQUE SUIVI PAR LA FLUORESCENCE DE LA LUCIGÉNINE.....	60
FIGURE 3.11.	STRUCTURE DES SELS D'IMIDAZOLIUM 3 À 10	62
FIGURE 3.12.	ACTIVITÉ RELATIVE DES COMPOSÉS 3 À 6 EN TRANSPORT D'ANIONS Cl ⁻ DE PART ET D'AUTRE D'UNE MEMBRANE PHOSPHOLIPIDIQUE.	62
FIGURE 3.13.	ACTIVITÉ RELATIVE DES COMPOSÉS 7 À 10 EN TRANSPORT D'ANIONS Cl ⁻ DE PART ET D'AUTRE D'UNE MEMBRANE PHOSPHOLIPIDIQUE.	63
FIGURE 3.14.	EFFLUX DE CHLORURES SORTANT DE LIPOSOMES DE DPPC À DIFFÉRENTES TEMPÉRATURES EN UTILISANT 7 MOL% DU COMPOSÉ 6 (RELATIF À LA CONCENTRATION EN DPPC).	64
FIGURE 3.15.	EFFLUX DE CHLORURES SORTANT DES LIPOSOMES DE DPPC À DIFFÉRENTES TEMPÉRATURES EN UTILISANT 7 MOL% DU COMPOSÉ 10 (RELATIF À LA CONCENTRATION EN DPPC).	64
FIGURE 3.16.	MOTIF D'EMPILEMENT DU COMPOSÉ 7 ÉTUDIÉ PAR CRISTALLOGRAPHIE ILLUSTRANT LE PROCESSUS D'AUTO- ASSEMBLAGE À L'ÉTAT SOLIDE.	65
FIGURE 3.17.	EFFLUX DE CHLORURES À DIFFÉRENTES CONCENTRATION DU COMPOSÉ 10	66
FIGURE 3.18.	COURBE DOSE-RÉPONSE POUR LE COMPOSÉ 10	66
FIGURE 3.19.	DÉTERMINATION DU COEFFICIENT DE HILL POUR LE TRANSPORT UTILISANT LE COMPOSÉ 10	68

FIGURE 3.20.	TRANSPORT BASÉ SUR LE HPTS UTILISANT L'IONOPHORE 6.....	69
CHAPITRE 4	CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	73

Liste des schémas

CHAPITRE 1	INTRODUCTION GÉNÉRALE : MOTIF IMIDAZOLE	1
CHAPITRE 2	MOTIF IMIDAZOLE UTILISÉ EN CATALYSE POUR LA RÉACTION DE SUZUKI-MIYAUURA .	11
	SCHÉMA 2.1. RÉACTION DE SUZUKI-MIYAUURA.....	15
	SCHÉMA 2.2. MÉCANISME DE RÉACTION TRADITIONNEL POUR LE COUPLAGE DE SUZUKI-MIYAUURA.....	16
	SCHÉMA 2.3. ACTIVATION RÉDUCTRICE D'UN PRÉCATALYSEUR DE PALLADIUM(II).	16
	SCHÉMA 2.4. MÉCANISME RÉACTIONNEL RÉVISÉ PAR <i>JUTAND ET AL.</i> POUR LE COUPLAGE DE SUZUKI-MIYAUURA.	17
	SCHEME 2.5. SYNTHESIS OF PALLADIUM COMPLEX 1	25
	SCHÉMA 2.5. COUPLAGE DE HECK.....	41
CHAPITRE 3	TRANSPORT IONIQUE UTILISANT LE MOTIF IMIDAZOLE	48
CHAPITRE 4	CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES	73

Liste des abréviations

^1H	« du proton »
^{13}C	« du carbone 13 »
ACN	Acétonitrile
ADP	Adénosine diphosphate
AMP	Adénosine monophosphate
ATP	Adénosine triphosphate
CB7	Cucurbit-7-uril
CFTR	« Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator » ou Régulateur de conductance transmembranaire associé à la fibrose kystique
δ	Déplacement chimique
d	Doublet
dd	Doublet de doublets
DLS	Diffusion dynamique de la lumière (Dynamic Light Scattering)
DPPC	1,2-Dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphocholine
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
EC ₅₀	Concentration effective à laquelle la moitié de la réponse maximale est atteinte
e. g.	Exempli gratia (latin pour « par exemple »)
ESI (MS)	Spectrométrie de masse à ionisation par électrospray (ElectroSpray Ionization Mass Spectrometry)
Et	Groupement éthyle
et al.	Et alii (latin pour « et les autres »)
Et ₂ O	Éther diéthylique
EYPC	Phosphatidylcholine issue de jaunes d'œuf (Egg Yolk Phosphatidylcholine)
J	Constante de couplage
HPTS	8-hydroxypyrrène-1,3,6-trisulfonate de trisodium
HRMS	Spectrométrie de masse à haute résolution
logP	Coefficient de partage octanol-eau
LD ₅₀	Dose létale 50, dose causant la mort de 50% des sujets`
LUV	Large vésicule unilamellaire (Large Unilamellar Vesicle)
m	Multiplet

NHC	Carbène N-hétérocyclique (N-Heterocyclic Carbene)
OATP	Polypeptide organique transportant des anions (Organic Anion-Transporting Polypeptide)
ppm	Partie par million
R	Groupement général
RMN	Résonance magnétique nucléaire
s	Singulet
SUV	Petite vésicule unilamellaire (Small Unilamellar Vesicle)
t	Triplet
td	Triplet de doublets
TBAB	Bromure de tetra-n-butylammonium (Tetra-n-Butylammonium Bromide)
THF	Tetrahydrofurane

Remerciements

Je ne pourrais déposer ce mémoire sans prendre le temps de remercier profondément les membres passés et présents de mon groupe de recherche. Tout au long de ces deux années d'études additionnées de mon stage, vous avez été présents pour répondre à mes questions, problèmes et inquiétudes. Merci tout spécial à Nadim, grâce à qui j'ai pris la décision d'entreprendre des études graduées dans le groupe. Je tiens également à te remercier, Vincent, pour ta bonne humeur, ta réponse à tout et la musique qui a fait vibrer mes oreilles pendant ces trois ans à te côtoyer. Julien, partenaire de laboratoire depuis le tout début, merci pour ton soutien positif et optimiste en tout temps. Merci à tous : Audrey, Claude, Dat, George, Guillaume, Julie, Marc, Marie, Marie-Pier, Salim, Sébastien Thierry, Valentina et Vanessa. Votre support m'a été d'une grande aide et a su rendre ces années agréables, inoubliables.

Sur une autre note, je tiens également à remercier ma copine, Alexandra, qui a su me supporter et m'encourager quand ça ne fonctionnait pas comme je l'aurais voulu. Merci d'avoir été à mes côtés toutes ces années.

Finalement, toutes ces belles expériences n'auraient pu avoir lieu sans l'appui de ma superviseure, Andreea. Travailler avec toi a été l'expérience la plus positive que je retiens de mes études à l'Université de Montréal. Tu as un don incomparable pour trouver le bon côté de toute chose, de chacun. Merci énormément pour tes conseils et tes encouragements.

À tous, merci pour tout, une dernière fois.

Chapitre 1 Introduction générale : motif imidazole

1.1. Imidazole : Définition et utilisations courantes

Le motif imidazole est défini comme un composé aromatique hétérocyclique, étant formé de trois atomes de carbone et deux atomes d'azote en positions 1 et 3 (figure 1.1). Ses propriétés physico-chimiques particulières en font un composé chimique de prédilection pour plusieurs utilisations. Tout d'abord, il est largement utilisé en chimie organométallique, en tant que précurseur de différents ligands. Depuis l'isolation du premier carbène cristallin stable par Arduengo en 1991,¹ les carbènes N-hétérocycliques (NHCs) ont connu un essor grandissant. À ce jour, les études ont démontré que les composés de type *imidazol-2-ylidenes* peuvent se coordonner à une panoplie d'éléments incluant des métaux alcalins, métaux de transition, éléments des blocs *s* et *p*, actinides et lanthanides.²⁻⁴ Le chapitre 2 traitera du couplage carbone-carbone utilisant la réaction de Suzuki-Miyaura, impliquant un acide boronique et un halogénure d'aryle. Ces travaux ont été effectués en employant un catalyseur de type NHC-Palladium présentant deux motifs imidazole et permettant une réaction hétérogène et recyclable en milieu aqueux.



Figure 1.1. Structure chimique du motif imidazole.

D'autre part, l'imidazole et ses dérivés forment une famille de composés qui se retrouvent couramment dans plusieurs molécules naturelles telles l'acide aminé histidine, la caféine, les purines ou encore la vitamine B12. D'un point de vue biologique, il s'agit d'un pharmacophore dont la reconnaissance biologique est aisée et la toxicité est plutôt faible ($LD_{50} = 960$ mg/kg de masse corporelle, chez les rats).⁵ À cet effet, le motif imidazole est utilisé dans la formulation de nombreux médicaments, notamment des antifongiques, anti-inflammatoires, antihypertenseurs et même anticancéreux.⁶⁻⁸ De plus, il est connu depuis quelques années que son activité biologique s'étend également au traitement de « canalopathies »^a par régulation des flux de calcium (Ca^{2+}) et de potassium

^a Maladie qui voit son origine dans le dysfonctionnement du transport transmembranaire d'espèces chimiques. Traduction du terme « channelopathies » employé par Ashcroft.⁹

(K⁺).¹⁰ Par ailleurs, certaines maladies semblables, telle la fibrose kystique, proviennent d'une dysfonction des protéines qui régulent le transport d'anions à travers de la membrane cellulaire (CFTR^a).¹¹ Ce dernier aspect est particulièrement intéressant et a mené à la rédaction de deux articles qui seront résumés au chapitre 3.^{12, 13}

1.1.1. Propriétés

À prime abord, le motif imidazole est un cycle aromatique planaire de formule C₃H₄N₂ qui présente deux tautomères. Cet aspect n'est pas crucial pour les travaux présentés ici, mais devient très important lorsqu'on regarde des composés imidazolés substitués en position 4- ou 5-. La tautomérie de l'imidazole exclut alors un assignement définitif de la structure, ce qui peut causer de la confusion dans le cas des composés 4,5-disubstitués, puisque la numérotation dépend de la position de l'hydrogène du groupement imine.¹⁴ Lorsqu'il y a substitution en position 1, l'imidazole perd son caractère tautomérique et la nomenclature du composé est alors simplifiée.

La solubilité de l'imidazole est élevée en milieu polaire et basse en milieu non-polaire. À température ambiante, ce composé est très soluble dans l'eau (≈ 750 g/L)¹⁵ et sa température d'ébullition est très élevée (256 °C) en raison de sa forte propension à faire des ponts hydrogène pour former une association linéaire des molécules.

Ce composé possède également un caractère amphotère, c'est-à-dire qu'il peut agir en tant qu'acide ou que base. En tant qu'acide, le pK_a du proton en position 1 est de 14.5, alors qu'en tant que base, le pK_a de son acide conjugué est d'environ 7. Le site basique du motif se trouve en position 3, sur l'azote non substitué.

^a Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator

1.1.1.1. Réactivité

En termes de réactivité, l'imidazole peut être considéré comme ayant des propriétés similaires à celles du pyrrole et de la pyridine. En effet, les réactifs électrophiles seront attaqués préalablement par le doublet d'électrons libres en position 3 plutôt que celui appartenant à l'azote en position 1, qui est impliqué dans l'aromaticité du cycle.¹⁶ À l'opposé, le cycle imidazole n'est que rarement impliqué dans des réactions de substitution nucléophiles à moins de présenter un groupement fortement électroattracteur. La position la plus propice aux attaques nucléophiles est le carbone en position 2.

1.1.1.2. Fonctionnalisation de l'imidazole en benzimidazole

Le motif benzimidazole (figure 1.2) est une extension de l'imidazole, soit la combinaison de ce dernier et d'un cycle de benzène. Bien que de nature semblable, celui-ci n'est pas préparé par fonctionnalisation de l'imidazole, mais plutôt par condensation d'acide formique avec l'*o*-phénylènediamine.¹⁷ Le composé résultant possède des propriétés semblables à celles de l'imidazole, mais sa délocalisation est plus étendue, impliquant une conjugaison entre plus d'atomes. Cette délocalisation accrue acidifie légèrement le proton en position 1, son pK_a passant à 12.8.¹⁸

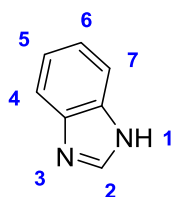


Figure 1.2. Structure du motif benzimidazole.

Ce composé est également utilisé dans la composition d'antifongiques et de ligands pour des métaux de transition. Le groupement phényle ajouté au motif imidazole permet un meilleur empilement des molécules par interactions π , propriété utile pour le transport ionique.

1.1.1.3. Fonctionnalisation de l'imidazole en sels d'imidazolium

Par ailleurs, la propension du motif imidazole à prendre part à des attaques sur les composés électrophiles rend très simple l'alkylation des amines (N-alkylation) en utilisant des halogénures d'alkyle. Ces réactions consistent en des substitutions nucléophiles aliphatiques de l'halogène du second réactif. Afin de faciliter la réaction, la première substitution a normalement lieu en présence d'une base permettant de déprotoner l'amine en position 1, alors que la deuxième nécessite des conditions plus dures telles qu'un temps de réaction accru et une température plus élevée.

Cette seconde alkylation, une réaction de Menshutkin, mène à la formation d'un sel d'ammonium quaternaire (figure 1.3).¹⁹ Elle est facilitée par l'utilisation de solvants polaires aprotiques tels que l'acétonitrile (ACN), le diméthylformamide (DMF) ou le diméthyl sulfoxyde (DMSO).

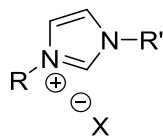


Figure 1.3. Structure générale des sels d'imidazolium.

Les sels d'imidazolium ainsi synthétisés possèdent des caractéristiques spécifiques très intéressantes. Tout d'abord, certains formeront des liquides ioniques, c'est-à-dire des sels possédant une température de fusion inférieure à 100 °C ou souvent même inférieure à la température ambiante. Ceux-ci sont souvent utilisés en tant que solvants ou fluides conducteurs. De plus, les sels d'imidazolium présentent la particularité d'être très modulables, tant au niveau du cation que de l'anion. En effet, les groupements *R* et *R'* peuvent varier beaucoup, alors que l'anion *X* peut être choisi parmi plusieurs centaines d'options.

De plus, il est possible de combiner plus d'un motif imidazole par sel. Cela mène à la formation d'espèces dicationiques qui peuvent être utilisés en tant que précurseurs de ligands bidentates (figure 1.4). La liaison entre les deux cations imidazolium ici est allongée afin d'illustrer la possibilité d'y inclure toute sorte d'espaceur entre eux.

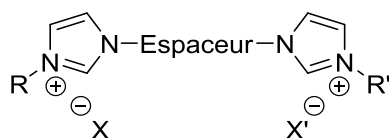


Figure 1.4. Structure générale d'un sel d'imidazolium dicationique.

1.2. Carbènes N-Hétérocycliques (NHC)

À l'instar de l'imidazole simple, les sels d'imidazolium ne sont pas amphotères et le pK_a de leur proton le plus acide en position 2 est d'environ 22.²⁰ La déprotonation de cette position permet de former des NHC (figure 1.5). Il en va de même pour les composés de benzimidazole, qui peuvent également générer des NHC par déprotonation de la position 2.

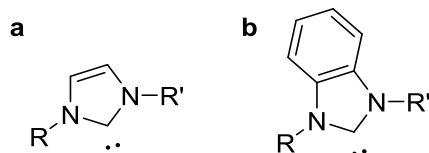


Figure 1.5. Structure générale des carbènes N-hétérocycliques basés sur (a) l'imidazole et (b) le benzimidazole.

1.2.1. Chimie des carbènes

Les carbènes ont longtemps été considérés comme étant très réactifs et ayant une courte durée de vie. Dans le cas des NHC, la présence d'un doublet libre sur le carbone central entre les deux azotes mène celui-ci à un état d'oxydation +2, ce qui est inhabituel pour cet élément. Contrairement aux carbènes traditionnels (de formule $(R_2N)_2C:$), les NHC sont considérés comme étant riches en électrons en raison de la résonance au sein du cycle (figure 1.6).

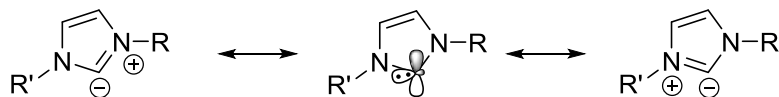


Figure 1.6. Résonance dans un carbène N-hétérocyclique basé sur l'imidazole.

Les carbènes sont souvent classifiés en raison de la nature des deux électrons non-liants : lorsqu'ils sont paillés (de spin différent), on appelle le carbène un singulet; alors que

lorsqu'ils sont de spin parallèle, le carbène est un triplet. Dans le cas des carbènes liés à un métal, la dénomination historique est celle des carbènes de Fischer (singulet) et de Schrock (triplet).^{21, 22} Plus la différence énergétique entre les orbitales HOMO et LUMO est petite, plus on a de chances de trouver un carbène triplet. Toutefois, les NHC sont une classe à part puisqu'ils sont des carbènes stables d'état singulet, mais qui sont de très faibles accepteurs- π . Autrement dit, ils ne participent que très faiblement au phénomène de rétro-donation. Par contre, ils sont souvent fortement stabilisés par des substituants R donateurs- π , ce qui contribue également à faire d'eux d'excellents σ -donneurs. Ainsi, lorsque liés à un métal, les carbènes de Schrock et de Fischer sont habituellement représentés par une liaison double. À l'opposé, les NHC sont plutôt représentés par un lien datif tel que présenté à la figure 1.7.

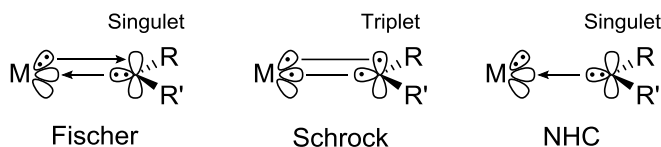


Figure 1.7. Différents types de carbènes et leur mode de liaison au métal.

1.2.2. Applications des NHC en tant que précurseurs de ligands

En tant que ligands, les NHC sont souvent comparés aux phosphines; ils agissent en tant que ligands spectateurs qui n'influencent la catalyse que par une combinaison d'effets électroniques et stériques, mais ne se lient jamais aux substrats.

La force du caractère σ -donneur des NHC a un effet sur plusieurs réactions catalysées par les complexes métalliques de NHC. Par exemple, le catalyseur de Grubbs II a été synthétisé à partir de l'imidazoline (imidazole sans liaison double entre les carbones 4 et 5), qui possède un meilleur caractère σ -donneur que l'imidazole.^{23, 24} Dans le cas d'une métathèse d'oléfines, ce caractère augmente la vitesse de la réaction via l'effet *trans*, une accélération de la dissociation de ligands situés en position *trans*.²⁵ Il est possible que cette réactivité accrue provienne d'effets inductifs associés au changement de configuration électronique de sp^2 à sp^3 des carbones 4 et 5, mais ce n'est là qu'une hypothèse à vérifier, appuyée seulement par les données expérimentales obtenues avec différents catalyseurs

(*e.g.* les résultats de Grubbs). Ainsi, les diazoles intéressants pour cette étude peuvent être classifiés dans l'ordre du moins électro-donneur au plus électro-donneur selon la série suivante :



La majorité des métaux forme de très forts liens avec les NHCs, liens plus forts qu'avec les phosphines. Les catalyseurs de palladium-NHC ainsi créés sont souvent très stables et robustes.

1.3. Références

1. Arduengo, A. J., Harlow, R. L., Kline, M., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 361-363.
2. Alder, R. W., Blake, M. E., Bortolotti, C., Buffali, S., Butts, C. P., Lineham, E., Oliva, J. M., Orpen, A.G., Quayle, M. J., *Chem. Commun.* **1999**, *3*, 241.
3. Herrmann, W. A., Köcher, C., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2162-2187.
4. Boche, G., Hilf, C., Harms, K., Marsch, M., Lohrenz, J. C. W., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 487-489.
5. OECD, Screening Information Dataset Imidazole, CAS N°: 288-32-4: UNEP Publications, 2003.
6. Shargel, L., Mutnick, A. H., Souney, P. F., Swanson, L. N., *Comprehensive Pharmacy Review*. 6e édition ed. 2006.
7. Castaño, T., Encinas, A., Pérez, C., Castro, A., Campillo, N. E., Gil, C., *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 6193-6206.
8. Bogle, R. G., Whitley, G. S., Soo, S. C., Johnstone, A. P., Vallance, P., *Br. J. Pharmacol.* **1994**, *111*, 1257-1261.
9. Ashcroft, F. M., *Ion Channels and Disease Channelopathies*: Academic Press: San Diego, 2000.
10. Khalid, M., Tokunaga, Y., Caputy, A.J., Walters, E., *J. Neurosurg.* **2005**, *103*, 79-86.
11. Childers, M., Eckel, G., Himmel, A., Caldwell, J., *Med. Hypotheses* **2007**, *68*, 101-112.
12. Elie, C.-R., Charbonneau, M., Schmitzer, A. R., *Med. Chem. Commun.* **2012**, *10*, 1177-1324.
13. Elie, C.-R., Hébert, A., Charbonneau, M., Haiun, A., Schmitzer, A. R., *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 923-928.
14. Hofmann, K., *The Chemistry of Heterocyclic Compounds, Imidazole and Its Derivatives, Part 1*. 1953.
15. Domańska, U., Kozłowska, M. K., *J. Chem. Eng. Data* **2002**, *47*, 456-466.
16. Bhatnagar, A., Sharma, P. K., Kumar, N., *Int. J. PharmTech Res.* **2011**, *3*, 268-282.
17. Wagner, E. E., Millett, W. H., *Org. Synth.; Coll.* **1939**, *19*, 12.
18. Walba, H., Isensee, R. W., *J. Org. Chem.* **1961**, *26*, 2789-2791.
19. Menschutkin, N., *Z. Physik. Chem.* **1890**, *5*, 589.
20. Sowmiah, S., Srinivasadesikan, V., Tseng, M. C., Chu, Y. H., *Molecules* **2009**, *14*, 3780-3813.
21. Fischer, E. O., Maasböl, A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1964**, *3*, 580-581.

22. Bertrand, G., *Carbene chemistry: from fleeting intermediates to powerful reagents*. CRC Press 2002.
23. Fantasia, S., Petersen, J. L., Jacobsen, H., Cavallo, L., Nolan, S. P., *Organometallics* **2007**, *26*, 5880-5889.
24. Scholl, M., Ding, S., Lee, C. W., Grubbs, R. H., *Org. Lett.* **1999**, *1*, 953-956.
25. Kelly III, R. A., Clavier, H., Giudice, S., Scott, N. M., Stevens, E. D., Bordner, J., Samardjiev, I., Hoff, C. D., Cavallo, L., Nolan, S. P., *Organometallics* **2008**, *27*, 202-210.

**Chapitre 2 Motif imidazole utilisé en catalyse pour la
réaction de Suzuki-Miyaura**

2.1. Concepts de base de chimie verte

2.1.1. Utilisation de l'eau comme milieu réactionnel

Les dernières décennies ont été marquées par l'apparition du concept de chimie verte, qui a pour objectif d'encourager le design de produits et processus qui minimisent l'utilisation et la génération de substances dangereuses. Cette quête a éventuellement mené à la publication des « 12 principes de la chimie verte » par *Anastas et Warner*, principes qui sont toujours pertinents aujourd'hui.¹ Le cinquième principe concerne l'utilisation d'auxiliaires de réaction et de solvants plus sécuritaires. Il stipule que l'utilisation des substances auxiliaires (*e.g.* solvants, agents de séparation, etc.) doit être évitée autant que possible et doit être sans danger lorsque ce n'est pas possible. Depuis cette publication, des alternatives tout aussi originales qu'efficaces ont vu le jour : l'utilisation de dioxyde de carbone supercritique comme solvant vert, l'emploi de liquides ioniques, les réactions sans solvant, les réactions en milieu aqueux, etc.² Chacune de ces alternatives a ses avantages et ses désavantages, mais leur impact environnemental est généralement plus faible que celui des solvants organiques.

À prime abord, l'utilisation de l'eau comme solvant de réaction semble un excellent choix. Les avantages de l'utilisation de l'eau comme milieu réactionnel sont nombreux. D'abord, il s'agit d'un composé abondant, non-toxique, non-corrosif et ininflammable, qualités qui le rendent plus sécuritaire que les solvants organiques traditionnels. En termes de réactivité, il suffit d'étudier les processus biologiques qui surviennent dans l'eau pour réaliser que les milieux aqueux peuvent servir de solvants efficaces pour les réactions organiques. De plus, l'eau possède une pression de vapeur très élevée en comparaison à ses homologues organiques, ce qui aide à prévenir efficacement les fuites.³⁻⁵

Toutefois, son utilisation représente un défi de taille pour les chimistes, puisque l'eau prend souvent part à des réactions secondaires indésirables.⁶ En conséquence, plusieurs des réactions organiques à ce jour ont été développées pour être utilisées en milieu anhydre. Cela ne signifie toutefois pas qu'elles sont impossibles en milieu aqueux, mais qu'elles doivent être réétudiées et optimisées à nouveau dans ce solvant. Un autre obstacle est le problème de la solubilité, puisque la plupart des substrats organiques sont

peu solubles dans l'eau. Plusieurs solutions à ces problèmes ont déjà été mises de l'avant. On peut noter l'utilisation de substrats fonctionnalisés pour augmenter leur solubilité, l'utilisation de catalyseurs de transfert de phase et l'utilisation de micro-ondes afin de chauffer l'eau à de hautes températures, lui permettant d'agir comme solvant pseudo-organique tout en ayant un contrôle précis de la température du milieu.⁷ Finalement, la synthèse des composés pouvant être employés dans l'eau représente également une complication au problème, puisque celle-ci requiert souvent plusieurs étapes utilisant des solvants et beaucoup de matériel. Ainsi, pour conserver un impact positif en termes de chimie verte, il est important de réduire au minimum la complexité des catalyseurs et réactifs utilisés.

Par ailleurs, grâce à tous les avantages que son utilisation présente, l'eau est souvent vue à tort comme une solution miracle rendant les processus verts. Bien que son utilisation contribue grandement à diminuer la toxicité des réactions chimiques, elle n'est pas sans failles. Le remplacement d'un solvant organique par l'eau se traduit souvent par la nécessité d'isoler le produit par extraction liquide-liquide, ce qui occasionne l'utilisation d'un solvant organique. L'évaporation de l'eau est une autre option, dont l'indigente efficacité énergétique limite l'emploi.⁸ Pour ajouter à ce problème, suite à une réaction dans l'eau, celle-ci doit être jetée. La contamination de l'eau utilisée pour les réactions organiques est souvent telle qu'elle doit être traitée avant de pouvoir en disposer, ce qui nuit énormément au côté « vert » de la méthode. Ainsi, les mérites d'un processus vert ne doivent pas simplement être évalués par le solvant de réaction, mais aussi par toutes les étapes qui sont nécessaires à la synthèse complète.

2.1.2. Recyclage

Bien que toutes les solutions présentées jusqu'à maintenant aident à rendre les processus plus verts, le recyclage est un élément clé à ne pas négliger. Tel que schématisé à la figure 2.1, un réactif qui est recyclé permet de réduire la quantité déchets, ce qui améliore l'impact environnemental global du processus.

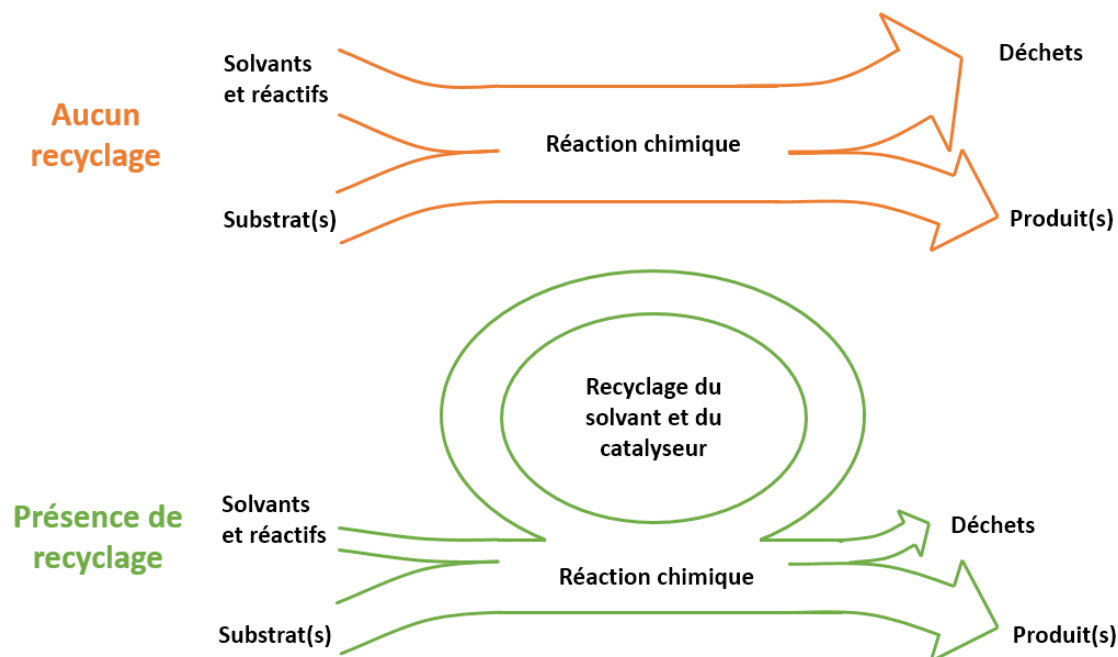


Figure 2.1. Impact du recyclage sur l'issue d'un procédé chimique.

Selon ce principe, une bonne gestion des déchets peut être effectuée si les solvants, catalyseurs et réactifs sont recyclables. L'efficacité globale d'un procédé peut être évaluée par le « facteur environnemental » (E), qui se calcule selon l'équation 2.1, où le facteur E idéal est 0.¹ C'est en calculant ce facteur qu'on réalise que le recyclage a un énorme impact sur le caractère environnemental d'un procédé.

$$E = \frac{\text{Masse des déchets}}{\text{Masse de produit}} \quad \text{Équation 2.1}$$

2.1.3. Concept d'économie d'atomes

Finalement, parmi les concepts importants se trouve celui de l'économie d'atomes. Ce-dernier n'est pas toujours facile à respecter pour les chimistes, puisque les plus simples molécules ne sont pas toujours les plus actives. Dans le cas d'un catalyseur, deux méthodes sont possibles pour réduire l'impact massique : l'utilisation du plus petit catalyseur possible (masse moléculaire basse) et l'utilisation de la quantité la plus minime possible de ce-dernier. L'économie d'atomes peut également être quantifiée, mais il s'agit d'un concept plutôt théorique que pratique, puisque l'équation qui s'y rattache ne tient pas compte des

solvants ou du rendement de la réaction. Celle-ci quantifie le rapport d'atomes produits sur la totalité des atomes utilisés comme réactifs.

2.2. Couplage de Suzuki-Miyaura

De toutes les réactions de couplage organométallique existantes, la réaction de Suzuki-Miyaura est probablement la plus utilisée de nos jours. Cette réaction a été publiée pour la première fois en 1979 par Suzuki, découverte qui lui a valu le prix Nobel de Chimie de 2010.⁹ Initialement, cette réaction servait au couplage d'une espèce organoboronique avec un halogénure d'aryle, mais les plus récents développements étendent ce dernier groupe à la classe plus élargie des dérivés halogénés et des pseudohalogénures tels que les triflates (schéma 2.2).

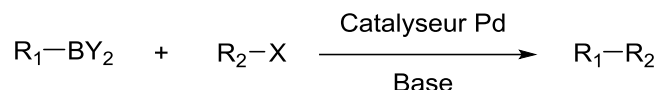


Schéma 2.1. Réaction de Suzuki-Miyaura.

Cette réaction se fait habituellement en milieu organique, dans des solvants tel que le THF, le dioxane, le DMF ou le toluène. Le cycle catalytique traditionnellement accepté implique l'action d'une espèce de Pd(0) qui subit une addition oxydante, suivie d'une transmétallation avec l'espèce boronique, puis d'une élimination réductrice (schéma 2.2).^{10, 11}

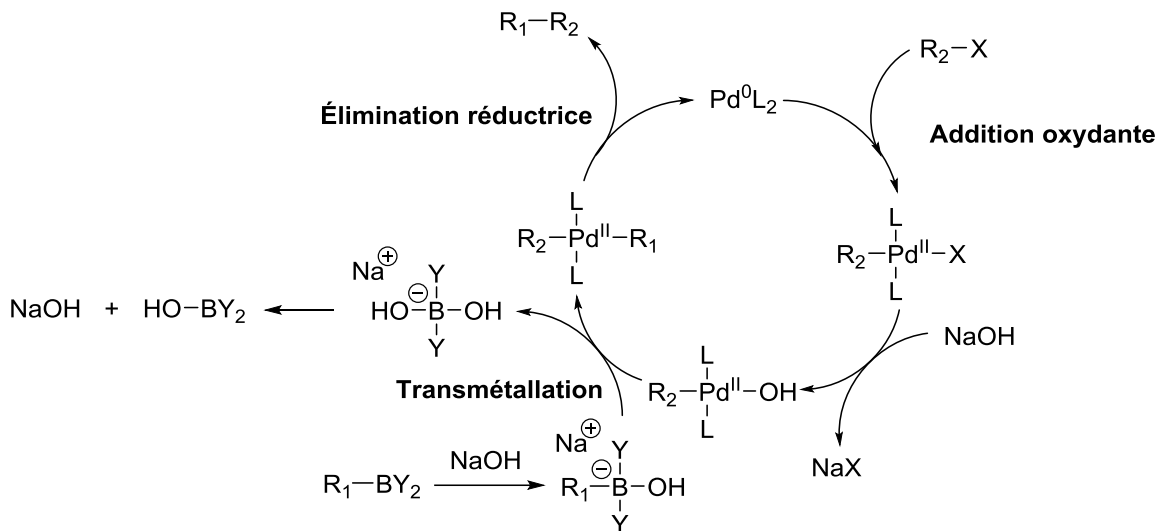


Schéma 2.2. Mécanisme de réaction traditionnel pour le couplage de Suzuki-Miyaura.

Toutefois, ce mécanisme réactionnel implique qu'on ait au départ une espèce de Pd(0), alors que dans le cas des complexes de Pd-NHC, on a souvent une espèce de type PdL₂X₂. Une activation réductrice du catalyseur est alors nécessaire et survient souvent par elle-même en utilisant les réactifs boroniques présents en solution, menant à la formation de l'espèce d'homocouplage (schéma 2.3).¹² Cependant, il est à noter que la quantité ici formée est relative à la quantité de catalyseur utilisé, ce qui mène habituellement à des quantités très négligeables du produit d'homocouplage.

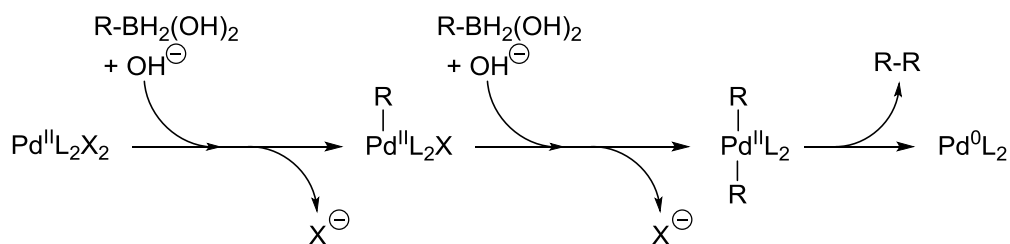


Schéma 2.3. Activation réductrice d'un précatalyseur de palladium(II).

Tout récemment, un mécanisme alternatif a été proposé tenant compte de la réactivité de l'espèce type ArB(OH)₃⁻ versus la réactivité de l'espèce ArB(OH)₂.¹³ Ce travail présente une avancée notable dans la compréhension de cette réaction. L'étude mentionne également pour la première fois que la présence d'ions CO₃²⁻ sert en fait de précurseurs d'ions OH⁻ en présence d'eau, excluant la possibilité que ceux-ci soient

impliqués directement dans le mécanisme réactionnel. La conclusion tirée est que l'efficacité des bases Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , Ag_2CO_3 , Na_2CO_3 et Tl_2CO_3 dépend de la présence d'eau en solution, la réaction étant très lente lorsque le solvant et les composants sont « secs » (contenant seulement des traces infimes d'eau). Ce nouveau mécanisme pour la réaction de Suzuki-Miyaura est présenté au schéma 2.4. À la lumière de ces nouveaux développements, l'utilisation de l'eau comme milieu réactionnel amène ici un avantage notable en termes de vitesse de réaction lorsque certaines bases sont choisies.

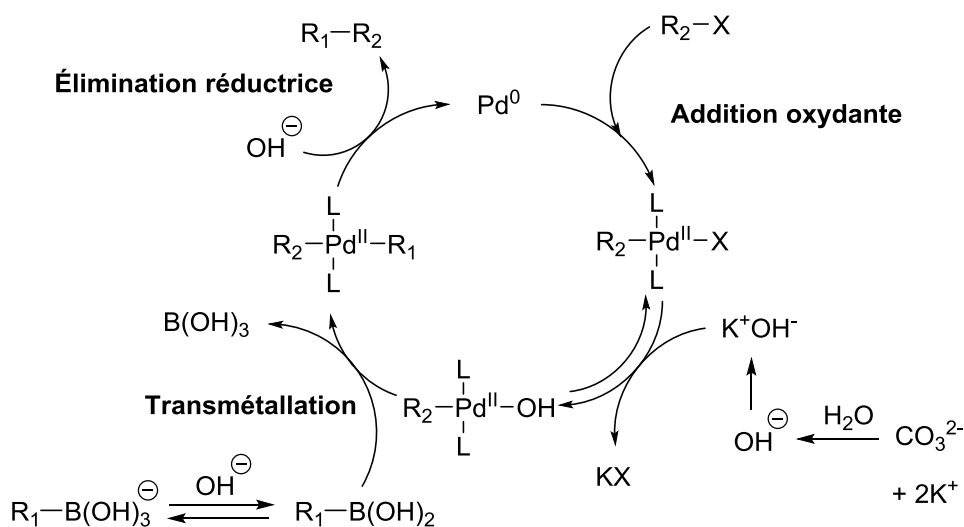


Schéma 2.4. Mécanisme réactionnel révisé par *Jutand et al.* pour le couplage de Suzuki-Miyaura.

2.2.1. Couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux

La littérature présente plusieurs stratégies pour effectuer la réaction de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux. De tous les exemples répertoriés, peu nombreux sont ceux qui peuvent se targuer d'être verts. Dans le but d'augmenter l'activité des catalyseurs dans l'eau, les chimistes ont mis beaucoup d'efforts à développer des moyens d'y solubiliser autant les substrats que les catalyseurs. Plusieurs exemples montrent l'utilisation de dérivés de phosphines solubles en milieu aqueux et d'autres ligands solubles.¹⁴⁻¹⁷ D'autres chercheurs ont évalué la possibilité d'utiliser des palladacycles solubles dans l'eau,¹⁸⁻²¹ mais ces exemples, tout comme les précédents, ne montrent que l'activité des catalyseurs de palladium dans l'eau sans s'afficher proprement comme des procédés verts. En effet, la

combinaison des étapes d'extraction, l'absence de résultats concluants de recyclage ainsi que l'utilisation de réactifs supplémentaires (agents de transfert de phase, dans certains cas) en fait des procédés dont l'utilisation ne risque pas de percer vers le monde industriel, là où la chimie verte a le plus grand impact.^{22, 23}

Parallèlement, d'autres groupes de recherche ont innové en développant des catalyseurs hétérogènes ou supportés par des polymères ou des nanoparticules les rendant insolubles et faciles à recueillir,²⁴⁻²⁶ mais étonnamment, très peu ont abordé la question du recyclage.^{27, 28} Plusieurs de ces travaux utilisent des catalyseurs à très haut poids moléculaire, ce qui nuit considérablement à l'innocuité des processus en ignorant l'économie d'atomes. En conséquence, plusieurs techniques sont bonnes pour procéder à la réaction de Suzuki-Miyaura dans l'eau, mais très peu utilisent un système simple et recyclable.

2.3. Préface à l'article

Notre groupe de recherche s'intéresse à l'utilisation des sels d'imidazolium à différentes fins. Cette étude de la littérature a mis en lumière les limites présentes des catalyseurs organométalliques et nous avons décidé d'adapter nos sels d'imidazolium pour en faire des précurseurs NHC pertinents. Ces travaux de recherche ont permis de développer un nouveau catalyseur de type Pd-NHC qui est recyclable et ne nécessite l'utilisation d'aucun agent de transfert de phase. La réaction se déroule entièrement dans l'eau et ouvre la porte à l'utilisation de NHC hétérogènes pour effectuer le couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux. Les travaux présentés ci-après comportent la synthèse et caractérisation du catalyseur, l'optimisation de différents paramètres de réaction, une étude de l'activité et de son étendue ainsi que des tests d'empoisonnement du catalyseur afin de déterminer son hétérogénéité.

Paul Oguadinma a développé une synthèse préliminaire de ce catalyseur et a procédé à l'analyse de celui-ci par RMN ¹H, RMN ¹³C et cristallographie par diffraction de rayons X. George Addoumieh a participé à une portion des résultats présentés dans le tableau de substrats, en tant que stagiaire d'été sous ma supervision. Ma contribution consiste d'abord en l'optimisation de la synthèse par le développement d'une voie de

synthèse plus efficace et plus directe. J'ai ensuite procédé à tous les tests de catalyse, excluant quelques réactions qui ont été effectuées par George sous ma supervision. De plus, j'ai procédé à la caractérisation complète des intermédiaires de réaction et du catalyseur final obtenu selon la nouvelle méthode de synthèse. Finalement, j'ai rédigé l'article en entier, incluant le texte, les figures et les informations supplémentaires. Andreea Schmitzer a procédé à la révision du travail écrit et a supervisé les travaux de recherche.

2.4. Article 1 : Support-free palladium-NHC catalyst for highly recyclable heterogeneous Suzuki-Miyaura coupling in neat water

Mathieu Charbonneau, George Addoumieh, Paul Oguadinma and Andreea R. Schmitzer*

Department of Chemistry, Université de Montréal, 2900 Édouard-Montpetit CP
6128 succ. Centre-Ville, Montréal Québec, Canada, H3C 3J7.

Organometallics, **2014**, 33 (22), 6544-6549

Reprinted with minor corrections, with permission from *Organometallics*, Mathieu Charbonneau, George Addoumieh, Paul Oguadinma, Andreea R. Schmitzer, « Support-free palladium-NHC catalyst for highly recyclable heterogeneous Suzuki-Miyaura coupling in neat water », **2014**. Copyright (2014) American Chemical Society.

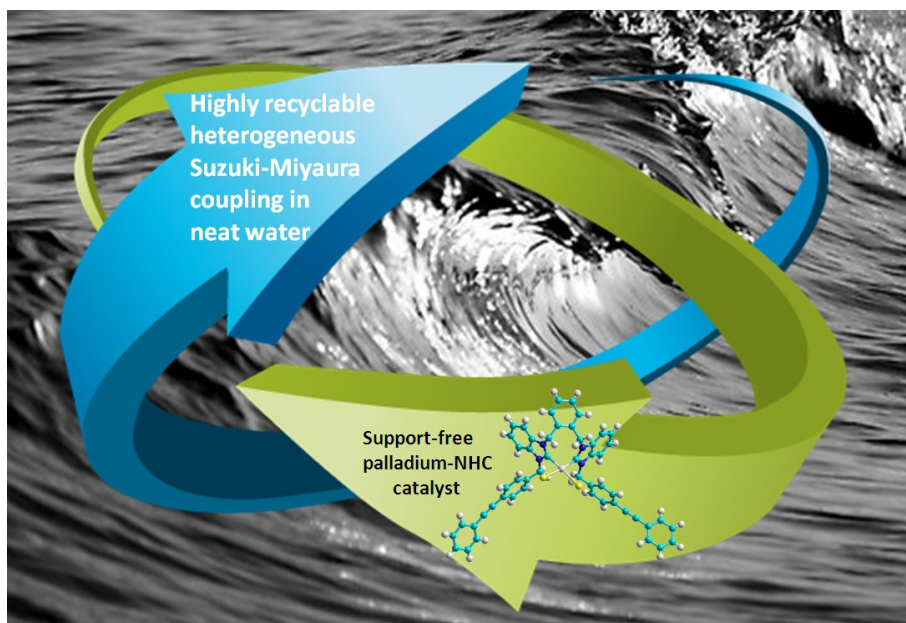


Figure 2.2. Table of contents graphic

2.4.1. Abstract

Among the various new challenges of chemical processes in water, research for stable, highly active and recyclable catalysts is a prosperous field. We present here a palladium-NHC catalyst that was synthesized with good yields through a series of simple synthetic steps. This organometallic species was used as a heterogeneous catalyst in low loadings for Suzuki-Miyaura coupling in neat water, under mild conditions. Reaction conditions were optimized for a simple, green and support-free procedure, without using any phase transfer agent. The catalyst shows excellent reactivity in short times towards different substrates and a very good recyclability.

2.4.2. Introduction

Reaction solvents play a key role in determining the outcome of chemical processes, having an impact on the reaction rate, its feasibility or reacting with substrates to form byproducts. Lately, the environmental impact associated to the use of organic solvents has become a rising concern in our society. Water being non-toxic and abundant, it is a

promising medium to eventually replace organic solvents. To this end, there is still room for progress towards water-compatible catalysts that can be as active as their organic predecessors under mild conditions, while being stable, recyclable and easy to work with. In the particular case of Suzuki-Miyaura coupling reaction, the choice of water as the medium is particularly suitable due to the excellent stability of boronic acids in aqueous media.^{29, 30}

Suzuki-Miyaura coupling is one of the most used coupling reaction for carbon-carbon bond formation, mostly due to the wide variety and accessibility of the starting materials, as well as the mild reaction conditions used.³¹ This reaction is usually carried out in organic solvents because they offer a wide range of properties (polarity, protic/aprotic, boiling point, viscosity) and they can solubilize almost every organic reagent. On the other hand, water is a good alternative, but it presents some disadvantages such as its reactivity towards many useful reagents, either the catalyst species or the reactants.³² Therefore, many studies have highlighted the importance of stabilizing the catalyst in neat water and presented various ways to prevent the formation of inactive palladium black.^{33, 34} Research has been mainly oriented towards homogeneous catalysts,³⁵⁻³⁷ while heterogeneous compounds have scarcely been used. Research in this field could lead to different effective methods of carrying the reaction and maybe contribute in developing highly recyclable processes.

First, the use of triphenylphosphine derivatives as an additive to stabilize the Pd(0) species is the most common method when using organic solvents.¹ However, the transposition of this process to synthesis in water leads to the use of amphiphilic phosphine derivatives. These ligands are often toxic, may require handling under nitrogen and their use involves extensive and often expensive synthesis. These drawbacks make them less suitable from a green chemistry perspective.³⁸

As an alternative, heterogeneous Pd-catalyzed coupling reactions using a solid support have been reported as being good candidates for stabilization.^{39, 40} The advantages of solid-supported catalysts are numerous, for instance, they are easily removed from the reaction mixture for recycling and they have high stability compared to free Pd species.^{41,}

⁴² On the other hand, they often show less reactivity, which ultimately leads to the use of harsher reaction conditions.⁴¹ Nonetheless, Karimi *et al.* have developed an interesting self-supported heterogeneous catalyst that is very active at low loadings, but its molecular weight is very high (136kDa).⁴³ This last aspect makes the process less attractive from our green chemistry perspective. Indeed, the use of high molecular weight polymers often implies additional synthetic steps and raises the total elemental cost of the system, therefore increasing the “mass impact”, which is clearly incompatible with the 12 principles of green chemistry listed by Warner and Anastas.¹

Another interesting avenue is the use of magnetically recyclable nano-catalysts (MRNCs), but the latest developments in this new trend do not include recyclability.⁴⁴ Finally, other groups have focused on using N-heterocyclic carbenes to stabilize Pd(0) species. In the case of homogeneous catalysis, many groups report very potent catalysts in water.³⁵⁻³⁷ However, very few have used the NHC approach for heterogeneous Suzuki-Miyaura coupling in this medium.⁴⁵⁻⁴⁷ In fact, the number of NHC-Pd complexes for catalysis in water is limited to a very few recent examples, even fewer for the Suzuki-Miyaura coupling.⁴⁵⁻⁴⁷ Of the very little amount of similar studies found in the literature for this type of compounds, only a handful showed recyclability with moderate to good yields after a few catalytic runs when using constraints similar to ours (phosphine-free, support-free, heterogeneous, in water).⁴⁵ Nevertheless, it is of common knowledge that N-heterocyclic carbenes are an effective choice of ligands to carry such reactions since they can stabilize highly active organometallic species.^{48, 49}

Our group recently demonstrated the use of imidazolium-functionalized α -cyclodextrins as ligand for the Suzuki-Miyaura coupling in water.⁵⁰ We demonstrated that this method protects the active palladium species from the aqueous medium, thereby reducing its deactivation and making the whole process recyclable. Concurrent with this research, we also ventured in a different field that is heterogeneous catalysis.

Herein, we report the synthesis and characterization of a new heterogeneous air- and water-stable bidentate-NHC palladium complex for Suzuki-Miyaura coupling in water and assess its efficacy, efficiency and recyclability. The process uses readily available

substrates at a low cost, does not involve the use a solid support and can be recycled up to 10 catalytic runs without any decrease in its activity.

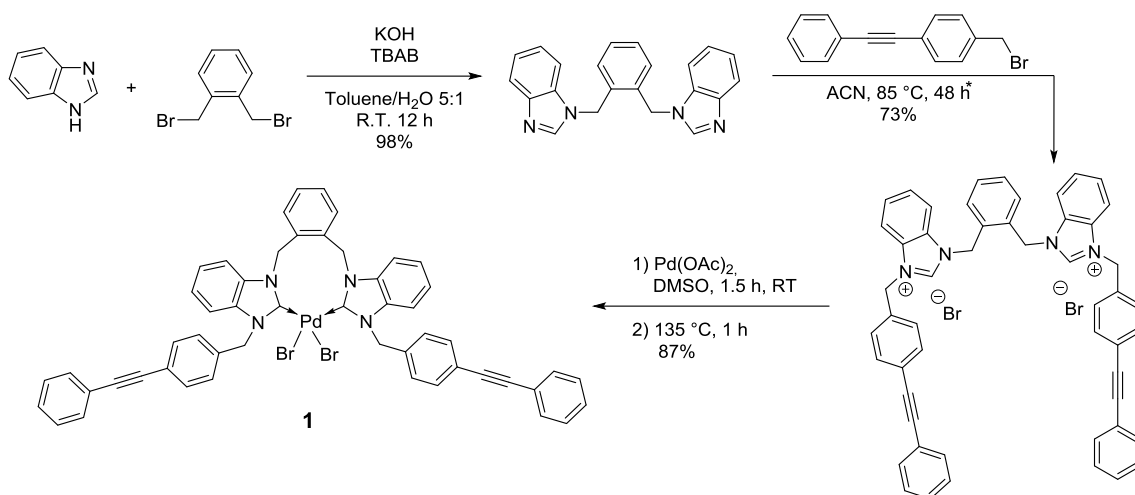
2.4.3. Results and Discussion

2.4.3.1. Synthesis and Characterization of the bis-NHC Palladium Complex

The presence of N-heterocyclic carbenes (NHCs) precursors in the structure of the catalyst usually provides high stability to the compound.⁵¹ Likewise, conjugated systems incorporated in the structure of the catalyst may also increase its overall stability.⁵² It is known that the electron-rich nature of numerous *pi*-systems promotes the oxidative addition of the carbon-halogen bond on the metal, which generally leads to better yields or reaction rates.⁵³⁻⁵⁵ This last phenomenon has been enhanced with the use of benzimidazole moieties rather than the most common imidazole units. We also hypothesized that the *ortho*-substituted aromatic unit would be the most effective spacer to obtain a bidentate coordination complex with palladium.

The use of the benzimidazole moiety led to a simple and easy 6-step synthesis of the bidentate palladium complex. The benzimidazolium salt was obtained without difficulty by the reaction of benzimidazole with halogenated phenylethynylbenzyl unit as shown in Scheme 2.5. The rationale for using a phenylethynyl substituent is a combination of factors that we thought would help to pursue our goals. First, it is less bulky around the catalytic site when compared to highly used mesityl group or other substituents. Second, the rigidity of this motif ensures a steady approach of the substrates and prevents steric hindrance. Last but not least, the long aromatic chains helps in making the whole catalyst more hydrophobic, hence ensuring its heterogeneity. The synthesized salt was then combined with Pd(OAc)₂ to give palladacycle **1** with an overall yield of 60%. This complex is air- and moisture-stable, both in the solid state and in solution. Palladacycle **1** is essentially insoluble in water at any pH ranging from 1 to 12, a property that contributes to making it stable in this medium. It is also virtually insoluble in diethyl ether, but can be

easily solubilized in other common solvents like dichloromethane, chloroform and dimethylformamide.



* The synthesis of 1-(bromomethyl)-4-(phenylethynyl)benzene was previously reported.⁵⁶

Scheme 2.5. Synthesis of palladium complex **1**.

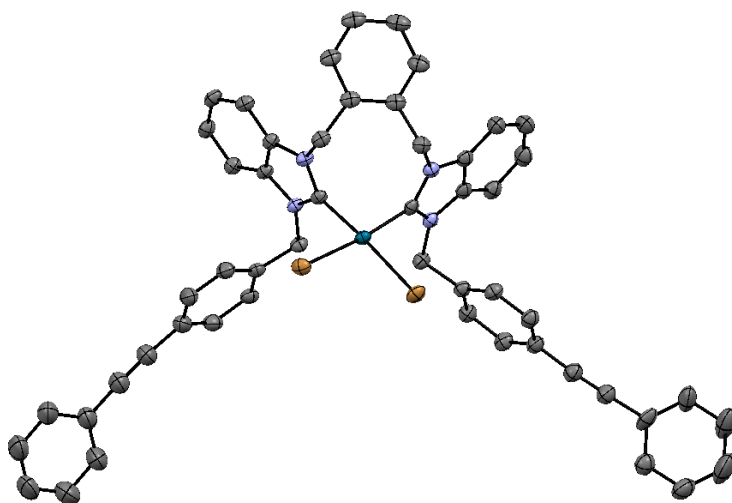


Figure 2.3. X-ray single crystal structural analysis of the catalyst **1**. All hydrogen atoms and solvent molecules were omitted for clarity.

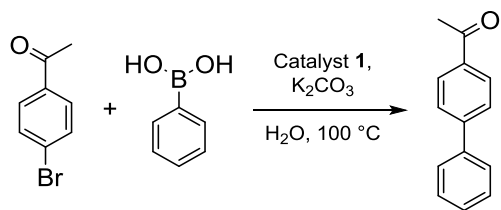
The ligand has been fully characterized by elemental analysis, ^1H NMR, ^{13}C NMR, HRMS and X-Ray crystallography. The formation of the NHC complex was confirmed by the single resonance at 177.2 for NCN in the ^{13}C NMR spectrum and the absence of the singlet corresponding to the proton of NCHN group of the imidazole ring in the ^1H NMR

spectra. Single crystals suitable for X-ray analysis were grown by crystallization from chloroform. The molecular structure of the palladium catalyst is shown in Figure 2.3 and the crystallographic data can be found in the supporting information (Annex 1).

2.4.3.2. Catalysis of the Suzuki-Miyaura Reaction

The reaction of *p*-bromoacetophenone with phenylboronic acid was carried out under different conditions using potassium carbonate as a base to confirm our cost effectiveness and green chemistry objectives. The study began with the catalyst loading optimization shown in Table 2.2 and showed very promising results. The high turnover number and frequency achieved with 10^{-3} mol% catalyst are excellent for the Suzuki-Miyaura coupling in neat water and they are similar to other studies presenting Suzuki-Miyaura palladium species in water.⁵⁷

Table 2.1. Catalyst 1 Loading Optimization

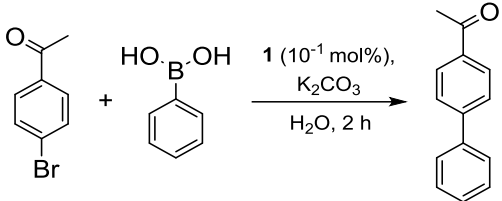


Entry	Catalyst 1 loading (mol %)	Reaction time (h)	Isolated yield (%)	TON	TOF (s^{-1})
1	0.5	0.5	100	200	0.11
2	10^{-1}	0.5	100	1 000	0.52
3	10^{-2}	0.5	78	7 800	4.3
4	10^{-3}	0.5	28	22 000	12.2
5	10^{-3}	2	100	100 000	13.9
6	5×10^{-4}	2	42	84 000	11.7
7	5×10^{-4}	16	66	132 000	2.3
8	10^{-4}	2	<2	-	-

All the reactions were carried under normal atmosphere, without degassing the water or using a co-solvent, therefore leading to the formation of small quantities of palladium black precipitate. The presence of this compound in the reaction mixture is the result of a common catalyst deactivation pathway that is known to occur to some extent in almost every reaction involving palladium species in water.⁵⁸ However, the presence of

small amounts of palladium black in our reactions did not compromise the activity of the catalyst down to 10^{-3} mol%, even for the recycling experiments at 10^{-1} mol% (results presented further on). Nonetheless, degassing the aqueous medium with nitrogen prior to adding the reagents and reactants completely inhibited the formation of palladium black. Therefore, in cases where recycling could be harder, there is still the option to degas in order to enhance the lifetime of the catalyst. As the reaction using 10^{-3} mol% requires either the use of very low quantities of the catalyst or high quantities of reactants, all further tests were carried at 10^{-1} mol% catalyst and we decided not to degas, for simplicity. We then performed a temperature dependence study on the same model reaction, which led to the conclusion that the Suzuki-Miyaura reaction can be carried out at lower temperatures with some substrates without any loss of activity (Table 2.3).

Table 2.2. Influence of the Temperature on the Activity of Catalyst **1**


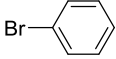
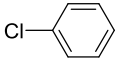
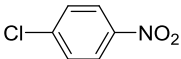
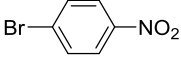
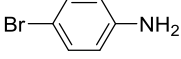
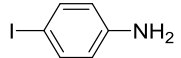
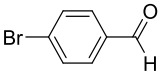
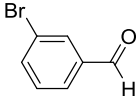
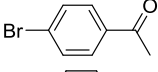
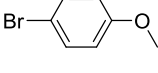
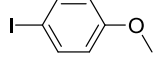
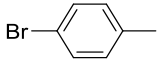
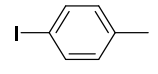
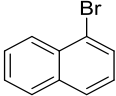
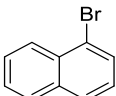


Entry	Temperature (°C)	Yield (%)
1	23 (r.t.)	33
2	50	99
3	100	>99

Next, the extent of the method was assessed by performing a substrate scope using commonly used aryl halides. Under optimized conditions (K_2CO_3 , H_2O , $100\text{ }^\circ C$, $0.1\text{ mol}\%$), a number of aryl iodides and bromides have been successfully coupled with arylboronic acids. Table 2.4 shows the high versatility of the method, giving moderate to high yield for many substrates with the exception of the less reactive chloride substrates for which low yields were obtained. Chloride substrates not containing activating functional groups did not react at all. We believe that the reaction mechanism implies the use of the boronic acid as an activator, leading the PdX_2L_2 catalyst to a PdL_2 state and releasing negligible quantities of biphenyl. Neither this compound nor the homocoupling product was detected in any case.

Table 2.3. Substrate Scope of Suzuki Cross-Coupling by Palladium Catalyst **1**

$$\text{Ar}^1\text{---X} + \text{Ar}^2\text{---B(OH)}_2 \xrightarrow[\text{H}_2\text{O, 100 }^\circ\text{C}]{\mathbf{1} (10^{-1} \text{ mol\%}), \text{K}_2\text{CO}_3} \text{Ar}^1\text{---Ar}^2$$

Entry	Ar-X	Time (h)	Isolated Yield (%)
1		0.5	>99
2		0.5	>99
3		a - 0.5 b - 2	trace trace
4		a - 0.5 b - 2	22% 31%
5		0.5	68
6		a - 0.5 b - 2	75 >99
7		a - 0.5 b - 2	20 11
8		0.5	>99
9		a - 0.5 b - 2	92 >99
10		0.5	>99
11		a - 0.5 b - 2	75 94
12		a - 0.5 b - 2	85 87
13		a - 0.5 b - 2	71 92
14		a - 0.5 b - 2	98 >99
15		a - 0.5 b - 2	35 46
16 ^a		2 2 ^b	33 55

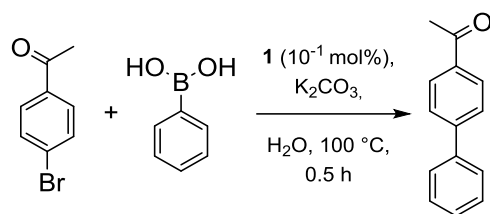
^a Using naphthalene-1-boronic acid instead of phenylboronic acid.

^b Using 2 mol% of catalyst **1**

Catalyst **1** showed less reactivity towards bulkier aromatic substrates. It is common in these cases to raise the catalyst loadings,⁵⁹ and the results obtained when the catalyst loading was increased to 2 mol% were better in terms of yields (entry 17b). This confirms that the catalyst can be used even with such bulky substrates to some extent. This last result could lead to some specific applications where the catalyst's "immediate concentration" corresponds to a very high loading, such as in a flow chemistry system using a packed bed reactor.

2.4.3.3. Recyclability

Recyclability has been assessed with the identified model reaction on a reaction time of 30 minutes. The latter experiment was performed up to ten times in a row, with no detectable deactivation or leaching of the catalyst other than the appearance of a black precipitate that did not seem to affect subsequent runs at this loading. As shown in Table 2.5, the yield was still quantitative after ten runs, which is currently higher than all the processes previously described. In addition, the simplicity of the method is another asset of catalyst **1**. Once the reaction was over, the mixture was cooled to room temperature, then extracted with diethyl ether in situ with a syringe, in order to prevent the loss of the catalytic species. Then 1 equivalent of base, aryl halide and boronic acid were added to the same aqueous phase for a subsequent catalytic run.

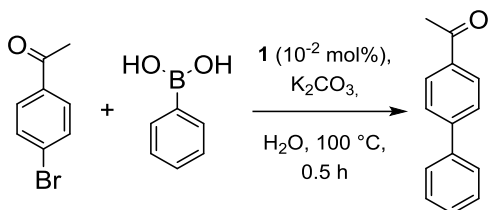
Table 2.4. Recyclability of Catalyst 1 for Suzuki-Miyaura Coupling in Water

Run	Yield (%) ^a	TON	TOF (s ⁻¹)
1	>99	1000	0,56
2	>99	1000	0,56
3	>99	1000	0,56
4	>99	1000	0,56
5	>99	1000	0,56
6	>99	1000	0,56
7	>99	1000	0,56
8	>99	1000	0,56
9	>99	1000	0,56
10	98	980	0,54
Cumulative TON:		9800	

^a Followed by ¹H NMR. A final isolated yield of 99% was obtained when combining the product from all 10 runs.

Using the method previously described, the recycling experiments were also performed using 10⁻² mol% of catalyst **1**. Unfortunately, the yield almost dropped by half after the first run. As a comparison, we investigated the impact of nitrogen degassing on the reuse of the catalyst. The results shown in Table 2.6 confirm that even with a stable NHC ligand, dissolved gases may contribute to reduce the catalyst's lifetime. Moreover, a visual comparison test at 10⁻¹ mol% catalyst showed the appearance of palladium black after one reaction in non-degassed water, while there was absolutely no visible trace of it in the degassed experiment.

Table 2.5. Recyclability of Catalyst 1 at Lower Loadings for Suzuki-Miyaura Coupling in Water

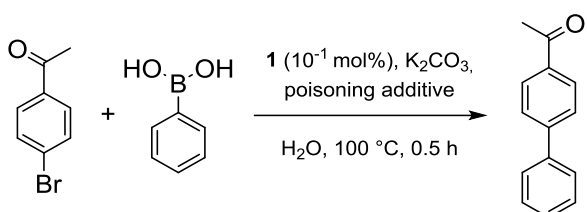


Run	Yield (%) No N_2 degassing	Yield (%) With N_2 degassing ^a
1	100	100
2	57	100
3	42	99
4	32	50
5	29	43

^a Degassing was made for 10 minutes prior to each catalytic run.

2.4.3.4. Nature of the Active Species

As catalyst **1** is essentially insoluble in water, we decided to investigate the nature of the active catalytic species in this coupling reaction and to assess the heterogeneity of the process (table 2.7). Several tests were performed and suggest a heterogeneous catalytic reaction.⁶⁰ First, the mercury drop test leads to the amalgamation of mercury on the surface of the non-soluble catalyst, inhibiting completely its activity. On the other hand, if the catalyst is soluble, the mercury drop test has no effect at all on the activity of the catalyst.^{61, 62} In our case, when a drop of mercury was added to the reaction mixture before starting the model reaction, no catalytic activity was observed.

Table 2.6. Poisoning Experiments of Catalyst **1**

Entry	Poisoning additive	Yield (%)
1 ^a	Hg	0
2 ^b	CS ₂	0
3 ^c	PPh ₃	5
4 ^d	Pyridine	25
5 ^e	Poly(4-vinylpyridine)	13

^a One drop of Hg.

^b 0.5 eq of CS₂ (per metal atom), reaction run at 45 °C.

^c 0.3 eq of PPh₃ (per metal atom).

^d 150 eq of pyridine (per metal atom).

^e 150 eq of poly(4-vinylpyridine) (per metal atom), quantity calculated using the monomer's molecular weight.

Based on the fact that the surface of a heterogeneous catalyst contains a limited number of active metal atoms, strong poisons used in sub-stoichiometric amounts may be sufficient to prevent entirely its catalytic activity. Commonly used ligands for such reactions are carbon disulfide (CS₂) and triphenylphosphine (PPh₃). When poisoning catalyst **1** with these additives at less than 1.0 equivalent per metal atom, no significant activity was noted, which leads to the early conclusion that **1** is acting as a heterogeneous catalyst. It should be noted that the experiment using carbon disulfide was performed at 45 °C because this ligand dissociates from the palladium species at temperatures over 50 °C. This change in temperature should not have altered the results, as it was proven earlier that our model reaction normally leads to a quantitative yield at 50 °C.

However, there was still the possibility that the active species was not the desired palladacycle, but could have been soluble-metal-particle heterogeneous catalysis. Indeed, using similar catalysts under similar conditions, SanMartin, Domínguez et al. have stated that palladium-NHC complexes may sometimes serve as mere Pd(0) reservoirs, leaking palladium atoms that self-assemble into nanoparticles.⁵⁷ However, the poisoning results of our experiments state otherwise in the case of this heterogeneous catalyst. In order to shed

light on the nature of the active species, a comparison test using pyridine and poly(4-vinylpyridine) polymer has been carried in order to detect the formation of palladium nanoparticles while using water soluble pyridine and water-insoluble poly(4-vinylpyridine).⁶² As a matter of fact, both nitrogen ligands should bind easily to palladium, but the insoluble polymer would additionally remove metallic particles from the reaction medium, further deactivating the catalyst, if it were homogeneous, by preventing its contact with the reagents. Therefore, if one identifies a large difference between these two experiments, the active species are Pd(0) nanoparticles. If the catalyst is the starting palladacycle, then no major difference should be observed between both experiments, as the binding mechanism is the same (e.g. replacement of the bromide ligand). As shown in Table 6, the results obtained for catalyst 1 with pyridine (25%) and poly(4-vinylpyridine) (13%) are very similar, indicating a palladacycle-driven mechanism.

2.4.4. Conclusion

We have successfully demonstrated that a heterogeneous NHC-based palladium species is a good alternative catalyst to what is currently used for Suzuki-Miyaura coupling in water. Its high stability and activity led to convincing results, with quantitative activity towards a wide variety of substrates using catalyst loadings as low as 10^{-3} mol%. To the best of our knowledge, the recyclability of this process is yet unmatched by any phosphine-free, heterogeneous and support-free NHC-Pd complex performing Suzuki-Miyaura coupling in water. The high recyclability, as well as the low catalyst loadings used, contribute to the overall atom economy that makes this process greener than many of the previously reported ones. Additionally, the mild conditions, low cost reagents and simple manipulations that do not require either co-solvent or dry environment increase the interest of this research. When compared to the literature, our poisoning experiments results raise a question on the intrinsic parameters in the catalyst's structure that affect the leading mechanistic pathway of this reaction in water.²⁵ As an early hypothesis, we suggest that while water-soluble NHC-palladacycle could act as reservoirs of palladium nanoparticles, their insoluble counterparts seem to be the active species themselves. Work is currently in progress to use the same catalyst for different carbon-carbon coupling reactions such as the Heck coupling in water.

2.4.5. Experimental Section

Commercial chemicals were bought from Aldrich and used as received. NMR spectra were recorded on 500MHz, 400MHz and 300MHz spectrometers. ^1H and ^{13}C chemical shifts (δ) are given in ppm (residual peak of deuterated solvents was used as reference). The single crystals suitable for X-ray analysis were sealed into a glass capillary and the intensity data of the single crystal were collected. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a LC-MSD-Tof spectrometer from in positive electrospray mode.

2.4.5.1. Synthesis of the Palladium Complex

*α,α' -dibenzimidazole-*o*-xylene*

To 2 mL of an aqueous solution of KOH (17.8 M) were added the benzimidazole (1.10 g, 9.31 mmol, 2 eq) and the tetrabutylammonium bromide (TBAB) (0.11 g, 0.33 mmol, 0.07 eq). 10 mL of toluene were added to the mixture, which was then vigorously stirred for 5 minutes. α,α' -dibromo-*o*-xylene (1.23 g, 4.66 mmol, 1 eq) was added to the solution and kept under vigorous stirring over-night. The toluene was evaporated under reduced pressure and the product was recovered and rinsed with 100 mL of distilled water. The white powder was recuperated and dried under vacuum to give 1.54 g of α,α' -bis(benzimidazole)-*o*-xylene (yield = 98%). ^1H NMR (CDCl_3 , 300MHz): δ 7.87 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.33 (d, 1H, $J < 3\text{Hz}$), 7.30 (d, 1H, $J < 3\text{ Hz}$), 7.26 (td, 2H, $J_1 = 9\text{Hz}$, $J_2 < 3\text{ Hz}$), 7.16 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 5.32 (s, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 143.9, 142.8, 133.8, 133.0, 129.1, 123.5, 122.7, 120.8, 109.7, 46.3. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 339.16097, found 339.16170.

Precursor salt

α,α' -bis(benzimidazole)-*o*-xylene (1.54 g, 4.56 mmol, 1 eq) and 4-(phenylethynyl)benzyl bromide (2.60 g, 9.58 mmol, 2.1 eq) were placed in 100 ml of acetonitrile. The mixture was heated to 85 °C and kept at this temperature under agitation

for 48 h. The precipitate was filtered and rinsed with 2 x 30 mL of acetonitrile. The yellow-white powder was dried under vacuum to give 2.93 g of the precursor salt (yield = 73%). ^1H NMR (DMSO- d_6 , 500MHz): δ 10.05 (s, 2H), 8.01 (dd, 4H, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 7$ Hz), 7.69 (m, 4H), 7.63 (s, 8H), 7.55 (m, 4H), 7.48 (m, 2H), 7.44 (m, 6H), 7.29 (m, 2H), 6.13 (s, 4H), 5.89 (s, 4H). ^{13}C NMR (DMSO- d_6 , 125 MHz): δ 143.64, 134.92, 132.47, 132.36, 131.91, 131.88, 131.58, 129.93, 129.50, 129.30, 129.21, 127.53, 127.37, 123.11, 122.45, 114.74, 114.55, 90.57, 89.16, 50.25, 48.25. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{52}\text{H}_{40}\text{N}_4^{2+}$ $[\text{M}+\text{H}]^{2+}$: 360.16210, found 360.16341.

NHC-Pd Complex (1)

Palladium acetate (0.21 g, 0.24 mmol, 1 eq) was dissolved in 50 mL of dimethyl sulfoxide. The precursor salt (0.054 g, 0.24 mmol, 1 eq) was dissolved in additional 50 mL of dimethyl sulfoxide. Both solutions were mixed and then stirred at room temperature for 90 minutes. The mixture was then heated to 135 °C for an additional 60 minutes. The solvent was evaporated under reduced pressure at high temperature. The resulting powder was then triturated with 20 mL of methanol, rinsed with 2 x 20 mL of methanol and rinsed again with 2 x 20 mL of acetonitrile. After drying under vacuum, 0.21 g of a white-yellowish powder was obtained (yield = 87%). Elemental analysis calculated for $\text{C}_{52}\text{H}_{38}\text{Br}_2\text{N}_4\text{Pd}$: C, 63.40; H, 3.89; Br, 16.22; N, 5.69; Pd, 10.8. Found: C, 59.54; H, 3.92; N, 5.33; S, 1.36. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.05 (br.s, 2H), 7.88 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 7.60 (br.s, 2H), 7.53 (s, 4H), 7.36 (m, 15H), 7.08 (t, 5H, $J = 6\text{Hz}$), 6.83 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 6.21 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.36 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 177.11, 134.82, 134.49, 134.31, 134.24, 132.04, 131.61, 129.91, 128.48, 128.37, 127.16, 123.85, 123.82, 123.29, 122.86, 112.11, 111.66, 90.24, 88.55, 52.70, 52.09. HRMS (ESI): m/z calcd. for $\text{C}_{52}\text{H}_{38}\text{Br}_2\text{N}_4\text{Pd}^+$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 1005.03903, found 1005.04071.

2.4.5.2. Typical Procedure for Coupling Reactions of Aryl Halides with Boronic Acids.

All manipulations were performed in water, under normal atmosphere using vials in a Chemglass Pie-Block system. No degassing was made prior to any reaction unless stated otherwise.

1-Bromo-4-acetophenone (0.19 g, 1.01 mmol, 1 eq), phenylboronic acid (0.14 g, 1.11 mmol, 1.1 eq), K₂CO₃ (0.28 g, 2.03 mmol, 2 eq) and **1** (0.0010g, 0.0010 mmol, 0.001 eq) were mixed in 10 mL of distilled water. The vial was placed in the heated pie-block at 100 °C for 30 minutes under vigorous agitation. The reaction mixture was then cooled in an ice bath and extracted 3 times with 10 mL of diethyl ether. The combined organic layers were then dried with anhydrous MgSO₄ and evaporated under reduced pressure, leading to 0.199 g of a white powder of 4-acetylbiphenyl (yield = 100%). ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz): δ 8.06 (d, 2H, *J* = 8.2Hz), 7.72 (d, 2H, *J* = 8.2Hz), 7.66 (d, 2H, *J* = 7.9Hz), 7.50 (t, 2H, *J* = 7.5Hz), 7.43 (m, 1H), 2.67 (s, 3H).

2.4.5.3. Recycling Procedure

Typical procedure for Suzuki coupling reaction was performed as mentioned above. The extractions were made *in situ* in the vial using a 12 mL syringe with a flat end needle to collect the organic layers. K₂CO₃ (0.14 g, 1.01 mmol, 1 eq), 1-bromo-4-acetophenone (0.19 g, 1.01 mmol, 1 eq) and phenylboronic acid (0.12 g, 1.01 mmol, 1 eq) were then added to the aqueous phase and the same manipulations were repeated ten times. Degassing with nitrogen was done for 10 minutes between each catalytic run for results in Table 2.6.

2.4.5.4. Poisoning Experiments

Typical procedure for Suzuki coupling reaction was performed as mentioned above. The poisoning additive was added to the mixture prior to the reactants.

2.4.6. Associated Content

2.4.6.1. Supporting Information

Detailed synthesis of **1**, detailed experimental section, NMR spectra and crystallographic data (tables, figure, raw data and checkCIF report). This material is available free of charge via the Internet at <http://pubs.acs.org>.

2.4.7. Author Information

2.4.7.1. Corresponding Author

Andreea-R. Schmitzer, Université de Montréal.

2.4.7.2. Notes

The authors declare no competing financial interests.

2.4.8. Acknowledgement

This work was supported by the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada, the Centre of Green Chemistry and Catalysis, the Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies and the Université de Montréal.

2.5. Retour sur l'article

Quoique ces travaux aient permis le développement d'un procédé généralement plus vert que les procédés employés couramment, beaucoup de travail reste à faire pour qualifier ce procédé de « vert ». Principalement, la méthode utilisée présentement nécessite une extraction de la phase aqueuse au diéthyl éther, un solvant organique. La quantité de solvant a été limitée à un minimum, mais il s'agit là d'un facteur qui diminue grandement l'impact vert de cette méthode. Une optimisation de la méthode devrait donc être effectuée afin d'éliminer cette étape. Tout récemment, un protocole vert a été établi qui procède à l'extraction des produits finaux par simple filtration.⁶³ Ce type de procédure pourrait être adapté au système présenté ici afin d'en faire réellement un produit vert, en modifiant légèrement la structure du catalyseur afin de le rendre soluble, ou en trouvant un moyen d'empêcher sa captation par le filtre utilisé. Dans ce même ordre d'idées, l'impact environnemental pour la procédure pourrait alors être calculé afin d'obtenir une donnée quantitative évaluant le potentiel vert de la réaction.

Néanmoins, le procédé exposé présente l'avantage d'être hétérogène, ce qui ouvre la porte à une récupération aisée du catalyseur. Il s'agit également d'une des rares alternatives à l'utilisation des phosphines pour la catalyse hétérogène recyclable de la réaction de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux.

2.6. Informations supplémentaires

Les détails expérimentaux reliés à l'article se trouvent à l'annexe 1 à la fin de ce document.

2.6.1. Complexation utilisant la cyclodextrine

Le design initial du catalyseur **1** présentait volontairement des composés aromatiques comme chaînes latérales. Sachant que la cavité hydrophobe des β -cyclodextrines possède un diamètre de 0,70 nm,⁶⁴ nous prévoyions complexer cette dernière au catalyseur afin de modifier ses propriétés (figure 2.5). La taille de cette cavité est complémentaire à la taille d'une unité phényle et il a été prouvé maintes fois que le

complexe d'inclusion entre la cyclodextrine et le benzène se forme naturellement lorsqu'ils sont mis en présence l'un de l'autre en milieu aqueux.⁶⁵

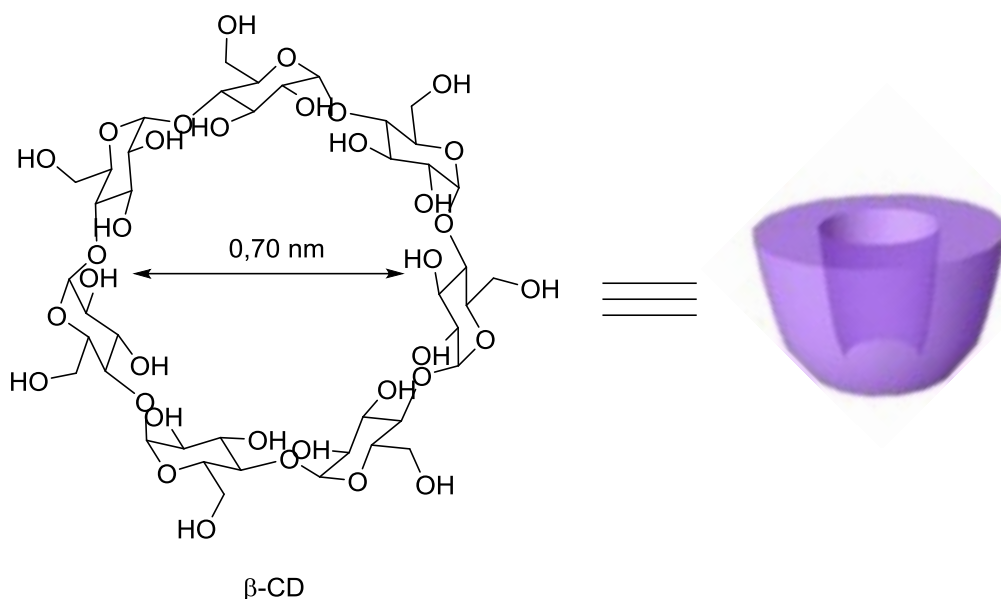


Figure 2.4. Structure de la cyclodextrine et complémentarité pour le cycle benzène.

La cyclodextrine est un motif supramoléculaire qui permet d'encapsuler diverses molécules. Nous espérons exploiter deux phénomènes en complexant le catalyseur **1** avec la cyclodextrine (figure 2.5). Tout d'abord, du point de vue catalyse asymétrique, la cyclodextrine possède cinq centres chiraux par unité glucopyranose, propriété que nous souhaitons transférer au produit de réaction. Ensuite, le complexe d'inclusion formé présentera manifestement des propriétés physiques différentes de celles du catalyseur simple. Nous imaginons un système dans lequel l'inclusion du catalyseur pourrait permettre une récupération simple de ce dernier, en jouant sur la solubilité du complexe dans l'eau.

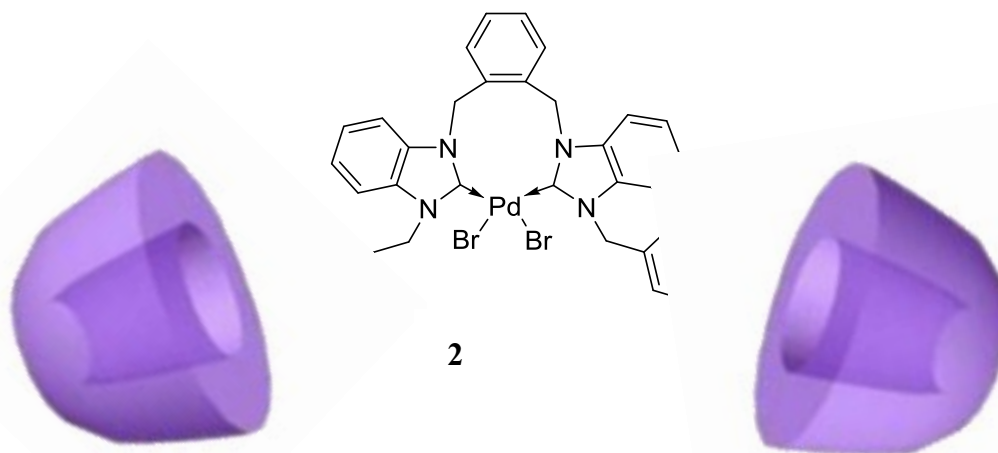


Figure 2.5. Complexe d'inclusion (2) entre le catalyseur 1 et la cyclodextrine.

Tout récemment, ce complexe a été formé en soumettant un mélange aqueux du catalyseur saturé en cyclodextrine aux ultrasons. L'indice nous permettant d'identifier la formation du complexe est la précipitation de celui-ci au fond de la cuvette, plutôt que la flottaison habituelle du catalyseur sur l'eau. Toutefois, l'analyse de ce complexe reste à faire par la méthode de Job. Ce test représente un casse-tête, puisque le complexe ne semble ni soluble dans l'eau, ni dans le méthanol et qu'il n'est soluble que dans le DMSO. Or, il est connu que le DMSO peut remplacer la molécule complexée à l'intérieur de la cyclodextrine, faussant ainsi les résultats de l'analyse.⁶⁶ Le procédé le plus fiable serait de préparer plusieurs solutions à des ratios différents, les filtrer, les faire sécher et les analyser par RMN ¹³C du solide. La technique normalement employée est le RMN CPMAS (« ¹³C-Cross Polarization Magic Angle Spinning »),⁶⁷ technique permettant de résoudre les spectres de complexes d'inclusion en appliquant un second champ magnétique perpendiculaire au champ B_0 (B_2). Cela permet également de résoudre l'anisotropie du blindage chimique en tirant avantage des propriétés des protons couplés aux carbones, qui auront une relaxation plus rapide.⁶⁸⁻⁷⁰

Le complexe susmentionné n'a pas été testé pour la catalyse, mais un test préliminaire utilisant 1 mol% du complexe semblait pointer vers une activité semblable au catalyseur 1 seul, avec un rendement de 95% (Annexe 2). Évidemment, ces résultats

doivent être reproduits avec la méthode présentée dans l'article, mais l'exploitation de la cyclodextrine demeure un sujet de grand intérêt.

2.6.2. Adaptation du procédé à la réaction de Heck

Depuis la soumission de cet article, nous avons travaillé à adapter le système employé à la réaction de Heck impliquant un halogénure d'aryle et un alcène déficient en électrons, tel que le styrène (schéma 2.7). L'idée est d'utiliser le catalyseur **1**, stable en milieu aqueux et recyclable, afin de catalyser une seconde réaction de couplage organométallique.

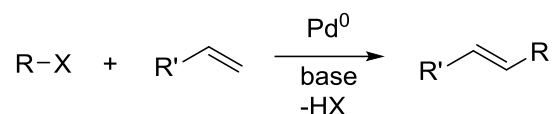
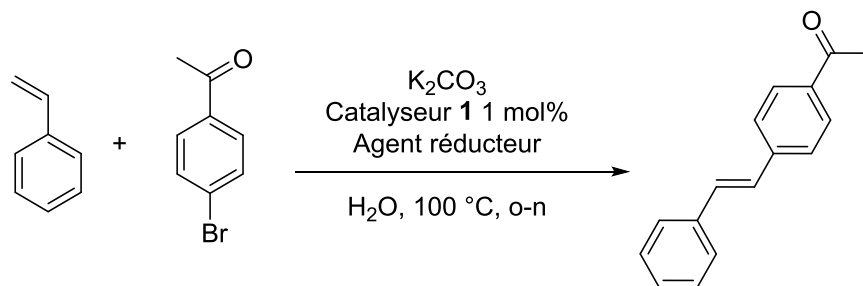


Schéma 2.5. Couplage de Heck

L'étude de cette réaction a été effectuée en plusieurs étapes, dont voici les résultats préliminaires. Premièrement, en utilisant des conditions déterminées arbitrairement en se basant sur les travaux de la littérature, nous avons optimisé l'agent réducteur permettant l'initiation de la réaction. N'étant plus en présence d'un acide boronique, celui-ci devait être remplacé afin de permettre à notre pré-catalyseur de Pd^{II} d'être réduit en son espèce active de Pd⁰. Le tableau 2.8 présente les résultats de cette étude, effectuée en utilisant 0,5 équivalents de chaque agent réducteur.

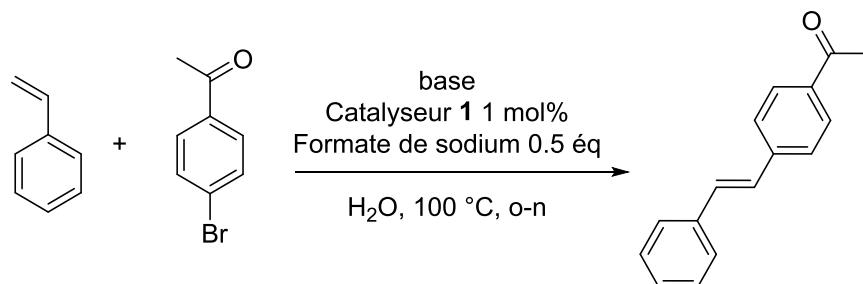
Tableau 2.8. Optimisation de l'Agent Réducteur pour la Réaction de Heck en Milieu Aqueux.



#	Additif	Quantité (éq)	Rendement (%)
1	Formate de sodium	0,5	80
2	Bromure de tetra-n-butylamonium (TBAB)	0,5	50
3	Acétate de sodium	0,5	62
4	Formate de sodium	0,1	59
5	Formate de sodium	1,0	53

Une fois le formate de sodium identifié comme agent réducteur à 0,5 éq, l'étape suivante consistait en l'optimisation de la base. Les résultats présentés au tableau 2.9 montrent une meilleure activité du catalyseur lorsque le carbonate de potassium est utilisé.

Tableau 2.9. Optimisation de la Base Utilisée pour la Réaction de Heck en Milieu Aqueux.



# rx	Base	Rendement (%)
1	K_2CO_3	80
2	NaOH	23
3	Na_2CO_3	58
4	Et_3N	55
5	Pyridine	15
6	KOH	60
7	NaOAc	57

Finalement, la quantité de catalyseur ainsi que le temps de réaction ont été optimisés, menant aux résultats présentés au tableau 2.10. Ces résultats sont préliminaires et présentent quelques données contradictoires ou à première vue incohérentes. Les expériences à 1, 2 et 3 mol% devront être effectuées à nouveau pour confirmer les résultats. Toutefois, il est possible qu'à plus haut pourcentage molaire le catalyseur induise majoritairement la réaction d'homocouplage, ce qui expliquerait la diminution du rendement. Cette hypothèse devra être analysée en profondeur, puisque la présence du produit d'homocouplage serait indésirable.

Tableau 2.10. Optimisation de la Quantité de Catalyseur et du Temps de Réaction pour la Réaction de Heck en Milieu Aqueux.

# rx	Quantité de catalyseur 1 (mol%)	Temps de réaction (h)	Rendement (%)
1	3	16	51
2	2	16	24
3	1	16	80
4	1	6	24
5	1	2	0
6	0.66	16	48
7	0.1	16	30

2.7. Conclusion et travaux présents

Bref, nous avons synthétisé un nouveau pré-catalyseur de Pd^{II} actif à de faibles concentrations pour la réaction de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux. Le catalyseur développé est recyclable jusqu'à un minimum de 10 cycles, ne montrant aucun signe de diminution de l'activité du catalyseur. Outre ces travaux sur la réaction de Suzuki-Miyaura, un catalyseur cationique présentant la L-prolinate comme anion a été synthétisé et pourrait éventuellement servir à la catalyse asymétrique en agissant sur la seconde sphère de coordination du métal. De plus, un procédé pour la complexation du catalyseur **1** avec la β -cyclodextrine a été développé. Les expériences prouvant l'existence de ce complexe restent à faire, de même que l'évaluation du pouvoir de ce complexe d'inclusion en catalyse asymétrique. Finalement, des travaux concernant la réaction de Heck en milieu aqueux ont été entamés, montrant une activité du même catalyseur **1** pour cette réaction. L'optimisation de la réaction est en cours et différents substrats devront ensuite être testés.

L'aspect vert du procédé développé pour la réaction de Suzuki-Miyaura pourrait encore être amélioré. Pour faire suite à l'article soumis, la possibilité d'éliminer l'étape d'extraction utilisant un solvant organique doit être explorée en profondeur. Plusieurs substrats biphényles présentent une faible solubilité dans l'eau, ce qui pourrait faciliter le travail d'extraction par filtration pour ceux-ci. Le catalyseur devra alors être récupéré d'une façon ou d'une autre, peut-être par magnétisme en le fixant à un métal ferromagnétique ou par solubilisation dans le milieu aqueux en modifiant légèrement sa structure pour y inclure des groupements hydrosolubles.

2.8. Références

1. Anastas, P. T., Warner, J. C., *Oxford University Press: New York* **1998**, 30.
2. Noyori, R., *Chem. Commun.* **2005**, 1807-1811.
3. Clark, J. H., *Green Chem.* **2006**, 8.
4. Poliakoff, M., Licence, P., *Nature* **2007**, 450, 810-812.
5. Polshettiwar, V., Varma, R. S., *Handbook of Green Chemistry*. Anastas, P. T., Li, C. J., Ed. Wiley-VCH: Weinheim, 2010.
6. Lindström, U. M., *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2751-2772.
7. Polshettiwar, V., Varma, R. S., *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 1546-1557.
8. Polshettiwar, V., Decottignies, A., Len, C., Fihri, A., *ChemSusChem* **2010**, 3, 502-522.
9. Miyaura, N. Y., K., Suzuki, A., *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 3437-3440.
10. Matos, K., Soderquist, J. A., *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 461-470.
11. Amatore, C., Jutant, A., Le Duc, G., *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 2492-2503.
12. Lennox, A. J. J., Lloyd-Jones, G. C., *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 412-443.
13. Amatore, C., Le Duc, G., Jutand, A., *Chem. Eur. J.* **2013**, 19, 10082-10093.
14. Wallow, T. I., Novak, B. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 7411-7412.
15. Ueda, M., Nishimura, M., Miyaura, N., *Synlett* **2000**, 856-858.
16. Nishimura, M., Ueda, M., Miyaura, N., *Tetrahedron* **2002**, 58, 5779-5787.
17. Burgos, C. H., Barder, T. E., Huang, X., Buchwald, S. L., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, 118, 4427-4432.
18. Alonso, D. A., Najera, C., Pacheco, M. C., *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5588-5594.
19. Chen, C.-L., Liu, Y.-H., Peng, S.-M., Liu, S.-T., *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 521-523.

20. Huang, R., Shaughnessy, K. H., *Organometallics* **2006**, *25*, 4105-4112.
21. Li, H., Wu, Y., *Appl. Organomet. Chem.* **2008**, *22*, 233-236.
22. Yamada, Y. M. A., Takeda, K., Takahashi, H., Ikegami, S., *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7733-7741.
23. Yamada, Y. M. A., Maeda, Y., Uozomi, Y., *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4259-4262.
24. Kim, J.-W., Kim, J.-H., Lee, D.-H., Lee, Y.-S., *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4745-4748.
25. Wang, L., Li, P.-H., *Chin. J. Chem.* **2006**, *24*, 770-774.
26. Phan, N. T. S., Styring, P., *Green Chem.* **2008**, *10*, 1055-1060.
27. Gil-Molto, J., Karlström, S., Najera, C., *Tetrahedron* **2005**, *20*, 2144-2150.
28. Wei, J.-F., Jiao, J., Feng, J.-J., Jing, L., Zhang, X.-R., Shi, X.-Y., Chen, Z.-G., *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6283-6286.
29. Franzén, R., Xu, Y., *Can. J. Chem.* **2005**, *83*, 266.
30. Shaughnessy, K. H., DeVasher, R. B., *Curr. Org. Chem.* **2005**, *9*, 595.
31. Selander, N., Szabó, K. J., *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2048-2076.
32. Shaughnessy, K. H., Chapter 1: Metal-Catalyzed Cross-Couplings of Aryl Halides to Form C-C Bonds in Aqueous Media. In *Metal-Catalyzed Reactions in Water*, Dixneuf, P. H., Cadierno, V., Ed. Wiley-VCH2013; p 426.
33. Iwasawa, T., Tokunaga, M., Obora, Y., Tsuji, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6554-6555.
34. Steinhoff, B. A., Stahl, S. S., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4179-4181.
35. Fleckenstein, C., Roy, S., Leuthäuser, S., Plenio, H., *Chem. Commun.* **2007**, 2870-2872.
36. Roy, S., Plenio, H., *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 1014.
37. Rajabi, F., Thiel, W. R., *Adv. Synth. Catal.* **2014**, 1873.
38. Yakusawa, T., Miyamura, H., Kobayashi, S., *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1450.
39. Wall, V. M., Eisenstadt, A., Ager, D. J., Laneman, S. A., *Platinum Met. Rev.* **1999**, *43*, 138.
40. Ennis, D. S., McManus, J., Woor-Kaczmar, W., Richardson, J., Smith, G. E., Carstais, A., *Org. Process Res. Dev.* **1999**, *3*, 248.
41. Djakovitch, L., Wagner, M., Hartung, C. G., Beller, M., Koehler, K., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2004**, *219*, 121.
42. Heidenreich, R. G., Krauter, J. G. E., Pietsch, J., Köhler, K., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *182*, 499.
43. Karimi, B., Akhavan, P. F., *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 6063-6072.
44. Cano, R., Ramón, D. J., Yus, M., *Tetrahedron* **2011**, *67*, 5432.

45. Turkmen, H., Can, R., Cetinkaya, B., *Dalton Trans.* **2009**, 7039.
46. Han, Y., Lee, L.J., Huynh, H.V., *Organometallics* **2009**, *28*, 2278.
47. Ines, B., SanMartin, R., Churraca, F., Dominguez, E., Urtiaga, M.K., Arriortua, M.I., *Organometallics* **2008**, *27*, 2833.
48. Regitz, M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 725.
49. Weskamp, T., Böcher, V. P. W., Herrmann, W. A., *J. Organomet. Chem.* **2000**, *600*, 12.
50. Kairouz, V., Schmitzer, A.R., *Green Chem.* **2014**, *16*, 3117.
51. Godoy, F., Segarra, C., Poyatos, M., Peris, E., *Organometallics* **2011**, *30*, 684-688.
52. Howell, T. O., Huckaba, A. J., Hollis, T. K., *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2570-2572.
53. Carrow, B. P. Mechanistic Studies on Palladium-Catalyzed Coupling Reactions. Ph. D. Thesis, University of Illinois, 2011.
54. Portnoy, M., Milstein, D., *Organometallics* **1993**, *12*, 1665-1673.
55. Barder, T. E., Walker, S. D., Martinelli, J. R., Buchwald, S. L., *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4685-4696.
56. Elie, C.-R., Noujeim, N., Pardin, C., Schmitzer, A. R., *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1788.
57. Inés, B., SanMartin, R., Moure, M. J., Dominguez, E., *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2124-2132.
58. T.S. Phan, N., V.D. Sluys, M., W. Jones, C., *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 609.
59. Debono, N., Labande, A., Manoury, E., Daran, J.-C., Poli, R., *Organometallics* **2010**, *29*, 1879.
60. Widegren, R. G., Finke, R. G., *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2003**, *198*, 317.
61. Eberhard, M. R., *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2125.
62. Yu, K., Sommer, W., Richardson, J. M., Week, M., Jones, C. W., *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 161.
63. Marziale, A. N., Faul, S. H., Reiner, R., Schneider, S., Eppinger, J., *Green Chem.* **2010**, *12*, 35-38.
64. Ariga, K., Kunitake, T., *Supramolecular Chemistry - Fundamentals and Applications Advanced Textbook*, 1ere ed.; Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2003; p 208.
65. Liu, L. G., Q.-X., *J. Phys. Chem. B* **1999**, *103*, 3461-3467.
66. Aree, T., Chaichit, N., *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 2487-2494.
67. Gidley, M. J., Bociek, S. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3820-3829.

68. Lambert, J. B., Mazzola, E. P., *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: An Introduction to Principles, Applications, and Experimental Methods*. Pearson Education 2004; p 341.
69. Sakamoto, K., Takashima, Y., Yamaguchi, H., Harada, A., *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 459-465.
70. Pessine, F. B. T., Calderini, A., Alexandrino, G. L., Review: Cyclodextrin Inclusion Complexes Probed by NMR Techniques, Magnetic Resonance Spectroscopy., Kim, D.-H. ed., *InTech*, 2012, 237.

Chapitre 3 Transport ionique utilisant le motif imidazole

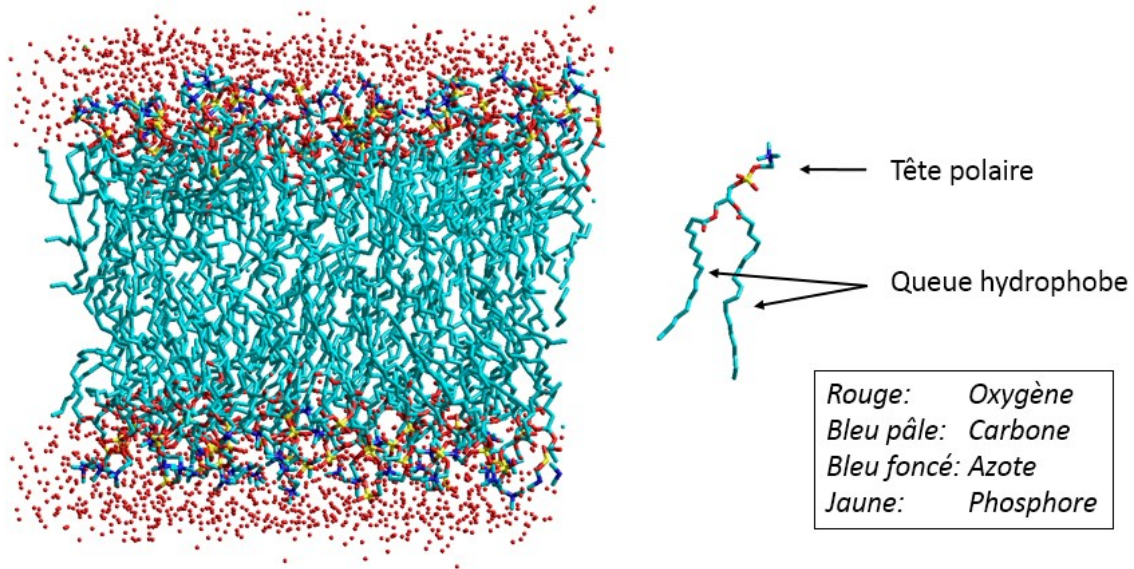
3.1. Introduction

Parmi les multiples applications biologiques associées aux sels d'imidazolium, l'une des plus récemment découvertes est le transport anionique.¹ La membrane cellulaire étant imperméable aux petites molécules chargées, aux ions et à de plus grosse molécules, ce sont les protéines transmembranaires qui assurent le transport de ces espèces de part et d'autre de la membrane. Lorsqu'une protéine fait défaut, il y a alors débalancement de l'équilibre précaire qui était établi, ce qui peut avoir des conséquences graves sur la santé. L'attention du monde scientifique a été d'abord tournée vers les troubles liés aux protéines transportant les ions Ca^{2+} , K^+ et Na^+ poussant la recherche vers le développement de transporteurs synthétiques d'ions positifs. Ce n'est que depuis environ deux décennies, suite à la mise en lumière de plusieurs « canalopathies »^a par Ashcroft,² que les chercheurs s'intéressent au transport d'anions au travers de la membrane cellulaire.

3.1.1. Membrane cellulaire

La membrane cellulaire, ou membrane plasmique, est la membrane qui sépare le cytoplasme du milieu extracellulaire. Celle-ci est composée d'une bicouche de phospholipides, dont les propriétés physiques lui confèrent le rôle de barrière sélective. En effet, quelques petites molécules telles que le dioxygène, certains nutriments et certains déchets traversent la membrane sans assistance.³ Les phospholipides qui la composent sont munis d'une tête polaire (phosphate) et d'une queue hydrophobe (dérivé d'un acide gras) et sont organisés de façon ordonnée afin de diminuer l'énergie du système en solvatant les têtes hydrophiles dans l'eau et en rapprochant les queues hydrophobes les unes des autres (figure 3.1).

^a Maladie qui voit son origine dans le dysfonctionnement du transport transmembranaire d'espèces chimiques. Traduction du terme « channelopathies » employé par Ashcroft.



Les atomes d'hydrogène sont masqués pour augmenter la clarté de l'image. Les points rouges représentent les atomes d'oxygène de molécules d'eau.

Figure 3.1. Modélisation moléculaire d'une bicouche phospholipidique montrant l'organisation des phospholipides dans la membrane cellulaire.⁴

L'assemblage non-covalent des phospholipides entre eux permet de former une membrane fluide, dans laquelle ils peuvent se déplacer latéralement à une vitesse de 10^7 déplacements par seconde.³ Cette disposition, principalement régie par des interactions de van der Waals, permet à une panoplie de protéines de s'y déplacer et d'assurer des fonctions vitales pour la cellule comme le transport transmembranaire.

3.1.2. Transporteurs d'ions naturels

Le contrôle des flux d'ions au travers de membranes plasmiques représente un processus fondamental permettant la survie des espèces via plusieurs mécanismes biologiques de base tels que la transmission de potentiels d'action dans les neurones, le contrôle de la contraction des muscles ou l'absorption de nutriments.⁵ Certains ions peuvent traverser la membrane de façon passive, par diffusion suivant leur gradient de concentration. Toutefois, il arrive que la concentration en ions doive demeurer inférieure ou supérieure à l'intérieur de la cellule par rapport au cytoplasme. Dans ce cas, les protéines transmembranaires assurent normalement le rôle de pomper les ions vers le milieu intracellulaire ou extracellulaire, selon le cas.

L'intérêt grandissant des scientifiques envers le transport anionique gagne en importance à mesure qu'on découvre de nouvelles maladies qui voient leur origine dans un mauvais transport des anions. L'une des protéines les plus connues dans le domaine est la CFTR (régulatrice de conductance de la fibrose kystique). Lorsque celle-ci présente une mutation génétique, elle ne parvient pas à remplir ses fonctions convenablement, ce qui mène aux symptômes bien connus de la fibrose kystique. Cette protéine n'est pas la seule permettant le transport d'anion chez les humains. À ce jour, on compte 11 protéines connues chez l'humain agissant en tant que transporteurs d'anions naturels (OATP^a). Ces protéines se retrouvent dans différents organes tels que le foie, le cerveau, les testicules, les poumons, le cœur et bien d'autres.⁶

Au sein d'une cellule, le transport ionique peut normalement s'effectuer de façon passive par une diffusion selon le gradient électrochimique ou de façon active, consommant de l'énergie (provenant habituellement de l'hydrolyse de l'ATP en ADP, puis en AMP).³

3.1.3. Transporteurs synthétiques

Afin de pallier aux pathologies développées par les patients ayant des troubles au niveau des pompes à efflux naturelles, les chimistes se sont d'abord intéressés à la possibilité d'utiliser des récepteurs anioniques à cet effet,⁷⁻⁹ et divers groupes de recherche ont développé une variété de transporteurs anioniques synthétiques.¹⁰⁻¹² L'efficacité du transport transmembranaire d'un composé synthétique est jugée selon la valeur de son EC₅₀, la concentration à laquelle on peut obtenir la moitié du taux de transport maximal.

3.1.3.1. Mécanismes de transport

Le transport anionique peut être réalisé selon deux types de transport différents : les transporteurs mobiles et les canaux ioniques. La figure 3.2 schématise les deux mécanismes de transport usuels où les flèches bleues montrent le chemin du transport des anions rouges.

^a Organic Anion Transporting Polypeptides

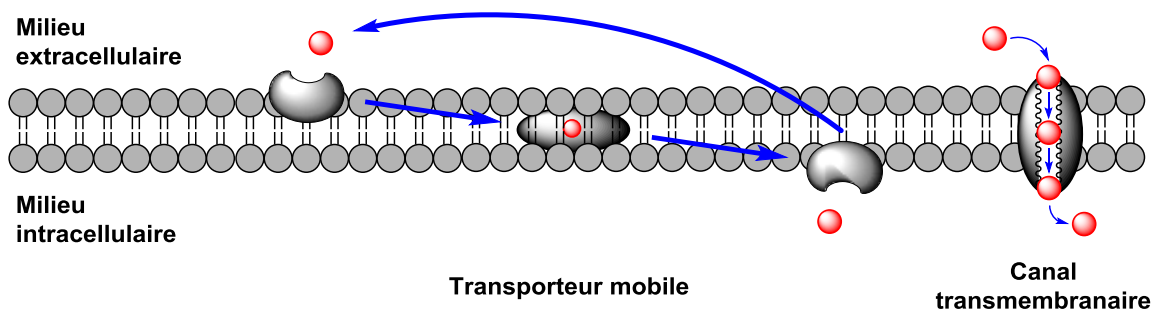


Figure 3.2. Différents mécanismes de transport d'anions.¹³

Les transporteurs mobiles synthétiques sont une classe de molécules qui lient un anion formant un complexe qui peut traverser la membrane. Leur principal avantage face aux canaux est qu'ils peuvent être hautement sélectifs, présentant des sites de reconnaissance uniquement pour certains anions. Ces transporteurs sont habituellement synthétisés tel qu'utilisés, c'est-à-dire que l'espèce active est généralement monomérique.

D'autre part, les canaux transmembranaires permettent une diffusion nettement plus rapide des ions (jusqu'à 10^7 - 10^8 ions par seconde), mais ce transport n'est en général que très peu sélectif.¹³ Les canaux transmembranaires qui seront présentés à ce chapitre sont formés d'oligomères d'une molécule dont la structure est propice aux empilements π . Dans un effort de rendre le transport légèrement sélectif, le contre-anion de ces sels d'imidazolium peut être modifié, ce qui agit sur le diamètre intérieur du canal.¹⁴

Présentement, l'un des plus gros défis en lien avec les transporteurs synthétiques est l'incorporation de mécanismes de signalisation permettant l'ouverture et la fermeture des canaux. Dans cet ordre d'idées, notre groupe a développé des molécules pouvant être complexées à l' α -cyclodextrine et au cucurbit-7-uril (CB7), permettant le contrôle de l'activité des transporteurs en déplaçant l'équilibre régissant la formation des canaux.¹ Tel que présenté à la figure 3.3, le système comporte plusieurs états d'équilibre et les molécules complexées ne peuvent plus pénétrer la membrane.

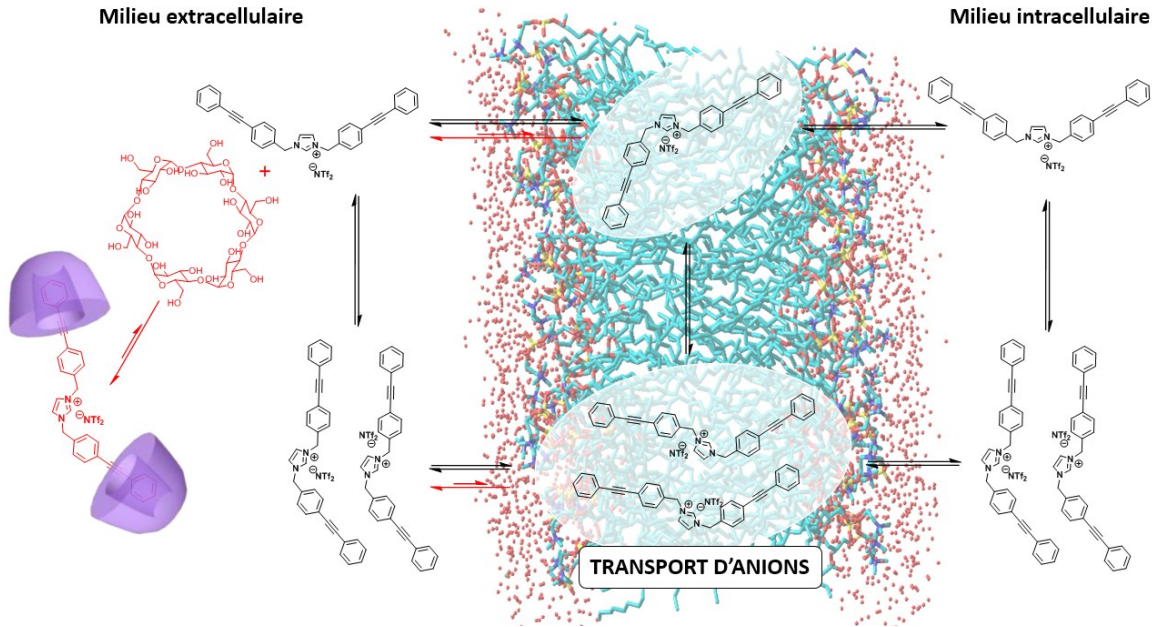


Figure 3.3. États d'équilibre régissant le transport d'anions par la formation de canaux transmembranaires.

3.1.3.2. Modes de transport

Les transporteurs d'ions, qu'ils soient naturels ou synthétiques, sont classifiés selon le mode de transport qui les caractérise, soit l'uniport, le symport ou l'antiport (figure 3.4).

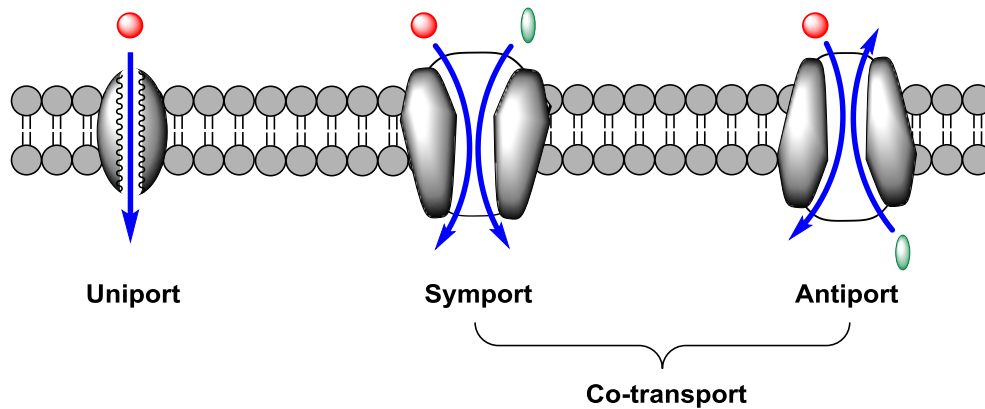


Figure 3.4. Différents modes de transport dans une bicouche phospholipidique.

Ces différents modes de transport se caractérisent d'abord par la stœchiométrie du transport (nombre d'ions impliqués) et par sa direction. Dans le cas de l'uniport, un seul anion peut être transporté à la fois. Cela n'implique pas que le canal est spécifique, mais les transporteurs naturels sont typiquement spécifiques à la charge des ions qu'ils peuvent

transporter (*e.g.* Cl^- , NO_3^- et SCN^-).^{15, 16} D'autres transporteurs agissent selon un mode de co-transport, soit le symport ou l'antiport, permettant de transporter deux anions de part et d'autre de la membrane. Le symport transporte deux ions dans la même direction, alors que l'antiport permet l'échange d'ions en sens inverse.

Sachant désormais que la fibrose kystique n'a pas son origine que dans le dysfonctionnement du transport des anions chlorures, mais aussi dans l'augmentation du transport des ions sodium, il est important d'établir des méthodes de pallier à ces deux symptômes.¹⁷ En étudiant les propriétés mécanistiques du transport transmembranaire avec différents transporteurs, on espère trouver la combinaison gagnante qui permettra de transporter à la fois des ions sodium dans un sens et des ions chlorures dans l'autre sens. Il va de soi que cet objectif impliquerait un mécanisme complexe incluant des ions spectateurs ou une source énergétique, de façon à conserver l'équilibre (ou le déséquilibre) des charges. Un mélange bien dosé de deux transporteurs synthétiques complémentaires pourrait aussi mener à ce résultat.

Il est également important de s'intéresser au caractère électrogénique ou électroneutre du transport. Peu importe le mode de transport employé, il est possible qu'il résulte en une augmentation du potentiel transmembranaire ou qu'il soit neutre. Ces deux cas de figure peuvent se révéler d'une haute utilité afin de remplacer les protéines transmembranaires qui provoquent parfois un transfert net de charges, parfois non.

3.1.4. Applications des sels d'imidazolium comme récepteurs d'anions

À la base du transport d'anions se trouve le concept d'affinité. Afin de permettre le transport des anions, les molécules doivent d'abord se lier via des interactions non-covalentes à ces derniers. Ces interactions incluent les ponts hydrogène et d'autres types d'interactions électrostatiques. Lors du design de transporteurs, il est important de réfléchir aux interactions qui pourront régir le mécanisme de transport au final.

Tout d'abord, les ponts hydrogène surviennent entre un donneur acide faible et le dipôle négatif d'un atome accepteur. Ces interactions sont plus faibles que les autres

interactions électrostatiques, mais présentent une plus grande flexibilité en termes de longueur et de force de liaison.¹⁸

Ensuite, les autres interactions électrostatiques sont composées des interactions ioniques (charge-charge), des interactions charge-dipôle et des interactions dipôle-dipôle.¹⁹ Ces interactions sont toutes plus fortes que les ponts hydrogène, leur force variant respectivement de 350 kJ/mol à 50 kJ/mol.²⁰ Ainsi, les plus fortes liaisons sont les interactions ioniques, comme celles présentes entre les cations imidazolium et les différents anions.

En effet, le cation imidazolium peut se complexer aux anions tant par des liaisons hydrogène entre l'anion et l'atome d'hydrogène en position 2 que par des interactions ioniques.^{21, 22} Plusieurs groupes de recherche ont rapporté différents sels d'imidazolium pouvant complexer des anions monovalents avec une certaine sélectivité.²³⁻²⁵ Ces travaux, exploitant les propriétés intrinsèques du cation imidazolium, nous ont poussés à tenter d'utiliser ces sels comme transporteurs d'anions.

3.1.4.1. Design de transporteurs d'anions à base de sels d'imidazolium

Ce n'est que très récemment que mes collègues ont commencé à élucider les propriétés de transport des sels d'imidazolium, jusqu'alors inédites. Depuis 2011, notre groupe se spécialise sur l'utilisation de ces motifs afin de développer des transporteurs plus efficaces dont les propriétés peuvent être prédites par la structure chimique.

La première étude consistait en une preuve de concept qui rapportait pour la première fois l'utilisation de ces sels comme transporteurs anioniques, tout en démontrant que l'activité pouvait être régulée par l'addition de cyclodextrine ou de cucurbit-7-uril au milieu.¹ La seconde étude, présentée à ce chapitre, traite du rôle du contre-anion du sel d'imidazolium envers l'efficacité de transport.¹⁴ Celle-ci tisse les premiers liens de la relation structure-activité régissant le transport anionique. Finalement, la troisième étude publiée à ce jour concerne d'abord une optimisation de la structure du transporteur, puis met en lumière les propriétés bactéricides potentielles de ce composé.²⁶ Cette étude est également résumée à ce chapitre.

3.2. Introduction à la méthode employée

Différentes méthodes peuvent être utilisées pour étudier le transport ionique ou anionique au travers d'une membrane. Les deux méthodes les plus couramment utilisées sont la fluorescence et la variation du courant de part et d'autre de la membrane lorsque les ions la traversent.²⁷ Marc Vidal et Audrey Hébert ont utilisé cette dernière méthode pour confirmer le mode de transport de certains transporteurs possédant des cations imidazolium.²⁸ L'interprétation des résultats de celle-ci étant souvent mitigée et peu précise, nous avons opté pour les analyses de transport par la fluorescence. Les modèles que nous avons choisis sont basés sur l'utilisation de liposomes, petites vésicules qui imitent la membrane plasmique. Le transport étant suivi par la fluorescence du milieu, différentes sondes ont été utilisées afin d'arriver à nos fins.

3.2.1. Liposomes

Bien qu'ils aient pour rôle d'imiter la membrane plasmique, les liposomes ne contiennent aucune protéine, glucide ou glycoprotéine. Il s'agit en fait de vésicules artificielles sphériques formées à base de phospholipides organisés en bicouches (figure 3.5). Il existe plusieurs types de liposomes : les liposomes multilamellaires (MLVs) et les petits (SUVs), grands (LUVs) et géants (GUVs) liposomes unilamellaires. Les liposomes utilisés pour cette étude sont des LUVs, ayant une taille moyenne d'environ 100-125 nm. La taille des liposomes est déterminée par la taille des pores du filtre de polycarbonate permettant l'extrusion et elle peut être vérifiée par des études de diffusion dynamique de la lumière (DLS).²⁹⁻³¹ Ces études permettent également d'établir si la distribution de taille des liposomes est monodisperse, caractéristique unique aux liposomes en bon état. Ce test a donc permis à mes collègues de vérifier que les liposomes n'éclatent pas en présence de nos transporteurs ou des solvants utilisés et qu'ils éclatent bien lorsque mis en présence d'un détergent, le triton-X.³²

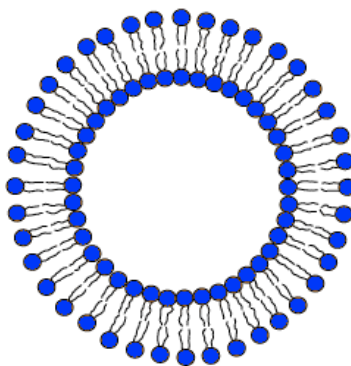


Figure 3.5. Structure d'un liposome unilamellaire.

Les liposomes peuvent être composés de divers phospholipides, affectant directement leurs propriétés. La figure 3.6 présente les structures du EYPC (phosphatidylcholine de jaune d'œuf) et du DPPC (1,2-dipalmitoyl-*sn*-glycero-3-phosphocholine) utilisés pour les études présentées à ce chapitre et au suivant. Chacun de ces phospholipides présente deux chaînes carbonées. La présence de ces deux chaînes est cruciale à la formation de liposomes, car elle prévient la formation de micelles.³³

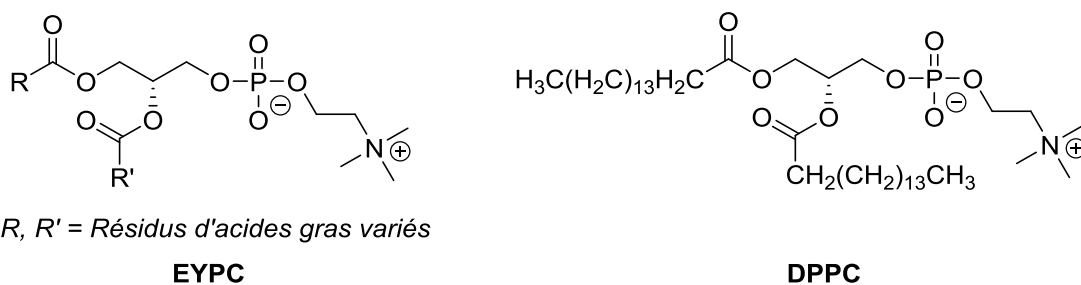


Figure 3.6. Structure chimique des phospholipides EYPC et DPPC.

Les premiers liposomes que nous avons utilisés sont composés de EYPC. Ceux-ci sont adaptés aux tests en milieu contrôlé puisqu'ils sont en phase fluide à température pièce et à 37 °C (température du corps humain), ce qui augmente la ressemblance du milieu avec celui des membranes cellulaires. Les tests permettant de déterminer le EC_{50} sont effectués dans ces liposomes en variant la concentration de transporteur ajouté. Le DPPC, quant à lui, permet de récolter des évidences pour déterminer le mode de transport employé par le transporteur. Sa température de transition de 41 °C facilite l'étude du transport à l'état gel comme à l'état fluide.^{34, 35} Des deux modes de transport présentés précédemment, seuls

les canaux sont efficaces dans une membrane en phase gel, alors que les transporteurs mobiles y voient leur activité considérablement réduite.

3.2.2. Sondes fluorescentes

Les sondes fluorescentes pouvant être adaptées à la présente étude sont nombreuses. Les plus couramment utilisées sont la lucigénine, le HPTS (8-hydroxypyrene-1,3,6-trisulfonate de trisodium) et la carboxyfluorescéine (figure 3.7).¹⁰

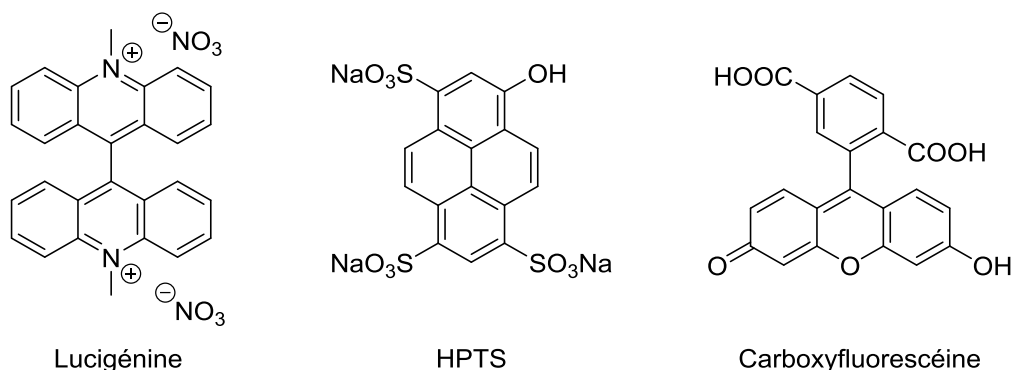


Figure 3.7. Fluorophores couramment utilisés.

Dans le cas présent, nous avons utilisé la lucigénine et le HPTS. Ces deux sondes fluorescentes ont des propriétés qui leur sont uniques, permettant d'étudier différents aspects du transport. Tout d'abord, la lucigénine a un maximum d'absorption à 368 nm (et un autre, plus faible, à 455 nm) et un maximum d'émission à 505 nm.^{36, 37} Lorsque placée en présence d'halogénures, la lucigénine voit son émission éteinte alors que la bande à 505 nm disparaît de son spectre en raison d'un transfert de charge du composé halogéné. La figure 3.8 explicite les mouvements électroniques entre les niveaux S₀ et S₁ de la lucigénine et le niveau S₀ de l'halogène.

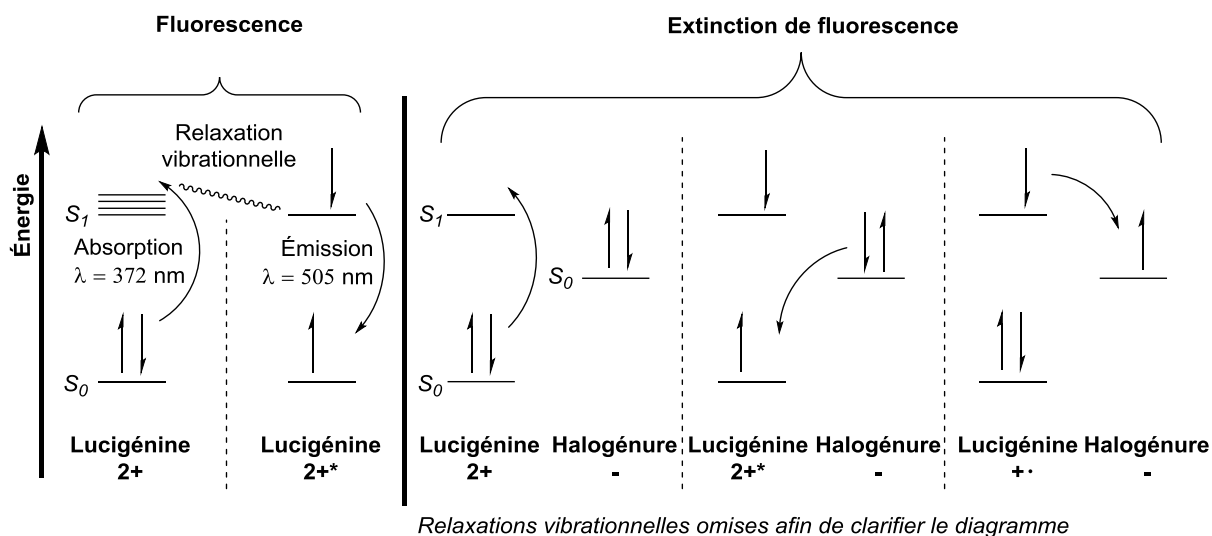


Figure 3.8. Diagramme de Jablonski montrant la fluorescence de la lucigénine et son extinction.

Par ailleurs, des tests ont été effectués en utilisant le HPTS, une sonde qui présente des spectres d'absorption différents sous sa forme protonée et sa forme déprotonnée. La longueur d'onde maximale d'absorption de la forme protonée est de 403 nm, alors que celle de la forme déprotonnée est de 460 nm et toutes les deux émettent à 510 nm.¹³

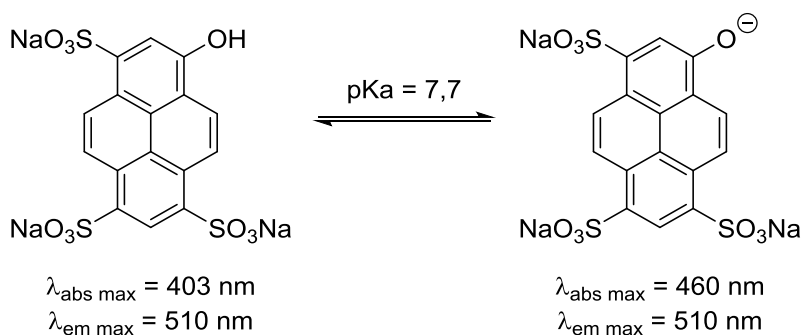


Figure 3.9. Formes protonée et déprotonnée du HPTS et leurs propriétés.

3.2.3. Aperçu de la méthode

3.2.3.1. Transport suivi par la fluorescence de la lucigénine

La première méthode consiste à encapsuler de la lucigénine et des anions chlorures agissant en tant qu'extincteurs de sa fluorescence dans les liposomes. Lorsque le

transporteur anionique est ajouté au milieu, les anions Cl^- traversent la membrane vers le milieu extravésiculaire et on observe alors une augmentation de la fluorescence de la lucigénine, dont l'intensité est relative à la concentration intravésiculaire d'anions chlorures (figure 3.10).

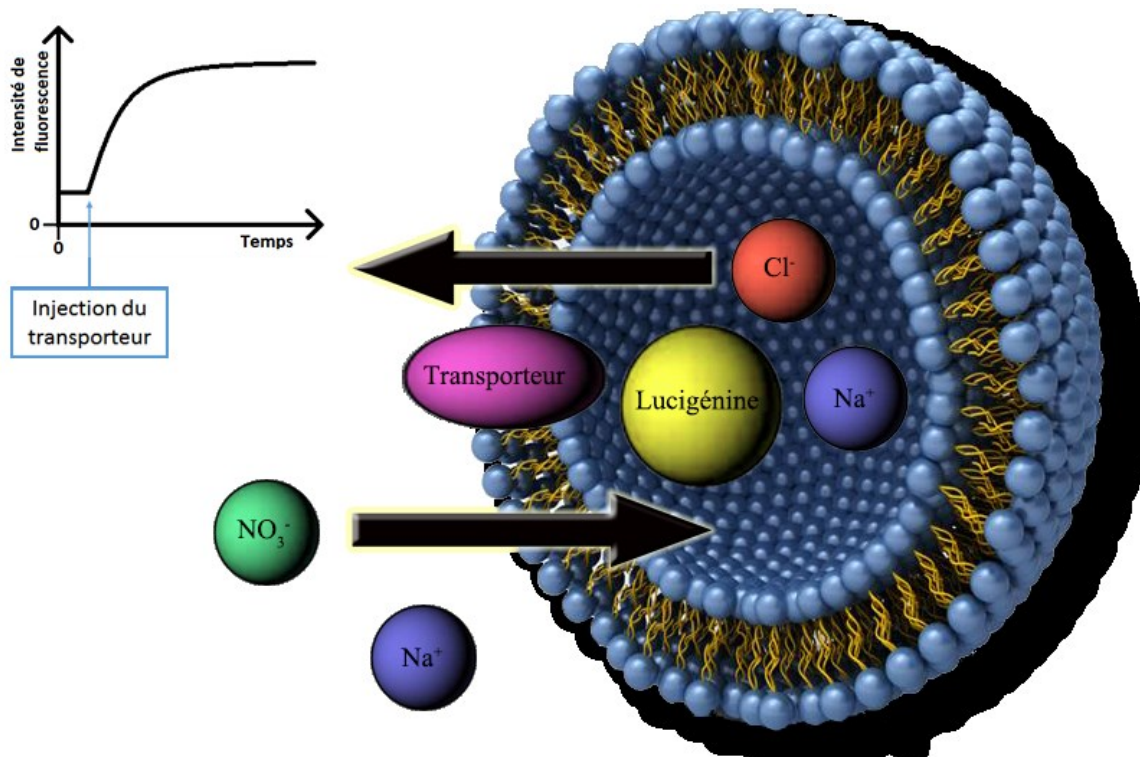


Figure 3.10. Modèle pour les expériences de transport anionique suivi par la fluorescence de la lucigénine.

Puisque la lucigénine présente une très grande sensibilité pour les chlorures et aucune pour les phosphates ou nitrates, le milieu extravésiculaire contient normalement une solution saline de nitrate et de phosphate. La solution intravésiculaire est une version simplifiée du PBS (tampon phosphate salin) utilisé par les biochimistes, contenant sensiblement les mêmes sels que l'intérieur d'une cellule humaine. Normalement, en raison de l'isotonie de ce tampon par rapport à l'intérieur de la cellule (mêmes concentrations de sels), aucun phénomène ne survient pouvant fausser les résultats. Dans le cas présent, la solution extravésiculaire ne contient pas les mêmes ions, ce qui peut provoquer à moyen terme (1-2 jours) un phénomène d'osmose qui nuit à la stabilité des liposomes. C'est ce qui

explique que les liposomes ainsi synthétisés doivent être gardés au froid pour ralentir le processus et ne peuvent être utilisés plus de 24-48 h après leur synthèse.

3.2.3.2. Transport suivi par la fluorescence du HPTS

D'autre part, nous avons également effectué des tests avec une sonde différente, le HPTS. Puisque la fluorescence de cette sonde varie avec le pH du milieu, les résultats de ces tests permettent de vérifier si les composés transportent également des protons. La mesure simultanée de l'intensité de fluorescence lorsque le HPTS est excité à ses deux longueurs d'onde d'absorption permet de calculer en temps direct le ratio I_0/I_1 qui exprime la variation de concentration de H^+ à l'intérieur des liposomes. I_0 correspond à l'excitation à 460 nm (rattachée à la forme basique du HPTS), alors que I_1 correspond à l'excitation à 403 nm (forme acide du HPTS). Ainsi, lorsque ce rapport augmente, cela indique une augmentation du pH intravésiculaire coïncidant avec la sortie d'ions H^+ .

3.3. Activité des sels d'imidazolium en tant que transporteurs d'anions

Pour faire suite aux travaux initiaux sur les transporteurs transmembranaires à base de sels d'imidazolium, nous avons étudié les propriétés des meilleurs candidats développés par notre groupe. Les résultats de ces études, résumés ici, sont présentées dans deux articles publiés par notre groupe en 2012 et 2013.^{14, 26}

3.3.1. Relation structure-activité

Parmi les objectifs du projet, le premier était d'identifier les paramètres qui permettent de moduler l'activité des sels en tant que transporteurs d'anions. Suite au premier criblage des sels synthétisés par mes collègues, il a été proposé que le motif 4-(phényléthynyl)benzyl permettait un bon empilement des molécules au sein de la membrane de phospholipides via des empilements π . Afin de pousser plus loin l'étude, l'activité des molécules présentées à la figure 3.11 a été étudiée et est présentée aux figures 3.12 et 3.13.

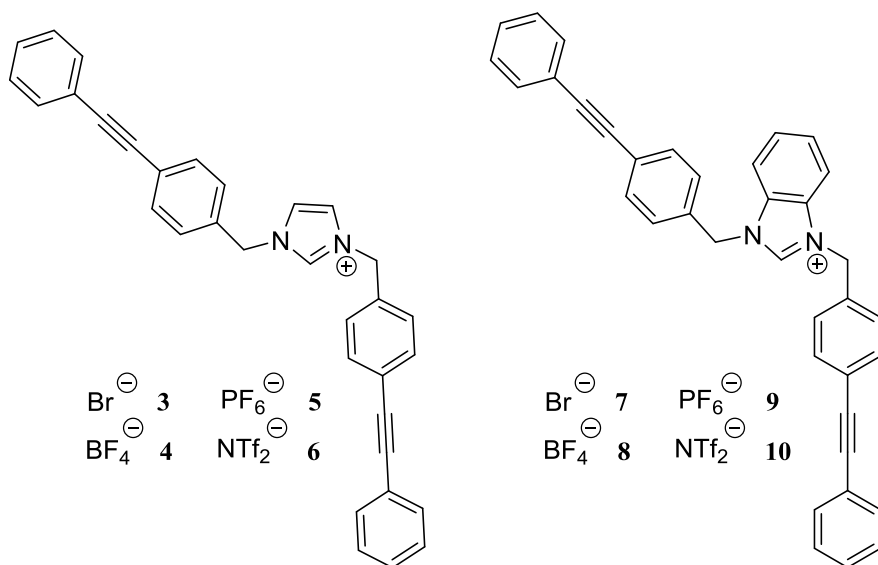


Figure 3.11. Structure des sels d'imidazolium 3 à 10.

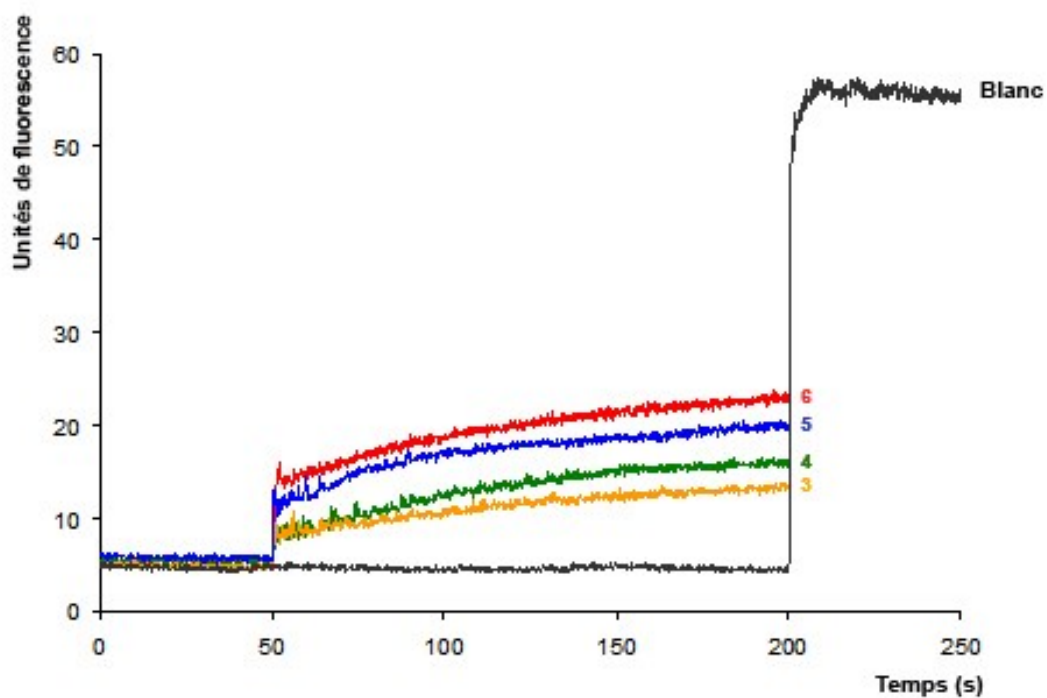


Figure 3.12. Activité relative des composés 3 à 6 en transport d'anions Cl^- de part et d'autre d'une membrane phospholipidique.

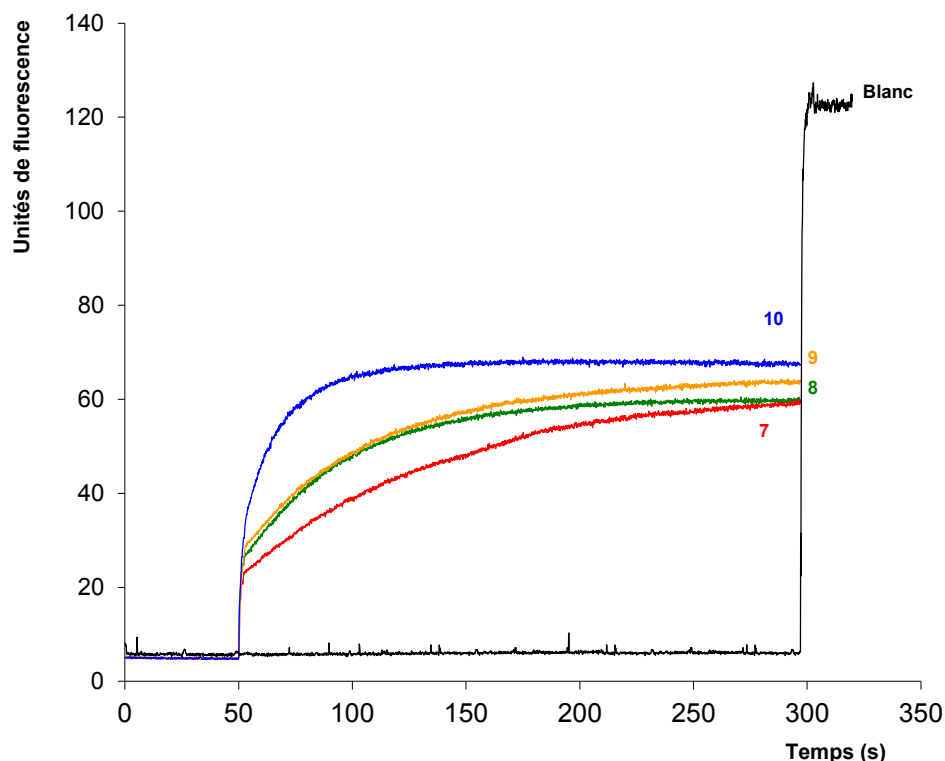


Figure 3.13. Activité relative des composés 7 à 10 en transport d'anions Cl^- de part et d'autre d'une membrane phospholipidique.

Les résultats obtenus montrent une activité des transporteurs variant en fonction de leur contre-anion. Celle-ci suit la séquence de Hofmeister,³⁸ assurant un transport des anions chlorures selon l'ordre suivant : $\text{Br}^- < \text{BF}_4^- < \text{PF}_6^- < \text{NTf}_2^-$. Cela signifie que les différents anions possédant une nature plus cosmotropique sont plus solvatés en milieu aqueux (hors de la membrane) et moins susceptibles de s'auto-assembler et de se distribuer au sein de la bicouche hydrophobe. À l'opposé, les anions plus chaotropiques moins hydratés (ex : NTf_2^-) tendent davantage à pénétrer la bicouche et à s'y auto-assembler.

3.3.2. Mécanisme de transport

Afin de corroborer notre hypothèse selon laquelle le mécanisme de transport implique un empilement π et se déroule sous l'action de canaux transmembranaires, deux expériences ont été effectuées. D'abord, l'étude des propriétés de transport de part et

d'autre de la température de transition de phase de liposomes de DPPC a permis d'identifier que le transport n'était pas affecté par la phase dans laquelle se trouvent les phospholipides (Figures 3.14 et 3.15).

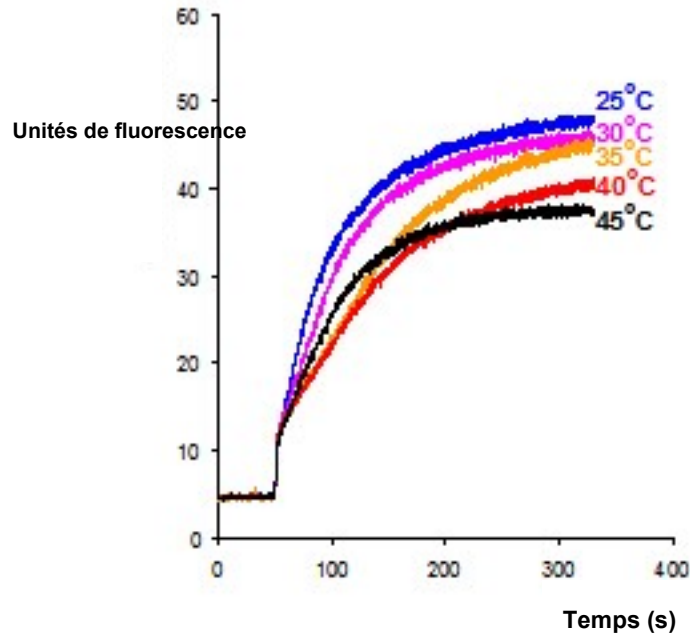


Figure 3.14. Efflux de chlorures sortant de liposomes de DPPC à différentes températures en utilisant 7 mol% du composé **6** (relatif à la concentration en DPPC).

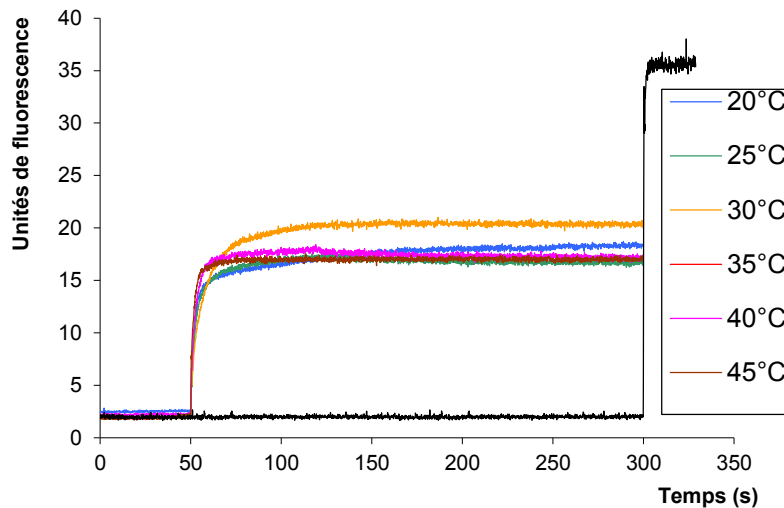


Figure 3.15. Efflux de chlorures sortant des liposomes de DPPC à différentes températures en utilisant 7 mol% du composé **10** (relatif à la concentration en DPPC).

Ensuite, dans un effort de prouver que le motif proposé était possible, nous avons effectué l'analyse cristallographique du composé **10**. Tel que le montre la figure 3.16, le motif préférentiel dans les cristaux présente un empilement régulier sous forme de canaux.

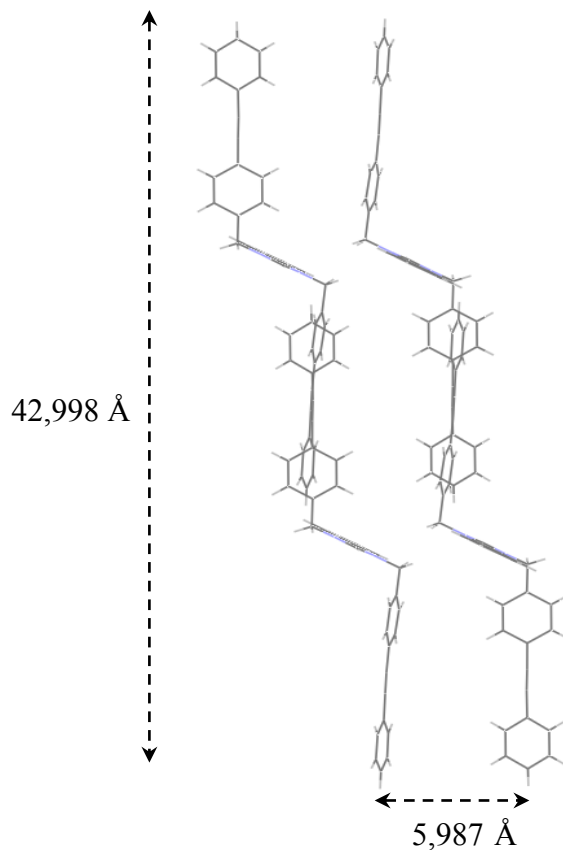


Figure 3.16. Motif d'empilement du composé **7** étudié par cristallographie illustrant le processus d'auto-assemblage à l'état solide.

3.3.3. Efficacité du transport

Afin de pouvoir comparer l'efficacité de nos sels d'imidazolium avec la littérature, nous avons effectué une étude cinétique du transport de chlorures par notre meilleur candidat, le composé **10**. L'expérience présentée à la figure 3.17 démontre l'impact de la variation du ratio molaire **10**/EYPC.

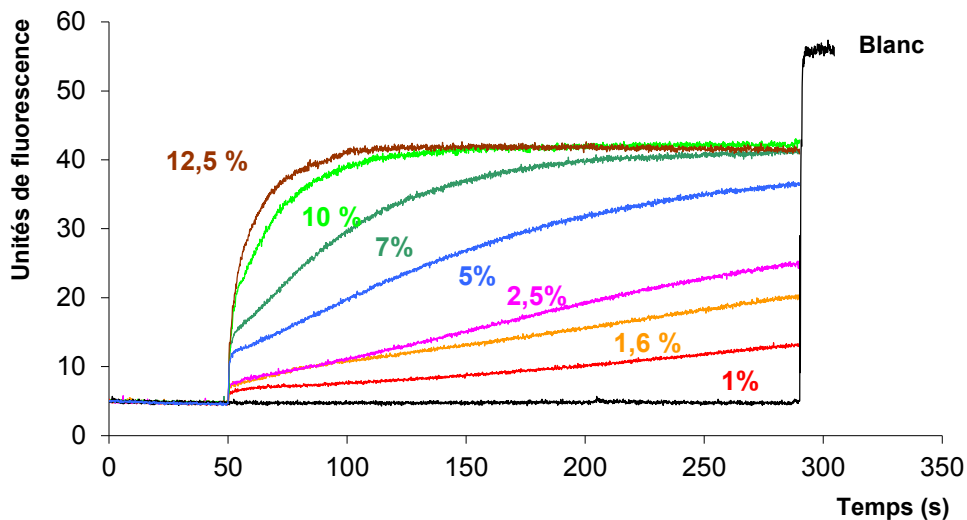


Figure 3.17. Efflux de chlorures à différentes concentration du composé **10**.

L'analyse mathématique de cette étude permet la détermination du EC_{50} , paramètre intrinsèque au transporteur définissant la concentration minimale induisant 50% du transport après un temps donné. La valeur de ce paramètre a été extraite en utilisant le point d'inflexion d'une courbe dose-réponse (Figure 3.18). Le composé **10** possède un EC_{50} de 2,99%, une valeur légèrement inférieure aux EC_{50} obtenus pour les phenylthiourées (3,05%) développés par Gale.³⁹ En utilisant cette même méthode, nous avons calculé le EC_{50} du composé **6**, dont l'activité moindre confère une valeur de 5,74%.

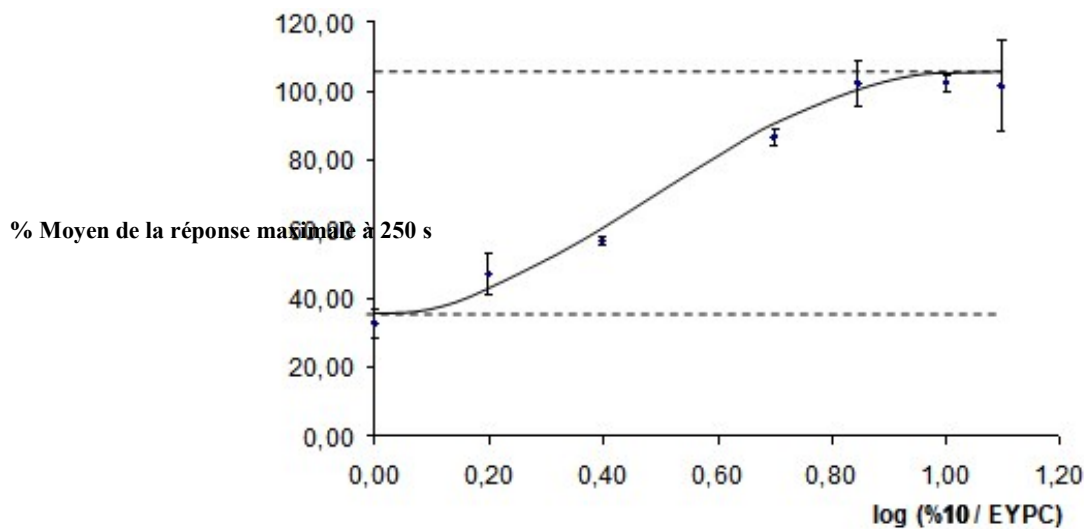


Figure 3.18. Courbe dose-réponse pour le composé **10**.

3.3.4. Analyse cinétique de Michaelis-Menten

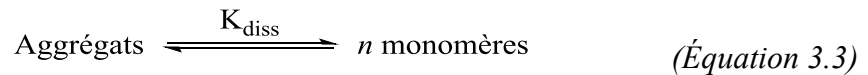
Ensuite, la vitesse initiale du transport a été déterminée en utilisant l'équation de Stern-Volmer (3.1), équation définissant le mécanisme d'extinction de la fluorescence de la lucigénine en présence d'un halogénure.⁴⁰

$$\left(\frac{F_0}{F}\right) = 1 + K_{SV}[Cl^-] \quad (\text{Équation 3.1})$$

Dans cette équation, F_0 représente le maximum d'intensité de fluorescence en absence de l'extincteur; F est la fluorescence mesurée à un temps donné; K_{SV} est la constante de Stern-Volmer, $K_{SV} = 142 \text{ M}^{-1}$ et $[Cl^-]$ est la concentration intravésiculaire d'ions chlorures. La dérivée de cette équation permet l'obtention de l'équation (3.2), définissant la vitesse initiale.

$$-\left(\frac{d[Cl^-]}{dt}\right) = \left(\frac{F_0}{K_{SV}}\right) \times \left(\frac{1}{F^2}\right) \times \left(\frac{dF}{dt}\right)_{t=0} = V_0 \quad (\text{Équation 3.2})$$

La vitesse initiale a été calculée immédiatement après l'injection du transporteur, à moins de 10% du maximum d'intensité de fluorescence. À ce point, l'équation de Michaelis-Menten s'applique à l'efflux de chlorures observé :



$$K_{diss} = \frac{[\text{monomères}]^n}{[\text{aggrégats}]} \quad (\text{Équation 3.4})$$

$$V_0 = k_{obs}[Cl^-]_{t=0} = k_2[\text{aggrégats}][Cl^-]_{t=0} \quad (\text{Équation 3.5})$$

$$k_{obs} = \frac{k_2[\text{monomères}]^n}{K_{diss}} \quad (\text{Équation 3.6})$$

Puisque le système n'est pas parfait et qu'il y a un faible transport de chlorures par diffusion en absence de transporteur, il convient d'ajouter le terme k_0 à cette équation de pseudo-premier ordre de façon à obtenir l'équation (3.7).

$$k_{obs} = \frac{k_2[\text{monomères}]^n}{K_{diss}} + k_0 \quad (\text{Équation 3.7})$$

La corrélation linéaire identifiée entre k_{obs} et $[10]^2$ et présentée à la figure 3.19 supporte l'hypothèse de l'association de deux molécules de l'ionophore **10** pour permettre le transport. Puisque la véracité de cette équation associée à des systèmes thermodynamiquement stables mène parfois à une sous-évaluation du paramètre de Hill, la valeur du coefficient de Hill n a aussi été estimée à l'aide d'un ajustement de courbe basé sur les données brutes en utilisant le logiciel GraphPad Prism 6.0. La valeur obtenue de 2.092 confirme l'hypothèse selon laquelle deux unités de monomères doivent s'auto-assembler pour assurer le transport.

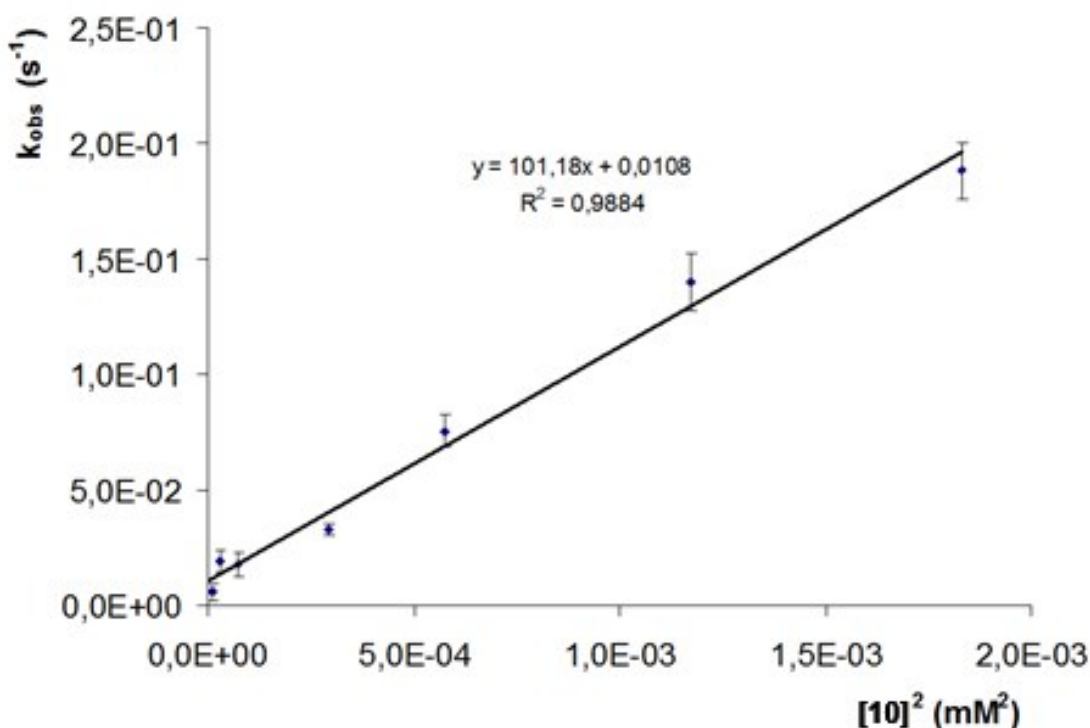


Figure 3.19. Détermination du coefficient de Hill pour le transport utilisant le composé **10**.

3.3.5. Mode de transport

Puisque le transport utilisant la lucigénine impliquerait un antiport Cl^-/NO_3^- , plusieurs autres couples d'anions ont été analysés en utilisant la fluorescence du HPTS. Notre hypothèse était qu'au-delà de cet antiport se trouvait également un symport, les anions ne voyageant pas seuls. Le composé **6** a donc été testé pour sa capacité à transporter différents anions accompagnés de protons afin d'alcaliniser le milieu intravésiculaire, pour

ensuite l'acidifier de nouveau. Cette expérience a été effectuée avec différents sels dans la solution extravésiculaire, tout en gardant le NaClO_4 dans le milieu intravésiculaire. La figure 3.20 montre les résultats obtenus, dans lesquels le transport anionique induit par le transporteur **6** suit encore la séquence de Hofmeister en présentant l'ordre préférentiel suivant : $\text{NO}_3^- > \text{Cl}^- > \text{SO}_4^{2-}$. Finalement, la réversibilité de ces résultats permet d'assurer que les liposomes restent intacts lors du transport et que la lyse ne survient que lorsque le Triton-X est injecté dans la solution.

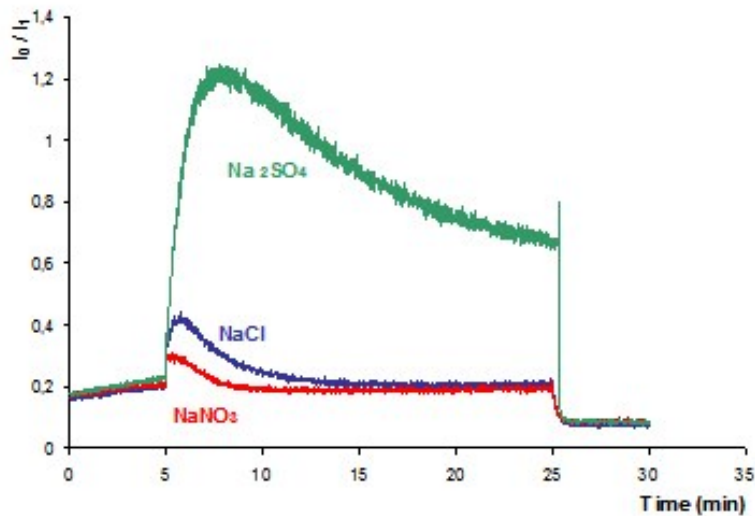


Figure 3.20. Transport basé sur le HPTS utilisant l'ionophore **6**.

3.4. Conclusion et travaux présents

Les travaux présentés à ce chapitre ont permis une meilleure compréhension du phénomène de transport transmembranaire d'anions chlorures. Nous avons déterminé le mécanisme de transport employé par nos sels d'imidazolium et de benzimidazolium, soit les canaux ioniques. L'efficacité de ces derniers a été calculée ($\text{EC}_{50} = 2,99\%$ et $5,74\%$, respectivement) et indique un meilleur transport avec le noyau benzimidazole qu'avec le motif imidazole. Finalement, nous avons démontré que deux unités du sel sont nécessaires au transport d'un anion chlorure de part et d'autre de la membrane.

Les travaux récents effectués dans notre groupe impliquent notamment l'étude du caractère bactéricide des transporteurs. Plusieurs analyses utilisant les bactéries *E. coli* et *Bacillus thuringiensis* ont été effectuées et les résultats sont prometteurs. De plus, nous

travaillons à établir les paramètres stricts permettant de contrôler le transport pendant qu'il a lieu en utilisant divers moyens qui permettent de diminuer, cesser ou reprendre le transport pendant une même analyse cinétique.

3.5. Références

1. Elie, C.-R., Noujeim, N., Pardin, C., Schmitzer, A. R., *Chem. Commun.* **2011**, 47, 1788.
2. Ashcroft, F. M., *Ion Channels and Disease Channelopathies*: Academic Press: San Diego, 2000.
3. Campbell, N. A., Reece, J. B., *Biologie*. ERPI 2007; p 1334.
4. Heller, H., Schaefer, M., Schulten, K., *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 8343-8360.
5. Brotherhood, P. R., Davis, A. P., *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3633-3647.
6. Hagenbuch, B., Meier, P. J., *Pflugers Arch. - Eur. J. Physiol.* **2004**, 447, 653-665.
7. Bianchi, A., Bowman-James, J., Garcia-Espana, E., *Supramolecular Chemistry of Anions*. Wiley-VCH: New York, 1997.
8. Caltagirone, C., Gale, P. A., *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 520.
9. Sessler, J. L., Gale, P. A., Cho, W.-S., *Anion Receptor Chemistry*. RSC Publishing: Cambridge, UK, 2006.
10. Davis, A. P., Sheppard, D. N., Smith, B. D., *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 348-357.
11. Gokel, G. W., Barkey, N., *New J. Chem.* **2009**, 33, 947.
12. McNally, B. A., Leevy, W. M., Smith, B. D., *Supramol. Chem.* **2007**, 19, 29.
13. Davis, J. T., Okunola, O., Quesada, R., *Chem. Soc. Rev.* **2010**, 39, 3843-3862.
14. Elie, C.-R., Charbonneau, M., Schmitzer, A. R., *Med. Chem. Commun.* **2012**, 10, 1177-1324.
15. Fahlke, C., *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* **2001**, 280, F748.
16. Miller, C., *Nature* **2006**, 440, 484.
17. Mall, M., Grubb, B. R., Harkema, J. R., O'Neal, W., Boucher, R. C., *Nature Med.* **2004**, 10, 487-493.
18. Jeffrey, G. A., *An Introduction to Hydrogen Bonding*. Oxford University Press: Oxford, 1997.
19. Gitlin, I., Carbeck, J. D., Whitesides, G. M., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2006**, 45, 3022.
20. Steed, J. W., Atwood, J. L., *Supramolecular Chemistry*. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, 2000.
21. Tsuzuki, S., Tokuda, H., Mikami, M., *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2007**, 9, 4780-4784.
22. Wang, S., Chang, Y. T., *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10380-10381.
23. Lu, Q. S., Dong, L., Zhang, J., Li, J., Liang, L., Huang, Y., Qin, S., Hu, C. W., Yu, X. Q., *Org. Lett.* **2009**, 11, 669-672.

24. Ihm, H., Yun, S., Kim, H. G., Kim, J. K., Kim, K. S., *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2897-2900.
25. Fahlbusch, T., Frank, M., Schatz, J., Schmaderer, H., *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1899-1903.
26. Elie, C.-R., Hébert, A., Charbonneau, M., Haiun, A., Schmitzer, A. R., *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 923-928.
27. Matile, S., Sakai, N., *The Characterization of Synthetic Ion Channels and Pores. Analytical Methods in Supramolecular Chemistry*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA 2007.
28. Vidal, M. Développement de nouveaux sels Binol-imidazoliums: de la catalyse asymétrique aux applications biologiques. Thèse de Ph. D., Université de Montréal, 2014.
29. Clark, N. A., *Am. J. Phys.* **1970**, *38*, 575.
30. Kinuta, M., Takei, K., *Cell Struct. Funct.* **2002**, *27*, 63.
31. Uskokovic, V., *J. Dispersion Sci. Technol.* **2012**, *33*, 1762-1786.
32. Vidal, M., Schmitzer, A. R., *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9998-10004.
33. Nagarajan, R., *Langmuir* **2002**, *18*, 31-38.
34. Koulov, V., Lambert, T. N., Shukla, R., Jain, M., Bood, J. M., Smith, D. B., Li, H. Y., Sheppard, D. N., Joos, J.-B., Clare, J. P., Davis, A. P., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2003**, *42*, 4931.
35. Krasne, S., Eisenman, G., Szabo, G., *Science* **1971**, *174*, 414.
36. Chhun, C. Axe et Rotaxane Parapluie, vers de nouveaux transporteurs transmembranaires de chlorures et de médicaments cycliques. Thèse de Ph. D., Université de Montréal, Montréal, 2012.
37. *Fluorescent Indicators for chloride*. Molecular Probes 2001.
38. Hofmeister, F., *Arch. Exp. Pathol. Pharmacol.* **1888**, *24*, 247.
39. Andrews, N. J.; Haynes, C. J. E.; Light, M. E.; Moore, S. J.; Tong, C. C.; Davis, J. T.; Harrell, W. A., Jr.; Gale, P. A., *Chem. Sci.* **2011**, *2*, 256-260.
40. Wissing, F., Smith, J. A. C., *J. Membr. Biol.* **2000**, *177*, 199.

Chapitre 4 Conclusion générale et perspectives

4.1. Utilisation du motif imidazole

L'analyse des résultats obtenus permet de réaliser le plein potentiel du motif imidazole. Ce simple cycle à 5 atomes contenant 2 hétéroatomes possède des propriétés physiques qui en font un excellent candidat pour plusieurs tâches. Nous avons prouvé qu'il peut être aisément utilisé en catalyse, vers le développement de procédés plus verts. Nous avons également démontré que ce motif présente un fort potentiel en transport ionique.

4.1.1. En catalyse

Le catalyseur bidentate NHC-palladium synthétisé a permis d'optimiser les conditions d'une réaction de Suzuki en milieu aqueux. Celle-ci représente la première occurrence d'un catalyseur de type NHC permettant une réaction hétérogène recyclable qui n'utilise ni support solide, ni dérivé de phosphines.

Suite aux travaux effectués dans le cadre de l'article, nous avons démontré que le système pourrait être adapté au couplage de Heck en milieu aqueux. Parallèlement, nous avons développé une méthode pour former un complexe supramoléculaire entre le catalyseur **1** et la cyclodextrine, qui pourra ou éventuellement servir à tester des réactions asymétriques telles que les réactions de type AAA (alkylation allylique asymétrique). De plus, les interactions entre le catalyseur et la cyclodextrine pourraient être exploitées afin de permettre une récupération facile du catalyseur et pourraient éventuellement représenter une avancée notable pour les réactions catalysées par un métal en milieu aqueux. À notre connaissance, aucun système actuel n'utilise ce genre d'interactions supramoléculaires afin de rendre les procédés d'organocatalyse plus verts. Notre groupe a d'ailleurs commencé à exploiter l'utilité des cyclodextrines pour faire de la catalyse en milieu micellaire dans l'eau. Les travaux sur le catalyseur NHC permettraient d'affirmer avec conviction l'utilité de la chimie supramoléculaire en catalyse.

4.1.2. En transport ionique

D'autre part, nous avons démontré l'utilité des sels d'imidazolium pour le transport d'anions. Parmi les résultats obtenus, une optimisation de la relation structure-activité a d'abord été effectuée, suivie d'une caractérisation poussée des modes de transport ionique impliqués. La structure permettant le plus d'empilements- π , tout en conservant une certaine flexibilité, s'est avérée être la plus efficace. Les contre-anions de ces sels ont été tous testés et il est suggéré qu'ils agissent sur le diamètre interne des canaux transmembranaires formés, influençant par le fait même la cinétique du transport. Les plus récents résultats publiés concernent l'approche biologique du phénomène en effectuant des tests de transport dans la membrane de bactéries et ouvrent la porte à des applications inédites pour ce genre de transporteurs.

En effet, les derniers résultats obtenus par mes collègues Marc Vidal et Claude-Rosny Elie lèvent le voile sur les propriétés antibactériennes potentielles de ces molécules. À mon avis, le plus grand défi à venir pour le transport anionique dans les systèmes biologiques réside dans la spécificité de la méthode. Au vu des résultats obtenus qui varient selon le type de cellule, il serait très intéressant de parvenir à cibler différents types de cellules par un processus de reconnaissance protéique. Les transporteurs pourraient alors être utilisés pour attaquer ces cellules et provoquer leur apoptose. Parallèlement, l'idée de corriger le transport déficient dans le cas de dysfonction de la protéine CFTR pourrait devenir réalisable si l'on savait cibler uniquement les cellules touchées. Notre groupe a déjà établi que le transport pouvait être modulé en ajoutant de la cyclodextrine au milieu. Cette propriété pourrait être mise de l'avant afin de permettre un bon contrôle de la dose ou un relargage ralenti des molécules de transporteur.

Annexe 1 : Partie expérimentale de l'article 1 : « Support-free palladium-NHC catalyst for highly recyclable heterogeneous Suzuki-Miyaura coupling in neat water »

Experimental section

Except for solvents, all reagents and reactants were obtained from Aldrich. Toluene, tetrahydrofuran (THF), dichloromethane (DCM), acetonitrile (CH₃CN), hexane, ethyl acetate (EtOAc), methanol (MeOH) and dimethyl sulfoxide (DMSO) were purchased from EMD. ¹H spectra were recorded on Bruker spectrometers at 400 MHz or 300 MHz, while ¹³C NMR spectra were recorded at 100 MHz or 75 MHz. Chemical shifts are reported in ppm with internal reference to TMS. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on a LC-MSD-Tof spectrometer from Agilent Technologies in positive electrospray mode. Protonated molecular ions (M+H)⁺, silver adducts (M+Ag)⁺ or sodium adducts (M+Na)⁺ were used for empirical formula calculation.

Synthesis of catalyst 1

4-Iodobenzyl alcohol – known compound^a

(4-Phenylethynyl)benzyl alcohol - known compound^b

(4-Phenylethynyl)benzyl bromide - known compound^c

α,α'-bis(benzimidazole)-o-xylene

To 2 mL of an aqueous solution of KOH (17.8 M) were added the benzimidazole (1.10 g, 9.31 mmol, 2 eq) and the tetrabutylammonium bromide (TBAB) (0.11 g, 0.33 mmol, 0.07 eq). 10 mL of toluene were added to the mixture, which was then vigorously stirred for 5 minutes. α,α'-dibromo-o-xylene (1.23 g, 4.66 mmol, 1 eq) was added to the solution and kept under vigorous stirring over-night. The toluene was evaporated under reduced pressure and the product was recovered and rinsed with 100 mL of distilled water. The white powder was recuperated and dried under vacuum to give 1.54 g of α,α'-bis(benzimidazole)-o-xylene (yield = 98%). ¹H NMR (CDCl₃, 300MHz): δ 7.87 (m, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.79 (s, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.33 (d, 1H, *J* < 3Hz), 7.30 (d, 1H, *J* < 3 Hz), 7.26 (td, 2H, *J*₁ = 9Hz, *J*₂ < 3 Hz), 7.16 (m, 1H), 7.13 (m, 1H), 7.09 (m, 2H), 5.32 (s, 4H).

^a Gibson, S. E., Mainolfi, N., Kalindjian, S. B., Wright, P. T., White, A. J. P., *Eur. J. Chem.* **2005**, *11*, 69.

^b Elie, C.-R., Noujeim, N., Pardin, C., Schmitzer, A. R., *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1788.

^c Elie, C.-R., Noujeim, N., Pardin, C., Schmitzer, A. R., *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1788.

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 143.9, 142.8, 133.8, 133.0, 129.1, 123.5, 122.7, 120.8, 109.7, 46.3. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_4^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 339.16097, found 339.16170.

Precursor salt

α,α' -bis(benzimidazole)-*o*-xylene (1.54 g, 4.56 mmol, 1 eq) and 4-(phenylethynyl)benzyl bromide (2.60 g, 9.58 mmol, 2.1 eq) were placed in 100 ml of acetonitrile. The mixture was heated to 85 °C and kept at this temperature under agitation for 48 h. The precipitate was filtered and rinsed with 2 x 30 mL of acetonitrile. The yellow-white powder was dried under vacuum to give 2.93 g of the precursor salt (yield = 73%). ^1H NMR (DMSO-d_6 , 500MHz): δ 10.05 (s, 2H), 8.01 (dd, 4H, $J_1 = 2$ Hz, $J_2 = 7$ Hz), 7.69 (m, 4H), 7.63 (s, 8H), 7.55 (m, 4H), 7.48 (m, 2H), 7.44 (m, 6H), 7.29 (m, 2H), 6.13 (s, 4H), 5.89 (s, 4H). ^{13}C NMR (DMSO-d_6 , 125 MHz): δ 143.64, 134.92, 132.47, 132.36, 131.91, 131.88, 131.58, 129.93, 129.50, 129.30, 129.21, 127.53, 127.37, 123.11, 122.45, 114.74, 114.55, 90.57, 89.16, 50.25, 48.25. HRMS (ESI) calcd for $\text{C}_{52}\text{H}_{40}\text{N}_4^{2+}$ $[\text{M}+\text{H}]^{2+}$: 360.16210, found 360.16341.

NHC-Pd Complex (I)

Palladium acetate (0.21 g, 0.24 mmol, 1 eq) was dissolved in 50 mL of dimethyl sulfoxide. The precursor salt (0.054 g, 0.24 mmol, 1 eq) was dissolved in additional 50 mL of dimethyl sulfoxide. Both solutions were mixed and then stirred at room temperature for 90 minutes. The mixture was then heated to 135 °C for an additional 60 minutes. The solvent was evaporated under reduced pressure at high temperature. The resulting powder was then triturated with 20 mL of methanol, rinsed with 2 x 20 mL of methanol and rinsed again with 2 x 20 mL of acetonitrile. After drying under vacuum, 0.21 g of a white-yellowish powder was obtained (yield = 87%). Elemental analysis calculated for $\text{C}_{52}\text{H}_{38}\text{Br}_2\text{N}_4\text{Pd}$: C, 63.40; H, 3.89; Br, 16.22; N, 5.69; Pd, 10.8. Found: C, 59.54; H, 3.92; N, 5.33; S, 1.36. ^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.05 (br.s, 2H), 7.88 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 7.60 (br.s, 2H), 7.53 (s, 4H), 7.36 (m, 15H), 7.08 (t, 5H, $J = 6\text{Hz}$), 6.83 (d, 2H, $J = 8\text{Hz}$), 6.21 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 5.36 (s, 1H). ^{13}C NMR (CDCl_3 , 100 MHz): δ 177.11, 134.82, 134.49, 134.31, 134.24, 132.04, 131.61, 129.91, 128.48, 128.37, 127.16, 123.85,

123.82, 123.29, 122.86, 112.11, 111.66, 90.24, 88.55, 52.70, 52.09. HRMS (ESI): m/z calcd. for $C_{52}H_{38}Br_2N_4Pd^+$ $[M+Na]^+$: 1005.03903, found 1005.04071.

Traces of sulphur were highlighted by elementary analysis. Further trituration using acetonitrile and MeOH allowed the purification of the compound.

Typical procedure for coupling reactions or aryl halides with boronic acids

All manipulations were performed in water, under normal atmosphere using vials in a Chemglass Pie-Block system. No degassing was made prior to any reaction unless stated otherwise.

1-Bromo-4-acetophenone (0.19 g, 1.01 mmol, 1 eq), phenylboronic acid (0.14 g, 1.11 mmol, 1.1 eq), K_2CO_3 (0.28 g, 2.03 mmol, 2 eq) and **1** (0.0010g, 0.0010 mmol, 0.001 eq) were mixed in 10 mL of distilled water. The vial was placed in the heated pie-block at 100 °C for 30 minutes under vigorous agitation. The reaction mixture was then cooled in an ice bath and extracted 3 times with 10 mL of diethyl ether. The combined organic layers were then dried with anhydrous $MgSO_4$ and evaporated under reduced pressure, leading to 0.199 g of a white powder of 4-acetylbiphenyl (yield = 100%). 1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.06 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.72 (d, 2H, $J = 8.2$ Hz), 7.66 (d, 2H, $J = 7.9$ Hz), 7.50 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz), 7.43 (m, 1H), 2.67 (s, 3H).

Recycling procedure

Typical procedure for Suzuki coupling reaction was performed as mentioned above. The extractions were made *in-situ* in the vial using a 12 mL syringe with a flat end needle to collect the organic layers. K_2CO_3 (0.14 g, 1.01 mmol, 1 eq), 1-bromo-4-acetophenone (0.19 g, 1.01 mmol, 1 eq) and phenylboronic acid (0.12 g, 1.01 mmol, 1 eq) were then added to the aqueous phase and the same manipulations were repeated ten times. Degassing with nitrogen was done for 10 minutes between each catalytic run for results in Table 2.6.

Note: All residues of Pd black were carefully not taken out of the reaction media during extraction. Degassing with nitrogen was done for 10 minutes between each catalytic run for results in Table 6.

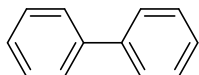
Poisoning experiments

Typical procedure for Suzuki coupling reaction was performed as mentioned above. The poisoning additive was added to the mixture prior to the reactants. Quantities used are as follow:

- a* Conditions: 10^{-1} mol% of catalyst **1**, 1.1 eq of phenylboronic acid, 1.0 eq of 4-bromoacetophenone, 2 eq of K_2CO_3 , catalyst poison. H_2O as solvent, 100 °C, no degassing.
- b* One drop of Hg.
- c* 0.5 eq of CS_2 (per metal atom), reaction run at 45 °C.
- d* 0.3 eq of PPh_3 (per metal atom).
- e* 150 eq of pyridine (per metal atom).
- f* 150 eq of poly(4-vinylpyridine) (per metal atom), quantity calculated using the monomer's molecular weight. Average molecular weight of the polymer: 60 000g/mol.

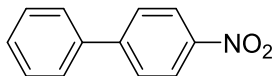
NMR Data for the substrate scope

Substrate scope entries 1-3



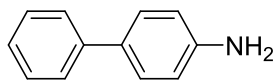
1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz): δ 7.61 (d, 4H, $J = 6.9$ Hz), 7.46 (t, 4H, $J = 7.5$ Hz), 7.36 (t, 2H, $J = 7.5$ Hz).

Substrate scope entries 4-5



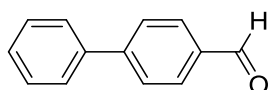
1H NMR ($CDCl_3$, 400 MHz): δ 8.33 (d, 2H, $J = 8.8$ Hz), 7.67 (d, 2H, $J = 8.7$ Hz), 7.65 (d, 2H, $J = 6.8$ Hz), 7.53 (t, 2H, $J = 7.6$ Hz), 7.48 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz).

Substrate scope entries 6-7



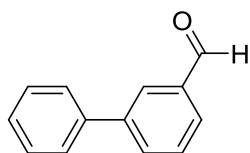
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.56 (d, 2H, $J = 6.9\text{Hz}$), 7.43 (m, 4H), 7.28 (m, 1H), 6.79 (dt, 2H, $J_1 = 8.3\text{Hz}$, $J_2 = 1.8\text{Hz}$), 3.75 (br.s, 2H).

Substrate scope entry 8



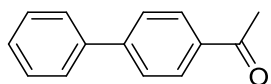
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10.09 (s, 1H), 7.98 (dt, 2H, $J_1 = 8.36\text{Hz}$, $J_2 = 1.8\text{Hz}$), 7.79 (dt, 2H, $J_1 = 8.3\text{Hz}$, $J_2 = 1.6\text{Hz}$), 7.67 (d, 2H, $J = 7.0\text{Hz}$), 7.51 (t, 2H, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.45 (t, 1H, $J = 7.2\text{Hz}$).

Substrate scope entry 9



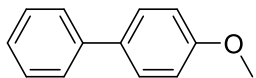
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 10.11 (s, 1H), 8.12 (t, 1H, $J = 2.2\text{Hz}$), 7.88 (dd, 2H, $J_1 = 10.2\text{Hz}$, $J_2 = 2.4\text{Hz}$), 7.65 (m, 3H), 7.50 (t, 2H, $J = 10.0\text{Hz}$), 7.42 (m, 1H).

Substrate scope entry 10 and model reaction



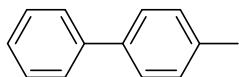
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 8.06 (d, 2H, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.72 (d, 2H, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.66 (d, 2H, $J = 7.9\text{Hz}$), 7.50 (t, 2H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.43 (m, 1H), 2.67 (s, 3H).

Substrate scope entries 11-12



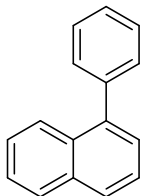
^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.56 (t, 4H, $J = 10.6\text{Hz}$), 7.43 (t, 2H, $J = 10.4\text{Hz}$), 7.31 (t, 1H, $J = 9.8\text{Hz}$), 6.99 (dt, 2H, $J_1 = 11.7\text{Hz}$, $J_2 = 2.8\text{Hz}$), 3.87 (s, 3H).

Substrate scope entries 13-14



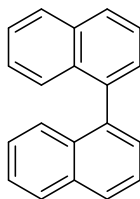
^1H NMR (CDCl_3 , 300 MHz): δ 7.59 (d, 2H, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.51 (dt, 2H, $J_1 = 8.1\text{Hz}$, $J_2 = 1.9\text{Hz}$), 7.44 (t, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.34 (tt, 1H, $J_1 = 7.4\text{Hz}$, $J_2 = 2.2\text{Hz}$), 7.27 (d, 2H, $J = 7.8\text{Hz}$), 2.41 (s, 3H).

Substrate scope entry 15



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.94 (d, 2H, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.90 (d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.53 (m, 6H), 7.46 (m, 3H).

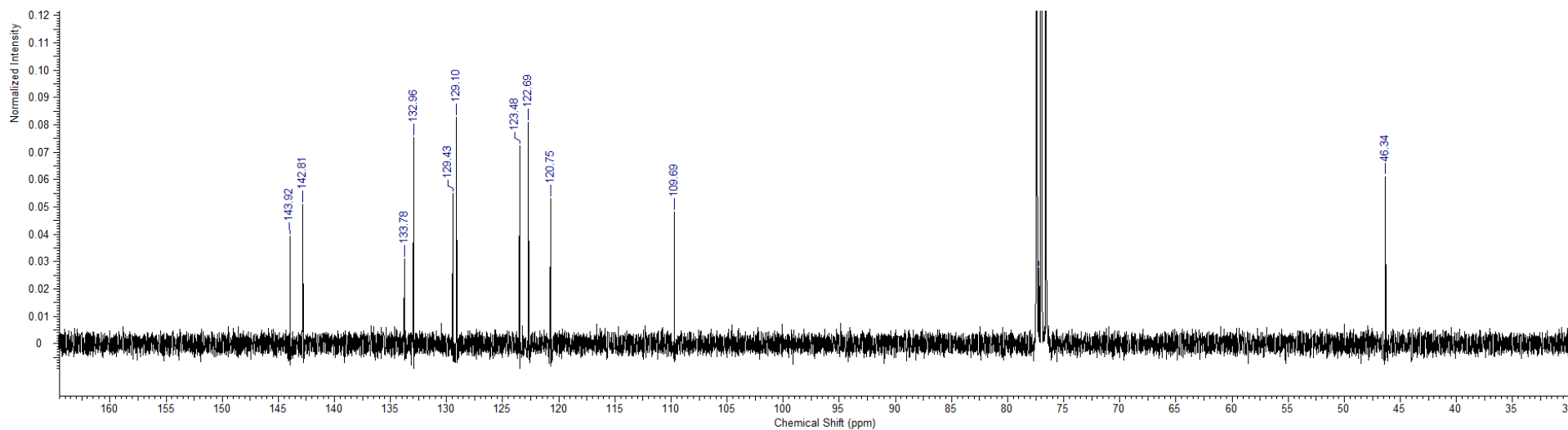
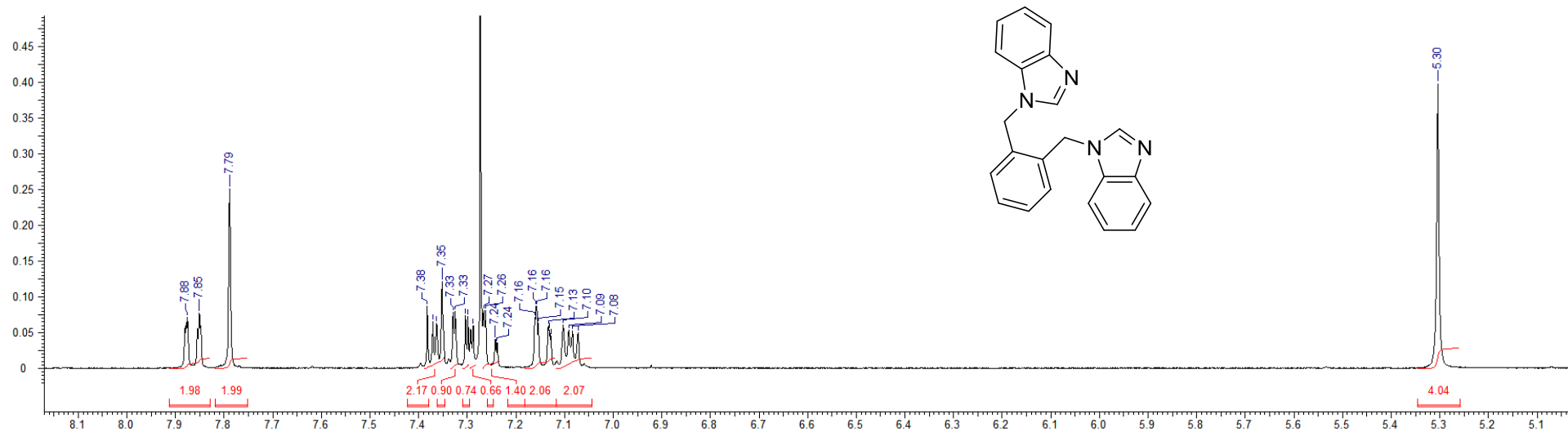
Substrate scope entry 16



^1H NMR (CDCl_3 , 400 MHz): δ 7.98 (d, 2H, $J = 4.0\text{Hz}$), 7.96 (d, 2H, $J = 3.6\text{Hz}$), 7.62 (t, 2H, $J = 6.8\text{Hz}$), 7.50 (m, 4H), 7.41 (d, 2H, $J = 8.9\text{Hz}$), 7.31 (t, 2H, $J = 7.9\text{Hz}$).

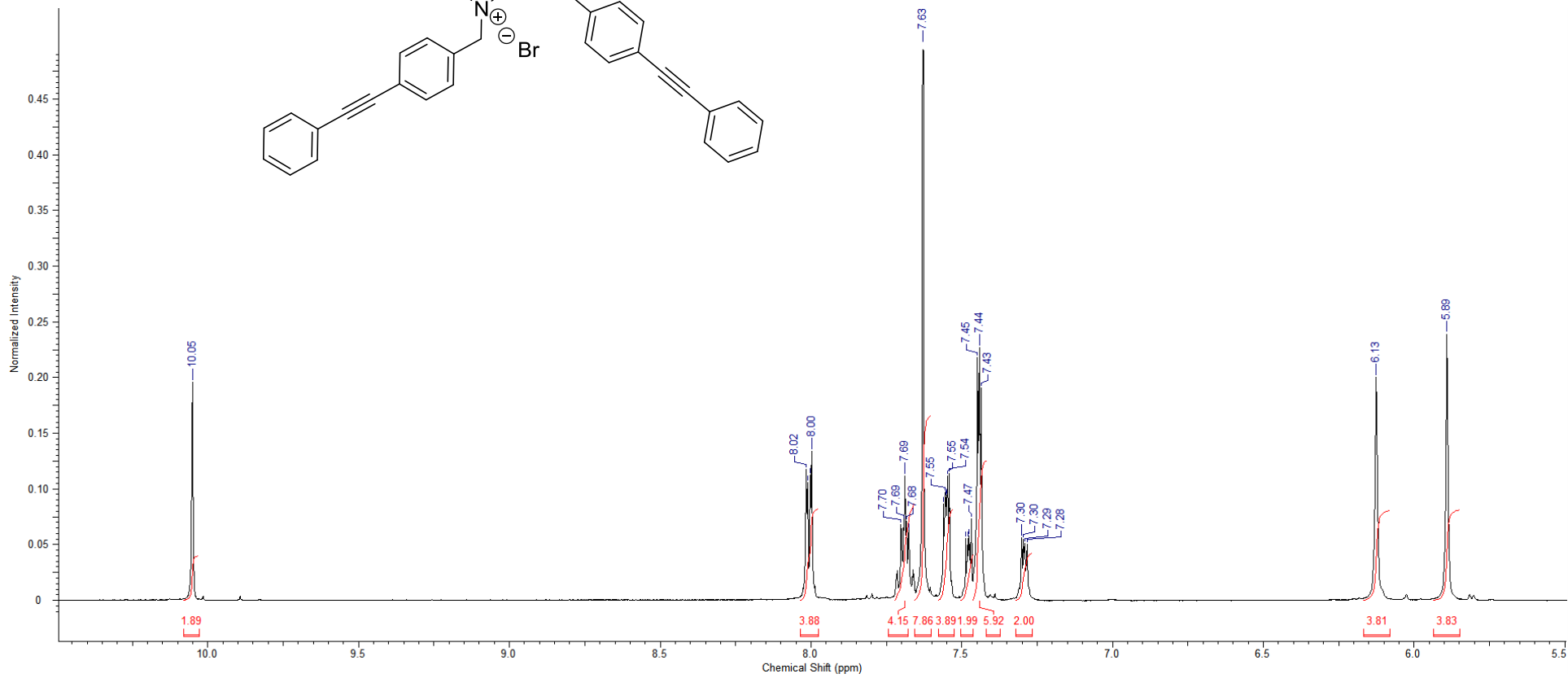
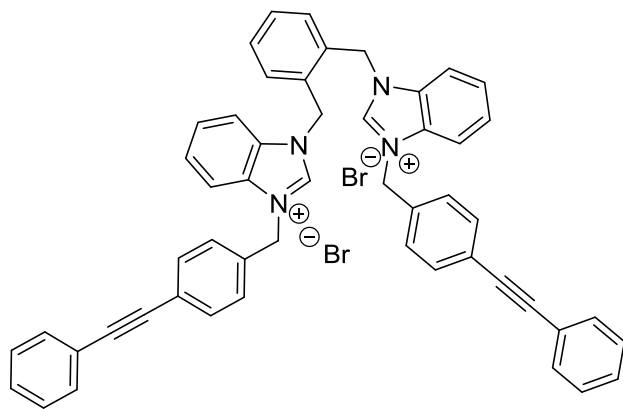
NMR Spectra

α,α'-dibenzimidazole-*o*-xylene

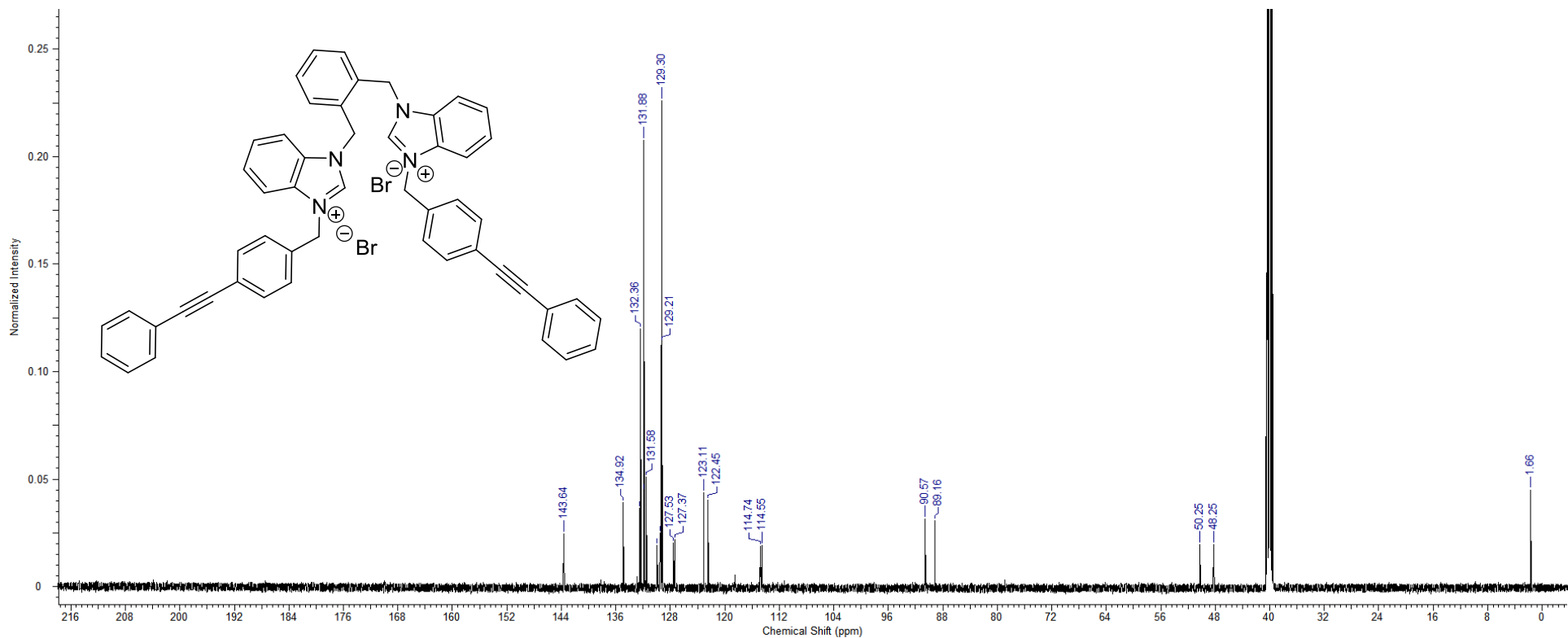


NMR Spectra

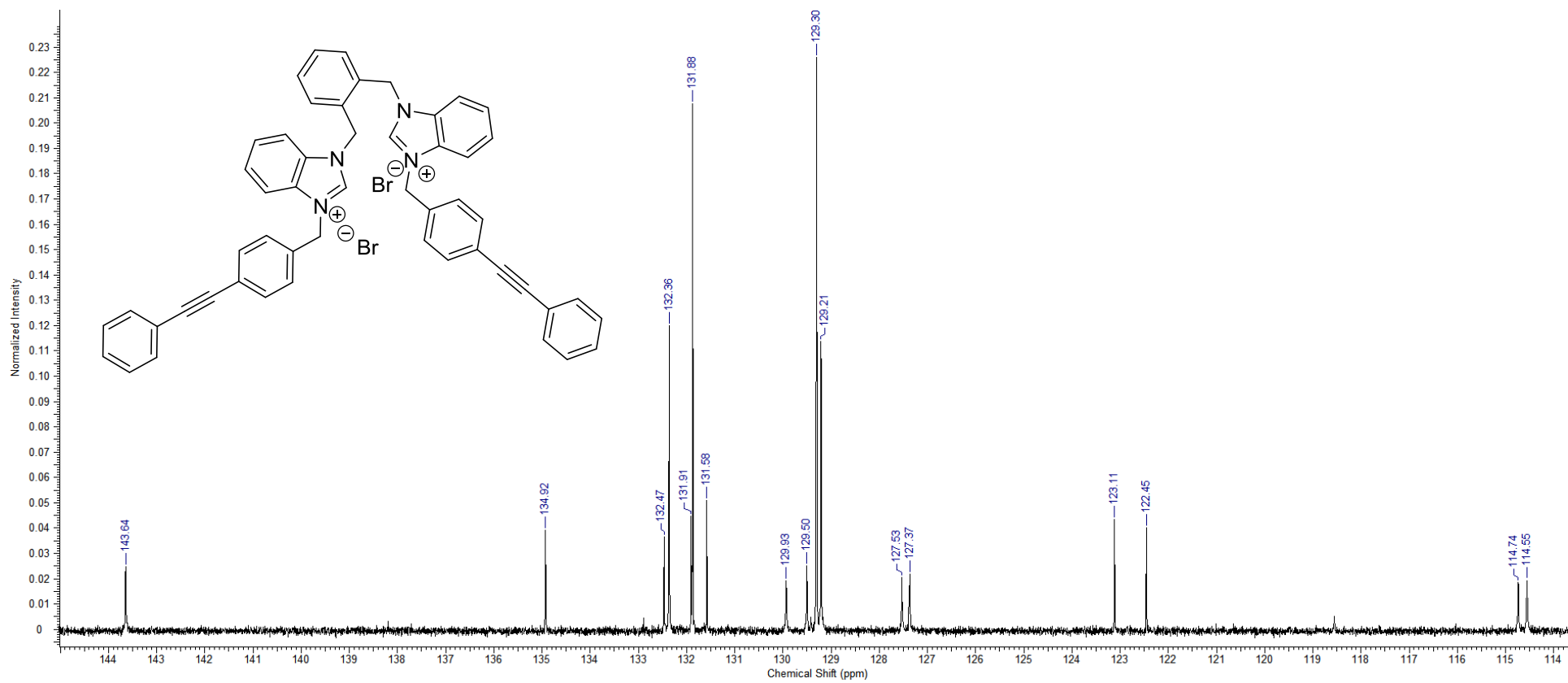
Precursor salt
 ^1H NMR



¹³C NMR

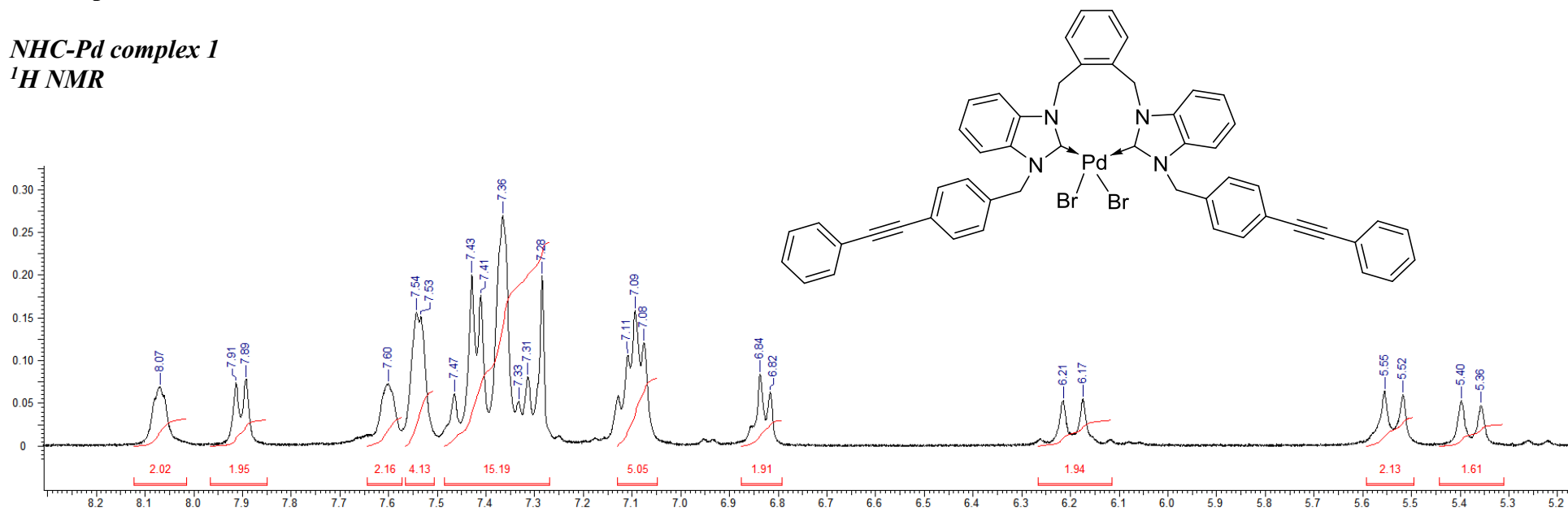


¹³C NMR (zoom)

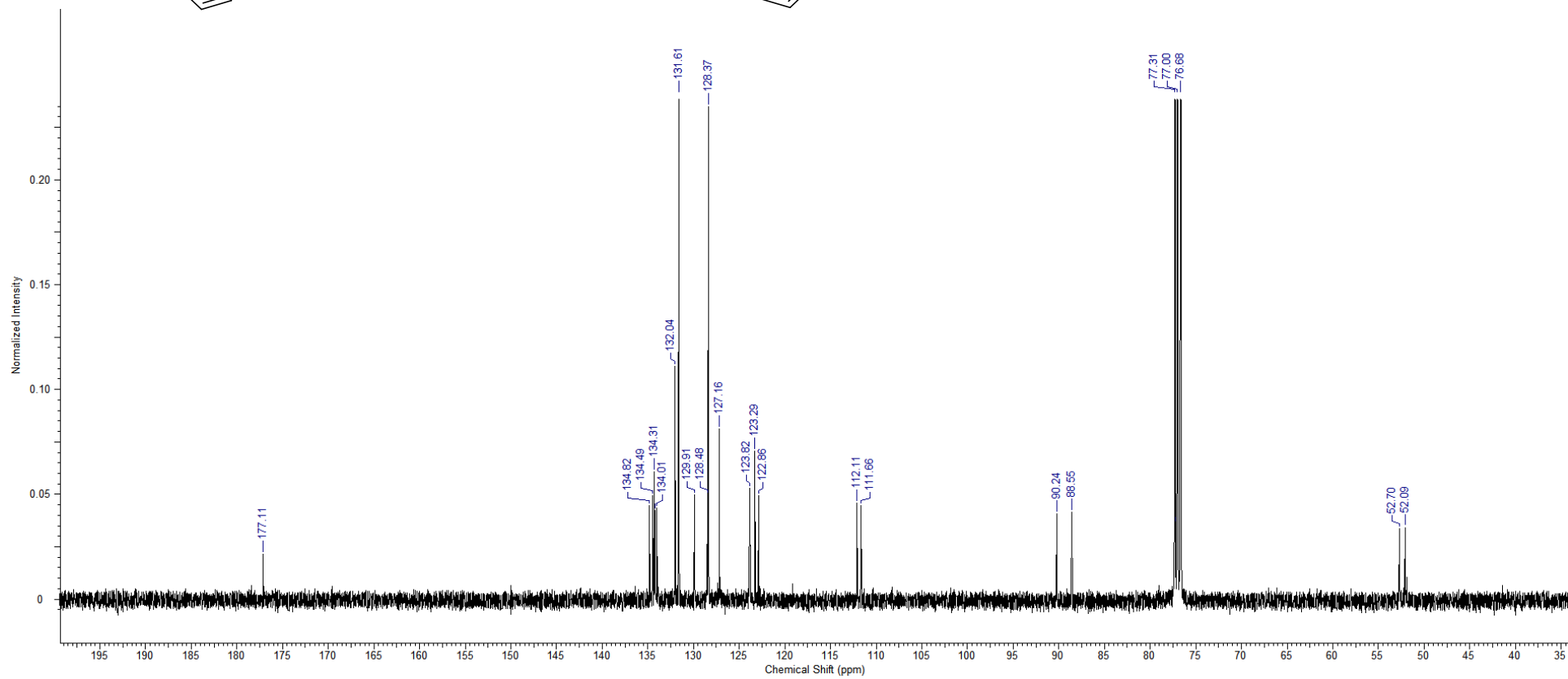
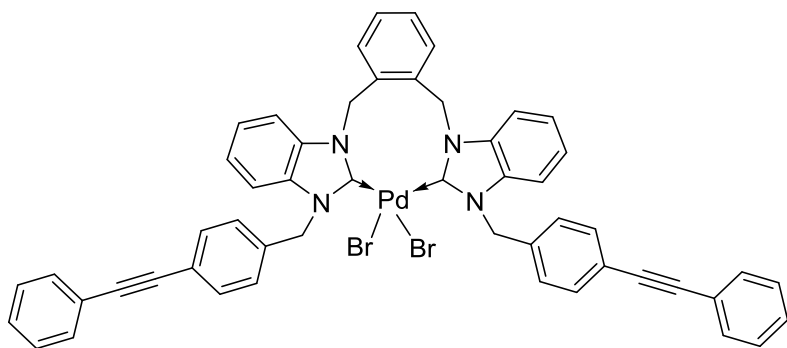


NMR Spectra

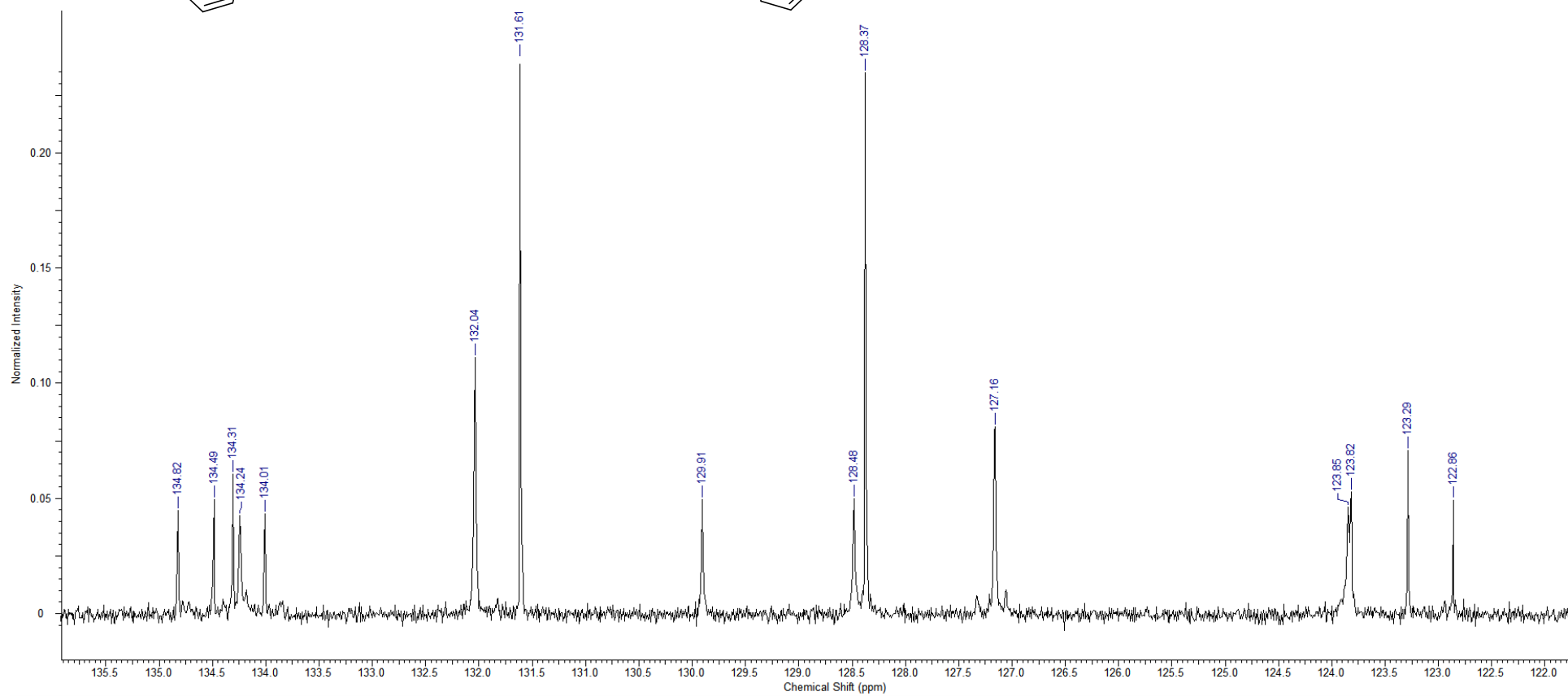
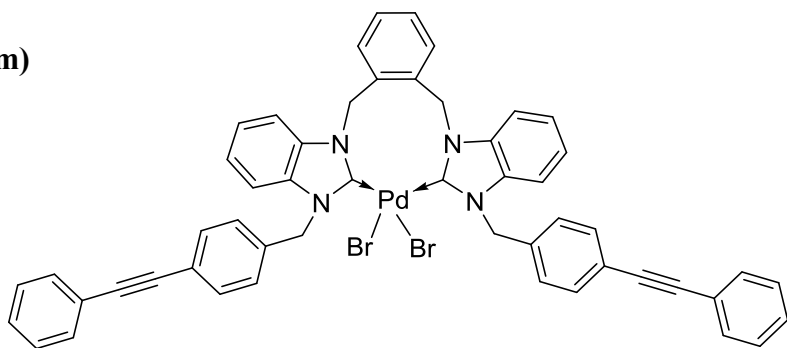
NHC-Pd complex 1 ¹H NMR



¹³C NMR



¹³C NMR (zoom)



Crystallographic data.

OUGA14

Table 1 Crystal data and structure refinement for OUGA14.

Identification code	OUGA14
Empirical formula	C ₅₉ H ₄₆ Br ₂ N ₄ Pd
Formula weight	1077.22
Temperature/K	100
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
a/Å	19.1360(4)
b/Å	18.2480(4)
c/Å	13.7135(3)
α/°	90
β/°	92.0120(10)
γ/°	90
Volume/Å ³	4785.72(18)
Z	4
ρ _{calc} /cm ³	1.495
μ/mm ⁻¹	5.418
F(000)	2176.0
Crystal size/mm ³	0.12 × 0.08 × 0.04
Radiation	CuKα (λ = 1.54178)
2θ range for data collection/°	6.694 to 142.222
Index ranges	-23 ≤ h ≤ 23, -22 ≤ k ≤ 22, -16 ≤ l ≤ 16
Reflections collected	93210
Independent reflections	9217 [R _{int} = 0.0309, R _{sigma} = 0.0143]
Data/restraints/parameters	9217/152/668
Goodness-of-fit on F ²	1.041
Final R indexes [I >= 2σ (I)]	R ₁ = 0.0293, wR ₂ = 0.0809
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0316, wR ₂ = 0.0834
Largest diff. peak/hole / e Å ⁻³	1.01/-0.53

Table 2 Fractional Atomic Coordinates (×10⁴) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters (Å²×10³) for OUGA14. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor.

Atom	x	y	z	U(eq)
Pd1	263.3 (2)	6044.5 (2)	1540.6 (2)	21.74 (6)
Br1	-912.9 (2)	5844.2 (2)	770.0 (2)	30.25 (7)
Br2	669.2 (2)	6814.5 (2)	176.4 (2)	32.01 (7)
N1	1688.7 (9)	5521.2 (10)	2168.7 (13)	25.5 (4)
N2	1526.8 (9)	6639.3 (10)	2660.5 (13)	24.9 (4)

N3	-136.8 (9)	4797.7 (10)	2820.6 (12)	23.7 (4)
N4	-401.8 (9)	5852 (1)	3446.5 (12)	23.0 (3)
C1	1445.8 (13)	4156.9 (12)	2353.3 (16)	28.9 (5)
C2	2018.7 (14)	3778.5 (14)	2754.4 (19)	35.6 (5)
C3	1942.9 (15)	3141.4 (14)	3294.3 (19)	39.4 (6)
C4	1284.0 (15)	2855.7 (13)	3413.4 (17)	36.7 (5)
C5	714.8 (14)	3222.1 (12)	3015.8 (17)	32.1 (5)
C6	776.0 (12)	3881.3 (12)	2503.3 (16)	27.6 (4)
C7	110.6 (12)	4248.3 (12)	2131.2 (15)	26.9 (4)
C8	-99.6 (11)	5524.9 (12)	2682.3 (14)	22.4 (4)
C9	-478.3 (11)	4644.8 (12)	3691.2 (15)	24.0 (4)
C10	-657.9 (12)	3995.0 (12)	4149.8 (16)	27.1 (5)
C11	-1021.7 (12)	4063.0 (13)	5002.5 (16)	29.4 (5)
C12	-1196.8 (11)	4742.9 (13)	5388.0 (16)	28.9 (5)
C13	-1009.9 (11)	5389.2 (12)	4944.5 (15)	26.5 (4)
C14	-646.5 (11)	5323.3 (12)	4083.2 (15)	23.8 (4)
C15	-494.0 (11)	6639.0 (12)	3576.1 (16)	25.9 (4)
C16	-1250.8 (12)	6862.8 (12)	3639.2 (15)	26.3 (4)
C17	-1790.0 (12)	6469.1 (13)	3179.8 (18)	32.9 (5)
C18	-2468.2 (13)	6718.0 (14)	3197 (2)	39.4 (6)
C19	-2621.2 (13)	7372.0 (15)	3671 (2)	39.8 (6)
C20	-2083.7 (13)	7757.1 (14)	4156.1 (19)	36.6 (5)
C21	-1403.4 (12)	7503.8 (12)	4140.6 (16)	29.2 (5)
C22	-3316.5 (14)	7673.2 (17)	3591 (2)	47.0 (7)
C23	-3878.5 (15)	7943.0 (18)	3459 (2)	51.2 (7)
C24	-4545.2 (15)	8291 (2)	3256 (2)	53.8 (8)
C25	-4579.6 (18)	9051 (2)	3179 (3)	62.9 (9)
C26	-5208 (2)	9396 (2)	2969 (3)	77.4 (12)
C27	-5809.1 (18)	8991 (2)	2834 (3)	73.4 (12)
C28	-5783.5 (18)	8237 (2)	2889 (3)	71.4 (11)
C29	-5153.2 (17)	7886 (2)	3112 (3)	63.2 (9)
C30	1581.1 (12)	4807.6 (12)	1684.7 (16)	28.5 (4)
C31	1221.8 (11)	6075.5 (11)	2170.6 (15)	23.8 (4)
C32	2206.3 (11)	6452.8 (13)	2965.8 (15)	27.1 (4)
C33	2720.4 (13)	6845.3 (14)	3480.0 (17)	32.6 (5)
C34	3356.0 (13)	6498.0 (16)	3642.6 (19)	39.0 (6)
C35	2962.4 (12)	5403.4 (15)	2785.5 (18)	35.7 (5)
C36	3475.8 (13)	5791.0 (16)	3296 (2)	41.9 (6)
C37	2316.3 (12)	5741.4 (13)	2637.5 (16)	28.0 (4)
C38	1230.1 (12)	7372.6 (12)	2781.2 (16)	27.3 (4)
C39	1690.2 (11)	7970.9 (12)	2382.4 (16)	26.9 (4)
C40	1729.0 (12)	8648.0 (13)	2843.4 (16)	29.7 (5)
C41	2116.0 (12)	9216.1 (13)	2451.2 (17)	32.4 (5)
C42	2484.2 (13)	9104.2 (14)	1603.6 (18)	32.4 (5)
C43	2453.5 (13)	8414.4 (14)	1155.7 (17)	33.1 (5)

C44	2057.7 (12)	7856.2 (13)	1536.5 (16)	30.4 (5)
C45	2897.4 (13)	9675.3 (14)	1186.6 (18)	35.7 (5)
C46	3267.5 (13)	10115.9 (14)	815.4 (18)	36.9 (5)
C47A	3731 (5)	10627 (4)	349 (6)	43 (4)
C48A	3438 (5)	11177 (5)	-234 (9)	43 (2)
C49A	3867 (6)	11656 (4)	-726 (8)	56 (2)
C50A	4589 (6)	11585 (6)	-634 (7)	88 (5)
C51A	4883 (4)	11035 (9)	-50 (10)	73 (3)
C52A	4454 (5)	10556 (8)	441 (8)	60 (3)
C47B	3674 (7)	10657 (7)	336 (11)	37 (5)
C48B	3392 (6)	11060 (13)	-444 (15)	51 (5)
C49B	3803 (9)	11567 (11)	-916 (13)	90 (8)
C50B	4496 (9)	11672 (7)	-609 (8)	47 (4)
C51B	4778 (8)	11269 (14)	170 (15)	67 (5)
C52B	4367 (9)	10762 (12)	642 (14)	60 (5)
C53A	3333 (3)	5083 (2)	-201 (4)	71.9 (19)
C54A	2696 (2)	5445 (3)	-159 (4)	58.8 (19)
C55A	2669.9 (18)	6153 (3)	212 (4)	58.2 (19)
C56A	3281 (2)	6498 (2)	542 (3)	64.2 (17)
C57A	3918.1 (18)	6136 (3)	501 (4)	72 (2)
C58A	3944 (2)	5428 (3)	129 (5)	91 (4)
C59A	3351 (6)	4303 (5)	-665 (8)	129 (4)
C53B	3552 (5)	6038 (5)	399 (8)	88 (4)
C54B	3923 (4)	5388 (6)	307 (10)	75 (5)
C55B	3584 (5)	4760 (5)	-34 (9)	100 (5)
C56B	2874 (5)	4782 (5)	-283 (7)	86 (4)
C57B	2503 (4)	5431 (6)	-191 (9)	94 (5)
C58B	2842 (5)	6059 (5)	150 (9)	63 (4)
C59B	3963 (11)	6752 (9)	768 (14)	136 (7)

Table 3 Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for OUGA14. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$.

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
Pd1	27.49 (9)	21.67 (9)	15.98 (9)	1.46 (5)	-0.52 (6)	-0.64 (5)
Br1	34.39 (13)	30.66 (13)	25.14 (12)	-0.26 (9)	-6.78 (9)	-1.05 (9)
Br2	41.61 (14)	33.73 (14)	20.74 (12)	6.06 (9)	2.03 (9)	-3.77 (9)
N1	27.3 (9)	28.2 (9)	20.8 (8)	1.5 (7)	0.8 (7)	0.2 (7)
N2	27.8 (9)	26.4 (9)	20.5 (8)	2.3 (7)	1.3 (7)	-1.6 (7)
N3	31.8 (9)	21.6 (8)	17.7 (8)	-0.7 (7)	0.9 (7)	-0.6 (7)
N4	28.8 (9)	21.3 (9)	18.8 (8)	1.6 (6)	0.3 (7)	-2.0 (7)
C1	39.4 (12)	24.6 (11)	22.6 (10)	-4.3 (8)	-1.4 (9)	3.0 (9)
C2	41.0 (13)	30.5 (12)	34.8 (13)	-4.7 (10)	-4.5 (10)	4.3 (10)

C3	52.5 (15)	29.1 (12)	35.7 (13)	-4.3 (10)	13.0 (11)	9.7 (11)
C4	60.7 (16)	23.6 (11)	25.4 (11)	-3.2 (9)	-3.7 (10)	4.1 (10)
C5	47.1 (13)	23.7 (11)	25.3 (11)	-4.1 (8)	1.5 (10)	0.5 (9)
C6	39.7 (12)	22.6 (10)	20.4 (10)	-5.3 (8)	-0.4 (9)	2.1 (9)
C7	36.3 (11)	22.9 (10)	21.5 (10)	-3.3 (8)	1.0 (8)	-2.0 (9)
C8	26 (1)	24.4 (10)	16.6 (9)	1.6 (8)	-2.2 (7)	-1.0 (8)
C9	27.9 (10)	26.2 (11)	17.7 (9)	0.5 (8)	-0.8 (8)	-2.9 (8)
C10	34.7 (11)	23.9 (11)	22.2 (10)	0.2 (8)	-3.6 (9)	-3.5 (8)
C11	35.8 (12)	29.9 (11)	22.3 (11)	5.8 (8)	-2.5 (9)	-7.9 (9)
C12	31.0 (11)	35.6 (12)	20.1 (10)	1.9 (9)	0.9 (8)	-6.1 (9)
C13	29.7 (10)	28.9 (11)	20.8 (10)	-1.4 (8)	0.2 (8)	-1.8 (8)
C14	27.9 (10)	23.7 (10)	19.4 (9)	1.8 (8)	-2.3 (8)	-2.7 (8)
C15	31.8 (11)	21.7 (10)	24.3 (10)	-1.8 (8)	1.5 (8)	-1.2 (8)
C16	31.6 (11)	25.3 (10)	22 (1)	5.7 (8)	0.4 (8)	0.3 (8)
C17	36.0 (12)	28.2 (11)	34.3 (12)	4.2 (9)	-2.6 (10)	-2.1 (9)
C18	31.2 (12)	37.5 (13)	49.0 (15)	8.8 (11)	-5.5 (11)	-3.9 (10)
C19	34.9 (12)	41.2 (14)	43.5 (14)	10.8 (11)	2.8 (11)	5.4 (11)
C20	42.0 (13)	31.6 (12)	36.6 (13)	5.4 (10)	5.9 (10)	8.7 (10)
C21	34.9 (11)	27.7 (11)	25 (1)	5.3 (9)	1.7 (9)	1.9 (9)
C22	38.3 (14)	48.9 (16)	53.9 (17)	8.5 (13)	2.9 (12)	4.4 (12)
C23	40.0 (15)	58.0 (18)	55.7 (17)	10.5 (15)	3.9 (13)	4.8 (13)
C24	37.6 (14)	68 (2)	55.8 (18)	15.2 (15)	5.2 (13)	5.6 (14)
C25	39.7 (16)	65 (2)	85 (3)	14.3 (18)	5.4 (16)	7.0 (14)
C26	55 (2)	75 (3)	102 (3)	24 (2)	5 (2)	18.0 (19)
C27	38.1 (17)	97 (3)	84 (3)	30 (2)	-1.7 (17)	12.6 (17)
C28	38.2 (16)	94 (3)	82 (3)	28 (2)	-1.2 (16)	-3.7 (17)
C29	43.3 (16)	74 (2)	72 (2)	24.2 (19)	4.3 (15)	-1.1 (15)
C30	33.4 (11)	29.1 (11)	23 (1)	-2.6 (9)	1.8 (8)	2.5 (9)
C31	27.6 (10)	27.1 (11)	16.8 (9)	4.0 (7)	3.8 (8)	-2.9 (8)
C32	28.7 (10)	32.2 (11)	20.3 (10)	6.2 (8)	1.8 (8)	-2.6 (9)
C33	35.3 (12)	37.4 (13)	25.1 (11)	3.0 (9)	-1.2 (9)	-6.5 (10)
C34	32.2 (12)	49.3 (15)	35.0 (13)	4.5 (11)	-5.8 (10)	-8.7 (11)
C35	30.6 (11)	37.9 (13)	38.6 (13)	5.8 (10)	1.2 (10)	1.9 (10)
C36	30.3 (12)	48.2 (15)	46.6 (15)	10.4 (12)	-4.0 (11)	1.1 (11)
C37	30.2 (11)	31.6 (11)	22.3 (10)	5.7 (9)	2.0 (8)	-2.6 (9)
C38	31.8 (11)	24.8 (10)	25.5 (10)	-0.6 (8)	3.8 (9)	-2.3 (9)
C39	28.8 (10)	27.5 (11)	24.4 (10)	3.1 (8)	-1.8 (8)	-2.6 (9)
C40	32.8 (11)	32.6 (12)	23.6 (10)	-0.6 (9)	-1.5 (9)	-3.3 (9)
C41	36.5 (12)	30.3 (12)	30.2 (11)	-1.3 (9)	-3.3 (9)	-6.1 (10)
C42	32.9 (12)	33.3 (12)	30.7 (12)	5.5 (9)	-3.0 (9)	-6.0 (9)
C43	35.7 (12)	37.2 (13)	26.4 (11)	4.4 (9)	2.1 (9)	-3.1 (10)
C44	36.6 (12)	28.5 (11)	26.1 (10)	0.1 (9)	0.3 (9)	-2.4 (9)
C45	36.5 (12)	37.2 (13)	33.3 (12)	3.5 (10)	-2.1 (10)	-5.9 (10)
C46	39.0 (13)	37.1 (13)	34.2 (12)	2.6 (10)	-2.4 (10)	-5.4 (11)

C47A	55 (6)	49 (6)	24 (4)	12 (4)	-2 (4)	-20 (4)
C48A	45 (3)	49 (3)	36 (5)	3 (3)	4 (3)	-3 (3)
C49A	68 (6)	49 (4)	51 (4)	17 (3)	13 (3)	-1 (3)
C50A	70 (6)	114 (9)	80 (8)	41 (7)	5 (5)	-40 (6)
C51A	53 (4)	119 (8)	48 (4)	30 (5)	-9 (3)	-35 (4)
C52A	38 (3)	89 (6)	53 (4)	26 (4)	-4 (3)	-19 (4)
C47B	17 (6)	40 (9)	53 (11)	-12 (7)	-1 (5)	-3 (6)
C48B	56 (6)	74 (10)	21 (6)	15 (6)	-12 (4)	-29 (6)
C49B	62 (9)	149 (18)	58 (8)	55 (10)	-20 (7)	-43 (10)
C50B	67 (8)	48 (7)	26 (7)	-3 (5)	5 (5)	-28 (6)
C51B	30 (5)	97 (11)	72 (10)	19 (8)	-8 (5)	-28 (6)
C52B	41 (6)	72 (9)	68 (9)	27 (8)	-8 (6)	-4 (6)
C53A	77 (4)	81 (4)	59 (3)	4 (3)	13 (3)	11 (3)
C54A	67 (3)	84 (5)	25 (3)	15 (3)	7 (2)	14 (3)
C55A	51 (3)	86 (4)	38 (3)	7 (3)	7 (3)	15 (3)
C56A	67 (3)	75 (4)	51 (3)	7 (3)	11 (3)	14 (3)
C57A	54 (3)	97 (5)	67 (4)	6 (3)	10 (3)	0 (3)
C58A	64 (5)	109 (7)	101 (6)	11 (5)	7 (4)	32 (5)
C59A	179 (10)	104 (7)	105 (7)	11 (6)	21 (7)	33 (7)
C53B	99 (8)	95 (8)	73 (7)	13 (6)	18 (7)	-2 (7)
C54B	58 (7)	87 (8)	82 (7)	15 (6)	22 (6)	19 (6)
C55B	112 (8)	95 (8)	95 (8)	11 (7)	12 (7)	20 (7)
C56B	92 (7)	104 (8)	64 (6)	29 (5)	27 (5)	1 (6)
C57B	106 (8)	105 (9)	72 (8)	25 (7)	22 (6)	6 (7)
C58B	62 (6)	81 (7)	47 (6)	8 (5)	7 (5)	26 (5)
C59B	177 (15)	118 (12)	114 (11)	-11 (10)	19 (11)	-35 (11)

Table 4 Bond Lengths for OUGA14.

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
Pd1	Br1	2.4798 (3)	C28	C29	1.391 (5)
Pd1	Br2	2.4858 (3)	C32	C33	1.389 (3)
Pd1	C8	1.977 (2)	C32	C37	1.393 (3)
Pd1	C31	2.001 (2)	C33	C34	1.383 (4)
N1	C30	1.473 (3)	C34	C36	1.397 (4)
N1	C31	1.350 (3)	C35	C36	1.381 (4)
N1	C37	1.401 (3)	C35	C37	1.390 (3)
N2	C31	1.350 (3)	C38	C39	1.517 (3)
N2	C32	1.394 (3)	C39	C40	1.389 (3)
N2	C38	1.465 (3)	C39	C44	1.393 (3)
N3	C7	1.468 (3)	C40	C41	1.393 (3)
N3	C8	1.343 (3)	C41	C42	1.395 (4)
N3	C9	1.409 (3)	C42	C43	1.401 (4)
N4	C8	1.353 (3)	C42	C45	1.439 (3)

N4	C14	1.393 (3)	C43	C44	1.383 (3)
N4	C15	1.459 (3)	C45	C46	1.197 (4)
C1	C2	1.392 (3)	C46	C47A	1.451 (6)
C1	C6	1.399 (3)	C46	C47B	1.431 (9)
C1	C30	1.528 (3)	C47A	C48A	1.3900
C2	C3	1.389 (4)	C47A	C52A	1.3900
C3	C4	1.379 (4)	C48A	C49A	1.3900
C4	C5	1.374 (4)	C49A	C50A	1.3900
C5	C6	1.400 (3)	C50A	C51A	1.3900
C6	C7	1.512 (3)	C51A	C52A	1.3900
C9	C10	1.391 (3)	C47B	C48B	1.3900
C9	C14	1.392 (3)	C47B	C52B	1.3900
C10	C11	1.387 (3)	C48B	C49B	1.3900
C11	C12	1.394 (3)	C49B	C50B	1.3900
C12	C13	1.380 (3)	C50B	C51B	1.3900
C13	C14	1.397 (3)	C51B	C52B	1.3900
C15	C16	1.510 (3)	C53A	C54A	1.3900
C16	C17	1.390 (3)	C53A	C58A	1.3900
C16	C21	1.393 (3)	C53A	C59A	1.560 (11)
C17	C18	1.376 (3)	C54A	C55A	1.3900
C18	C19	1.395 (4)	C55A	C56A	1.3900
C19	C20	1.395 (4)	C56A	C57A	1.3900
C19	C22	1.440 (4)	C57A	C58A	1.3900
C20	C21	1.382 (3)	C53B	C54B	1.3900
C22	C23	1.191 (4)	C53B	C58B	1.3900
C23	C24	1.443 (4)	C53B	C59B	1.596 (15)
C24	C25	1.394 (5)	C54B	C55B	1.3900
C24	C29	1.387 (5)	C55B	C56B	1.3900
C25	C26	1.379 (5)	C56B	C57B	1.3900
C26	C27	1.375 (6)	C57B	C58B	1.3900
C27	C28	1.378 (6)			

Table 5 Bond Angles for OUGA14.

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
Br1	Pd1	Br2	93.756 (9)	C24	C29	C28	120.2 (4)
C8	Pd1	Br1	85.87 (6)	N1	C30	C1	116.15 (17)
C8	Pd1	Br2	174.13 (6)	N1	C31	Pd1	125.10 (16)
C8	Pd1	C31	90.79 (8)	N1	C31	N2	107.30 (19)
C31	Pd1	Br1	173.14 (6)	N2	C31	Pd1	127.60 (16)
C31	Pd1	Br2	90.18 (6)	C33	C32	N2	131.5 (2)
C31	N1	C30	125.55 (18)	C33	C32	C37	122.2 (2)
C31	N1	C37	109.95 (18)	C37	C32	N2	106.29 (19)
C37	N1	C30	124.35 (19)	C34	C33	C32	116.7 (2)

C31	N2	C32	110.23 (18)	C33	C34	C36	121.5 (2)
C31	N2	C38	126.13 (18)	C36	C35	C37	117.4 (2)
C32	N2	C38	123.37 (18)	C35	C36	C34	121.6 (2)
C8	N3	C7	124.34 (17)	C32	C37	N1	106.19 (19)
C8	N3	C9	110.11 (17)	C35	C37	N1	133.1 (2)
C9	N3	C7	125.47 (18)	C35	C37	C32	120.7 (2)
C8	N4	C14	110.01 (18)	N2	C38	C39	112.62 (18)
C8	N4	C15	125.83 (17)	C40	C39	C38	119.9 (2)
C14	N4	C15	124.10 (17)	C40	C39	C44	119.5 (2)
C2	C1	C6	118.4 (2)	C44	C39	C38	120.6 (2)
C2	C1	C30	118.3 (2)	C39	C40	C41	120.5 (2)
C6	C1	C30	122.9 (2)	C40	C41	C42	120.2 (2)
C3	C2	C1	122.0 (3)	C41	C42	C43	118.8 (2)
C4	C3	C2	119.5 (2)	C41	C42	C45	121.7 (2)
C5	C4	C3	119.0 (2)	C43	C42	C45	119.5 (2)
C4	C5	C6	122.6 (2)	C44	C43	C42	120.8 (2)
C1	C6	C5	118.4 (2)	C43	C44	C39	120.2 (2)
C1	C6	C7	123.8 (2)	C46	C45	C42	175.8 (3)
C5	C6	C7	117.8 (2)	C45	C46	C47A	177.8 (5)
N3	C7	C6	111.85 (17)	C45	C46	C47B	176.5 (7)
N3	C8	Pd1	127.42 (15)	C48A	C47A	C46	118.5 (6)
N3	C8	N4	107.47 (17)	C48A	C47A	C52A	120.0
N4	C8	Pd1	124.98 (15)	C52A	C47A	C46	121.4 (6)
C10	C9	N3	132.9 (2)	C47A	C48A	C49A	120.0
C10	C9	C14	121.29 (19)	C50A	C49A	C48A	120.0
C14	C9	N3	105.76 (18)	C49A	C50A	C51A	120.0
C11	C10	C9	116.4 (2)	C52A	C51A	C50A	120.0
C10	C11	C12	122.3 (2)	C51A	C52A	C47A	120.0
C13	C12	C11	121.6 (2)	C48B	C47B	C46	121.0 (11)
C12	C13	C14	116.3 (2)	C48B	C47B	C52B	120.0
N4	C14	C13	131.2 (2)	C52B	C47B	C46	118.9 (11)
C9	C14	N4	106.65 (18)	C49B	C48B	C47B	120.0
C9	C14	C13	122.1 (2)	C48B	C49B	C50B	120.0
N4	C15	C16	113.17 (18)	C51B	C50B	C49B	120.0
C17	C16	C15	122.2 (2)	C52B	C51B	C50B	120.0
C17	C16	C21	119.5 (2)	C51B	C52B	C47B	120.0
C21	C16	C15	118.3 (2)	C54A	C53A	C58A	120.0
C18	C17	C16	120.5 (2)	C54A	C53A	C59A	118.9 (6)
C17	C18	C19	120.3 (2)	C58A	C53A	C59A	121.0 (6)
C18	C19	C20	119.3 (2)	C55A	C54A	C53A	120.0
C18	C19	C22	120.0 (3)	C54A	C55A	C56A	120.0
C20	C19	C22	120.5 (3)	C57A	C56A	C55A	120.0
C21	C20	C19	120.2 (2)	C56A	C57A	C58A	120.0
C20	C21	C16	120.1 (2)	C57A	C58A	C53A	120.0
C23	C22	C19	175.1 (3)	C54B	C53B	C58B	120.0

C22	C23	C24	177.0 (3)	C54B C53B C59B	118.5 (10)
C25	C24	C23	119.4 (3)	C58B C53B C59B	121.4 (10)
C29	C24	C23	121.7 (3)	C53B C54B C55B	120.0
C29	C24	C25	118.9 (3)	C54B C55B C56B	120.0
C26	C25	C24	120.6 (4)	C57B C56B C55B	120.0
C27	C26	C25	120.1 (4)	C56B C57B C58B	120.0
C26	C27	C28	120.1 (3)	C57B C58B C53B	120.0
C27	C28	C29	120.1 (4)		

Table 6 Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for OUGA14.

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U(eq)
H2	2475	3962	2656	43
H3	2342	2904	3580	47
H4	1225	2413	3765	44
H5	262	3020	3092	38
H7A	195	4488	1498	32
H7B	-256	3872	2020	32
H10	-538	3530	3893	32
H11	-1156	3631	5335	35
H12	-1451	4762	5970	35
H13	-1122	5854	5210	32
H15A	-287	6899	3022	31
H15B	-237	6794	4180	31
H17	-1690	6025	2851	39
H18	-2834	6443	2886	47
H20	-2186	8195	4498	44
H21	-1039	7767	4473	35
H25	-4166	9335	3272	76
H26	-5226	9915	2917	93
H27	-6243	9231	2702	88
H28	-6197	7957	2775	86
H29	-5139	7367	3165	76
H30A	2000	4697	1307	34
H30B	1180	4853	1213	34
H33	2639	7328	3708	39
H34	3720	6746	3998	47
H35	3047	4925	2545	43
H36	3921	5571	3415	50
H38A	1163	7464	3483	33
H38B	765	7393	2442	33
H40	1490	8724	3430	36
H41	2129	9681	2762	39

H43	2708	8329	584	40
H44	2036	7393	1220	36
H48A	2944	11226	-297	52
H49A	3666	12032	-1125	67
H50A	4883	11913	-970	106
H51A	5376	10987	13	88
H52A	4654	10180	840	72
H48B	2918	10988	-653	61
H49B	3610	11843	-1448	108
H50B	4777	12019	-932	56
H51B	5251	11341	379	80
H52B	4559	10487	1175	72
H54A	2278	5210	-385	71
H55A	2235	6401	241	70
H56A	3263	6982	797	77
H57A	4336	6371	726	87
H58A	4379	5180	100	110
H59A	2874	4147	-846	193
H59B	3559	3956	-192	193
H59C	3632	4314	-1248	193
H54B	4409	5374	477	90
H55B	3838	4316	-97	121
H56B	2643	4352	-516	103
H57B	2018	5446	-361	112
H58B	2588	6503	213	76
H59D	4401	6607	1107	204
H59E	3673	7027	1217	204
H59F	4067	7062	208	204

Table 7 Atomic Occupancy for OUGA14.

Atom	Occupancy	Atom	Occupancy	Atom	Occupancy
C47A	0.64 (4)	C48A	0.64 (4)	H48A	0.64 (4)
C49A	0.64 (4)	H49A	0.64 (4)	C50A	0.64 (4)
H50A	0.64 (4)	C51A	0.64 (4)	H51A	0.64 (4)
C52A	0.64 (4)	H52A	0.64 (4)	C47B	0.36 (4)
C48B	0.36 (4)	H48B	0.36 (4)	C49B	0.36 (4)
H49B	0.36 (4)	C50B	0.36 (4)	H50B	0.36 (4)
C51B	0.36 (4)	H51B	0.36 (4)	C52B	0.36 (4)
H52B	0.36 (4)	C53A	0.629 (7)	C54A	0.629 (7)
H54A	0.629 (7)	C55A	0.629 (7)	H55A	0.629 (7)
C56A	0.629 (7)	H56A	0.629 (7)	C57A	0.629 (7)
H57A	0.629 (7)	C58A	0.629 (7)	H58A	0.629 (7)
C59A	0.629 (7)	H59A	0.629 (7)	H59B	0.629 (7)

H59C	0.629 (7)	C53B	0.371 (7)	C54B	0.371 (7)
H54B	0.371 (7)	C55B	0.371 (7)	H55B	0.371 (7)
C56B	0.371 (7)	H56B	0.371 (7)	C57B	0.371 (7)
H57B	0.371 (7)	C58B	0.371 (7)	H58B	0.371 (7)
C59B	0.371 (7)	H59D	0.371 (7)	H59E	0.371 (7)
H59F	0.371 (7)				

Experimental

Single crystals of C₅₉H₄₆Br₂N₄Pd [OUGA14] were [1]. A suitable crystal was selected and [1] on a Bruker Smart APEX diffractometer. The crystal was kept at 100 K during data collection. Using Olex2 [1], the structure was solved with the ShelXS [2] structure solution program using Direct Methods and refined with the XL [3] refinement package using Least Squares minimisation.

1. Dolomanov, O.V., Bourhis, L.J., Gildea, R.J., Howard, J.A.K. & Puschmann, H. (2009), J. Appl. Cryst. 42, 339-341.
2. Sheldrick, G.M. (2008). Acta Cryst. A64, 112-122.
3. Sheldrick, G.M. (2008). Acta Cryst. A64, 112-122.

Crystal structure determination of [OUGA14]

Crystal Data for C₅₉H₄₆Br₂N₄Pd (*M* = 1077.22 g/mol): monoclinic, space group P2₁/c (no. 14), *a* = 19.1360(4) Å, *b* = 18.2480(4) Å, *c* = 13.7135(3) Å, β = 92.0120(10)°, *V* = 4785.72(18) Å³, *Z* = 4, *T* = 100 K, μ (CuK α) = 5.418 mm⁻¹, *D*_{calc} = 1.495 g/cm³, 93210 reflections measured (6.694° ≤ 2 θ ≤ 142.222°), 9217 unique (*R*_{int} = 0.0309, *R*_{sigma} = 0.0143) which were used in all calculations. The final *R*₁ was 0.0293 (*I* > 2 σ (*I*)) and *wR*₂ was 0.0834 (all data).

Refinement model description

Number of restraints - 152, number of constraints - unknown.

Details:

1. Others

Fixed Uiso: H2(0.043) H3(0.047) H4(0.044) H5(0.038) H7A(0.032) H7B(0.032) H10(0.032) H11(0.035) H12(0.035) H13(0.032) H15A(0.031) H15B(0.031) H17(0.039) H18(0.047) H20(0.044) H21(0.035) H25(0.076) H26(0.093) H27(0.088) H28(0.086) H29(0.076) H30A(0.034) H30B(0.034) H33(0.039) H34(0.047) H35(0.043) H36(0.05) H38A(0.033) H38B(0.033) H40(0.036) H41(0.039) H43(0.04) H44(0.036) H48A(0.052) H49A(0.067) H50A(0.106) H51A(0.088) H52A(0.072) H48B(0.061) H49B(0.108) H50B(0.056) H51B(0.08) H52B(0.072) H54A(0.071) H55A(0.07) H56A(0.077) H57A(0.087) H58A(0.11) H59A(0.193) H59B(0.193) H59C(0.193) H54B(0.09) H55B(0.121) H56B(0.103) H57B(0.112) H58B(0.076) H59D(0.204) H59E(0.204) H59F(0.204)
Fixed X: H2(0.2475) H3(0.2342) H4(0.1225) H5(0.0262) H7A(0.0195) H7B(-0.0256) H10(-0.0538) H11(-0.1156) H12(-0.1451) H13(-0.1122) H15A(-0.0287) H15B(-0.0237) H17(-0.169) H18(-0.2834) H20(-0.2186) H21(-0.1039) H25(-0.4166) H26(-0.5226) H27(-0.6243) H28(-0.6197) H29(-0.5139) H30A(0.2) H30B(0.118) H33(0.2639) H34(0.372) H35(0.3047) H36(0.3921) H38A(0.1163) H38B(0.0765) H40(0.149) H41(0.2129) H43(0.2708) H44(0.2036) H48A(0.2944) H49A(0.3666) H50A(0.4883) H51A(0.5376) H52A(0.4654) H48B(0.2918) H49B(0.361) H50B(0.4777) H51B(0.5251) H52B(0.4559) H54A(0.2278) H55A(0.2235) H56A(0.3263) H57A(0.4336) H58A(0.4379) H59A(0.2874) H59B(0.3559) H59C(0.3632) H54B(0.4409) H55B(0.3838) H56B(0.2643) H57B(0.2018) H58B(0.2588) H59D(0.4401) H59E(0.3673) H59F(0.4067)

Fixed Y: H2(0.3962) H3(0.2904) H4(0.2413) H5(0.302) H7A(0.4488) H7B(0.3872)
H10(0.353) H11(0.3631) H12(0.4762) H13(0.5854) H15A(0.6899) H15B(0.6794)
H17(0.6025) H18(0.6443) H20(0.8195) H21(0.7767) H25(0.9335) H26(0.9915)
H27(0.9231) H28(0.7957) H29(0.7367) H30A(0.4697) H30B(0.4853) H33(0.7328)
H34(0.6746) H35(0.4925) H36(0.5571) H38A(0.7464) H38B(0.7393) H40(0.8724)
H41(0.9681) H43(0.8329) H44(0.7393) H48A(1.1226) H49A(1.2032) H50A(1.1913)
H51A(1.0987) H52A(1.018) H48B(1.0988) H49B(1.1843) H50B(1.2019)
H51B(1.1341)
H52B(1.0487) H54A(0.521) H55A(0.6401) H56A(0.6982) H57A(0.6371) H58A(0.518)
H59A(0.4147) H59B(0.3956) H59C(0.4314) H54B(0.5374) H55B(0.4316)
H56B(0.4352)
H57B(0.5446) H58B(0.6503) H59D(0.6607) H59E(0.7027) H59F(0.7062)
Fixed Z: H2(0.2656) H3(0.358) H4(0.3765) H5(0.3092) H7A(0.1498) H7B(0.202)
H10(0.3893) H11(0.5335) H12(0.597) H13(0.521) H15A(0.3022) H15B(0.418)
H17(0.2851) H18(0.2886) H20(0.4498) H21(0.4473) H25(0.3272) H26(0.2917)
H27(0.2702) H28(0.2775) H29(0.3165) H30A(0.1307) H30B(0.1213) H33(0.3708)
H34(0.3998) H35(0.2545) H36(0.3415) H38A(0.3483) H38B(0.2442) H40(0.343)
H41(0.2762) H43(0.0584) H44(0.122) H48A(-0.0297) H49A(-0.1125) H50A(-0.097)
H51A(0.0013) H52A(0.084) H48B(-0.0653) H49B(-0.1448) H50B(-0.0932)
H51B(0.0379) H52B(0.1175) H54A(-0.0385) H55A(0.0241) H56A(0.0797)
H57A(0.0726)
H58A(0.01) H59A(-0.0846) H59B(-0.0192) H59C(-0.1248) H54B(0.0477) H55B(-
0.0097) H56B(-0.0516) H57B(-0.0361) H58B(0.0213) H59D(0.1107) H59E(0.1217)
H59F(0.0208)

This report has been created with Olex2, compiled on 2014.06.18 svn.r2945 for OlexSys. Please [let us know](#) if there are any errors or if you would like to have additional features.

checkCIF/PLATON (standard)

Structure factors have been supplied for datablock(s) ouga14

THIS REPORT IS FOR GUIDANCE ONLY. IF USED AS PART OF A REVIEW PROCEDURE FOR PUBLICATION, IT SHOULD NOT REPLACE THE EXPERTISE OF AN EXPERIENCED CRYSTALLOGRAPHIC REFEREE.

No syntax errors found. CIF dictionary
Please wait while processing [Interpreting this report](#)

[Structure factor report](#)

Datablock: ouga14

Bond precision: C-C = 0.0036 Å Wavelength=1.54178

Cell: a=19.1360(4) b=18.2480(4) c=13.7135(3)
alpha=90 beta=92.012(1) gamma=90

Temperature: 100 K

	Calculated	Reported
Volume	4785.72(18)	4785.72(18)
Space group	P 21/c	P 1 21/c 1
Hall group	-P 2ybc	-P 2ybc
Moiety formula	C52 H38 Br2 N4 Pd, C7 H8	C52 H38 Br2 N4 Pd, C7 H8
Sum formula	C59 H46 Br2 N4 Pd	C59 H46 Br2 N4 Pd
Mr	1077.20	1077.22
Dx, g cm ⁻³	1.495	1.495
Z	4	4
Mu (mm ⁻¹)	5.418	5.418
F000	2176.0	2176.0
F000'	2175.69	
h, k, lmax	23, 22, 16	23, 22, 16
Nref	9273	9217
Tmin, Tmax	0.624, 0.805	0.633, 0.753
Tmin'	0.497	

Correction method= MULTI-SCAN

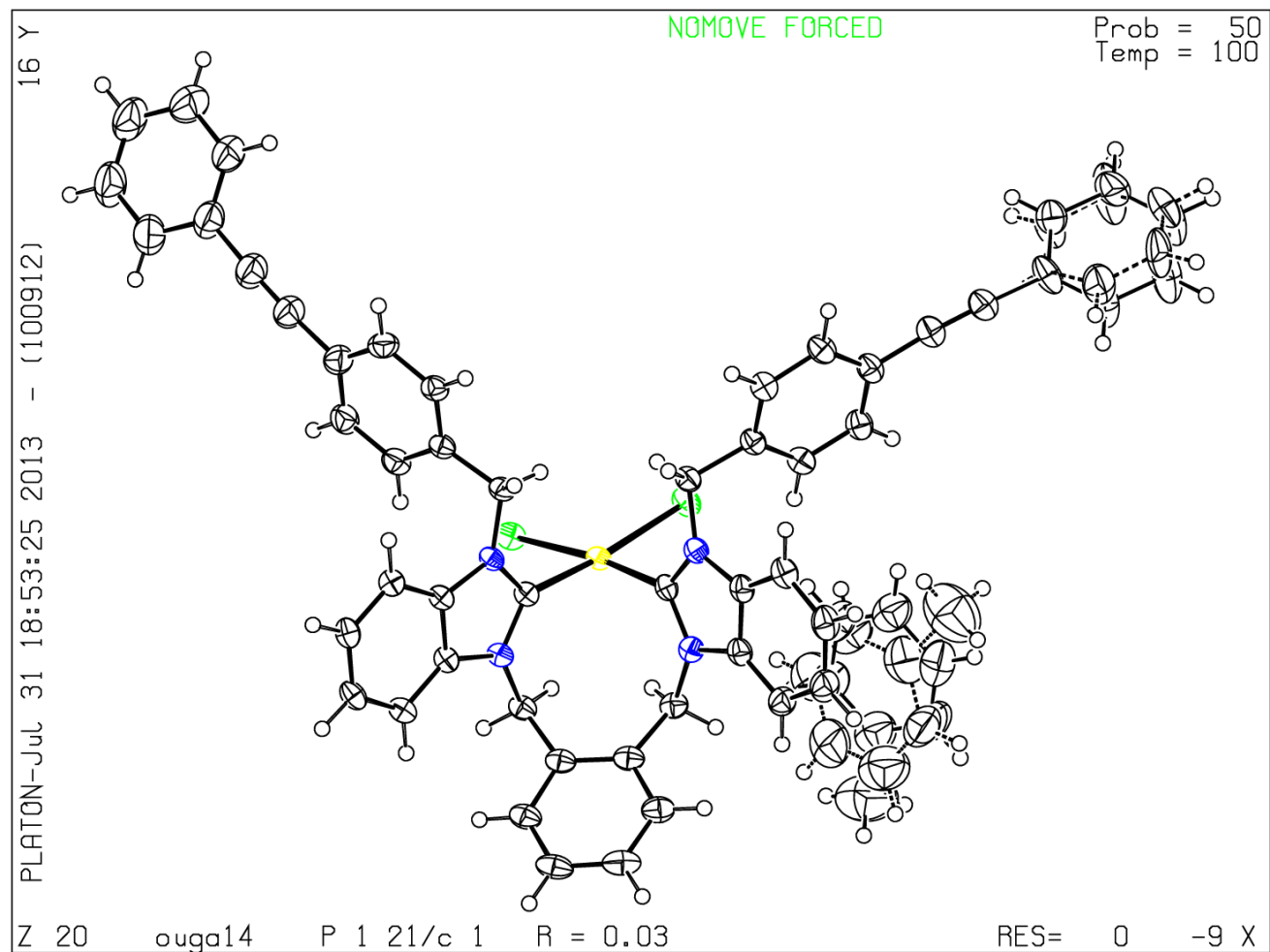
Data completeness= 0.994 Theta(max)= 71.111

R(reflections)= 0.0293 (wR2(reflections)= 0.0834 (8629) 9217)

S = 1.041 Npar= 668

PLATON version of 01/06/2013; check.def file version of 24/05/2013

Datablock ouga14 - ellipsoid plot



**Annexe 2: Partie expérimentale des informations
complémentaires présentées au chapitre 2.**

Formation du complexe d'inclusion du catalyseur 1 avec la β -cyclodextrine

Procédure

La β -cyclodextrine (46 mg; 0,041 mmol; 2 eq) a été dissoute dans 1 mL d'eau distillée. Le catalyseur **1** (20 mg ; 0,020 mmol; 1 eq) a été ajouté au milieu, qui a été soumis à des ultrasons pendant 5 minutes. Le précipité formé est alors filtré sur fritté et peut être utilisé tel quel.

Analyse RMN du solide à faire puisque le produit n'est pas soluble dans les solvants organiques classiques autres que le DMSO, qui provoque probablement la décomplexation de la cyclodextrine en raison de sa forte affinité avec celle-ci. Analyse UV dans le DMSO non-concluante.

Couplage de Heck utilisant le catalyseur 1

Procédure générale

Le catalyseur **1** (3 mg; 0,003 mmol; 0,01 eq = 1 mol%) a été placé dans 10 mL d'eau, puis le formate de sodium (0,0103 g; 0,152 mmol; 0,5 eq) a été ajouté au milieu, suivi du carbonate de potassium (0,0840 g; 0,608 mmol; 2 eq), du 4-bromoacétophénone (0,0605 g; 0,304 mmol; 1 eq) et du styrène (35 μ = 0,0317 g; 0,304 mmol; 1 eq). Le mélange a été porté à 100 °C sous agitation vigoureuse pendant 16 h, puis a été extrait avec 3 x 10 mL d'éther. Les phases organiques combinées ont été séchées sur MgSO₄, puis l'évaporation du solvant a mené à l'obtention d'une poudre blanche.

Les résultats préliminaires consistent en un rendement RMN calculant la pureté relative du composé obtenu par rapport à l'acétophénone de départ en comparant le pic associé au CH₃. Cette pureté calculée par RMN a ensuite été multipliée par le rendement massique brut. Aucune trace du produit d'homocouplage n'a été identifiée sur les spectres RMN ¹H du produit réactionnel. Les études subséquentes, une fois la preuve de concept effectuée, devraient inclure une purification du composé final par chromatographie sur colonne.

Annexe 3 : Partie expérimentale pour le chapitre 3

Synthèse des composés ionophores

La synthèse de ces composés est publiée dans les articles suivants :

Elie, C.-R., Charbonneau, M., Schmitzer, A. R., *Med. Chem. Commun.* **2012**, *10*, 1177-1324.

Elie, C.-R., Hébert, A., Charbonneau, M., Haiun, A., Schmitzer, A. R., *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 923-928.

Procédures générales pour les expériences de transport

Préparation de liposomes de DPPC pour les expériences de transport utilisant la lucigénine. Les lipides de DPPC (50 mg) ont été dissouts dans 5 mL d'un mélange chloroforme/méthanol (5% MeOH). Le solvant de cette solution a été évaporé lentement sous pression réduite afin de produire un film très fin sur la paroi du ballon. Le film lipidique a été hydraté avec 1 mL d'une solution contenant 10 mM de phosphate de sodium monobasique, 100 mM de NaCl et 2 mM de lucigénine. Après 15 cycles de congélation/décongélation (-78 °C/45 °C), les liposomes ont été extrudés 21 fois au travers d'une membrane de polycarbonate à pores de 100 nm à une température de 50 °C (lipide en phase fluide). Cette solution a été passée sur une colonne de Sephadex G-25 (15 cm x 1 cm) pour retirer la lucigénine extravésiculaire. L'éluant était composé d'une solution de 10 mM de tampon phosphate de sodium et 100 mM de NaCl. 2,6 mL d'une solution contenant les liposomes suite à la filtration sur gel contenaient 26,2 mM de lipides, assumant que tout le DPPC ait été incorporé dans les liposomes.

***Préparation de liposomes de EYPC pour les expériences de transport utilisant la lucigénine.** La procédure est la même, mais les lipides sont dissouts dans 100% chloroforme au tout début plutôt qu'un mélange méthanol/chloroforme. L'extrusion est exécutée à température ambiante.

Expériences de transport utilisant la lucigénine comme sonde fluorescente. Un aliquot de 20 µL de la solution mère de liposomes a été placé dans une cuvette contenant 2 mL d'une solution de 100 mM de NaNO₃ et 10 mM NaH₂PO₄, résultant en une solution de 0,4 mM de phospholipides. La fluorescence de la sonde intravésiculaire a été suivie par l'émission à 503 nm

sous excitation à 372 nm. À un temps donné (100 s), une solution de 400 μL (0,25 mM) de l'ionophore étudié a été injectée au milieu. À la fin de l'expérience, 400 μL de Triton-X aqueux 10% ont été injectés pour provoquer la lyse des liposomes.

Préparation des liposomes pour les expériences utilisant la sonde fluorescente HPTS. Une solution achetée de EYPC dans le chloroforme a été évaporée lentement sous pression réduite pour produire un film mince sur la paroi interne du ballon. Le film lipidique a été hydraté avec 1 mL d'une solution contenant 10 mM de phosphate de sodium monobasique, 100 mM de NaClO_4 et 0,1 mM de HPTS. Après 15 cycles de congélation/décongélation ($-78\text{ }^\circ\text{C}/45\text{ }^\circ\text{C}$), les liposomes ont été extrudés 21 fois au travers d'une membrane de polycarbonate à pores de 100 nm. Cette solution a été passée sur une colonne de Sephadex G-25 (15 cm x 1 cm) pour retirer le HPTS extravésiculaire. L'éluant était composé d'une solution de 10 mM de tampon phosphate de sodium et 100 mM de NaCl. 2,6 mL d'une solution contenant les liposomes suite à la filtration sur gel contenaient 50 mM de lipides, assumant que tout le EYPC ait été incorporé dans les liposomes.

Expérience de transport utilisant la sonde fluorescente HPTS. Un aliquot de 20 μL de la solution mère de liposomes a été placé dans une cuvette contenant 2 mL d'une solution de 100 mM de NaNO_3 , NaCl ou NaSO_4 et 10 mM NaH_2PO_4 , résultant en une solution de 0,25-0,3 mM de phospholipides. La fluorescence de la sonde intravésiculaire HPTS a été suivie par l'émission à 510 nm sous excitation à 403 nm et 460 nm simultanément. À un temps donné (100 s), une solution de 70 μL (0,25 mM) de l'ionophore étudié a été injectée au milieu. À la fin de l'expérience, 400 μL de Triton-X aqueux 10% ont été injectés pour provoquer la lyse des liposomes.

CRYSTAL AND MOLECULAR STRUCTURE OF
C₃₇ H₂₇ Br N₂ COMPOUND (SCHM55)

Equipe Schmitzer

Département de chimie, Université de Montréal,
C.P. 6128, Succ. Centre-Ville, Montréal, Québec, H3C 3J7 (Canada)

Structure solved and refined in the laboratory of X-ray
diffraction Université de Montréal by Michel Simard.

Table 1. Crystal data and structure refinement for C37 H27 Br N2.

Identification code	SCHM55
Empirical formula	C37 H27 Br N2
Formula weight	579.52
Temperature	100K
Wavelength	1.54178 Å
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
Unit cell dimensions	a = 9.5643(2) Å α = 89.925(1)° b = 9.7254(2) Å β = 80.209(1)° c = 17.4889(4) Å γ = 62.908(1)°
Volume	1421.79(5) Å ³
Z	2
Density (calculated)	1.354 g/cm ³
Absorption coefficient	2.179 mm ⁻¹
F(000)	596
Crystal size	0.16 x 0.08 x 0.04 mm
Theta range for data collection	2.57 to 70.95°
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -11 ≤ k ≤ 11, -21 ≤ l ≤ 21
Reflections collected	27726
Independent reflections	5290 [R _{int} = 0.042]
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9165 and 0.6232
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	5290 / 0 / 361
Goodness-of-fit on F ²	1.058
Final R indices [I > 2σ(I)]	R ₁ = 0.0525, wR ₂ = 0.1437

R indices (all data)

$R_1 = 0.0568, wR_2 = 0.1526$

Largest diff. peak and hole

1.562 and $-1.166 \text{ e}/\text{\AA}^3$

Table 2. Atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C37 H27 Br N2.

U_{eq} is defined as one third of the trace of the orthogonalized U_{ij} tensor.

	x	y	z	U_{eq}
Br(1)	9271(1)	3164(1)	4208(1)	30(1)
N(1)	3764(3)	3171(3)	4839(1)	27(1)
C(2)	2437(4)	3025(4)	5027(2)	28(1)
N(3)	2585(3)	2031(3)	5563(1)	26(1)
C(4)	4100(3)	1490(3)	5750(2)	25(1)
C(5)	4865(4)	429(3)	6260(2)	27(1)
C(6)	6427(4)	111(4)	6271(2)	30(1)
C(7)	7184(4)	846(4)	5803(2)	30(1)
C(8)	6423(4)	1913(3)	5304(2)	28(1)
C(9)	4860(4)	2219(3)	5282(2)	25(1)
C(10)	4015(4)	4182(4)	4257(2)	30(1)
C(11)	4673(4)	3372(3)	3450(2)	26(1)
C(12)	6322(4)	2592(4)	3171(2)	30(1)
C(13)	6918(4)	1807(4)	2434(2)	30(1)
C(14)	5888(4)	1821(4)	1951(2)	29(1)
C(15)	4226(4)	2628(4)	2232(2)	29(1)
C(16)	3640(4)	3375(4)	2972(2)	29(1)
C(17)	6531(4)	1067(4)	1157(2)	33(1)
C(18)	7057(4)	511(4)	537(2)	35(1)
C(19)	7728(4)	-196(4)	-264(2)	30(1)
C(20)	9320(4)	-1380(4)	-481(2)	33(1)
C(21)	9902(4)	-2044(4)	-1238(2)	33(1)
C(22)	8956(4)	-1536(4)	-1801(2)	33(1)
C(23)	7374(4)	-356(4)	-1590(2)	35(1)
C(24)	6770(4)	290(4)	-833(2)	33(1)
C(25)	1336(3)	1614(4)	5916(2)	28(1)
C(26)	563(3)	2350(4)	6738(2)	26(1)
C(27)	-232(4)	1685(4)	7230(2)	32(1)
C(28)	-976(4)	2327(4)	7983(2)	33(1)
C(29)	-939(3)	3651(4)	8264(2)	29(1)
C(30)	-157(4)	4321(4)	7771(2)	29(1)
C(31)	591(4)	3673(4)	7015(2)	28(1)
C(32)	-1707(4)	4340(4)	9059(2)	33(1)
C(33)	-2275(3)	4881(3)	9673(2)	31(1)
C(34)	-2999(4)	5522(4)	10494(2)	28(1)
C(35)	-4081(4)	5099(4)	10941(2)	33(1)
C(36)	-4716(4)	5686(4)	11706(2)	35(1)
C(37)	-4304(4)	6720(4)	12045(2)	35(1)
C(38)	-3249(4)	7171(4)	11600(2)	35(1)
C(39)	-2594(4)	6567(4)	10835(2)	32(1)

Table 3. Hydrogen coordinates ($\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C37 H27 Br N2.

	x	y	z	U_{eq}
H(2)	1508	3560	4807	34
H(5)	4345	-51	6585	32
H(6)	7003	-625	6603	36
H(7)	8255	599	5832	36
H(8)	6937	2413	4991	33
H(10A)	4766	4527	4406	36
H(10B)	2984	5115	4258	36
H(12)	7036	2597	3487	36
H(13)	8042	1253	2255	37
H(15)	3506	2657	1912	35
H(16)	2518	3899	3160	35
H(20)	9991	-1720	-105	40
H(21)	10964	-2859	-1376	40
H(22)	9374	-1982	-2323	40
H(23)	6718	-2	-1971	42
H(24)	5692	1074	-694	39
H(25A)	1814	473	5922	33
H(25B)	504	1943	5592	33
H(27)	-260	782	7044	38
H(28)	-1514	1866	8311	40
H(30)	-135	5228	7956	35
H(31)	1123	4137	6686	33
H(35)	-4378	4407	10716	39
H(36)	-5440	5387	12007	42
H(37)	-4739	7112	12575	42
H(38)	-2982	7890	11822	42
H(39)	-1863	6861	10536	38

Table 4. Anisotropic parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for C37 H27 Br N2.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

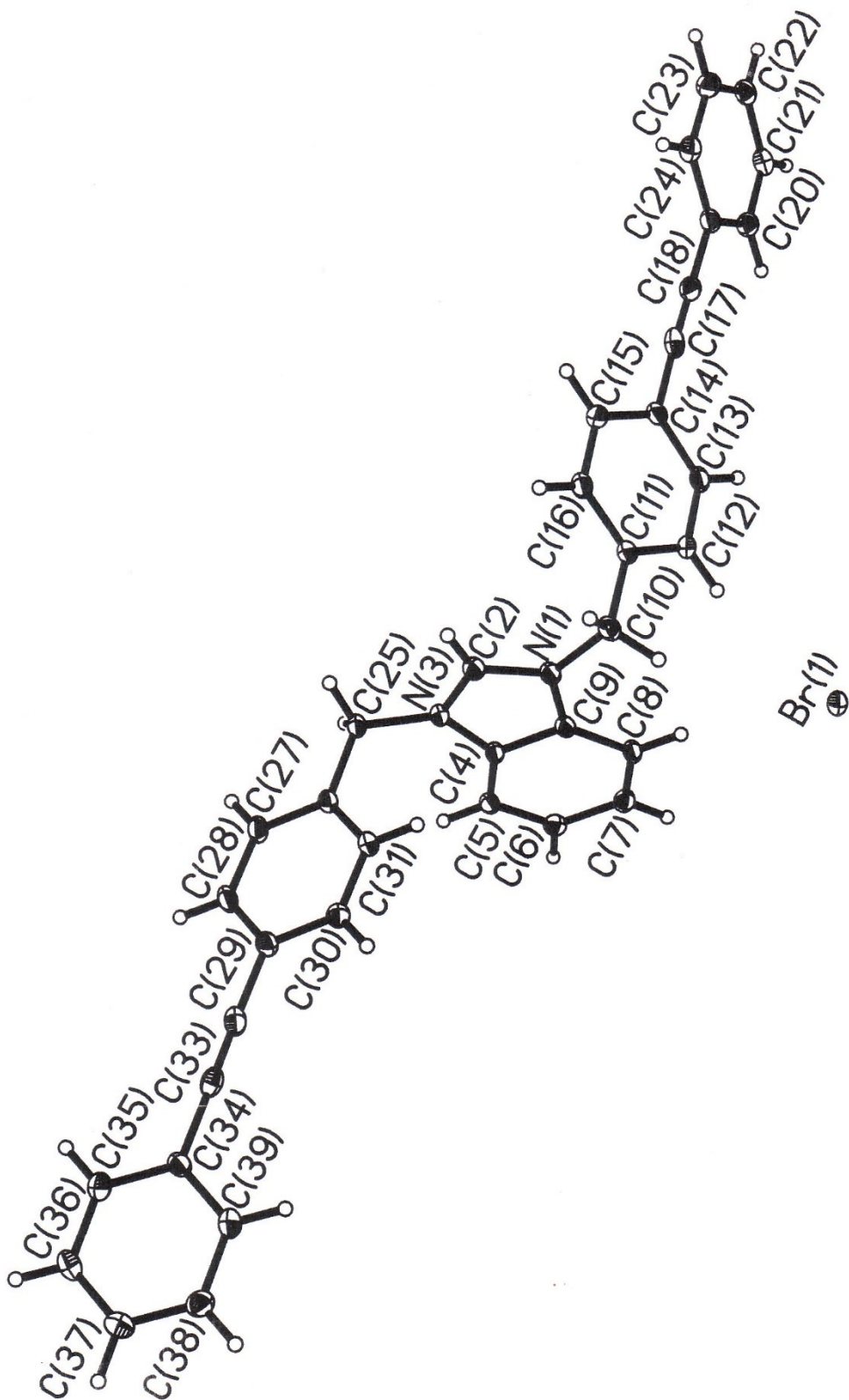
	U11	U22	U33	U23	U13	U12
Br (1)	26 (1)	38 (1)	32 (1)	5 (1)	-4 (1)	-20 (1)
N (1)	29 (1)	30 (1)	23 (1)	0 (1)	0 (1)	-17 (1)
C (2)	29 (1)	30 (2)	25 (1)	0 (1)	-2 (1)	-16 (1)
N (3)	25 (1)	34 (1)	24 (1)	1 (1)	0 (1)	-18 (1)
C (4)	25 (1)	29 (1)	23 (1)	-3 (1)	1 (1)	-17 (1)
C (5)	30 (2)	30 (2)	23 (1)	-1 (1)	1 (1)	-18 (1)
C (6)	30 (2)	33 (2)	26 (1)	0 (1)	-5 (1)	-14 (1)
C (7)	25 (1)	35 (2)	31 (2)	-3 (1)	-2 (1)	-16 (1)
C (8)	29 (1)	32 (2)	26 (1)	-4 (1)	4 (1)	-20 (1)
C (9)	27 (1)	27 (1)	22 (1)	-2 (1)	0 (1)	-15 (1)
C (10)	36 (2)	31 (2)	27 (1)	3 (1)	0 (1)	-20 (1)
C (11)	30 (2)	30 (2)	24 (1)	5 (1)	-3 (1)	-19 (1)
C (12)	30 (2)	43 (2)	27 (1)	6 (1)	-5 (1)	-26 (1)
C (13)	25 (1)	38 (2)	31 (2)	8 (1)	-2 (1)	-17 (1)
C (14)	35 (2)	33 (2)	24 (1)	4 (1)	-1 (1)	-22 (1)
C (15)	31 (2)	34 (2)	28 (1)	6 (1)	-8 (1)	-20 (1)
C (16)	26 (1)	33 (2)	32 (2)	8 (1)	-4 (1)	-15 (1)
C (17)	28 (2)	27 (2)	44 (2)	8 (1)	-2 (1)	-16 (1)
C (18)	45 (2)	40 (2)	37 (2)	16 (1)	-16 (2)	-31 (2)
C (19)	34 (2)	32 (2)	28 (1)	2 (1)	-1 (1)	-21 (1)
C (20)	32 (2)	35 (2)	37 (2)	10 (1)	-10 (1)	-18 (1)
C (21)	30 (2)	31 (2)	37 (2)	4 (1)	2 (1)	-16 (1)
C (22)	41 (2)	31 (2)	32 (2)	1 (1)	0 (1)	-23 (1)
C (23)	40 (2)	35 (2)	36 (2)	4 (1)	-10 (1)	-21 (2)
C (24)	28 (2)	34 (2)	36 (2)	1 (1)	-3 (1)	-16 (1)
C (25)	26 (1)	34 (2)	27 (1)	0 (1)	0 (1)	-20 (1)
C (26)	21 (1)	32 (2)	26 (1)	4 (1)	-2 (1)	-14 (1)
C (27)	30 (2)	34 (2)	36 (2)	1 (1)	0 (1)	-21 (1)
C (28)	31 (2)	40 (2)	32 (2)	4 (1)	3 (1)	-22 (1)
C (29)	22 (1)	35 (2)	28 (1)	2 (1)	-2 (1)	-12 (1)
C (30)	28 (1)	30 (2)	29 (2)	1 (1)	-4 (1)	-15 (1)
C (31)	28 (1)	32 (2)	26 (1)	5 (1)	-1 (1)	-18 (1)
C (32)	26 (1)	38 (2)	38 (2)	11 (1)	-6 (1)	-18 (1)
C (33)	21 (1)	26 (2)	47 (2)	2 (1)	-9 (1)	-10 (1)
C (34)	25 (1)	32 (2)	25 (1)	2 (1)	-2 (1)	-12 (1)
C (35)	32 (2)	34 (2)	38 (2)	4 (1)	-5 (1)	-20 (1)
C (36)	32 (2)	35 (2)	35 (2)	5 (1)	4 (1)	-16 (1)
C (37)	36 (2)	33 (2)	29 (2)	0 (1)	-2 (1)	-12 (1)
C (38)	33 (2)	38 (2)	34 (2)	2 (1)	-10 (1)	-16 (1)
C (39)	28 (2)	32 (2)	38 (2)	8 (1)	-5 (1)	-16 (1)

Table 5. Bond lengths [Å] and angles [°] for C37 H27 Br N2

N(1)-C(2)	1.328(4)	C(5)-C(4)-C(9)	121.7(3)
N(1)-C(9)	1.395(4)	N(3)-C(4)-C(9)	106.2(3)
N(1)-C(10)	1.480(4)	C(6)-C(5)-C(4)	116.3(3)
C(2)-N(3)	1.323(4)	C(5)-C(6)-C(7)	121.8(3)
N(3)-C(4)	1.396(4)	C(8)-C(7)-C(6)	122.1(3)
N(3)-C(25)	1.471(3)	C(7)-C(8)-C(9)	116.4(3)
C(4)-C(5)	1.390(4)	C(8)-C(9)-N(1)	132.1(3)
C(4)-C(9)	1.401(4)	C(8)-C(9)-C(4)	121.7(3)
C(5)-C(6)	1.384(4)	N(1)-C(9)-C(4)	106.2(2)
C(6)-C(7)	1.405(4)	N(1)-C(10)-C(11)	112.3(2)
C(7)-C(8)	1.376(5)	C(16)-C(11)-C(12)	119.2(3)
C(8)-C(9)	1.393(4)	C(16)-C(11)-C(10)	120.3(3)
C(10)-C(11)	1.503(4)	C(12)-C(11)-C(10)	120.5(3)
C(11)-C(16)	1.396(4)	C(13)-C(12)-C(11)	120.0(3)
C(11)-C(12)	1.396(4)	C(12)-C(13)-C(14)	121.0(3)
C(12)-C(13)	1.387(4)	C(13)-C(14)-C(15)	118.6(3)
C(13)-C(14)	1.399(4)	C(13)-C(14)-C(17)	120.4(3)
C(14)-C(15)	1.409(4)	C(15)-C(14)-C(17)	120.9(3)
C(14)-C(17)	1.464(4)	C(16)-C(15)-C(14)	120.2(3)
C(15)-C(16)	1.379(4)	C(15)-C(16)-C(11)	121.0(3)
C(17)-C(18)	1.136(5)	C(18)-C(17)-C(14)	177.6(3)
C(18)-C(19)	1.463(4)	C(17)-C(18)-C(19)	179.7(5)
C(19)-C(24)	1.404(5)	C(24)-C(19)-C(20)	118.6(3)
C(19)-C(20)	1.413(5)	C(24)-C(19)-C(18)	119.6(3)
C(20)-C(21)	1.380(5)	C(20)-C(19)-C(18)	121.7(3)
C(21)-C(22)	1.388(5)	C(21)-C(20)-C(19)	120.1(3)
C(22)-C(23)	1.404(5)	C(20)-C(21)-C(22)	120.8(3)
C(23)-C(24)	1.375(5)	C(21)-C(22)-C(23)	119.4(3)
C(25)-C(26)	1.510(4)	C(24)-C(23)-C(22)	120.3(3)
C(26)-C(31)	1.388(4)	C(23)-C(24)-C(19)	120.7(3)
C(26)-C(27)	1.401(4)	N(3)-C(25)-C(26)	112.7(2)
C(27)-C(28)	1.382(4)	C(31)-C(26)-C(27)	119.1(3)
C(28)-C(29)	1.397(4)	C(31)-C(26)-C(25)	122.4(3)
C(29)-C(30)	1.396(4)	C(27)-C(26)-C(25)	118.6(3)
C(29)-C(32)	1.458(4)	C(28)-C(27)-C(26)	120.8(3)
C(30)-C(31)	1.389(4)	C(27)-C(28)-C(29)	120.1(3)
C(32)-C(33)	1.127(5)	C(30)-C(29)-C(28)	119.1(3)
C(33)-C(34)	1.483(4)	C(30)-C(29)-C(32)	119.9(3)
C(34)-C(35)	1.401(4)	C(28)-C(29)-C(32)	121.0(3)
C(34)-C(39)	1.406(4)	C(31)-C(30)-C(29)	120.6(3)
C(35)-C(36)	1.377(5)	C(26)-C(31)-C(30)	120.3(3)
C(36)-C(37)	1.399(5)	C(33)-C(32)-C(29)	178.5(3)
C(37)-C(38)	1.398(5)	C(32)-C(33)-C(34)	177.4(3)
C(38)-C(39)	1.382(5)	C(35)-C(34)-C(39)	119.1(3)
C(2)-N(1)-C(9)	108.4(2)	C(35)-C(34)-C(33)	121.1(3)
C(2)-N(1)-C(10)	125.1(3)	C(39)-C(34)-C(33)	119.8(3)
C(9)-N(1)-C(10)	126.5(2)	C(36)-C(35)-C(34)	120.1(3)
N(3)-C(2)-N(1)	110.7(3)	C(35)-C(36)-C(37)	120.7(3)
C(2)-N(3)-C(4)	108.5(2)	C(38)-C(37)-C(36)	119.6(3)
C(2)-N(3)-C(25)	125.3(3)	C(39)-C(38)-C(37)	119.8(3)
C(4)-N(3)-C(25)	126.2(2)	C(38)-C(39)-C(34)	120.7(3)
C(5)-C(4)-N(3)	132.0(3)		

Table 6. Torsion angles [$^{\circ}$] for C37 H27 Br N2.

C(9)-N(1)-C(2)-N(3)	-0.3(3)	N(3)-C(25)-C(26)-C(27)	-159.1(3)
C(10)-N(1)-C(2)-N(3)	179.8(2)	C(31)-C(26)-C(27)-C(28)	-0.3(5)
N(1)-C(2)-N(3)-C(4)	0.5(3)	C(25)-C(26)-C(27)-C(28)	-179.2(3)
N(1)-C(2)-N(3)-C(25)	178.8(2)	C(26)-C(27)-C(28)-C(29)	-0.2(5)
C(2)-N(3)-C(4)-C(5)	-178.9(3)	C(27)-C(28)-C(29)-C(30)	0.6(5)
C(25)-N(3)-C(4)-C(5)	2.9(5)	C(27)-C(28)-C(29)-C(32)	-179.5(3)
C(2)-N(3)-C(4)-C(9)	-0.5(3)	C(28)-C(29)-C(30)-C(31)	-0.7(5)
C(25)-N(3)-C(4)-C(9)	-178.7(2)	C(32)-C(29)-C(30)-C(31)	179.5(3)
N(3)-C(4)-C(5)-C(6)	177.0(3)	C(27)-C(26)-C(31)-C(30)	0.2(5)
C(9)-C(4)-C(5)-C(6)	-1.2(4)	C(25)-C(26)-C(31)-C(30)	179.1(3)
C(4)-C(5)-C(6)-C(7)	1.3(4)	C(29)-C(30)-C(31)-C(26)	0.2(5)
C(5)-C(6)-C(7)-C(8)	-0.6(5)	C(30)-C(29)-C(32)-C(33)	-34(14)
C(6)-C(7)-C(8)-C(9)	-0.5(4)	C(28)-C(29)-C(32)-C(33)	146(14)
C(7)-C(8)-C(9)-N(1)	-177.7(3)	C(29)-C(32)-C(33)-C(34)	-108(15)
C(7)-C(8)-C(9)-C(4)	0.6(4)	C(32)-C(33)-C(34)-C(35)	-54(7)
C(2)-N(1)-C(9)-C(8)	178.5(3)	C(32)-C(33)-C(34)-C(39)	126(7)
C(10)-N(1)-C(9)-C(8)	-1.6(5)	C(39)-C(34)-C(35)-C(36)	-1.0(5)
C(2)-N(1)-C(9)-C(4)	0.0(3)	C(33)-C(34)-C(35)-C(36)	178.8(3)
C(10)-N(1)-C(9)-C(4)	179.9(2)	C(34)-C(35)-C(36)-C(37)	0.6(5)
C(5)-C(4)-C(9)-C(8)	0.2(4)	C(35)-C(36)-C(37)-C(38)	0.6(5)
N(3)-C(4)-C(9)-C(8)	-178.4(3)	C(36)-C(37)-C(38)-C(39)	-1.4(5)
C(5)-C(4)-C(9)-N(1)	178.9(3)	C(37)-C(38)-C(39)-C(34)	1.1(5)
N(3)-C(4)-C(9)-N(1)	0.3(3)	C(35)-C(34)-C(39)-C(38)	0.1(5)
C(2)-N(1)-C(10)-C(11)	-88.5(3)	C(33)-C(34)-C(39)-C(38)	-179.7(3)
C(9)-N(1)-C(10)-C(11)	91.6(3)		
N(1)-C(10)-C(11)-C(16)	87.0(4)		
N(1)-C(10)-C(11)-C(12)	-92.1(3)		
C(16)-C(11)-C(12)-C(13)	-1.1(5)		
C(10)-C(11)-C(12)-C(13)	178.0(3)		
C(11)-C(12)-C(13)-C(14)	1.9(5)		
C(12)-C(13)-C(14)-C(15)	-1.1(5)		
C(12)-C(13)-C(14)-C(17)	176.4(3)		
C(13)-C(14)-C(15)-C(16)	-0.4(4)		
C(17)-C(14)-C(15)-C(16)	-177.9(3)		
C(14)-C(15)-C(16)-C(11)	1.2(5)		
C(12)-C(11)-C(16)-C(15)	-0.4(5)		
C(10)-C(11)-C(16)-C(15)	-179.5(3)		
C(13)-C(14)-C(17)-C(18)	-55(9)		
C(15)-C(14)-C(17)-C(18)	122(9)		
C(14)-C(17)-C(18)-C(19)	-73(81)		
C(17)-C(18)-C(19)-C(24)	-29(80)		
C(17)-C(18)-C(19)-C(20)	152(100)		
C(24)-C(19)-C(20)-C(21)	-0.5(4)		
C(18)-C(19)-C(20)-C(21)	178.6(3)		
C(19)-C(20)-C(21)-C(22)	1.7(4)		
C(20)-C(21)-C(22)-C(23)	-1.5(4)		
C(21)-C(22)-C(23)-C(24)	0.0(5)		
C(22)-C(23)-C(24)-C(19)	1.2(5)		
C(20)-C(19)-C(24)-C(23)	-1.0(4)		
C(18)-C(19)-C(24)-C(23)	179.9(3)		
C(2)-N(3)-C(25)-C(26)	-105.1(3)		
C(4)-N(3)-C(25)-C(26)	72.9(4)		
N(3)-C(25)-C(26)-C(31)	22.0(4)		



ORTEP view of the C₃₇ H₂₇ Br N₂ compound with the numbering scheme adopted. Ellipsoids drawn at 30% probability level. Hydrogen atoms are represented by sphere of arbitrary size.

REFERENCES

- SAINT Release 7.34A, Integration Software for Single Crystal Data, 2006, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- G.M. Sheldrick, SADABS, Bruker Area Detector Absorption Corrections, 2008, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- G.M. Sheldrick, *Acta Cryst.*, 2008, **A64**, 112-122.
- SHELXTL version 6.12, 2001, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- APEX2, Bruker Molecular Analysis Research Tool, 2009, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.
- A.L. Spek, PLATON, A Multipurpose Crystallographic Tool, 2008, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.
- T. Maris, UdmX, 2004, University of Montréal, Montréal, QC, Canada.
- XPREP Version 2008/2, X-ray data Preparation and Reciprocal space Exploration Program, 2008, Bruker AXS Inc., Madison, WI 53719-1173.