

Université de Montréal

**Étude de ligands de type biguanide dans le couplage de
Suzuki-Miyaura dans l'eau**

par Solène Fortun

Département de chimie
Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée
en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ Doctor (Ph. D.)
en chimie

Décembre 2018

© Solène Fortun, 2018

Résumé

Le concept de Chimie Verte a émergé il y a une vingtaine d'années lorsque les scientifiques ont pris conscience de l'impact environnemental des procédés utilisés. Un effort considérable a alors été fourni pour réduire l'utilisation d'agents polluants et toxiques, nocifs pour l'environnement et l'humain, ainsi que pour favoriser le développement de procédés catalytiques. Les réactions de couplage croisé catalysées par des métaux de transition sont largement utilisées en industrie pour former de nouveaux liens carbonés. Dans le milieu académique, le couplage de Suzuki-Miyaura a été très étudié dans l'eau avec différents types de ligands. Les biguanides sont des ligands bidentates azotés solubles en milieu aqueux qui présentent de nombreux avantages puisque leur apport électronique et leur polarité sont aisément ajustables grâce à la grande disponibilité des réactifs de départ permettant d'obtenir des structures très variées.

Nous avons synthétisé et étudié plusieurs ligands de la famille des biguanides pour des applications dans le couplage de Suzuki-Miyaura dans l'eau. Tout d'abord, nous avons démontré le rôle primordial d'un ligand biguanide pour diminuer la quantité de palladium grâce à la metformine, un ligand structurellement simple. La mise en évidence de la dégradation de l'espèce catalytique lors du recyclage a conduit à l'étude de systèmes plus complexes. Des tensioactifs contenant une tête biguanide ont été utilisés en catalyse micellaire pour un meilleur recyclage et une meilleure solubilisation des substrats organiques permettant d'atteindre des rendements plus élevés. Ensuite, l'étude de ligands de type pinceur comportant deux unités biguanides censées stabiliser le métal a permis d'établir certaines limites des ligands biguanides. Ces observations ont ouvert la voie vers la synthèse d'un biguanide fonctionnalisé avec une β -cyclodextrine. La cavité hydrophobe de cette dernière devrait permettre de mieux protéger le palladium de l'oxydation dans l'eau et ainsi offrir un recyclage optimal de l'espèce catalytique.

Mots-clés : chimie verte, catalyse dans l'eau, couplage de Suzuki-Miyaura, biguanide, recyclage, catalyse micellaire, ligands de type pinceur, β -cyclodextrine

Abstract

The concept of Green Chemistry emerged twenty years ago when scientists became aware of the environmental impact of used processes. A considerable effort was dedicated to reduce the use of polluting and toxic agents that are harmful to the environment and human beings as well as to favor the development of catalytic processes. Metal-catalyzed cross-coupling reactions are widely used in industry to create new carbon bonds. In academia, the Suzuki-Miyaura coupling was studied in water with different types of ligands. Biguanides, nitrogen-based water-soluble bidentate ligands, present numerous advantages. Their electronic input and their polarity are adjustable due to the availability of starting materials that allow various structures.

We have synthesized and studied several biguanides as ligands for applications in the Suzuki-Miyaura coupling in water. First, we have demonstrated the important role of a biguanide ligand to reduce the palladium loading through the study of metformin, a biguanide with a simple structure. The degradation of the catalytic species was brought to light and led us to study more complex systems. Surfactants with a biguanide head were used in micellar catalysis to obtain better recycling and solubilization of organic substrates affording higher yields. Then, the study of pincer-like structures containing two biguanide moieties to stabilize the metal center established the limits of such ligands. These observations paved the way for the synthesis of a β -cyclodextrin-functionalized biguanide. β -Cyclodextrin was employed to reduce palladium oxidation by providing protection within a hydrophobic cavity and offer optimal recycling of the catalytic species.

Keywords : green chemistry, catalysis in water, Suzuki-Miyaura coupling, biguanide, recycling, micellar catalysis, pincer-like ligands, β -cyclodextrin

Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	ii
Table des matières.....	iii
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	xii
Liste des abréviations.....	xvii
Remerciements.....	xxii
Chapitre 1 : Introduction générale.....	1
1.1 La chimie verte.....	1
1.1.1 Les douze principes de la chimie verte.....	1
1.1.2 Le système métrique de la chimie verte.....	3
1.1.3 Utilisation de solvants verts.....	4
1.1.3.1 Solvants organiques traditionnels.....	7
1.1.3.2 Solvants issus de la biomasse.....	9
1.1.3.3 Les liquides ioniques.....	10
1.1.3.4 Utilisation de l'eau comme milieu réactionnel.....	10
1.2 Le couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux.....	11
1.2.1 Généralités.....	11
1.2.2 Utilisation de ligands solubles dans l'eau.....	15
1.2.2.1 Ligands <i>P</i> -donneurs : les phosphines.....	16
1.2.2.2 Ligands <i>N</i> -donneurs.....	17
1.3 Les biguanides.....	21
1.3.1 Généralités.....	21
1.3.2 Voies de synthèse des biguanides.....	27
1.3.2.1 Synthèse de biguanides symétriques à partir du dicyanoazanide de sodium....	28
1.3.2.2 Synthèse de biguanides asymétriques à partir d'une cyanoguanidine.....	28
1.3.2.2.1 Synthèse de biguanides à partir de cyanoguanidines en présence de chlorure de fer (III).....	29

1.3.2.2.2 Synthèse de biguanides à partir de la 1-cyanoguanidine sous irradiations micro-ondes en présence d'acide chlorhydrique ou de chlorure de triméthylsilane	30
1.3.2.2.3 Synthèse de biguanides à partir de cyanoguanidines en présence d'acide chlorhydrique à reflux.....	31
1.3.2.3 Synthèse de biguanides asymétriques à partir d'une guanidine.....	32
1.3.2.4 Fonctionnalisation de biguanides.....	33
1.3.2.4.1 Greffages de la metformine sur différentes surfaces	33
1.3.2.4.2 Arylation catalytique de la metformine	34
1.3.3 Utilisation en catalyse	35
1.3.3.1 Organo-catalyse	35
1.3.3.2 Catalyse organométallique.....	35
1.4 Description du projet de recherche	38
1.4.1 Utilisation de la metformine comme ligand polyvalent.....	39
1.4.2 Synthèse de tensioactifs à base de biguanides pour des applications en catalyse micellaire.....	40
1.4.3 Synthèse de ligands pinceurs	40
1.4.4 Fonctionnalisation d'un β -cyclodextrine avec un biguanide	41
1.5 Bibliographie.....	41
Chapitre 2 : Utilisation de la metformine comme ligand polyvalent dans deux réactions de couplage croisé catalysées au palladium en milieu aqueux	48
2.1 Préface.....	48
Article 1 : Metformin as a versatile ligand for recyclable palladium-catalyzed cross-coupling reactions in neat water	49
2.2 Abstract	50
2.3 Introduction.....	50
2.4 Results and discussion	52
2.4.1 Optimization of the conditions for the Suzuki-Miyaura reaction	52
2.4.2 Nature of the active species of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction: the catalyst poisoning test.....	56
2.4.3 Substrate scope for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction.....	56
2.4.4 Recyclability of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction.....	59

2.4.5 Greenness of the process.....	60
2.4.6 Optimization of the Sonogashira cross-coupling reaction.....	61
2.4.7 Substrate scope for the Sonogashira cross-coupling reaction.....	63
2.4.8 Recyclability of the Sonogashira cross-coupling reaction.....	65
2.5 Experimental.....	65
2.5.1 Representative procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction.....	65
2.5.2 Representative procedure for the recycling process of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction.....	66
2.5.3 Poisoning experiment of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction.....	66
2.5.4 Representative procedure for the Sonogashira cross-coupling reaction.....	66
2.5.5 Representative procedure for the recycling process of the Sonogashira cross-coupling reaction.....	67
2.6 Conclusions.....	67
2.7 Acknowledgement.....	68
2.8 Bibliographie.....	68
Chapitre 3 : Synthèse et caractérisation de dihydrochlorure d'alkylbiguanides pour des applications en catalyse micellaire dans le couplage de Suzuki-Miyaura.....	71
3.1 Préface.....	71
3.2 Concepts et méthodes utilisées.....	72
3.2.1 Les tensioactifs et la formation de micelles en milieu aqueux.....	72
3.2.2 Détermination de la concentration micellaire critique (CMC).....	75
3.2.3 Couplage de Suzuki-Miyaura en condition micellaire.....	77
Article 2 : Synthesis and characterization of biguanide and biguanidium surfactants for efficient and recyclable application in the Suzuki-Miyaura reaction.....	83
3.3 Abstract.....	84
3.4 Introduction.....	84
3.5 Results and discussion.....	86
3.5.1 Surfactants synthesis.....	86
3.5.2 X-Ray diffraction.....	87
3.5.3 Surface tension measurement and critical micelle concentration (CMC) determination.....	90

3.5.4 Suzuki-Miyaura coupling performed in micellar conditions with 3.1	91
3.6 Conclusion	97
3.7 Acknowledgements.....	98
3.8 Bibliographie.....	98
Chapitre 4 : Synthèse, caractérisation et étude de l'activité catalytique de ligands de type pince dans la réaction de Suzuki-Miyaura dans l'eau	102
4.1 Préface.....	102
4.2 Concept et utilisation des ligands de type pinceur.....	103
4.2.1 Généralités sur les ligands (de type) pinceur	103
4.2.2 Utilisation de ligands (de type) pinceurs dans le couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux	104
Article 3 : Inhibition of the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction by Bis-biguanide Pincer-Like Ligands in Neat Water	108
4.3 Abstract.....	109
4.4 Introduction.....	109
4.5 Discussion.....	111
4.5.1 Ligand design.....	111
4.5.2 Suzuki-Miyaura cross coupling reaction with 4.11 as ligand	114
4.5.3 Design, synthesis and study of more flexible pincer-like ligands	117
4.6 Conclusion	122
4.7 Bibliographie.....	123
Chapitre 5 : Mono-fonctionnalisation de la β -cyclodextrine avec un biguanide pour des applications dans le couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux	125
5.1 Introduction.....	125
5.1.1 Les cyclodextrines natives	125
5.1.2 Utilisation de la β -cyclodextrine dans le couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux.....	127
5.1.3 Description du projet de recherche	131
5.2 Synthèse de la β -cyclodextrine mono-fonctionnalisée avec un biguanide	131
5.2.1 Mono-fonctionnalisation de la β -cyclodextrine.....	131
5.2.2 Mono-fonctionnalisation de la β -cyclodextrine avec la metformine	133

5.2.3 Mono-fonctionnalisation de la β -cyclodextrine avec un biguanide.....	134
5.2.4 Mono-fonctionnalisation de la β -cyclodextrine avec une molécule contenant un biguanide.....	136
5.3 Travaux futurs et conclusions.....	137
5.4 Bibliographie.....	139
Chapitre 6 : Conclusion générale.....	146
6.1 Bilan des travaux de recherche.....	146
6.2 Perspectives.....	147
6.3 Conclusion sur l'aspect chimie verte.....	148
Annexe 1 : Informations supplémentaires de l'article 1 « Metformin as a versatile ligand for recyclable palladium-catalyzed cross-coupling reactions in neat water ».....	i
Suzuki-Miyaura substrates scope characterization.....	i
Sonogashira substrates scope characterization.....	vi
Annexe 2 : Informations supplémentaires de l'article 2 « Synthesis and characterization of biguanide and biguanidium surfactants for efficient and recyclable application in the Suzuki-Miyaura reaction ».....	viii
Synthesis and characterization.....	viii
X-Ray diffraction.....	xi
Surface tension measurement.....	xxxix
Annexe 4 : Informations supplémentaires de l'article 3 « Inhibition of the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction by Bis-biguanide Pincer-Like Ligands in Neat Water ».....	xlvi
General informations.....	xlvi
Synthesis of arylbis-biguanides dihydrochloride.....	xlvi
Synthesis of alkylbis-biguanides tetrahydrochloride.....	xlvii
Representative procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions.....	xlix
X-Ray diffraction.....	l
Annexe 5 : Partie expérimentale du chapitre 5 « Mono-fonctionnalisation de la β -cyclodextrine avec un biguanide pour des applications dans le couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux ».....	lvi

Liste des tableaux

Tableau 1.1. Indicateurs de l'impact environnemental des procédés chimiques selon l'Innovative Medicines Initiative IMI-CHEM21 ⁶	5
Tableau 1.2. Classification des solvants traditionnels selon le guide de l'IMI-CHEM21 ^a	7
Tableau 1.3. Récapitulatif des réactions catalysées par des complexes métalliques de biguanides	37
Table 2.1. Formation of the catalytic species and reaction time optimization for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction ^a	53
Table 2.2. Optimization of the catalyst loading for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction ^a	54
Table 2.3. Optimization of the amount of base and temperature for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction ^a	55
Table 2.4. Control reactions of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction ^a	56
Table 2.5. Substrates scope of aryl halides for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction catalyzed by the Metformin/Pd complex in neat water ^a	58
Table 2.6. PMI and E factor for recent catalytic systems for the Suzuki-Miyaura coupling in aqueous media	61
Table 2.7. Optimization of the Sonogashira cross-coupling reaction ^a	62
Table 2.8. Substrates scope for the Sonogashira cross-coupling reaction catalyzed by the metformin-Pd/Cu in neat water ^a	64
Table 3.1. Critical Micelle Concentration values for compounds 3.1 – 3.4 at 25 °C and 60 °C in neutral and basic conditions (K ₂ CO ₃ 22 M)	91
Table 3.2. Initial reaction conditions for the micellar Suzuki-Miyaura coupling. ^a	93
Table 3.3. Optimization of the micellar catalysis conditions of the Suzuki-Miyaura coupling ^a	95
Table 3.4. Substrate scope comparison using metformin or hexylbiguanide 1 as ligand ^a	96
Table 4.1. Influence of the Pd:L ratio in the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction ^a	117
Table 4.2. Influence of the Pd:L ratio in the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction with all the pincer-like ligands ^a	121

Table 4.3. Comparison of the ligands efficiency at a low Pd loading in the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction ^a	122
Tableau 5.1. Propriétés des cyclodextrines natives ⁷⁹	127
Tableau 5.2. Essais réalisés pour la synthèse de la β -cyclodextrine-biguanide 5.11	135
Table A2.1. Crystal data and structure refinement for soln22	xii
Table A2.2. Fractional atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for soln22. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor	xiii
Table A2.3. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for soln22. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$	xiii
Table A2.4. Bond lengths for soln22	xiv
Table A2.5. Bond angles for soln22	xiv
Table A2.6. Hydrogen bonds for soln22	xiv
Table A2.7. Hydrogen atom coordinates ($\text{\AA} \times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for soln22	xv
Table A2.8. Crystal data and structure refinement for soln21	xvi
Table A2.9. Fractional atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for soln21. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor	xvii
Table A2.10. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for soln21. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$	xviii
Table A2.11. Bond lengths for soln21	xviii
Table A2.12. Bond angles for soln21	xix
Table A2.13. Hydrogen bonds for soln21	xix
Table A2.14. Hydrogen atom c ($\text{\AA} \times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for soln21	xx
Table A2.15. Crystal data and structure refinement for soln24	xxi
Table A2.16. Fractional atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for soln24. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor	xxii

Table A2.17. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for soln24. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$	xxiii
Table A2.18. Bond lengths for soln24	xxiii
Table A2.19. Bond angles for soln24	xxiv
Table A2.20. Hydrogen bonds for soln24.....	xxiv
Table A2.21. Hydrogen atom coordinates ($\text{\AA} \times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for soln24.....	xxv
Table A2.22. Crystal data and structure refinement for soln23.....	xxvi
Table A2.23. Fractional atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for soln23. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor	xxvii
Table A2.24. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for soln23. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$	xxviii
Table A2.25. Bond lengths for soln23	xxviii
Table A2.26. Bond angles for soln23	xxix
Table A2.27. Hydrogen bonds for soln23.....	xxix
Table A2.28. Hydrogen atom coordinates ($\text{\AA} \times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for soln23.....	xxx
Table A2.29. Tension surface measurements of reference solvents at 20 °C.....	xxxii
Table A2.30. Hexylbiguanide dihydrochloride 3.1 surface tension measurements at 25 °C	xxxii
Table A2.31. Hexylbiguanide dihydrochloride 3.1 surface tension measurements at 60 °C	xxxiv
Table A2.32. Hexylbiguanide dihydrochloride 3.1 surface tension measurements in basic conditions (K_2CO_3 22 M) at 25 °C	xxxvi
Table A2.33. Hexylbiguanide dihydrochloride 3.1 surface tension measurements in basic conditions (K_2CO_3 22 M) at 60 °C	xxxvii
Table A2.34. Octylbiguanide dihydrochloride 3.2 surface tension measurements at 25 °C	xxxviii
Table A2.35. Octylbiguanide dihydrochloride 3.2 surface tension measurements at 60 °C	xl
Table A2.36. Decylbiguanide dihydrochloride 3.3 surface tension measurements at 25 °C ...	xli
Table A2.37. Decylbiguanide dihydrochloride 3.3 surface tension measurements at 60 °C ..	xlili

Table A2.38. Dodecylbiguanide dihydrochloride 3.4 surface tension measurements at 25 °C	xliv
Table A2.39. Dodecylbiguanide dihydrochloride 3.4 surface tension measurements at 60 °C	xlv
Table A3.1. Crystal data and structure refinement for matrix	1
Table A3.2. Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for matrix. U_{eq} is defined as 1/3 of of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor	li
Table A3.3. Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for matrix. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^{*2}U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$	lii
Table A3.4. Bond Lengths for matrix	liii
Table A3.5. Bond Angles for matrix	liii
Table A3.6. Hydrogen Bonds for matrix	liv
Table A3.7. Torsion Angles for matrix.....	liv
Table A3.8. Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA} \times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for matrix.....	lv

Liste des figures

Figure 1.1. Exemples de solvants issus de la biomasse	9
Figure 1.3. Schéma général du premier couplage de Suzuki-Miyaura	12
Figure 1.6. Exemples de phosphines tertiaires commercialement disponibles.....	16
Figure 1.7. Représentation générale des voies de synthèses de phosphines tertiaires ²⁷	17
Figure 1.8. Exemples de composés azotés utilisés comme ligands	17
Figure 1.10. Couplage de Suzuki-Miyaura avec un ligand mélamine	19
Figure 1.11. Ligands guanidines tétra- et penta-alkylées étudiés dans un couplage de Suzuki-Miyaura en conditions douces	20
Figure 1.12. Ligands azotés étudiés pour le marquage de protéines via un couplage de Suzuki-Miyaura dans des conditions réactionnelles biocompatibles	21
Figure 1.13. Représentations générales d'un biguanide et de son complexe métallique.....	22
Figure 1.14. Exemples de biguanides connus et utilisés dans le domaine médical	22
Figure 1.15. Structures et constantes d'acidité de la méthylamine (base faible), de la guanidine et du biguanide ⁴²	23
Figure 1.16. Représentations du pont hydrogène bidentate d'un biguanide protoné et de ses formes conjuguées	24
Figure 1.17. Représentations générales 1) d'un dérivé de 2,4-diamino-1,3,5-triazine et 2) d'un réseau de ponts hydrogènes formé par les triazines.....	25
Figure 1.18. Synthèses de triazines à partir d'un biguanide	26
Figure 1.19. Représentation générale d'un biguanide fonctionnalisé aux deux extrémités et numérotation de ses atomes d'azote	27
Figure 1.20. Représentation générale des voies de synthèse d'un biguanide	27
Figure 1.21. Synthèses de biguanides symétriques à partir du dicyanoazanide de sodium.....	28
Figure 1.22. Synthèse de cyanoguanidines fonctionnalisées à partir de dicyanoazanide de sodium.....	29
Figure 1.23. Synthèse de biguanides à partir de cyanoguanidines en présence de chlorure de fer (III).....	30
Figure 1.24. Synthèse de biguanides à partir de la 1-cyanoguanidine en présence d'acide chlorhydrique ou de chlorure de triméthylsilane par micro-ondes	30

Figure 1.25. Représentations générales de la synthèse de biguanides à partir de cyanoguanidines en présence d'acide chlorhydrique à reflux et des biguanides obtenus	31
Figure 1.26. Synthèse de biguanides asymétriques par addition de la tétraméthylguanidine sur un carbodiimide fonctionnalisé.....	32
Figure 1.27. Représentation générale du greffage de la metformine sur une silice fonctionnalisée par substitution nucléophile	33
Figure 1.28. Greffage de la metformine sur une triazine par substitution nucléophile aromatique	34
Figure 1.29. Représentation générale du greffage de la metformine par substitution nucléophile d'un chlorure d'acyle	34
Figure 1.30. Arylation catalytique de la metformine	35
Figure 1.31. Assemblages contenant des complexes métalliques de biguanides utilisés comme catalyseurs.....	36
Figure 2.1. Structure of biguanides, metformin hydrochloride and its possible complexation to a transition metal [M].....	52
Figure 2.2. Catalytic cycle of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction.....	55
Figure 2.3. Recyclability of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction at different Pd loadings	60
Figure 2.4. Catalytic cycle of the Sonogashira cross-coupling reaction.....	63
Figure 2.5. Recyclability study of the Sonogashira cross-coupling reaction at different Pd loading.....	65
Figure 3.1. Représentation générale d'un tensioactif et exemples des différentes classes de tensioactifs	73
Figure 3.2. Représentations générales d'un tensioactif et de ses différents stades d'agrégation	74
Figure 3.3. Photographie du tensiomètre utilisé	76
Figure 3.4. Représentation d'un graphique généralement obtenu lors de la détermination d'une CMC par mesure de la tension de surface	77
Figure 3.5. Tensioactifs « spectateurs » couramment utilisés et commercialement disponibles	78

Figure 3.6. Comparaison du couplage de Suzuki-Miyaura dans un solvant organique et en conditions micellaires	79
Figure 3.7. Couplage de Suzuki-Miyaura dans des micelles de Brij-97.....	80
Figure 3.8. Couplage de Suzuki-Miyaura avec un complexe de cuivre dans des micelles de TPGS-750-M.....	80
Figure 3.9. Couplage de Suzuki-Miyaura avec un tensioactif de type guanidinium fonctionnalisé	81
Figure 3.10. Couplage de Suzuki-Miyaura avec le tensioactif TDTAT et ses composantes....	82
Figure 3.11. Representation of biguanide, biguanidium hydrochloride, and metformin hydrochloride	85
Figure 3.12. Representation of guanidine and the guanidinium cation	86
Figure 3.13. Synthesis of alkylbiguanide dihydrochlorides.....	87
Figure 3.14. X-Ray diffraction analysis of a) hexylbiguanide dihydrochloride 3.1 , b) octylbiguanide dihydrochloride 3.2 , c) decylbiguanide dihydrochloride 3.3 , and d) dodecylbiguanide dihydrochloride 3.4	88
Figure 3.15. Organisation of the surfactant in the primitive cell by X-ray diffraction for a) hexylbiguanide dihydrochloride 3.1 , b) octylbiguanide dihydrochloride 3.2 , c) decylbiguanide dihydrochloride 3.3 , and d) dodecylbiguanide dihydrochloride 3.4	89
Figure 3.16. Torsion angles in the biguanidium cation	90
Figure 3.17. Previous results in the Suzuki-Miyaura coupling using metformin hydrochloride as ligand ³⁸	92
Figure 3.18. TEM analysis of a) surfactant 3.1 at 10 mM in basic conditions (K ₂ CO ₃ at 22 M) and b) surfactant 3.1 at 10 mM in basic conditions with 0.5 mol% Pd(OAc) ₂	94
Figure 3.19. TEM analysis of 0.5 mol% surfactant 3.1 at 1 mM with 0.5 mol% Pd(OAc) ₂ in basic conditions.....	95
Figure 3.20. Recyclability of the Suzuki-Miyaura reaction at 0.5 mol% Pd with metformin or hexylbiguanide 3.1 as ligand.....	97
Figure 4.1. Représentations générales 1) d'un ligand pinceur selon la définition initiale, 2) d'un ligand pinceur selon la définition élargie et 3) de ligands de type pinceur.....	103
Figure 4.2. Couplage de Suzuki-Miyaura dans l'eau avec différents ligands polydentates ...	105

Figure 4.3. Couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux avec des complexes de ligands de type pinceur de Pd préformés comportant des bras flexibles	106
Figure 4.4. Couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux avec des complexes de ligands de type pinceur de Pd préformés comportant des bras rigides	106
Figure 4.5. Couplage de Suzuki-Miyaura dans l'eau avec un complexe de Pd composé d'une porphyrine tétradentate	107
Figure 4.6. Summary of previously reported biguanides as ligands for the Suzuki-Miyaura reaction in water.....	111
Figure 4.7. a) Structure of the 1,3-phenylenebis-biguanide dihydrochloride 4.11 . b) Structure of 4.11 determined by X-ray diffraction analysis. The distances between the nitrogen atoms are given in Å.....	112
Figure 4.8. Proposed catalytic species with different Pd:L ratios.....	112
Figure 4.9. Proposed catalytic cycle of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction with the 1,3-phenylenebis-biguanide pincer-like ligand.....	113
Figure 4.10. a) Organisation of 4.11 in the unit cell. The distances between the nitrogen atoms are given in Å. b) and c) Organization of the dimer in the solid state.....	116
Figure 4.11. Representation of the catalytic species potentially formed at 1:0.5 Pd: 4.11 ratio	117
Figure 4.12. Flexible bis-biguanide pincer-like ligands	118
Figure 4.13. General method for the synthesis of bis-biguanide compounds using iron (III) chloride	118
Figure 4.14. Synthesis of the bis-biguanide pincer-like ligands.....	119
Figure 5.1. Structure générale des cyclodextrines	125
Figure 5.2. Structures des cyclodextrines natives.....	126
Figure 5.3. Représentation des différentes parties d'une cyclodextrine native	126
Figure 5.4. Structure de l' α -cyclodextrine dideoxytétraphosphine (α -Cytep) ⁸²	128
Figure 5.6. Couplage de Suzuki-Miyaura avec un tensioactif à base de β -cyclodextrine	130
Figure 5.7. Couplage de Suzuki-Miyaura avec le complexe DACH-Pd- β -CD	130
Figure 5.8. Mono-fonctionnalisation de la β -cyclodextrine	132
Figure 5.9. Synthèse de la metformine sous forme de base libre	133
Figure 5.10. Fonctionnalisation de la β -cyclodextrine avec la metformine.....	134

Figure 5.11. Synthèse de la molécule 5.14	137
Figure 5.12. Étapes manquantes à la synthèse du composé cible 5.16	138
Figure 5.13. Conditions de départ pour l'optimisation du couplage de Suzuki-Miyaura avec le ligand 5.16	138
Figure 5.14. Tensioactif à base de biguanide et de β -cyclodextrine	139
Figure A2.1. Détermination de la CMC de hexylbiguanide dihydrochloride 3.1 at 25 °C	xxxiii
Figure A2.2. Détermination de la CMC de hexylbiguanide dihydrochloride 3.1 at 60 °C .	xxxv
Figure A2.3. Détermination de la CMC de hexylbiguanide dihydrochloride 3.1 in basic conditions at 25 °C	xxxvi
Figure A2.4. Détermination de la CMC de hexylbiguanide dihydrochloride 3.1 in basic conditions at 60 °C	xxxvii
Figure A2.5. Détermination de la CMC de octylbiguanide dihydrochloride 3.2 at 25 °C .	xxxix
Figure A2.6. Détermination de la CMC de octylbiguanide dihydrochloride 3.2 at 60 °C	xl
Figure A2.7. Détermination de la CMC de decylbiguanide dihydrochloride 3.3 at 25 °C	xlii
Figure A2.8. Détermination de la CMC de decylbiguanide dihydrochloride 3.3 at 60 °C ...	xliii
Figure A2.9. Détermination de la CMC de dodecylbiguanide dihydrochloride 3.4 at 25 °C	xliv
Figure A2.10. Détermination de la CMC de dodecylbiguanide dihydrochloride 3.4 at 60 °C	xl

Liste des abréviations

Å	angström
ρ	densité
°C	degré Celsius
μL	microlitre
Ac	acétyle
ACS	american chemical society
ADHP	2-amino-4,6-dihydroxypyrimidine
AE	analyse élémentaire
aq.	aqueux
Bmim	hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyle
Bu	butyle
CAD	dollar canadien
calcd	calculated (« calculé » en anglais)
CD	cyclodextrine
cm	centimètre
CMC	concentration micellaire critique
conc	concentré
Cy	cyclohexane
d	doublet
DACH	1,2-cyclohexanediamine
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DFT	density functional theory (« théorie de la fonctionnelle de la densité » en anglais)
diff	différence
DMAc	diméthylacétamide
DMADHP	2,-diméthylamino-4,6-dihydroxypyrimidine
DME	diméthyléther

DMF	<i>N, N</i> -diméthylformamide
DMG	1,1-diméthylguanidine
DMPU	<i>N, N'</i> -diméthylpropylène-urée
DMSO	diméthylsulfoxyde
ÉA	économie d'atome
EA	elemental analysis (« analyse élémentaire » en anglais)
EC	efficacité carbone
EMP	efficacité massique du procédé
EMR	efficacité massique de réaction
EO	efficacité optimale
eq./equiv	équivalent
Et	éthyle
et al.	et alii (« et autres » en latin)
etc.	et cætera (« et les autres choses » en latin)
FEc	facteur E complet
FES	facteur E simplifié
g	gramme
GSK	GlaxoSmithKline
h	heure
Hz	Hertz
HMPA	hexaméthylphosphoramide
HRMS	high resolution mass spectrometry (« spectrométrie de masse à haute résolution » en anglais)
IE	intensité de l'eau
IM	intensité massique
IMP	intensité massique du procédé
IMR	intensité massique de réaction
ⁱ Pr	isopropyle
IR	intensité des matières renouvelables
IS	intensité du solvant
J	constante de couplage

K	degré Kelvin
km	kilomètre
kV	kilovolt
L	ligand neutre
m	masse ou multiplet dans les analyses par spectroscopie RMN
M	molaire pour exprimer une concentration ou masse molaire
Me	méthyle
MEK	éthylméthylcétone
Met	metformine
mg	milligramme
MHz	mégahertz
MIBC	méthylisobutylcétone
min	minute
mL	millilitre
mm	millimètre
mM	millimolaire
mmol	millimole
mN/m	millinewton par mètre
mol	mole
MTBE	méthyl <i>tert</i> -butyléther
MW	micro-waves (« micro-ondes » en anglais)
NHC	carbène <i>N</i> -hétérocyclique
nm	nanomètre
NMP	<i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone
NMR	nuclear magnetic resonance (“résonance magnétique nucléaire” en anglais)
pH	potentiel hydrogène
pK _a	constante logarithmique d’acidité
PM	productivité massique
PMI	process mass intensity (« intensité massique du procédé » en anglais)
ppm	partie par million
PR	pourcentage des matières renouvelables

Pr.	professeur(e)
q	quintuplet
RC	rendement chimique
RET	rendement espace temps
RMN	résonance magnétique nucléaire
r.t.	room temperature (« température ambiante » en anglais)
RVT	rendement volume temps
s	singulet
SBA	Santa Barbara amorphous
SBL	Subtiline de <i>Bacillus lentus</i>
SPX	spectrométrie de photoélectrons induits par rayons X
t	triplet
T. A.	température ambiante
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyle
TEM	transmission electron microscopy (« microscopie électronique en transmission » en anglais)
Tf	trifluorométhansulfonyle
THF	tétrahydrofurane
TMG	1,1,3,3-tétraméthylguanidine
TMS	triméthylsilyle
TOF	turnover frequency (« fréquence de rotation » en anglais)
TON	turnover number (« nombre de rotation » en anglais)
Ts	toluènesulfonyle
VRM	vrai rendement massique
W	watt
X	ligand anionique

A mes parents

A mon grand frère Sébastien

Remerciements

Le doctorat aura été une étape cruciale dans ma vie professionnelle comme dans ma vie personnelle. Les personnes que j'ai rencontrées pendant ces cinq dernières années m'ont permis de me construire et d'avancer dans mes études, et je leur en serai toujours reconnaissante. Et puis il y a celles qui m'ont soutenue depuis bien plus longtemps, et sans qui rien n'aurait été possible.

Tout d'abord, je tiens à remercier mon professeur, Andreea Schmitzer, d'avoir cru en moi et de m'avoir acceptée dans son groupe de recherche. J'ai très vite senti que tu avais confiance en moi, en mon potentiel, en mes compétences et en mon jugement. Tu m'as donné l'indépendance dont j'avais besoin pour m'épanouir et cela m'a permis de développer une réflexion scientifique. Tout cela m'a poussée à toujours vouloir m'investir plus pour le groupe et je t'en suis très reconnaissante! Merci aussi pour ta générosité, ton sens du partage et ton accueil. Il y a un temps pour chaque chose, et tu sais trouver le temps pour passer de bons moments avec nous et célébrer nos réussites. Plus qu'un groupe de recherche, tu as construit une deuxième famille qui m'a permis de surmonter bien des choses et qui m'a donné envie de venir travailler certains jours un peu plus difficiles. Mille mercis pour tout!

Je remercie également les membres de mon groupe, les anciens comme les nouveaux, ainsi que les stagiaires qui n'étaient que de passage. Bien sûr, je vous remercie pour les discussions scientifiques et les conseils que vous m'avez apportés sur mes projets de recherche, mais je vous remercie surtout pour cette belle ambiance de groupe qui m'a donné envie de venir travailler (presque) chaque jour. Merci Jérémie de m'écouter râler, de râler avec moi et surtout de me faire tout le temps rire avec ton humour décalé. Merci Margaux d'être arrivée à un moment un peu difficile et de m'avoir aidée à le faire passer plus facilement. Merci Alexandra d'avoir su trouver les mots que j'avais besoin d'entendre un certain soir de septembre. Merci Guillaume pour cette bonne humeur permanente qui me donne immédiatement le sourire. Merci Samy pour les belles discussions. Et enfin merci Philippe d'avoir été un merveilleux stagiaire. J'espère que je t'ai appris autant que tu m'as appris.

Un grand merci au groupe du Pr. Collins, en particulier à Shawn, Johann et Antoine, qui font du couloir V un bel endroit où travailler (et pas que...). Vous ne vous rendez pas compte à quel point un sourire, une blague ou une discussion au détour d'un couloir a égayé certaines de mes journées. J'ai passé de supers moments avec vous!

Je remercie le Pr. Schaper de m'avoir accueillie dans son groupe pour mon stage de fin d'études d'ingénieur et de m'avoir ensuite acceptée en maîtrise. J'ai tellement appris pendant l'année passée dans ton groupe! J'ai beaucoup aimé travailler avec toi et je suis fière du projet que nous avons commencé ensemble.

Je remercie les membres de mon jury, les Pr. Hanan et Lubell, pour vos conseils et suggestions et pour avoir pris le temps de lire cette thèse, ainsi que le Pr. Audrey Moores d'avoir accepté d'externe mon examinatrice externe.

Je tiens également à remercier les Pr. Schaper, Waldron, Vallée-Bélisle, Rochefort, Lebel et Charette de m'avoir encadrée dans mes tâches d'auxiliaire d'enseignement. J'ai beaucoup appris à vos côtés et je me suis surtout découvert une passion pour l'enseignement.

J'aimerais maintenant remercier tout particulièrement trois anciens membres du groupe. Vous êtes pour moi bien plus que ça et vous avez une place très spéciale dans mon cœur. Julien, tu as été un collègue attachant, et surtout un merveilleux ami. Merci pour tous les bons moments passés ensemble! Tu m'as fait découvrir que le mélange des trois sauces est juste incroyable et tu m'as fait réaliser à quel point c'est extraordinaire de faire six DO en une journée... Ton engouement pour la chimie était tellement inspirant. Tu me manques! Vanessa... Je ne trouve même pas les mots. On a bien essayé de se détester mais c'était impossible! Tu es un soutien sans faille au quotidien, une oreille attentive, une personne pleine de ressources et de bons conseils mais tu sais aussi me dire (avec beaucoup de diplomatie) quand j'ai tort (même si c'est très très rare)! J'adore nos pauses canapés de quelques minutes qui finissent toujours par s'éterniser, toutes les fois où tu m'interromps pour me complimenter, nos soirées au restaurant qui se terminent par une longue marche à discuter de tout et de rien et tous les autres moments passés avec toi! Tu es une amie fabuleuse! Julie, « ma » Julie comme je t'appelle maintenant.

Pour toi non plus, il n'y a pas de mots! Merci de m'accepter telle que je suis (et je sais à quel point c'est dur!). Merci de me regarder avec ton petit air à la fois blasé et amusé, lorsque je fais une bêtise alors que je t'avais demandé un conseil mais que j'ai préféré n'en faire qu'à ma tête... Tu es un soutien inconditionnel, une sœur bienveillante, qui, même à plus de 6000 km, connaît tout de ma vie. Ton départ a certainement été l'une des épreuves les plus dures de mon doctorat... Tu as été une révélation tout simplement!

Clémentine, tu as été une magnifique surprise! Ni toi, ni moi ne nous attendions à cette rencontre et pourtant... Tu as bouleversé ma vie, merci pour cette phrase qui a changé tellement de choses il y a un peu plus d'un an! Merci pour notre câlin du matin qui me fait démarrer la journée du bon pied, pour tous ces rires que nous seules comprenons! Merci de partager tant de valeurs essentielles! Et surtout... Merci pour les raclettes!

Gary, merci pour tous les bons moments partagés en si peu de temps et merci d'avoir pris le temps de relire ma thèse.

Fabien, tu es la personne qui m'a donné envie de venir étudier à l'Université de Montréal et qui m'a fait découvrir une autre branche de la chimie. Nous avons littéralement appris la chimie ensemble et tu es le meilleur partenaire de TP que j'ai eu! Depuis bien avant le début de mes études au Canada, tu as toujours été d'un grand soutien et toi seul connaît le moyen d'illuminer ma journée en une image. Après tout ce que nous avons vécu, il m'est très difficile de résumer en quelques lignes les raisons pour lesquelles je te remercie. Et en même temps, je n'ai pas besoin de raisons particulières. Je te remercie tout simplement d'être toi et d'avoir toujours été là pour moi!

Merci à Manou, Mamie et Suzanne pour vos cartes qui ont décoré mes appartements depuis que j'ai décidé de vivre à l'étranger. Vous aviez toujours une pensée pour moi, souvent inattendue, et qui tombait au bon moment!

Sébastien, mon grand frère adoré! Je sais que tu es fier de moi, de mon parcours, et de lire mon nom sur un article, même si tu n'en comprends pas le titre. Merci d'être toujours bienveillant, attentionné, protecteur et généreux. Mais surtout merci pour cette magnifique surprise! Tu n'aurais pas pu me faire plus plaisir pour mon anniversaire que de venir passer une journée avec moi à Montréal! Et quelle journée!!! C'est la plus belle surprise qu'on m'ait faite et ce souvenir restera à jamais gravé dans mon cœur! Pas besoin de mots, juste un regard complice, pour savoir à quoi tu penses, pour savoir que l'on s'aime et qu'on sera toujours là l'un pour l'autre. Alors je n'en dirai pas plus... Merci, tout simplement! Je t'aime!

Papa, Maman! Depuis mon plus jeune âge, vous m'avez toujours soutenue dans mes choix, vous m'avez toujours encouragée et poussée à aller au bout de mes envies. Votre soutien et vos conseils me sont indispensables. Un jour, pendant mes études d'ingénieur, vous m'avez dit que vous étiez avec moi et je vous ai répondu que non, que j'étais seule face à mes devoirs, mes révisions et mes examens. Et bien j'avais tort! Aujourd'hui, je peux dire que vous étiez avec moi à chaque étape. J'ai quitté la maison pour vivre à l'étranger il y a maintenant 7 ans et vous ne m'avez jamais retenue. Au contraire, vous m'avez toujours poussée à poursuivre mes rêves, même si je sais que la distance n'a pas toujours été facile. Elle ne l'a pas été pour moi non plus. Merci de toujours me pousser à me dépasser et à voir le positif, à ne pas m'attarder sur les obstacles mais plutôt à trouver des solutions pour les surmonter. Vous êtes mes modèles! Merci aussi de m'écouter me plaindre de ma chimie même si vous ne comprenez pas toujours de quoi je parle. Et puis après tout, c'est grâce à vous si j'en suis là aujourd'hui, à votre acharnement à m'aider à trouver une orientation. Ces heures passées à me trainer dans des salons d'orientation auront fini par payer. Aujourd'hui, je suis pleinement épanouie par mon choix de carrière et c'est grâce à vous! Merci pour tout! Je vous aime!

Sébastien, Papa, Maman, vous m'avez tant manqué ces dernières années et pourtant je sais que vous étiez avec moi chaque seconde. Je vous aime!

Chapitre 1 : Introduction générale

1.1 La chimie verte

1.1.1 Les douze principes de la chimie verte

Le concept de la chimie verte est né dans les années 1990, dans le but de limiter l'impact environnemental des procédés utilisés dans l'industrie chimique. Elle valorise la conception de produits et de procédés plus sécuritaires pour l'être humain et plus respectueux de l'environnement. En 1998, Paul T. Anastas et John C. Warner rédigent les douze principes de la chimie verte qui donnent à l'époque les lignes directrices de cette nouvelle vision de la chimie.¹ Ces principes sont un guide pour éliminer, ou tout du moins réduire, l'utilisation et la production de substances nocives. Ils s'appliquent de la conception à l'application d'un produit chimique, en passant par sa fabrication. Des efforts considérables ont été fournis pour inciter la communauté scientifique à participer au développement de la chimie verte, comme par exemple, la création du journal « Green Chemistry » en 1999. La chimie verte est une science interdisciplinaire, applicable autant aux milieux académique qu'industriel, dans tous les domaines de la chimie (synthèse, analyse, ingénierie, etc.). Les douze principes établis il y a vingt ans sont toujours d'actualité et sont détaillés ci-dessous :

1. **Prévenir la pollution à la source** en évitant de produire des déchets qu'il faudra traiter par la suite. Outre les enjeux environnementaux, le traitement des déchets chimiques coûte très cher. La synthèse monotopique (ou « one-pot » en anglais) permet de réduire l'utilisation de solvants et de matériaux de purification, car l'isolation et la purification de produits intermédiaires sont évitées.
2. **Maximiser l'économie d'atome** en incorporant dans le produit final tous les composés chimiques intervenant dans une réaction. Il est préférable, par exemple, d'éviter de travailler avec des réactifs en excès ou d'utiliser des groupements protecteurs.

3. **Concevoir des synthèses bénignes** en développant des méthodes de synthèse qui utilisent et génèrent des substances peu ou pas toxiques pour l'être humain et l'environnement.
4. **Réduire la toxicité** en concevant des produits chimiques qui accomplissent leur fonction primaire, sans être toxiques.
5. **Supprimer les composés auxiliaires**, tels que les solvants ou les agents de séparation (silice), ou les remplacer par des substances inoffensives. Il est alors possible de développer des synthèses sans solvant ou dans des solvants considérés « verts ».
6. **Réduire les dépenses énergétiques** en développant des méthodes de synthèse dans des conditions de température et de pression ambiante.
7. **Utiliser des matières premières renouvelables** issues de la biomasse, telles que les hydrates de carbone, plutôt que celles issus de l'industrie pétrolière.
8. **Réduire les produits dérivés** en développant des voies de synthèse simplifiées, ne nécessitant pas de groupements protecteurs.
9. **Développer des réactions catalytiques** plus efficaces et plus sélectives que les réactions stœchiométriques.
10. **Réfléchir à la dégradation finale des produits** de manière à ce qu'ils ne persistent pas dans l'environnement ou qu'ils ne produisent pas de déchets nocifs.
11. **Analyser les réactions en temps réel** en développant des méthodes analytiques permettant de surveiller l'avancement des réactions avant l'apparition de substances dangereuses.
12. **Minimiser le risque d'accidents** en choisissant judicieusement des composés stables, non susceptibles de générer des feux, des explosions ou des rejets de matières dangereuses.

Vingt ans après avoir défini les douze principes de la chimie verte, Paul T. Anastas *et al.* ont passé en revue les progrès déjà réalisés et ont identifié la direction dans laquelle il faudrait continuer.² Les douze principes énoncés en 1998 ont donné un cadre pour comprendre les défis

à relever, mais il faut garder à l'esprit qu'ils sont interconnectés et qu'il est fortement recommandé d'en appliquer un maximum à la fois, plutôt que de se concentrer sur un seul. Par exemple, les principes 2, 3, 5 et 8 se recoupent car il est possible de concevoir une voie de synthèse bénigne et de maximiser l'économie d'atome en supprimant les substances auxiliaires et les produits dérivés. De plus, la collaboration interdisciplinaire (incluant l'ingénierie, la toxicologie, la biologie et l'économie) et le partage d'informations sont primordiaux pour développer de meilleures stratégies et technologies. C'est en communiquant un maximum d'informations sur les recherches en cours, les essais qui n'ont pas abouti, etc. que nous avancerons plus vite dans la même direction. Enfin, la chimie verte est avant tout une philosophie, une manière de penser et d'agir. Les avancées technologiques ne seront pas suffisantes si le public et les gouvernements ne prennent pas conscience qu'il faut changer de comportement. Il faut continuer à éduquer le public et les gouvernements sur l'impact environnemental de notre style de vie actuel.

1.1.2 Le système métrique de la chimie verte

La chimie verte est un processus quantifiable et de nombreux indicateurs ont été développés afin d'évaluer et de comparer l'impact environnemental des procédés utilisés (Tableau 1.1).³ Ils permettent d'évaluer l'efficacité d'un procédé en termes de ressources globales (Tableau 1.1, entrées 1 – 14), de solvants (Tableau 1.1, entrées 15 – 16), de matières premières renouvelables utilisées (Tableau 1.1, entrées 17 – 18) et d'évaluer l'utilisation de l'équipement (Tableau 1.1, entrées 19 – 20).

Les indicateurs évaluant l'efficacité d'un procédé en termes de ressources sont basés sur les masses de substances chimiques utilisées et produites. Un grand nombre d'indicateurs a été développé car ils ne font pas tous intervenir les mêmes facteurs selon le paramètre analysé. Par exemple, l'efficacité carbone (EC) compare uniquement le nombre d'atomes de carbone utilisé dans la réaction et conservé dans le produit final (Tableau 1.1, entrée 7). Les indicateurs les plus pertinents font intervenir l'ensemble des matériaux utilisés incluant tous les réactifs (substrats, acides/bases, catalyseurs, etc.), les solvants de réaction et de purification et les agents de séparation (silice, alumine, etc.). En effet, un procédé peut avoir un excellent rendement

chimique ou une bonne économie d'atome au niveau de la réaction mais nécessiter des étapes de purification faisant intervenir de grandes quantités de solvants et/ou d'agents de séparation. C'est pour cette raison que le facteur d'impact environnemental (facteur E) et l'intensité massique du procédé (IMP) sont les plus utilisés en industrie (Tableau 1.1, entrées 3 et 9). La principale différence entre ces deux indicateurs est que le facteur E exclut l'eau, qui est considérée bénigne pour l'environnement, alors que l'IMP l'inclut car elle demeure un déchet à traiter. C'est pour cela qu'a été introduit le facteur E complet (FEc) (Tableau 1.1, entrée 14) qui inclut tous les matériaux utilisés, incluant l'eau.

Ces indicateurs ont toutefois leurs limites et les résultats obtenus sont à analyser avec prudence. En effet, en aucun cas la nature des déchets produits n'est prise en compte et l'impact environnemental est considéré identique pour chacun d'entre eux. Or, une phase aqueuse contenant des sels sera généralement moins nocive et plus facile à traiter qu'un solvant halogéné contenant des substances organiques. Ces indicateurs permettent donc de mesurer les améliorations d'un procédé pour obtenir un même produit mais ne peuvent être standardisés pour comparer les procédés d'obtention de différents produits.

1.1.3 Utilisation de solvants verts

Le choix des solvants de réaction et de purification est primordial car c'est l'une des principales sources de pollution en chimie. S'il n'est pas toujours facile de complètement supprimer les solvants d'un procédé, il est toutefois possible de s'orienter vers des solvants dits « verts ». Un solvant est considéré vert lorsqu'il est en accord avec les principes de la chimie verte : il doit être stable, peu ou pas toxique pour l'être humain et l'environnement, facile à traiter, avec des risques nuls ou limités en termes d'inflammabilité et d'explosion.⁴ D'autre part, un solvant vert doit rester efficace d'un point de vue réactionnel comme le fait remarquer Welton *et al.* en 2015,⁵ et ainsi conduire à une meilleure qualité de produit, aider à réduire le nombre d'étapes de synthèse ou encore améliorer la séparation du produit désiré.

Tableau 1.1. Indicateurs de l'impact environnemental des procédés chimiques selon l'Innovative Medicines Initiative IMI-CHEM21⁶

Entrée	Indicateur	Abréviation	Formule ^a	Valeur optimale
Efficacité des ressources				
1	Rendement chimique (Chemical yield)	RC (CY)	$\frac{m_{\text{produit}} / M_{\text{produit}} \times 100}{m_{\text{réactif}} / M_{\text{réactif}}}$	100 %
2	Économie d'atome (Atom economy)	ÉA (AE)	$\frac{M_{\text{produit}} \times 100}{\sum M_{\text{matières premières}} + \sum M_{\text{réactifs}}}$	100 %
3	Facteur d'impact environnemental (Environmental impact factor)	Facteur E (E factor)	$\frac{\sum m_{\text{matériaux excluant l'eau}} - m_{\text{produit}}}{m_{\text{produit}}}$	0 kg/kg
4	Vrai rendement massique (Effective mass yield)	VRM (EMY)	$\frac{m_{\text{produit}} \times 100}{\sum m_{\text{matières premières}} + \sum m_{\text{réactifs}}}$	100 %
5	Intensité massique (Mass intensity)	IM (MI)	$\frac{\sum m_{\text{matériaux utilisés excluant l'eau}}}{m_{\text{produit}}}$	1 kg/kg
6	Efficacité massique de réaction (Reaction mass efficiency)	EMR (RME)	$\frac{m_{\text{produit}} \times 100}{\sum m_{\text{matières premières}}}$	100 %
7	Efficacité carbone (Carbon efficiency)	EC (CE)	$\frac{m_{\text{carbone dans le produit}} \times 100}{\sum m_{\text{carbone dans les matières premières}}}$	100 %
8	Productivité massique (Mass productivity)	PM (MP)	$\frac{m_{\text{produit}} \times 100}{\sum m_{\text{matériaux excluant l'eau}}} = \frac{100}{IM}$	100 %
9	Intensité massique du procédé (Process mass intensity)	IMP (PMI)	$\frac{\sum m_{\text{matériaux incluant l'eau}}}{m_{\text{produit}}}$	1 kg/kg
10	Efficacité massique du procédé (Process mass efficiency)	EMP (PME)	$\frac{m_{\text{produit}} \times 100}{\sum m_{\text{matériaux incluant l'eau}}} = \frac{100}{IMP}$	100 %
11	Intensité massique de réaction (Reaction mass intensity)	IMR (RMI)	$\frac{\sum m_{\text{matières premières}} + \sum m_{\text{réactifs}}}{m_{\text{produit}}} = \frac{1}{VRM}$	1 kg/kg
12	Efficacité optimale (Optimum efficiency)	EO (OE)	$\frac{EMR \times 100}{EA}$	100 %
13	Facteur E simple (Simple E factor)	FES (sEF)	$\frac{\sum m_{\text{matières premières}} + \sum m_{\text{réactifs}} - m_{\text{produit}}}{m_{\text{produit}}} = IMR - 1$	0 kg/kg

14	Facteur E complet (Complete E factor)	FEC (cEF)	$\frac{\sum m_{\text{matériaux incluant l'eau}} - m_{\text{produit}}}{m_{\text{produit}}} = IMP - 1$	0 kg/kg
Solvants				
15	Intensité du solvant (Solvent intensity)	IS (SI)	$\frac{\sum m_{\text{solvants excluant l'eau}}}{m_{\text{produit}}}$	0 kg/kg
16	Intensité de l'eau (Water intensity)	IE (WI)	$\frac{\sum m_{\text{eau}}}{m_{\text{produit}}}$	0 kg/kg
Matières renouvelables				
17	Intensité des matières renouvelables (Renewables intensity)	IR (RI)	$\frac{\sum m_{\text{matériaux dérivés de matières renouvelables}}}{m_{\text{produit}}}$	1 kg/kg
18	Pourcentage des matières renouvelables (Renewables percentage)	PR (RP)	$\frac{IR \times 100}{IMP}$	100 %
Utilisation des équipements				
19	Rendement espace temps (Space time yield)	RET	$\frac{m_{\text{produit}}}{\text{Volume du réacteur} \times \text{temps dans le réacteur}}$	La plus haute kg/m ³ h
20	Rendement volume temps (Volume time output)	RVT	$\frac{\text{Volume du réacteur} \times \text{temps dans le réacteur}}{m_{\text{produit}}}$ $= \frac{1}{RET}$	La plus petite m ³ h/kg

^a m = masse, M = masse molaire

Un solvant vert doit être viable d'un point de vue environnemental, mais aussi commercial et économique. De plus, bien que remplissant les critères précédemment cités, un solvant ne pourra être considéré vert si sa production nécessite des solvants et/ou agents polluants ou produit des dérivés toxiques. L'analyse du cycle de vie d'un solvant est donc un facteur important à prendre en compte lors du choix d'un solvant vert. Plusieurs critères sont analysés afin d'établir un bilan environnemental sur l'ensemble du cycle de vie du solvant (fabrication, utilisation, traitement). Par exemple, une faible quantité de solvant organique traditionnel peut parfois se montrer moins néfaste qu'une grande quantité d'un solvant vert plus difficile à traiter.⁷

1.1.3.1 Solvants organiques traditionnels

Depuis les dix dernières années, plusieurs entreprises pharmaceutiques (GSK,⁸ Sanofi,⁹ Pfizer¹⁰ et AstraZeneca¹¹) et organismes (ACS Green Chemistry Institute Pharmaceutical Roundtable (GCI-PR)¹¹ et Innovative Medicines Initiative IMI-CHEM21⁶) ont établi des guides de sélection des solvants en leur attribuant un score basé sur des critères de sécurité, de santé et d'impact environnemental. Ils sont alors classés en trois grandes catégories : recommandé, problématique ou dangereux. Ces différents guides ont généralement les mêmes conclusions malgré quelques différences. Nous nous sommes basés sur le guide de l'IMI-CHEM21 qui est l'un des plus récents et qui fait également intervenir une réflexion et une discussion en plus des scores purement mathématiques (Tableau 1.2). Quatre catégories sont définies telles que :

- **les solvants recommandés** sont à tester en premier dans un exercice de criblage, s'il n'y a aucune incompatibilité chimique avec les conditions du procédé;
- **les solvants problématiques** peuvent être utilisés au laboratoire ou à l'échelle du kilogramme, mais leur utilisation dans un laboratoire pilote ou en production va nécessiter des mesures spécifiques ou une grande consommation d'énergie;
- **les solvants dangereux** imposent de très grosses contraintes pour la production à grande échelle. Leur substitution est donc impérative;
- **les solvants très dangereux** doivent être évités, même au laboratoire.

Tableau 1.2. Classification des solvants traditionnels selon le guide de l'IMI-CHEM21^a

Entrée	Famille	Solvant	Catégorie
1	Eau	Eau	Recommandé
2	Alcool	Méthanol	Recommandé
3		Éthanol	Recommandé
4		Isopropanol	Recommandé
5		n-Butanol	Recommandé
6		<i>tert</i> -Butanol	Recommandé
7		Alcool benzylique	Problématique
8		Éthylène glycol	Recommandé
9		Cétone	Acétone
10	Éthylméthylcétone (MEK)		Recommandé
11	Méthylisobutylcétone (MIBC)		Recommandé

12		Cyclohexanone	Problématique
13	Ester	Acétate de méthyle	Problématique
14		Acétate d'éthyle	Recommandé
15		Acétate d'isopropyle	Recommandé
16		Acétate de butyle	Recommandé
17		Éther	Diéthyléther
18	Diisopropyléther		Dangereux
19	Méthyl <i>tert</i> -butyléther (MTBE)		Dangereux
20	Tétrahydrofurane (THF)		Problématique
21	1,4-Dioxane		Dangereux
22	Anisole		Recommandé
23	Diméthyléther (DME)		Dangereux
24	Alcane et alcène	Pentane	Dangereux
25		Hexane	Dangereux
26		Heptane	Problématique
27		Cyclohexane	Problématique
28		Méthylcyclohexane	Problématique
29		Benzène	Très dangereux
30		Toluène	Problématique
31		Xylènes	Problématique
32	Halogène	Dichlorométhane (DCM)	Dangereux
33		Chloroforme	Très dangereux
34		Tétrachlorométhane	Très dangereux
35		1,2-Dichloroéthane (DCE)	Très dangereux
36		Chlorobenzène	Problématique
37	Polaire aprotique	Acétonitrile	Problématique
38		Diméthylformamide (DMF)	Dangereux
39		Diméthylacétamide (DMAc)	Dangereux
40		<i>N</i> -Méthyl-2-pyrrolidone (NMP)	Dangereux
41		<i>N, N'</i> -Diméthylpropylène-urée (DMPU)	Problématique
42		Diméthylsulfoxyde (DMSO)	Problématique
43		Sulfolane	Dangereux
44		Hexaméthylphosphoramide (HMPA)	Très dangereux
45	Nitrométhane	Très dangereux	
46	Divers	Méthoxyéthanol	Dangereux
47		Disulfure de carbone	Très dangereux
48	Acide	Acide formique	Problématique
49		Acide acétique	Problématique
50		Anhydride acétique	Problématique
51	Amine	Pyridine	Dangereux
52		Triéthylamine	Dangereux

^a Vert = solvant recommandé, jaune = solvant problématique, rouge = solvant dangereux, rouge foncé = solvant très dangereux.

Les solvants traditionnels considérés les plus verts sont des alcools, des cétones et des esters car ils sont, pour la plupart, issus de la biomasse et peu toxiques pour l'être humain et pour l'environnement. Par exemple, l'éthanol est souvent préparé par fermentation. Cependant, ces solvants sont un peu plus problématiques d'un point de vue sécuritaire car ils sont inflammables.

1.1.3.2 Solvants issus de la biomasse

Un des aspects importants dans le choix d'un solvant vert est son origine et sa production. L'utilisation de solvants provenant de ressources renouvelables est favorisée par rapport à ceux issus de l'industrie pétrochimique.^{7, 12} L'amidon et la cellulose, composés d'unités de glucose, sont des bio-polymères que l'on retrouve dans la composition des végétaux. Le glucose et ses dérivés qui en sont extraits peuvent alors subir des transformations et fournir de nombreux produits chimiques tels que le 2-méthyltétrahydrofurane (2-MeTHF), le γ -valérolactone et le cyrène (Figure 1.1). Initialement généré pour servir de biocarburant, le 2-MeTHF est désormais largement utilisé dans l'industrie pharmaceutique comme alternative au THF car il est moins miscible avec l'eau, moins volatil, moins toxique et plus stable que ce dernier. L'IMI-CHEM21 l'a tout de même classé dans la catégorie « Problématique » car il est très inflammable.⁶ Le γ -valérolactone et le cyrène sont proposés comme remplaçants de solvants polaires aprotiques tels que l'acétonitrile, le diméthylformamide (DMF), le *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP), le diméthylacétamide (DMAc), le diméthylsulfoxyde (DMSO), le sulfolane et le cyclohexanone. Cependant, ils sont encore à l'étude à cause de leur sensibilité à certaines conditions réactionnelles. Le cycle du γ -valérolactone est susceptible de s'ouvrir en milieu acide ou dans l'eau à haute température et le cyrène est sensible aux variations de pH et aux agents oxydo-réducteurs forts.

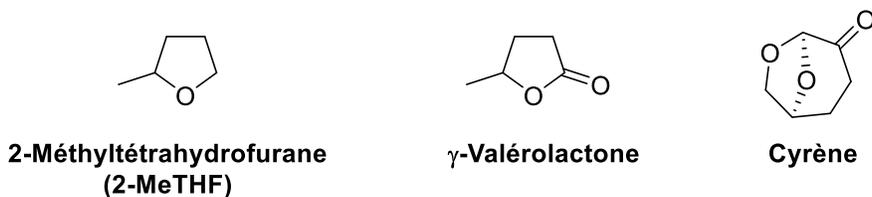


Figure 1.1. Exemples de solvants issus de la biomasse

1.1.3.3 Les liquides ioniques

Les liquides ioniques sont des sels contenant un cation organique. Ils sont très stables et non volatils sous forme liquide à température ambiante et leurs propriétés physico-chimiques sont facilement modulables en faisant varier le contre-ion (Figure 1.2).¹³ Pendant longtemps, ils ont été considérés comme une alternative aux solvants organiques car ils permettent, entre autres, de solubiliser beaucoup de composés organiques à température ambiante, mais sont aussi stables à très haute température. Cependant, l'étude de leur cycle de vie montre que leur utilisation comme solvant ne fait que déplacer l'utilisation d'agents polluants à l'étape de leur production, car ils nécessitent plusieurs étapes de synthèse et de purification.¹⁴ De plus, leur toxicité et leur biodégradabilité sont très variables.



Figure 1.2. Exemples de liquides ioniques commerciaux

1.1.3.4 Utilisation de l'eau comme milieu réactionnel

Au premier abord, l'utilisation de l'eau comme milieu réactionnel est souvent perçue comme problématique dû à la faible solubilité des composés organiques, et reste bien sûr un défi pour les réactions faisant intervenir des composés très sensibles à l'humidité (organomagnésiens, organolithiens, cuprates). De plus, la décontamination de l'eau est une tâche fastidieuse qui requiert beaucoup d'énergie, mais dont les effluents sont sécuritaires.⁶

Cependant, d'après le guide de l'IMI-CHEM21, l'eau est le seul solvant compatible à 100 % avec les douze principes de la chimie verte car elle est stable, non-toxique, non-volatile, non-inflammable, peu coûteuse et disponible en grande quantité dans la nature.⁶ Il s'agit donc d'un solvant sécuritaire pour l'être humain et inoffensif pour l'environnement.

Du point de vue de la réactivité, l'utilisation de l'eau comme milieu réactionnel semble une alternative viable pour synthétiser des composés organiques, puisque de nombreux processus biologiques ont lieu en milieu aqueux. L'effet hydrophobe, connu comme étant la force motrice responsable du repliement des protéines ou de la formation de micelles, conduit à l'agrégation de molécules hydrophobes.¹⁵ En chimie organique, l'effet hydrophobe permet d'accélérer la vitesse de certaines réactions et d'améliorer leur sélectivité. Ainsi, de nombreuses réactions ont été développées dans l'eau dont les réactions de couplage croisé catalysées par des métaux de transition.¹⁶ D'ailleurs, certains métaux de transition sont sensibles à l'air et s'oxydent facilement. La faible solubilité du dioxygène gazeux dans l'eau a facilité le développement de ces réactions en milieu aqueux.

Enfin, l'un des avantages d'utiliser l'eau comme milieu réactionnel est la possibilité de recycler cette phase aqueuse. En effet, les produits organiques insolubles peuvent être récupérés par simple filtration ou par extraction avec un minimum d'acétate d'éthyle, un solvant organique vert. La phase aqueuse contenant la ou les espèces catalytiques peut ainsi être recyclée de nombreuses fois. Bien que le recyclage ne soit pas mentionné dans les douze principes de la chimie verte, il permet de limiter les déchets en réutilisant le milieu réactionnel et les espèces catalytiques et ainsi améliorer les valeurs d'indicateurs de chimie verte.

1.2 Le couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux

1.2.1 Généralités

Parmi les nombreuses réactions de couplage croisé catalysées par des métaux de transition, le couplage de Suzuki-Miyaura est le plus utilisé en industrie et le plus étudié dans le domaine académique (Figure 1.3).¹⁷ Il est développé en 1979 par les chimistes Akira Suzuki et Norio Miyaura et reçoit le prix Nobel de chimie en 2010.¹⁸ Ce couplage a tout d'abord été développé dans des solvants organiques et a permis la formation de nouveaux liens C-C en faisant réagir un dérivé (pseudo)halogéné (dérivés de Cl, Br, I, OTf) avec un acide boronique (ou un dérivé du bore). La non-toxicité, la stabilité à l'air et à l'eau et la préparation facile des composés organoborés font du couplage de Suzuki-Miyaura l'une des réactions de couplage

croisé catalysées par des métaux de transition les plus vertes. De plus, les conditions de réaction sont relativement douces et les sous-produits formés sont peu toxiques.¹⁹ Le couplage de Suzuki-Miyaura est très utilisé aujourd'hui en synthèse de produits naturels, de médicaments, de polymères, etc. car il est très facilement adaptable et tolère de nombreux groupements fonctionnels.

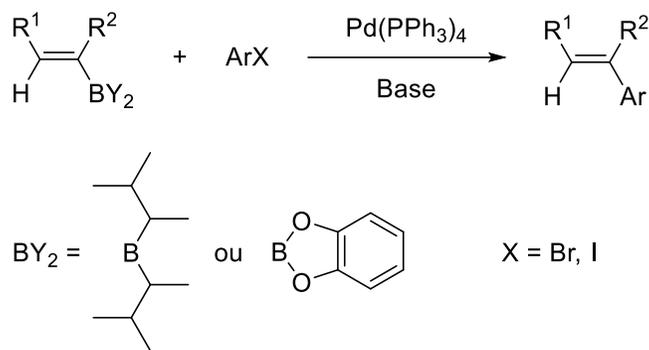


Figure 1.3. Schéma général du premier couplage de Suzuki-Miyaura

Le cycle catalytique du couplage de Suzuki-Miyaura est présenté à la Figure 1.4.¹⁹⁻²⁰ La première étape est l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle sur le catalyseur de Pd qui passe d'un état d'oxydation 0 à 2. L'espèce formée réagit alors avec une base pour former l'intermédiaire qui subira la transmétallation avec le borate. Dans la majorité des réactions de couplage croisé, la transmétallation est l'étape cinétiquement déterminante. Ce n'est pas le cas pour le couplage de Suzuki-Miyaura car le dérivé de bore est activé par la base. L'étape cinétiquement déterminante est l'addition oxydante car il faut briser le lien C-X pour laisser la possibilité au Pd de s'insérer. Le produit de couplage est alors obtenu après l'élimination réductrice qui régénère le catalyseur de Pd à son état initial.

La présence de la base dans le milieu réactionnel est indispensable car elle occupe trois rôles principaux. Amatore *et al.* ont montré que la base peut être de différentes natures car les sels inorganiques tels que Na_2CO_3 , K_2CO_3 et CsCO_3 vont produire des ions hydroxydes en présence d'eau.^{20a} C'est pourquoi certaines étapes sont plus rapides lorsque ces bases sont utilisées dans l'eau, plutôt que dans certains solvants organiques n'en contenant que des traces.

La base permet donc d'activer les deux composés intervenant dans l'étape de transmétallation, soient l'acide boronique et l'organo-palladium formé après l'addition oxydante. Le cycle catalytique requiert une espèce catalytique de Pd à l'état d'oxydation 0 pour s'initier. Ces espèces étant souvent instables, il est possible d'utiliser des précurseurs de Pd(0) sous forme de complexes de Pd(II). Lennox *et al.* expliquent que l'acide boronique activé par la base permet de réduire ces précurseurs en Pd(0) en s'y insérant deux fois, générant ainsi un catalyseur de Pd(0) et un produit d'homocouplage.^{20b} La quantité de Pd étant très faible, la quantité de produit d'homocouplage reste négligeable. Enfin, les ions hydroxydes favorisent l'élimination réductrice en se coordonnant au complexe de Pd et en formant un complexe pentacoordiné.^{20a} Les deux ligands organiques sont ainsi chassés plus facilement.

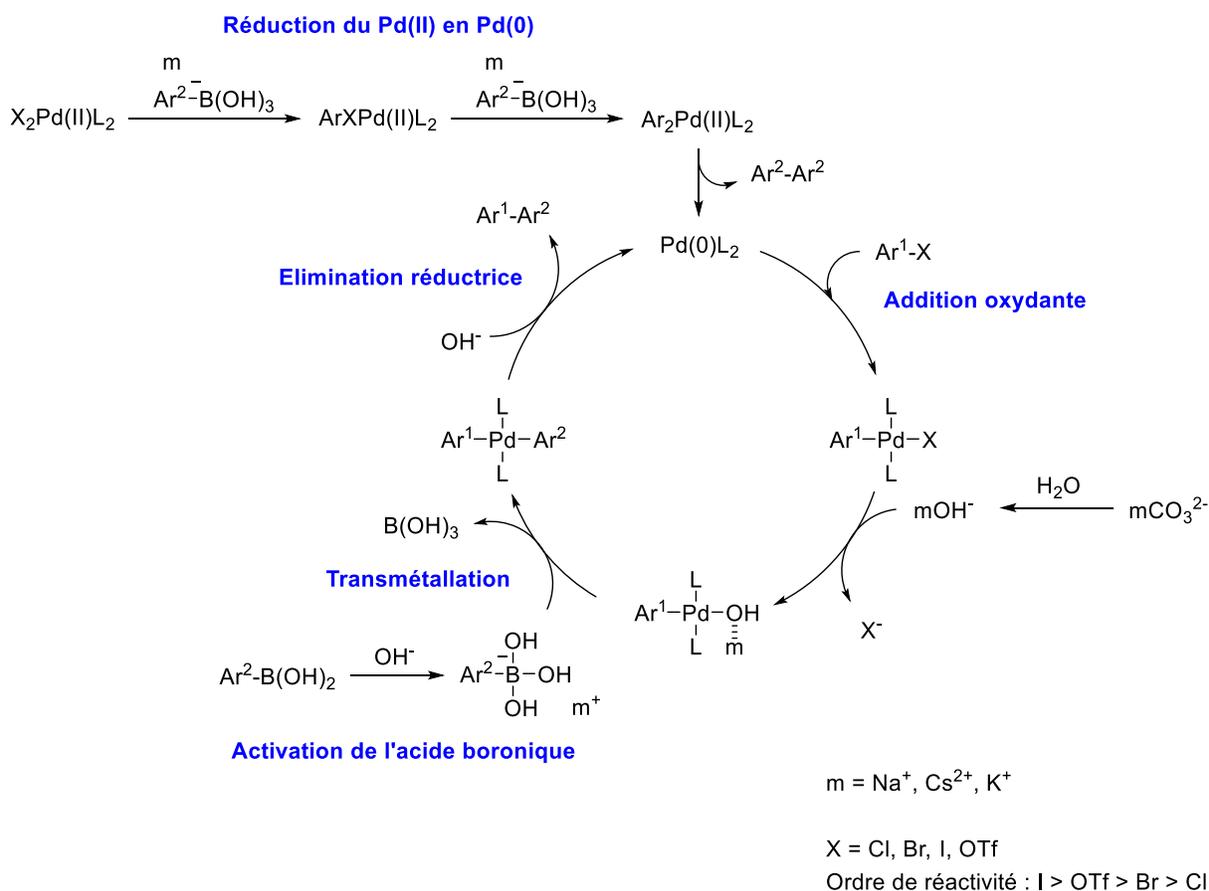


Figure 1.4. Cycle catalytique du couplage de Suzuki-Miyaura

Il existe deux manières de former et d'utiliser des espèces catalytiques dans les réactions de couplage croisé catalysées par des métaux. La première consiste à préformer un complexe entre le centre métallique et les ligands. Une seule espèce catalytique est alors utilisée dans le couplage. La seconde consiste à former l'espèce catalytique *in situ* en mélangeant les ligands et le précurseur métallique dans le même milieu réactionnel que la réaction de couplage. Kashin *et al.* décrivent ce système comme un « cocktail » d'espèces catalytiques, composé de complexes, de nanoparticules et de clusters.²¹ Il s'agit d'un système catalytique dynamique car les espèces métalliques continuent d'évoluer au fur et à mesure des cycles dans lesquels elles sont impliquées. La formation de catalyseurs *in situ* génère une variété d'espèces catalytiques, parfois plus actives qu'une seule préformée. Par ailleurs, la formation des espèces catalytiques *in situ* respecte le premier principe de la chimie verte car elle évite de nombreuses étapes de synthèse, purification et caractérisation des catalyseurs.

Le premier couplage de Suzuki-Miyaura dans l'eau a été développé en 1990²² et depuis, de nombreuses revues ont été consacrées à ce sujet et résument les stratégies employées ainsi que les progrès déjà réalisés.^{19, 23} En 2016, Chatterjee *et al.* mettent en lumière les défis qu'il reste à relever.^{23e} Dans un esprit de chimie verte, il est nécessaire de travailler dans des conditions douces de température et d'éviter d'utiliser des co-solvants organiques. Il est également important de continuer à baisser la quantité de Pd utilisée en développant des systèmes catalytiques très efficaces et de préférences recyclables. Ces systèmes catalytiques devront tolérer de nombreux groupements fonctionnels et l'étendue des substrats pourraient même s'élargir aux groupements alkyles et alcènes et aux hétérocycles (très présents dans la structure des médicaments). Enfin, la faible réactivité des chlorures d'aryle en milieu aqueux restent un problème et nécessitent souvent des températures élevées et/ou des temps de réaction plus longs, or ce sont les halogénures d'aryle les moins coûteux.

Plusieurs stratégies ont été mises en place afin de promouvoir et améliorer le couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux, telles que la solubilisation des catalyseurs métalliques et l'utilisation de catalyseurs supportés.^{23d, 24} La solubilisation des catalyseurs peut être réalisée grâce à l'utilisation de ligands solubles dans l'eau, de tensioactifs ou d'agents de transfert de phase. La formation de micelles et l'utilisation d'agents de transfert de phase seront

respectivement discutées aux chapitres 3 et 5. L'utilisation de catalyseurs supportés ne sera pas discutée dans cette thèse, car il s'agit souvent de gros assemblages insolubles en milieux aqueux et organiques, qui ne respectent pas le principe d'économie d'atome de la chimie verte (silice, nanotubes de carbone, nanoparticules de fer, graphène, etc.).¹⁹

1.2.2 Utilisation de ligands solubles dans l'eau

La première stratégie de solubilisation de catalyseurs en milieu aqueux, et certainement la plus utilisée, consiste à coordiner au centre métallique un ou plusieurs ligands neutres (L) solubles dans l'eau. Il s'agit de ligands spectateurs qui ne participent pas directement au couplage, mais qui sont capables de se dissocier du métal pour permettre aux substrats d'effectuer l'addition oxydante. Bien que les ligands soient solubles dans l'eau, ce n'est pas toujours le cas des complexes métalliques formés. Certains catalyseurs sont hétérogènes mais sont tout de même maintenus à l'interface eau/solvant organique d'extraction, grâce aux ligands hydrophiles. Cela permet de traiter facilement le milieu réactionnel par simple filtration lors du traitement des déchets.¹⁹

En 1990, Casalnuovo *et al.* sont les premiers à développer le couplage de Suzuki-Miyaura dans l'eau et utilisent une phosphine sulfonée comme ligand, pour augmenter l'hydrophilie du complexe formé (Figure 1.5).²² Le produit de couplage est obtenu après 10 heures de réaction dans l'eau 100 °C. Malgré la quantité élevée de Pd requise (20 mol%), ce nouveau système catalytique à base de phosphine a ouvert la voie vers la synthèse de nouveaux ligands pour des réactions de couplage croisé en milieu aqueux.

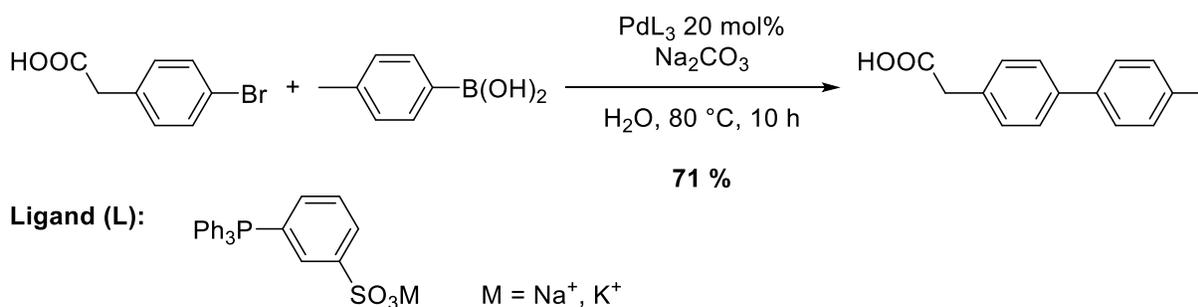


Figure 1.5. Premier couplage de Suzuki-Miyaura réalisé dans l'eau

1.2.2.1 Ligands *P*-donneurs : les phosphines

Les phosphines sont donc les premiers ligands à avoir été utilisés dans des réactions de couplage croisé catalysées par des métaux en milieu aqueux. Elles ont longtemps été utilisées car elles présentent de nombreux avantages. Elles sont solubles dans l'eau, électroniquement et stériquement ajustables et suffisamment labiles pour se dissocier du métal en temps voulu. Les phosphines sont des ligands *P*-donneurs riches en électrons qui offrent une grande stabilité au Pd.²⁵ Les plus utilisées dans les réactions de couplage croisé catalysées par des métaux sont des phosphines tertiaires (Figure 1.6).

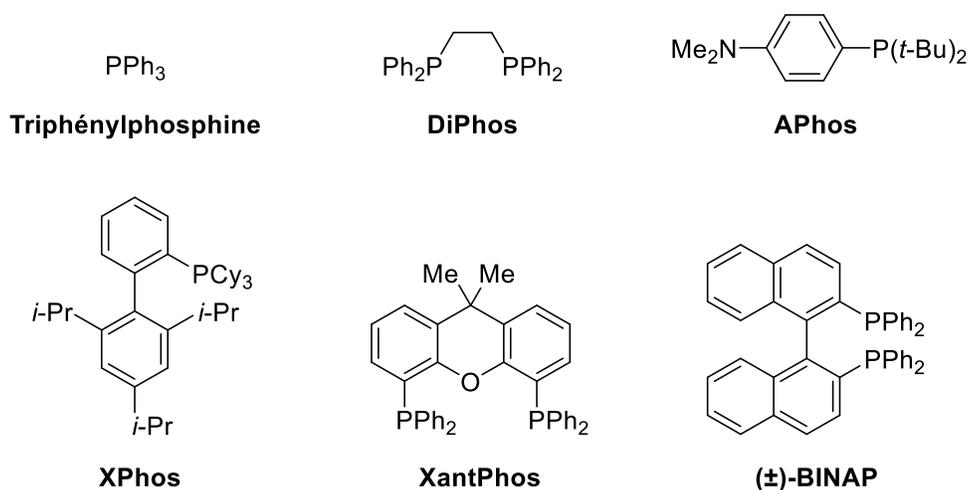


Figure 1.6. Exemples de phosphines tertiaires commercialement disponibles

De manière générale, les phosphines sont des composés assez toxiques et sensibles à l'air.²⁶ Elles ont tendance à s'oxyder en présence d'oxygène et doivent donc être préparées et stockées sous atmosphère inerte. Certaines trialkylphosphines peuvent même réagir violemment si elles sont exposées à l'air.²⁷ Plusieurs voies de synthèses permettent d'obtenir ces phosphines tertiaires (Figure 1.7). Malheureusement, leur préparation fait également intervenir des composés toxiques, difficiles à manipuler et qui nécessitent d'être utilisés sous atmosphère inerte (chlorophosphines, réactifs de Grignard, organolithiens, oxydes de phosphine, phosphane gazeux).²⁸ Les phosphines et leur préparation ne respectant pas les principes de la chimie verte, d'autres familles de ligands ont été explorées, telles que les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) ou les ligands *N*-donneurs.^{23e}

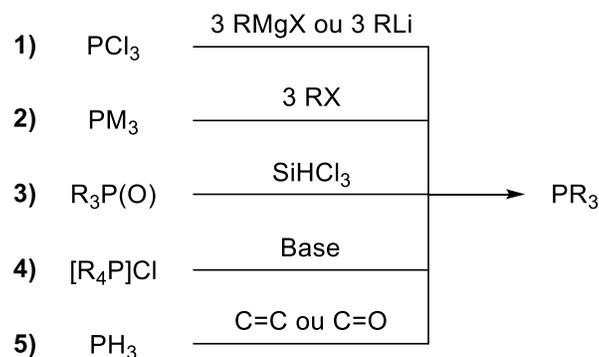


Figure 1.7. Représentation générale des voies de synthèses de phosphines tertiaires²⁷

1.2.2.2 Ligands *N*-donneurs

Les ligands *N*-donneurs ont connu un grand succès pour remplacer les ligands phosphines car la grande disponibilité des réactifs de départ permet d'ajuster leurs effets électroniques et stériques. Ils sont stables dans l'eau, contrairement aux phosphines qui s'y dégradent, et stabilisent les nanoparticules de Pd par *N*-chélation.^{23e} De nombreux ligands *N*-donneurs contenant une grande variété de motifs (Figure 1.8) ont été synthétisés et utilisés en chimie de coordination et ne pourront être entièrement couverts dans cette section.²⁹ Les exemples les plus pertinents utilisés ces dernières années dans le couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux seront présentés, avec une emphase sur des ligands bidentates, connus pour stabiliser davantage les centres métalliques.

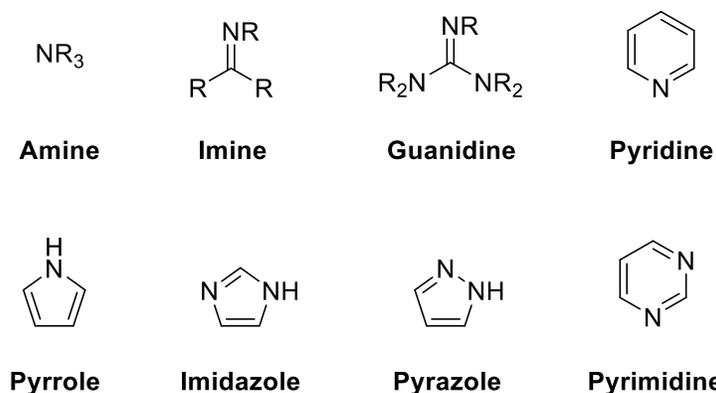
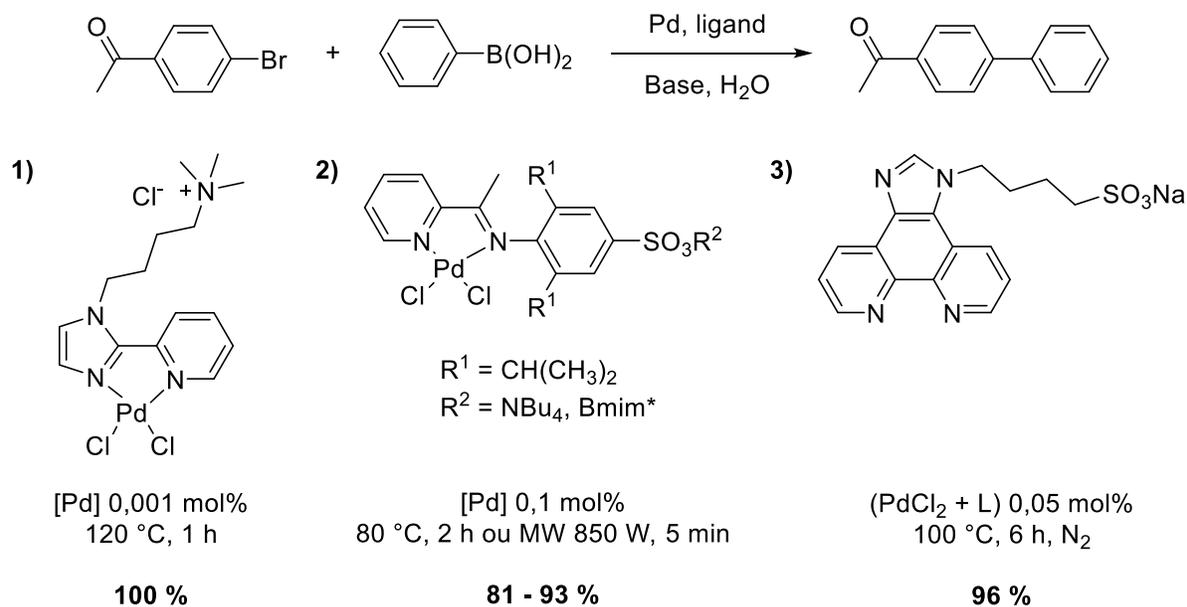


Figure 1.8. Exemples de composés azotés utilisés comme ligands

La pyridine est un motif récurrent dans la conception de nouveaux ligands *N*-donneurs solubles dans l'eau et elle est très souvent associée à d'autres motifs contenant un ou plusieurs atomes d'azote. En 2011, Zhou *et al.* synthétisent un ligand bidentate en greffant un imidazole sur la pyridine et le coordinent au PdCl₂ (Figure 1.9 – 1)).³⁰ Le complexe obtenu démontre une haute activité catalytique puisque la réaction arrive à complétion en 1 heure à 120 °C, avec seulement 0,001 mol% Pd. En 2012, Hanhan *et al.* synthétisent une librairie de ligands contenant une pyridine et une imine et les coordinent au PdCl₂ (Figure 1.9 – 2)).³¹ Les deux complexes les plus actifs ont permis d'obtenir d'excellents rendements à 0,1 mol% Pd avec un chauffage conventionnel à 80 °C pendant 2 heures ou sous irradiations micro-ondes (MW) à 850 W pendant 5 minutes. Enfin, en 2014, Li *et al.* synthétisent une phénantroline contenant un imidazole qui sert uniquement à aider à la solubilisation du ligand dans l'eau (Figure 1.9 – 3)).³² Le complexe de Pd n'est pas isolé car la formation des espèces catalytiques *in situ* a été privilégiée. Le produit de couplage est obtenu avec un excellent rendement de 96 % à seulement 0,05 mol% Pd à 100 °C pendant 6 heures sous atmosphère inerte. Cette dernière méthode a en plus permis le recyclage des espèces catalytiques quatre fois, sans perte significative de rendement. Tous ces ligands contiennent des fonctions qui augmentent l'hydrophilie des complexes de Pd, et donc leur activité en milieu aqueux, telles qu'un ammonium quaternaire ou des sulfonates avec différents contre-ions.

En 2014, Edwards *et al.* synthétisent un catalyseur homogène soluble dans l'eau en complexant la mélamine (la 2,4,6-triamino-1,3,5-triazine) au Pd(OAc)₂ (Figure 1.10).³³ La réaction arrive à complétion à 0,1 mol% Pd en seulement 30 minutes à 80 °C. L'avantage de ce catalyseur est qu'il peut réagir avec le formaldéhyde en polymérisation croisée pour générer un catalyseur polymérique insoluble qui peut être récupéré après la réaction, et éventuellement recyclé.



*Bmim = hexafluorophosphate de 1-butyl-3-méthylimidazolium

Figure 1.9. Couplage de Suzuki-Miyaura avec des ligands bidentates contenant le motif pyridine

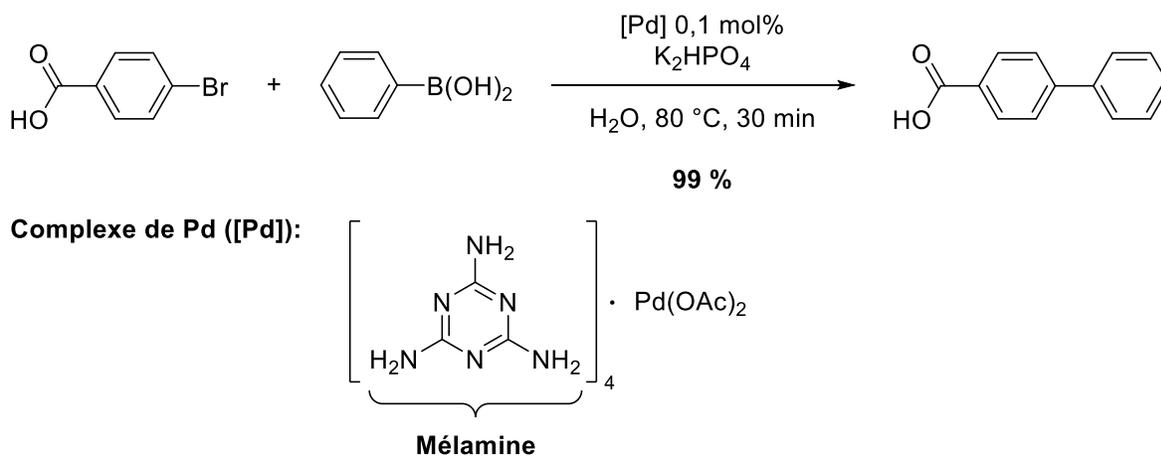


Figure 1.10. Couplage de Suzuki-Miyaura avec un ligand mélamine

La famille des guanidines a également été étudiée pour ses propriétés de ligands *N*-donneurs solubles dans l'eau. En 2007, Li *et al.* synthétisent plusieurs guanidines tétra- et penta-alkylées pour stabiliser les nanoparticules de Pd (Figure 1.11).³⁴ Les complexes de Pd sont testés

en catalyse et la réaction de couplage arrive à complétion avec 0,001 mol% Pd(OAc)₂(**1.6**)₂ dans un mélange eau:éthanol (3:2), pendant 20 heures à température ambiante. Ce système catalytique tolère de nombreux groupements fonctionnels et permet de réaliser le couplage de Suzuki-Miyaura dans des conditions douces.

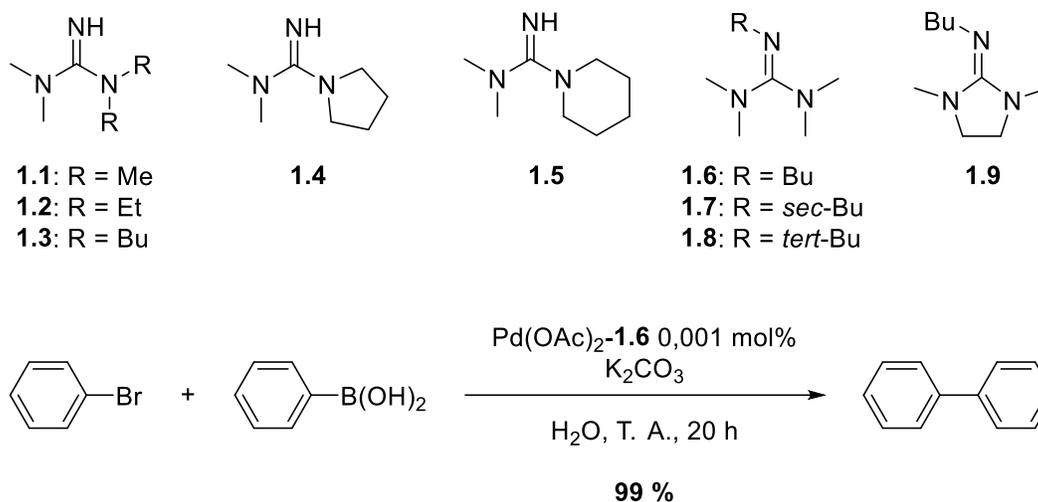


Figure 1.11. Ligands guanidines tétra- et penta-alkylées étudiés dans un couplage de Suzuki-Miyaura en conditions douces

Enfin, en 2013, Gao *et al.* étudient le marquage de protéines et de petites molécules avec l'isotope ¹⁸F grâce à un couplage de Suzuki-Miyaura dans des conditions biocompatibles.³⁵ Ils étudient plusieurs molécules azotées et découvrent que c'est le motif guanidine central qui coordine le Pd (Figure 1.12). Ils réalisent la réaction à 37 °C pendant 30 minutes sans aucun solvant organique et utilisent un catalyseur préformé de structure Pd(OAc)₂L₂. Les meilleurs résultats sont obtenus avec le ligand diméthylguanidine (DMG) puisque la protéine Subtiline de *Bacillus lentus* (SBL) est marquée au ¹⁸F avec un excellent rendement de 91 % dans des conditions réactionnelles compatibles avec les milieux biologiques. L'utilisation de ligands guanidines est donc une stratégie viable et compatible avec des applications *in vivo* car ils sont solubles dans l'eau et non-toxiques.

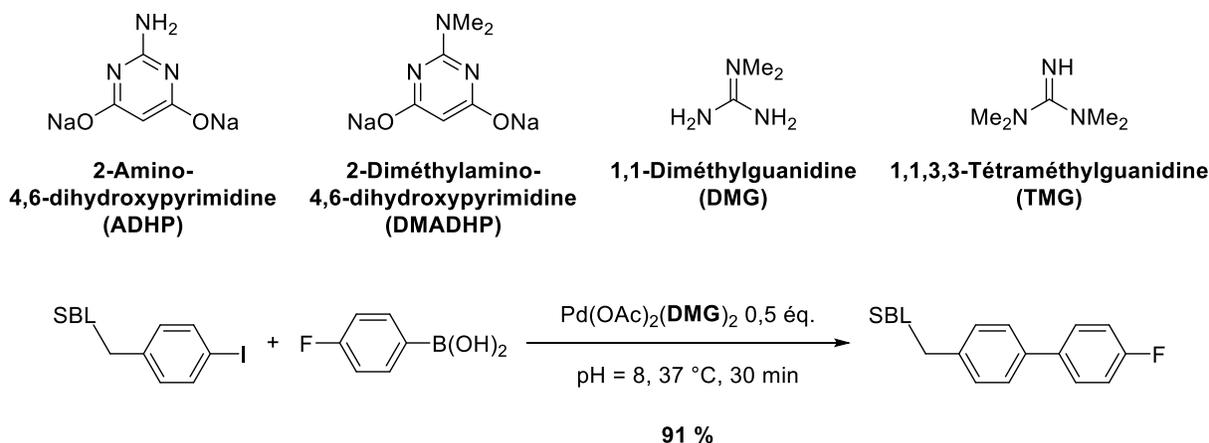


Figure 1.12. Ligands azotés étudiés pour le marquage de protéines via un couplage de Suzuki-Miyaura dans des conditions réactionnelles biocompatibles

Les guanidines sont des composés riches en électrons et stables à l'air, et sont donc de bons ligands de remplacement des phosphines.³⁴ Elles présentent des propriétés de coordination des métaux intéressantes grâce à leurs trois atomes d'azote qui offrent une stabilisation élevée des nanoparticules de Pd car plusieurs sites sont disponibles à la *N*-chélation. Les propriétés des guanidines sont souvent comparées à celles des biguanides car ils contiennent deux unités guanidines et sont donc de potentiels ligands bidentates *N*-donneurs.

1.3 Les biguanides

1.3.1 Généralités

Les biguanides (Figure 1.13) sont une famille de composés connue dans le domaine pharmacologique pour interagir avec les membranes cellulaires.³⁶ Ils ont des propriétés hypoglycémiantes,^{36b, 37} antiseptiques,³⁸ antipaludiques³⁹ et sont à l'étude depuis une vingtaine d'années pour leurs effets anticancéreux.⁴⁰ Parmi les plus connus, on retrouve la metformine (un antidiabétique oral largement utilisé comme traitement contre le diabète de type II), le proguanil (un médicament antipaludique) et la chlorhexidine (un antiseptique à large spectre

d'action) (Figure 1.14). Leur capacité à se coordonner à des métaux a également été étudiée dès 1961 pour des applications en catalyse et dans le domaine médical.⁴¹

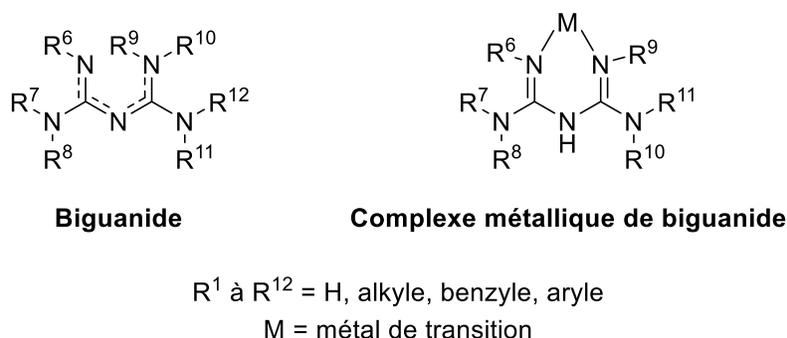


Figure 1.13. Représentations générales d'un biguanide et de son complexe métallique

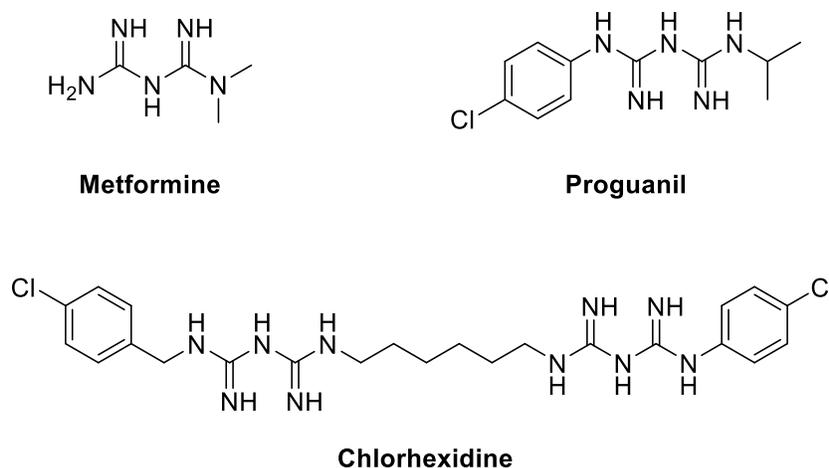


Figure 1.14. Exemples de biguanides connus et utilisés dans le domaine médical

Les biguanides sont souvent obtenus sous la forme de sels d'hydrochlorure et possèdent ainsi deux constantes d'acidité : $pK_{a1} \approx 2 - 4$ et $pK_{a2} \approx 10 - 18$.⁴² Étant composés de deux unités guanidines, ils possèdent des propriétés communes et sont tous deux des bases fortes de la famille des organosuperbases.⁴³ La définition d'une « superbase » demeure ambiguë et varie d'un chimiste à l'autre, mais Paul Caubère a énoncé en 1993 le fait que « le terme de superbase ne signifie pas qu'une base est thermodynamiquement et/ou cinétiquement plus forte qu'une autre, mais plutôt qu'un agent basique est créé en combinant les caractéristiques de plusieurs

bases. Une superbases peut être plus efficace que ses composantes dans certaines réactions et moins efficace dans d'autres. ». ⁴⁴ Selon cette définition, un biguanide est une superbases, car c'est une combinaison de deux guanidines, étant elles-mêmes une combinaison de trois amines (Figure 1.15).

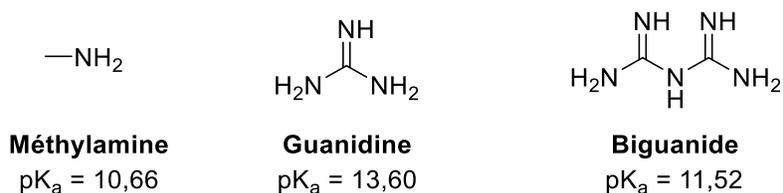


Figure 1.15. Structures et constantes d'acidité de la méthylamine (base faible), de la guanidine et du biguanide ⁴²

Deux autres propriétés font des biguanides des bases fortes, plus fortes que les guanidines (Figure 1.16). ⁴⁵ Tout d'abord, le proton a une meilleure affinité avec le biguanide dû à la formation d'un pont hydrogène bidentate, stabilisant la protonation de la base. Ensuite, les biguanides protonés sont des molécules hautement conjuguées dû au nombre de formes de résonance possibles, et plus une base a des formes de résonance sous la forme protonée, plus son caractère basique est fort.

Par ailleurs, les biguanides sont des molécules polaires, hydrophiles et donc extrêmement solubles dans l'eau. Ils peuvent être fonctionnalisés sur chaque atome d'azote (excepté l'atome central) avec des groupements apolaires. L'arylation et/ou l'alkylation d'un ou plusieurs atomes d'azote apportent des propriétés lipophiles, donnant accès à une multitude de composés aux propriétés diverses. Par exemple, il devient possible de former des assemblages supramoléculaires avec des interactions de type π -stacking ou former des micelles en rendant un biguanide amphiphile.

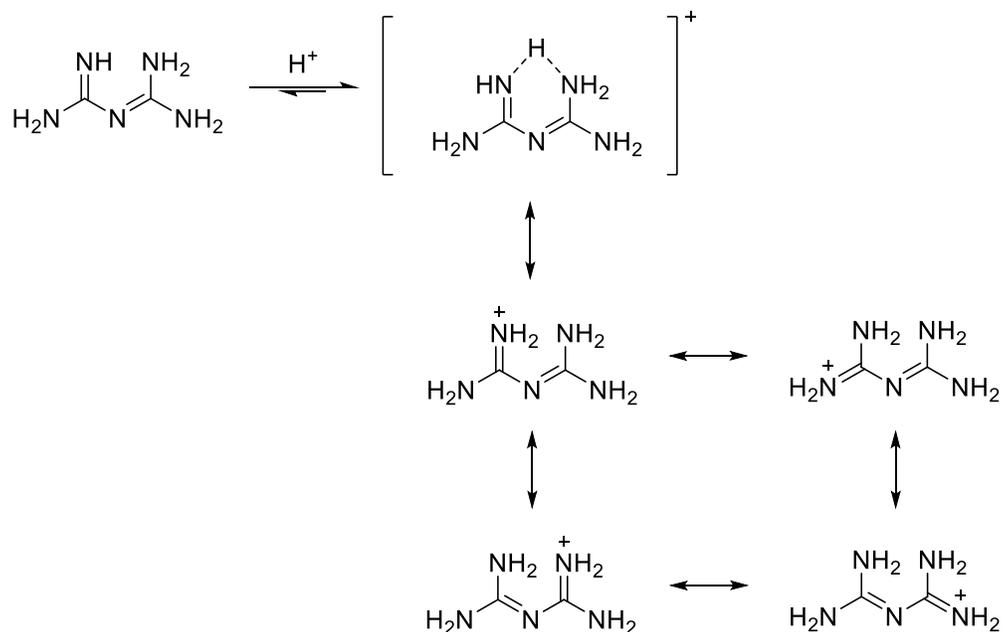
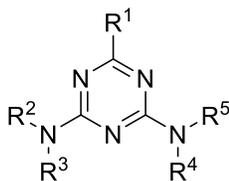


Figure 1.16. Représentations du pont hydrogène bidentate d'un biguanide protoné et de ses formes conjuguées

Les biguanides peuvent servir de précurseurs pour la synthèse de 2,4-diamino-1,3,5-triazines (Figure 1.17 – 1)). Les dérivés de triazines sont des molécules bioactives utilisées entre autre comme bloqueurs neuronaux,⁴⁶ inhibiteurs d'enzymes,⁴⁷ ou encore anticancéreux.⁴⁸ Ces composés hétérocycliques azotés sont aussi très utilisés en chimie supramoléculaire pour leur capacité à former de nombreux ponts hydrogènes (Figure 1.17 – 2)).⁴⁹ Ils peuvent par exemple s'auto-assembler et diriger de la cristallisation.⁵⁰

1)



Dérivé de 2,4-diamino-1,3,5-triazine

R¹ à R⁵ = H, alkyle, aryle, halogène, OH, etc.

2)

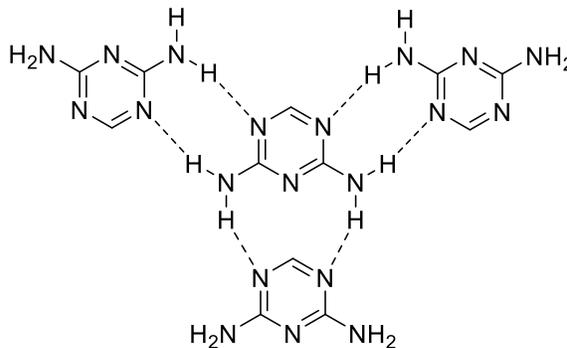


Figure 1.17. Représentations générales 1) d'un dérivé de 2,4-diamino-1,3,5-triazine et 2) d'un réseau de ponts hydrogènes formé par les triazines

Quatre voies de synthèse utilisant un biguanide comme réactif de départ sont principalement utilisées pour obtenir des triazines (Figure 1.18). Les deux premières consistent à condenser une molécule d'acétone ou un ester sur les fonctions imines d'un biguanide avec départ d'une molécule d'eau. L'acétone est condensé sur un biguanide benzylique (Figure 1.18 – 1))⁴⁶ tandis que différents esters sont condensés sur des biguanides comportant des fonctions plus variées (Figure 1.18 – 2)).^{46-47, 51} Les deux autres voies de synthèse sont des réactions catalytiques décrites par le groupe du Pr. Zhang. En 2016, il a d'abord rapporté la condensation d'alcools benzyliques sur un biguanide, catalysée par un complexe de ruthénium (Figure 1.18 – 3)).⁵² Puis en 2017, il rapporte une double insertion d'amine sur un alcène *gem*-dibromé catalysée par un complexe de cuivre (Figure 1.18 – 4)).⁵³ Tous les dérivés de triazines sont obtenus dans des rendements faibles à excellents selon les différentes fonctions présentes sur les réactifs de départ.

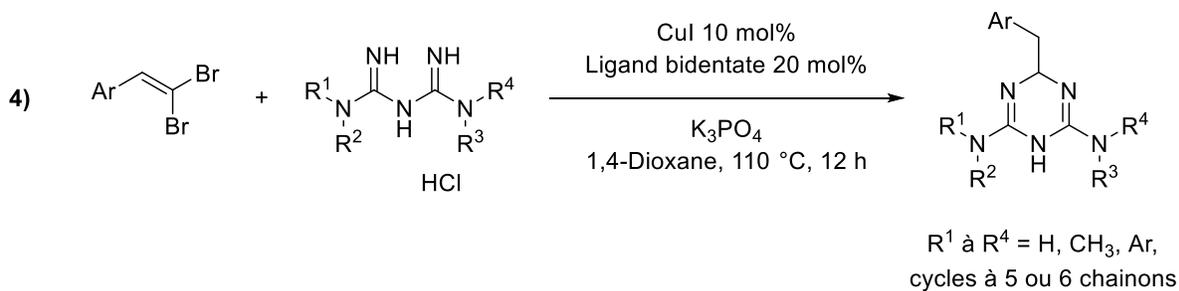
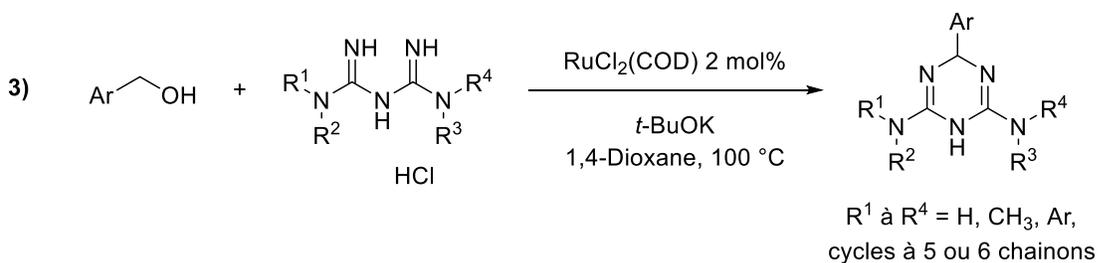
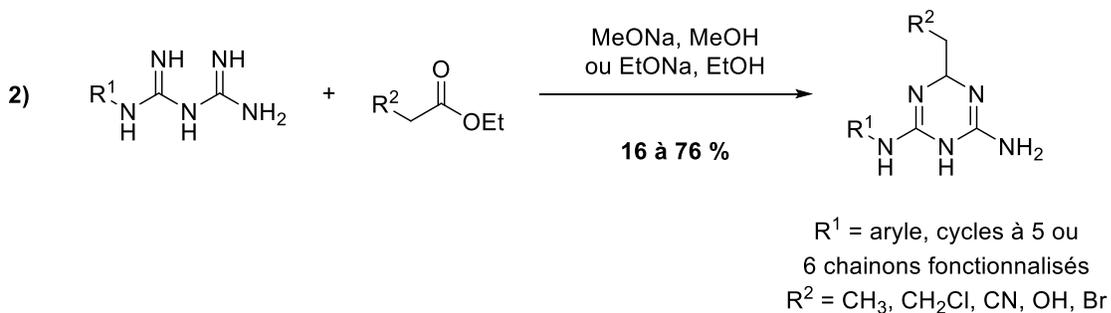
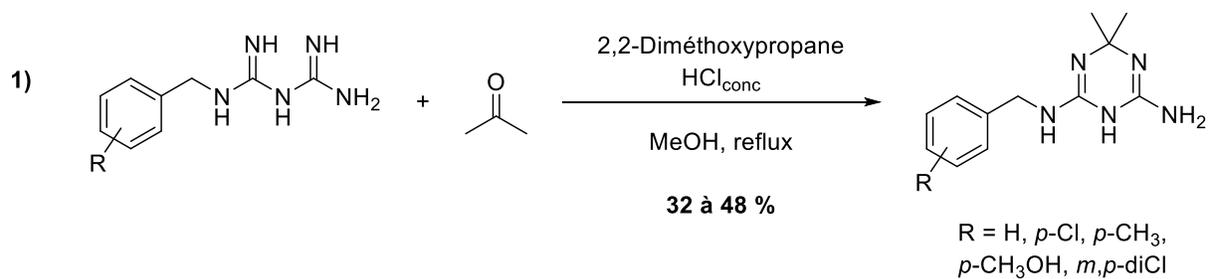
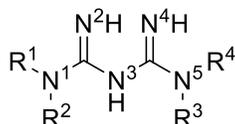


Figure 1.18. Synthèses de triazines à partir d'un biguanide

1.3.2 Voies de synthèse des biguanides

Comme mentionné précédemment, il est possible de synthétiser des biguanides fonctionnalisés sur les atomes d'azote 1, 2, 4 et 5 (tels que numérotés à la Figure 1.19). Or, la plupart du temps, seuls les atomes d'azote 1 et/ou 5 aux extrémités du biguanide sont mono- ou difonctionnalisés (Figure 1.19).



R¹ à R⁴ = H, alkyle, aryle, benzyle, etc.

Figure 1.19. Représentation générale d'un biguanide fonctionnalisé aux deux extrémités et numérotation de ses atomes d'azote

Il existe trois voies de synthèse principales faisant intervenir des réactifs de départ différents, selon la nature et le degré de fonctionnalisation désiré du biguanide (Figure 1.20). Il existe également plusieurs manières de fonctionnaliser un biguanide déjà synthétisé.

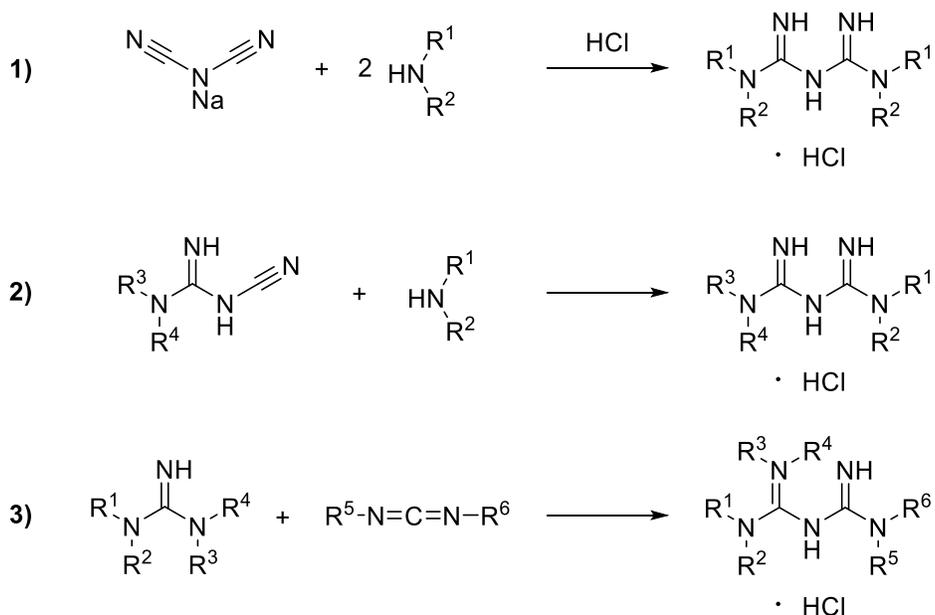


Figure 1.20. Représentation générale des voies de synthèse d'un biguanide

1.3.2.1 Synthèse de biguanides symétriques à partir du dicyanoazanide de sodium

La première voie de synthèse permet d'obtenir des biguanides symétriques en faisant réagir deux équivalents d'amine (primaire ou secondaire) avec un équivalent de dicyanoazanide de sodium (aussi appelé dicyanamide de sodium) (Figure 1.20 – 1)). LeBel *et al.* décrivent cette réaction en 2005 et obtiennent des diphenylbiguanides avec des rendements moyens à bons selon les substituants présents sur l'aniline de départ (Figure 1.21 – 1)).⁵⁴ Pai *et al.* décrivent quant à eux cette réaction en 2014 et obtiennent le diisopropylbiguanide avec un rendement modéré de 68 % (Figure 1.21 – 2)).⁵⁵ Les polymères de biguanides tels que les poly(alkylène biguanides) sont également synthétisés de cette manière.⁵⁶ Malgré des temps de réaction un peu longs, cette méthode présente l'avantage d'utiliser des solvants qui respectent les critères de chimie verte.⁶

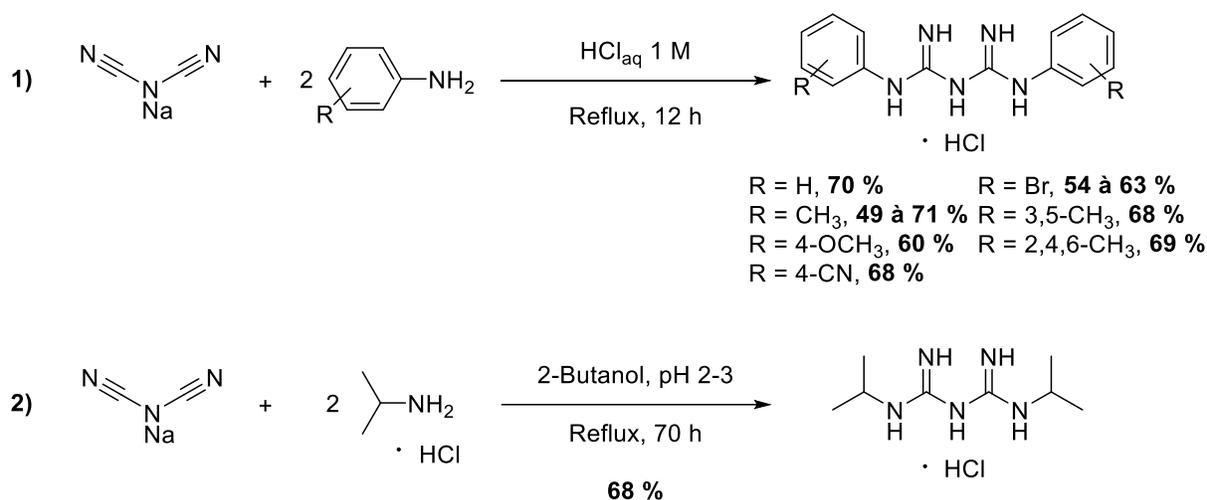


Figure 1.21. Synthèses de biguanides symétriques à partir du dicyanoazanide de sodium

1.3.2.2 Synthèse de biguanides asymétriques à partir d'une cyanoguanidine

La seconde voie de synthèse permet d'obtenir une grande variété de biguanides asymétriques en faisant réagir un équivalent d'amine (primaire ou secondaire) avec un équivalent de cyanoguanidine dans différentes conditions (Figure 1.20 – 2)). Des cyanoguanidines fonctionnalisées peuvent être obtenues à partir de la méthode précédente en utilisant seulement un équivalent d'amine (primaire ou secondaire). Gräber *et al.* rapportent en

2013 la synthèse d'alkylbis-cyanoguanidines (Figure 1.22 – 1)), tandis que Prati *et al.* rapportent en 2015 la synthèse de trois cyanoguanidines fonctionnalisées avec des groupements alkyles et aryles (Figure 1.22 – 2)).^{47b}

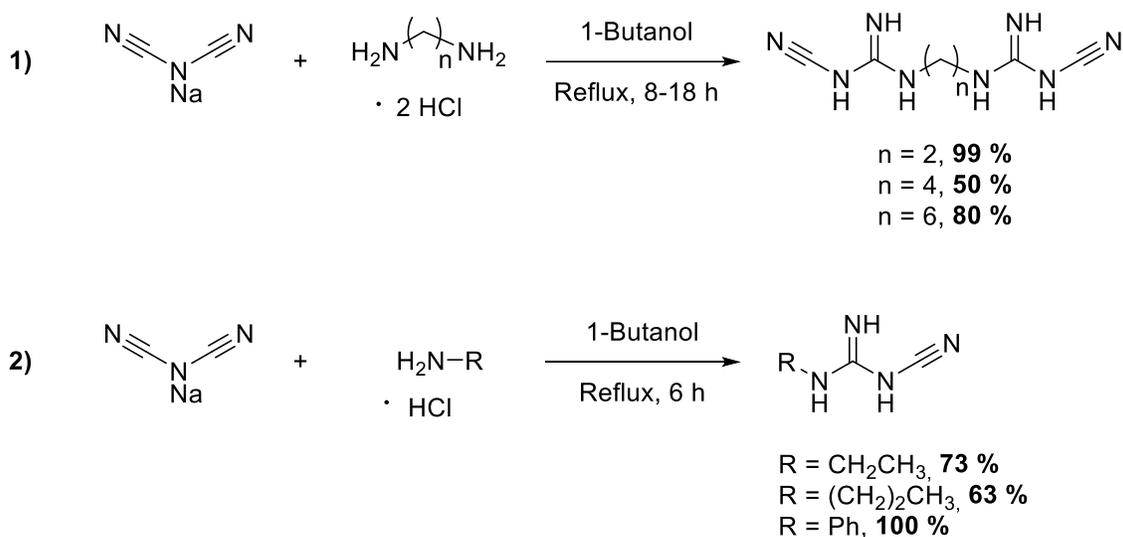


Figure 1.22. Synthèse de cyanoguanidines fonctionnalisées à partir de dicyanoazanide de sodium

1.3.2.2.1 Synthèse de biguanides à partir de cyanoguanidines en présence de chlorure de fer (III)

En 1989, Suyama *et al.* rapportent une méthode de synthèse efficace faisant intervenir un acide de Lewis, FeCl_3 , en proportion stœchiométrique (Figure 1.23).⁵⁷ Cette méthode donne accès à de nombreux biguanides fonctionnalisés avec des rendements modérés à excellents (55 à 99 %). Cependant, seuls des groupements alkyles et aryles non fonctionnalisés ont été utilisés, contrairement aux autres méthodes qui font intervenir des substituants tels que nitro, alcool, éther, halogène, etc. En effet, le fer pourrait se coordonner à l'une de ces fonctions et empêcher la formation du biguanide, ou tout du moins diminuer son rendement.

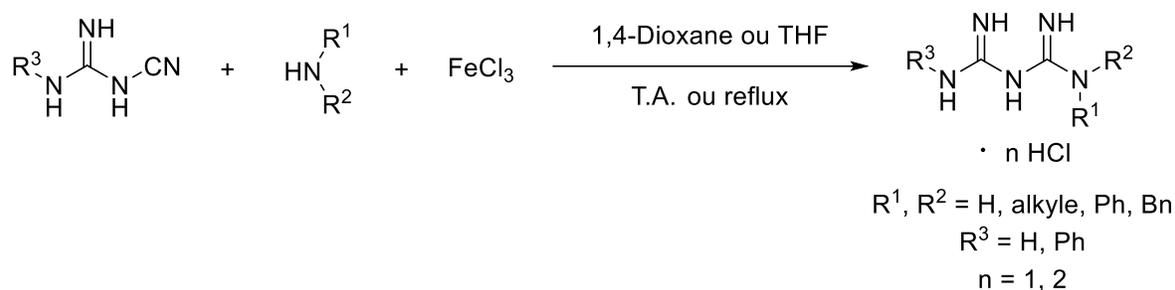


Figure 1.23. Synthèse de biguanides à partir de cyanoguanidines en présence de chlorure de fer (III)

1.3.2.2.2 Synthèse de biguanides à partir de la 1-cyanoguanidine sous irradiations micro-ondes en présence d'acide chlorhydrique ou de chlorure de triméthylsilane

En 2004, Mayer *et al.* rapportent une méthode de synthèse aux micro-ondes faisant intervenir des anilines et des benzylamines fonctionnalisées (Figure 1.24).⁵⁸ L'avantage de cette méthode est qu'elle tolère de nombreux groupements fonctionnels (alkyle, éther, halogène, nitro, ester) et de nombreux solvants (eau, alcools, toluène, 1,4-dioxane, THF, acétone, acétonitrile). De nombreux composés ont été synthétisés avec des rendements très variables. Cette méthode est décrite uniquement avec la 1-cyanoguanidine (aussi appelé dicyandiamide), un composé peu coûteux commercialement disponible (0,03 CAD/g). Bien que les réactions aient été optimisées en présence d'acide chlorhydrique, les auteurs ont découvert que les rendements et la pureté augmentent en le remplaçant par du chlorure de triméthylsilane. La réaction devient alors plus tolérante à de nouvelles fonctions telles que des amines supplémentaires, des alcools et des acides carboxyliques.

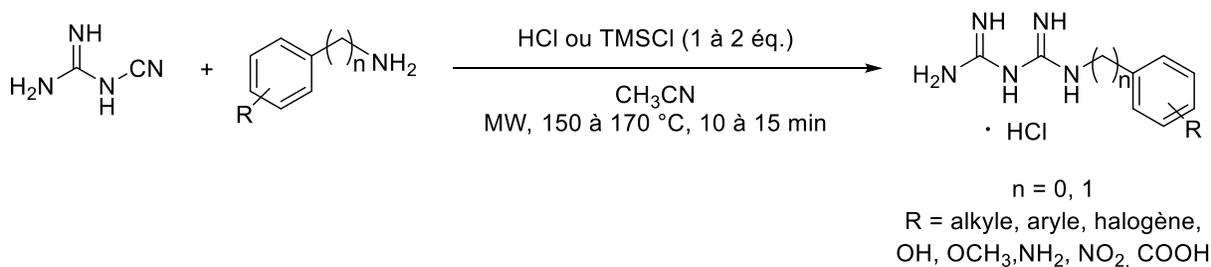
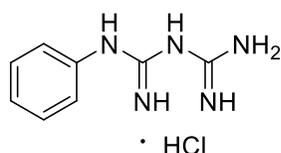
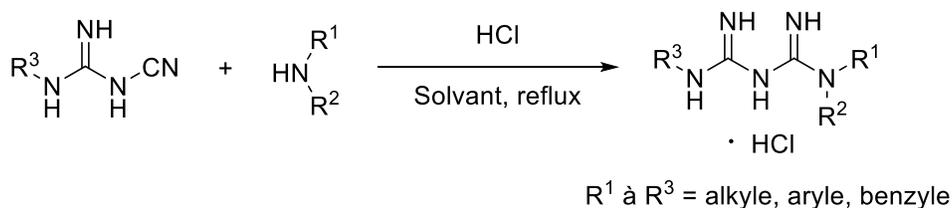


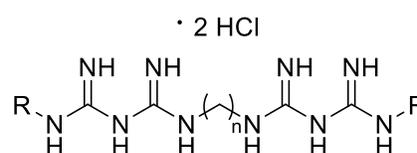
Figure 1.24. Synthèse de biguanides à partir de la 1-cyanoguanidine en présence d'acide chlorhydrique ou de chlorure de triméthylsilane par micro-ondes

1.3.2.2.3 Synthèse de biguanides à partir de cyanoguanidines en présence d'acide chlorhydrique à reflux

Plusieurs groupes de recherche ont décrit une méthode de synthèse plus classique, dans différents solvants, mais toujours à reflux en présence d'acide chlorhydrique (Figure 1.25).

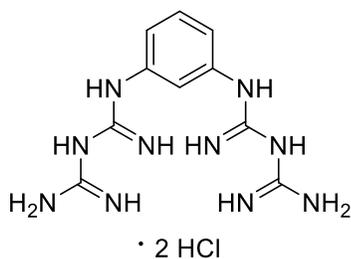


1-Phénylbiguanide

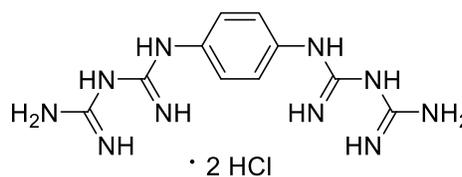


Alkylbis-biguanide

n = 2, 4, 6
R = alkyle, aryle



1,3-Phénylènebis-biguanide



1,4-Phénylènebis-biguanide

Figure 1.25. Représentations générales de la synthèse de biguanides à partir de cyanoguanidines en présence d'acide chlorhydrique à reflux et des biguanides obtenus

En 2005, LeBel *et al.* synthétisent l'hydrochlorure de 1-phénylbiguanide dans l'eau à reflux pendant 12 heures en présence d'acide chlorhydrique 1 M avec un rendement de 84 %.⁵⁴ Ils rapportent également la synthèse des dihydrochlorures de 1,3- et 1,4- phénylènebis-biguanide avec des rendements de 51 % et 61 %. En 2013, Gräber *et al.* utilisent les cyanoguanidines décrites en Figure 1.22 – 1) pour synthétiser des hydrochlorures d'alkylbis-biguanide.⁵⁹ Ces

biguanides sont présentés en Figure 1.25. Cette dernière méthode à reflux dans le 1-butanol permet d'atteindre des températures plus élevées et donc des temps de réaction plus courts (6 heures). Les rendements sont variables selon la fonctionnalisation des réactifs de départ. Cette méthode n'a pas été utilisée pour une grande variété de substrats, mais utilise des solvants qui respectent les critères de la chimie verte.⁶

1.3.2.3 Synthèse de biguanides asymétriques à partir d'une guanidine

La troisième voie de synthèse permet d'obtenir des biguanides asymétriques fonctionnalisés sur trois atomes d'azote, contrairement aux voies de synthèses précédentes (Figure 1.20 – 3)). Cette méthode de synthèse est décrite pour la première par le groupe du Pr. Gelbard en 1998 et permet d'obtenir des biguanides heptasubstitués à partir de la tétraméthylguanidine et d'un carbodiimide (Figure 1.26).⁶⁰ Bien que les conditions exactes de réactions ne soient pas clairement décrites, les auteurs précisent que l'addition de la guanidine sur le carbodiimide se fait en chauffant les réactifs dans un solvant polaire aprotique, et que le DMF est un meilleur solvant que le THF. Récemment, plusieurs groupes ont optimisé cette méthode sous irradiations micro-ondes sans solvant,⁶¹ ou dans le butanol à reflux.⁶²

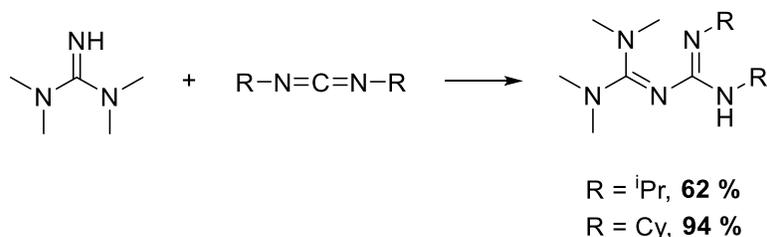


Figure 1.26. Synthèse de biguanides asymétriques par addition de la tétraméthylguanidine sur un carbodiimide fonctionnalisé

1.3.2.4 Fonctionnalisation de biguanides

Une fois un biguanide synthétisé, il est possible de le fonctionnaliser de différentes manières. Certains groupes de recherche ont utilisé des réactions de substitution nucléophile sur le groupement amine en position N¹, tandis que d'autres groupes ont développé des fonctionnalisations catalysées au cuivre.

1.3.2.4.1 Greffages de la metformine sur différentes surfaces

Les groupes des Pr. Alizadeh et Veisi ont étudié les biguanides pour des applications en catalyse organométallique (voir Section 1.3.3.2) et ont principalement greffé la metformine sur de gros assemblages tels que différentes silices fonctionnalisées, des nanotubes de carbones et du fullerène. De manière générale, toutes les réactions se font en présence d'une base et la metformine a été utilisée sous la forme de base libre ou de sel d'hydrochlorure. Malheureusement aucun taux de conversion n'a été reporté.

Tout d'abord, en 2012, Alizadeh *et al.* ont greffé la metformine sur deux types de silices fonctionnalisées en passant par une substitution nucléophile d'un atome de chlore en présence de K₂CO₃ ou NaOH dans l'acétonitrile à reflux (Figure 1.27).⁶³ Ces réactions ont été réalisées en présence d'iodure de potassium pour favoriser la substitution nucléophile.

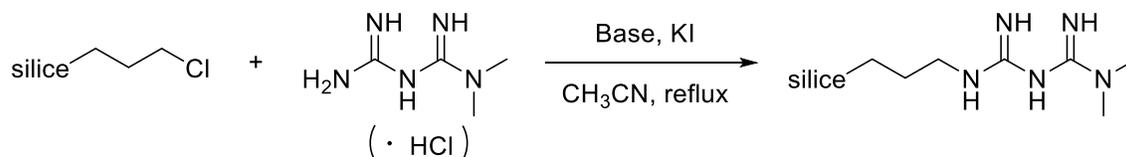


Figure 1.27. Représentation générale du greffage de la metformine sur une silice fonctionnalisée par substitution nucléophile

Puis, en 2013, Veisi *et al.* rapportent alors la substitution nucléophile aromatique de deux atomes de chlore d'une triazine par la metformine en milieu basique dans l'acétonitrile à reflux (Figure 1.28).⁶⁴

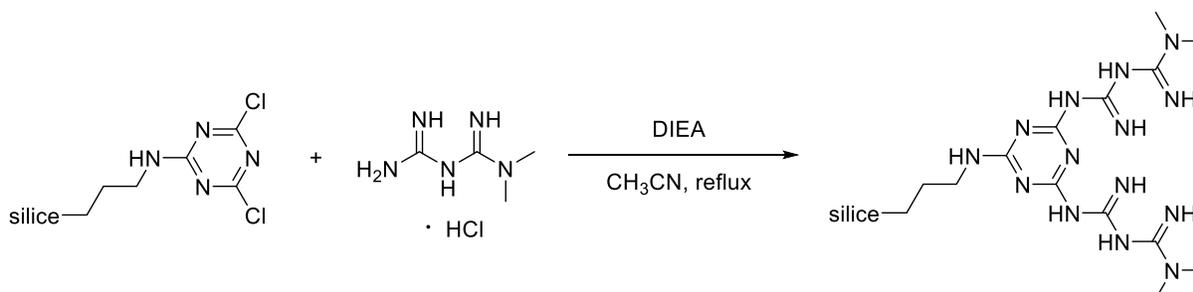


Figure 1.28. Greffage de la metformine sur une triazine par substitution nucléophile aromatique

En 2014, Veisi *et al.* continuent leurs recherches et greffent la metformine sur des nanotubes de carbone, puis sur un fullerène C60, par une substitution nucléophile en utilisant des chlorures d'acyle. Les réactions sont réalisées en présence d'une base (NaH ou triéthylamine) dans le DMF à hautes températures (reflux ou 120 °C) (Figure 1.29).⁶⁵ Pour ces réactions, un ratio metformine:chlorure d'acyle de 10:1 (massique) a été utilisé.

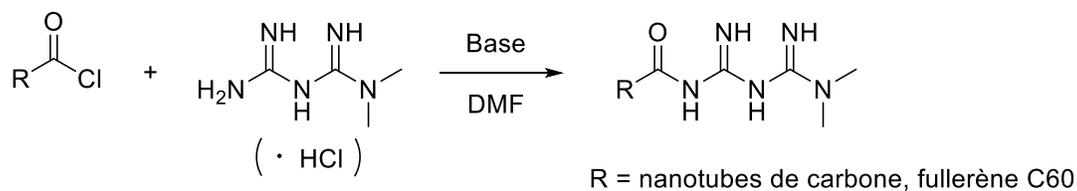


Figure 1.29. Représentation générale du greffage de la metformine par substitution nucléophile d'un chlorure d'acyle

1.3.2.4.2 Arylation catalytique de la metformine

En 2015, Zhang *et al.* se sont inspirés du couplage de Ullmann pour mettre au point une méthode d'arylation de la metformine, catalysée au cuivre.⁶⁶ Après l'optimisation de nombreux paramètres (température, solvant, base, ligand et sel de cuivre), les auteurs ont obtenu la

metformine arylée après 12 heures de réaction dans le THF à 80 °C en présence de K₃PO₄ (Figure 1.30). De plus, seuls les iodures d'aryle permettent d'obtenir le produit désiré dans les conditions décrites en Figure 1.30. Pour utiliser des bromures et des chlorures d'aryle, la réaction doit être réalisée dans le 1,4-dioxane à 110 °C et la base est remplacée par K₂CO₃. Les produits désirés sont obtenus dans des rendements variables selon la fonction présente sur le cycle aromatique.

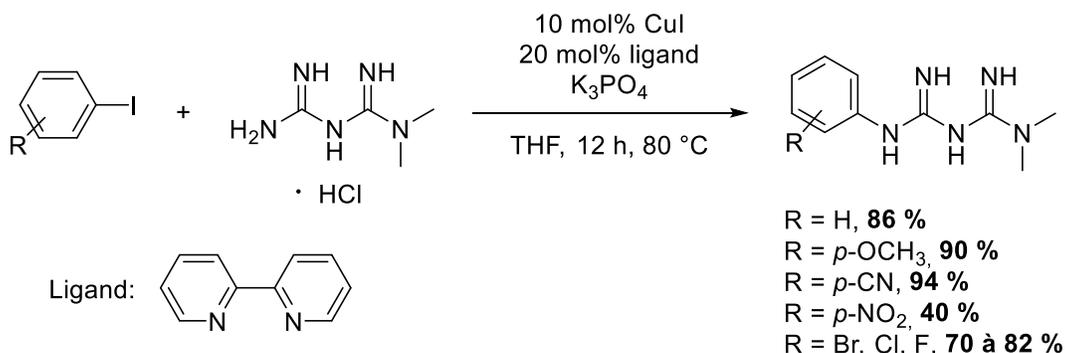


Figure 1.30. Arylation catalytique de la metformine

1.3.3 Utilisation en catalyse

1.3.3.1 Organo-catalyse

Plusieurs groupes de recherches rapportent des applications de biguanides en organo-catalyse pour leurs propriétés d'organo-superbases. Ils présentent l'avantage d'être solubles dans des solvants organiques tout en ayant un pK_a similaire aux bases inorganiques. Ils ont été utilisés dans plusieurs réactions organiques comme la transestérification d'huiles végétales,^{60, 67} la condensation d'aldols,^{63b} ou encore les réactions de Henry^{63, 68} et de Michael.^{63b}

1.3.3.2 Catalyse organométallique

Tout comme les guanidines, les biguanides sont des composés stables à l'air et peuvent jouer le rôle de ligands *N*-donneurs stabilisant des nanoparticules métalliques et empêchant leur agrégation par *N*-chélation. Les biguanides présentent l'avantage d'être des ligands bidentates

apportant encore plus de stabilité aux nanoparticules. Depuis 2013, les groupes des Pr. Alizadeh et Veisi ont exploité ces propriétés des biguanides en catalyse organométallique et ont porté une attention particulière à leurs applications dans des réactions classiques de couplage croisé (en particulier le couplage de Suzuki-Miyaura), mais aussi dans des réactions de *N*- et *O*-arylations d'indoles, d'imidazoles et de phénols (Tableau 1.3). Les conditions réactionnelles rapportées dans le Tableau 1.3 sont les conditions réactionnelles optimisées, lorsqu'un rendement supérieur à 90 % a été obtenu. De manière générale, ces réactions ont tout d'abord été étudiées avec la metformine, et comparées par la suite à celles réalisées avec de gros assemblages, souvent insolubles, contenant un complexe métallique de biguanide (Figure 1.31), ce qui leur permet de le recycler plusieurs fois.

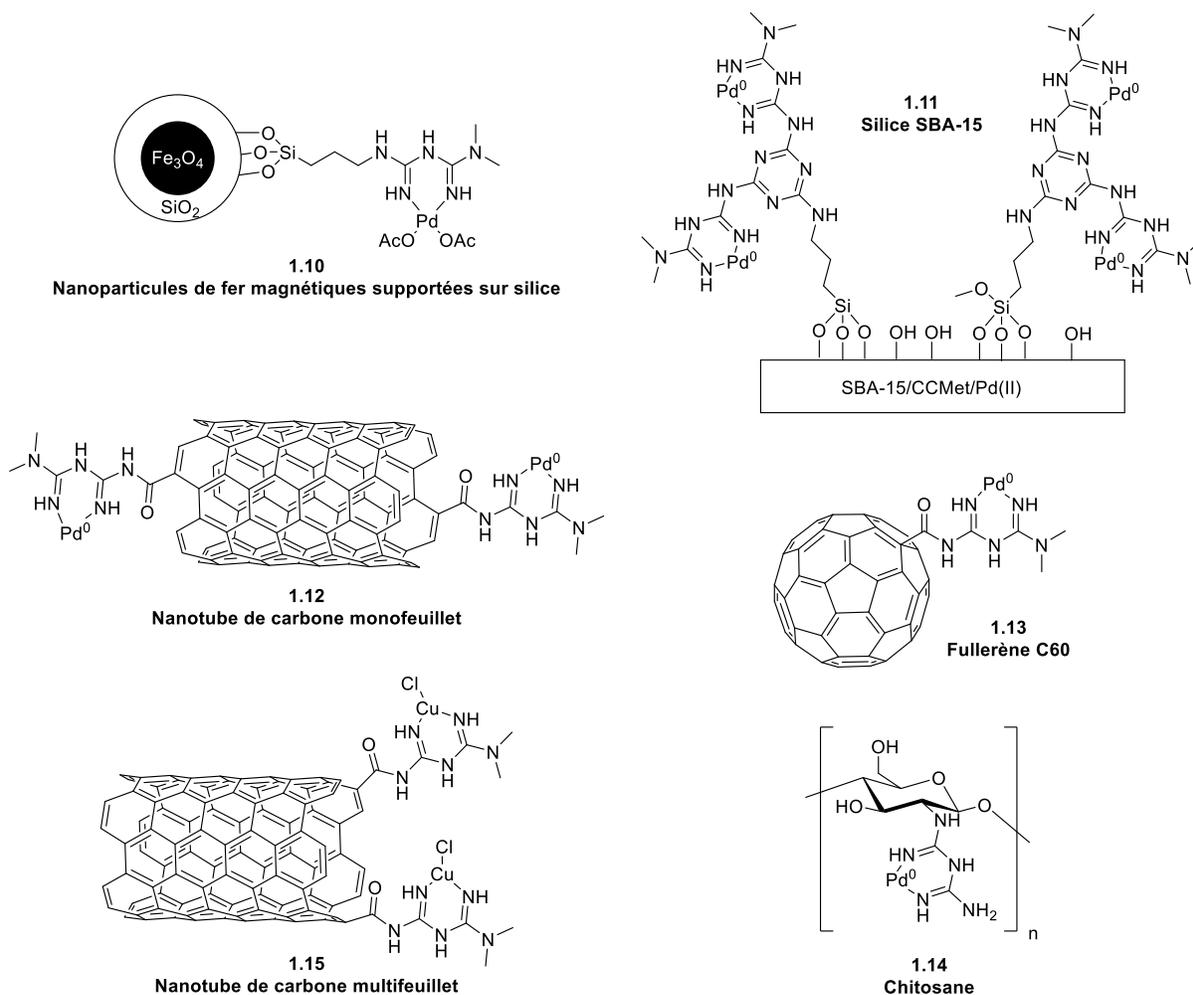


Figure 1.31. Assemblages contenant des complexes métalliques de biguanides utilisés comme catalyseurs

Concernant le couplage de Suzuki-Miyaura, il a été réalisé dans un mélange eau:éthanol (1:1) avec chaque catalyseur. L'éthanol, considéré comme un solvant vert,⁶ permet de mieux solubiliser les substrats organiques que l'eau pure. Cependant, l'éthanol faisant baisser le point d'ébullition du mélange, la température de reflux est atteinte avant les 100 °C de l'eau pure. De plus, la manipulation d'éthanol inflammable en trop grande quantité peut représenter un risque en industrie.

Tableau 1.3. Récapitulatif des réactions catalysées par des complexes métalliques de biguanides

Entrée	Réaction	Espèce catalytique (mol%)	Conditions de réaction	Nombre de cycles de recyclage
1 ⁶⁹	Suzuki-Miyaura	Pd(OAc) ₂ (1 mol%) Metformine (2 mol%)	EtOH:eau 1:1 80 °C 30 min	-
2 ⁷⁰	Suzuki-Miyaura	1.10 (0,14 mol%)	EtOH:eau 1:1 80 °C 1 h	5
3 ^{65a}	Suzuki-Miyaura	1.12 (1 mol%)	EtOH:eau 1:1 50 °C 30 min	5
4 ⁷¹	Suzuki-Miyaura	1.11 (1 mol%)	EtOH:eau 1:1 50 °C 35 min	7
5 ^{65b}	Suzuki-Miyaura	1.13 (1 mol%)	EtOH:eau 1:1 T.A. 180 min	6
6 ⁷²	Suzuki-Miyaura	1.14 (0,15 mol%)	EtOH:eau 1:1 40°C 2 h	7 (à 0,75 mol% Pd)
7 ⁶⁴	Heck	1.11 (1 mol%)	DMF Reflux 3 min	5
8 ⁷³	<i>N</i> -arylation d'indoles et d'imidazoles	1.12 (0,2 mol%)	DMF 110 °C 6 à 10 h	5
9 ⁷⁴	<i>N</i> -arylation d'indole <i>O</i> -arylation de phénol	1.15 (1,3 mol%)	DMF 80 °C 3 h	8 (pour la <i>N</i> -arylation)
10 ⁷⁵	<i>N</i> -arylation d'imidazole	CuI (5 mol%) Metformine (10 mol%)	DMF 110 °C 15 h	-
11 ⁷⁵	<i>O</i> -arylation de phénol	CuI (10 mol%) Metformine (10 mol%)	Acétonitrile 60 °C 8 h	-
12 ⁷⁶	Ullmann	CuI (10 mol%) Metformine (20 mol%)	EtOH Reflux 1h	-

La metformine a donc montré un potentiel intéressant dans le couplage de Suzuki-Miyaura puisque 98 % du produit désiré est obtenu en seulement 30 minutes à 80 °C (Tableau 1.3, entrée 1).⁶⁹ Cependant, la quantité de Pd(OAc)₂ n'a pas pu être diminuée en-dessous de 1 mol%, ce qui reste assez élevé comparé à ce qui a été décrit dans la Section 1.2.2.2. Les auteurs ont ensuite étudié différents gros assemblages contenant des silices fonctionnalisées **1.10** et **1.11**,⁷⁰⁻⁷¹ des nanotubes de carbone **1.12**,^{65a} du fullerène C60 **1.13**^{65b} ou du chitosane **1.14**⁷² fonctionnalisés avec un biguanide (Figure 1.31 et Tableau 1.3, entrées 2-6). Ces assemblages étant insolubles dans le milieu réactionnel, ils sont recyclés par filtration, excepté dans le cas du chitosane soluble où c'est toute la phase aqueuse le contenant qui est entièrement recyclée. Il est difficile de comparer les résultats obtenus avec ces différents systèmes car les conditions réactionnelles ne sont pas identiques. Les auteurs ayant travaillé à différentes températures, l'apport en énergie est différent et donc la réactivité l'est aussi. De manière générale, la quantité de Pd est rarement inférieure à 1 mol% et il est possible de recycler 4 à 7 fois les espèces catalytiques.

1.4 Description du projet de recherche

Face aux préoccupations environnementales actuelles, les travaux de recherche que j'ai réalisés pendant mon doctorat s'inscrivent dans un esprit de chimie verte et ont eu pour but de développer de nouveaux systèmes catalytiques pour le couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux. Ce couplage croisé catalysé au Pd étant l'un des plus utilisés en industrie, il est primordial de continuer à développer des conditions de réactions plus respectueuses de l'environnement et plus sécuritaires pour l'être humain. Il nous a donc semblé judicieux de réaliser cette réaction de couplage croisé dans l'eau pure, le solvant le plus bénin pour l'être humain et l'environnement, et sans co-solvant. Afin d'améliorer la vitesse de réaction et le recyclage des catalyseurs métalliques, nous devons améliorer leur solubilité dans l'eau. Pour ce faire, nous avons besoin de ligands solubles dans l'eau qui maintiennent les espèces catalytiques en phase aqueuse ou à son interface avec le solvant organique d'extraction. Notre choix s'est porté sur la famille des biguanides, des composés polaires et solubles dans l'eau, utilisés dans le milieu médical et non-toxiques. Ils constituent des ligands bidentates *N*-donneurs

capables de stabiliser les nanoparticules métalliques en formant un pont bidentate avec le métal et par *N*-chélation de ce dernier. Nous nous sommes proposés d'utiliser les méthodes de synthèse de biguanides à partir d'amines et d'une cyanoguanidine (voir Section 1.3.2.2) qui respectent le principe d'économie d'atome, puisque les atomes des réactifs de départ sont complètement conservés dans la structure de la molécule finale. Enfin, grâce au large choix d'amines commercialement disponibles, il a été possible d'élaborer des structures très variées aux propriétés ajustables (polarité, encombrement stérique, apport électronique, etc.).

Nous avons donc étudié plusieurs ligands biguanides et les avons utilisés dans le couplage de Suzuki-Miyaura afin de développer des systèmes catalytiques efficaces et recyclables dans l'eau. Pour chaque nouveau système, nous avons préféré former les espèces catalytiques *in situ* afin d'obtenir un cocktail de catalyseurs, plutôt que d'isoler une seule espèce. Mes travaux se séparent en quatre sous-projets, chacun ayant une stratégie définie en fonction des résultats précédemment obtenus.

1.4.1 Utilisation de la metformine comme ligand polyvalent

Nous avons tout d'abord utilisé le ligand metformine, un biguanide structurellement simple, dans le couplage de Suzuki-Miyaura et nous avons montré son rôle essentiel pour diminuer la quantité de Pd. L'optimisation de la réaction a permis d'obtenir le produit de couplage avec un rendement de 95 % avec seulement 0,0025 mol% Pd, en 15 minutes à 100 °C, avec un ratio Pd:ligand de 1:1. Ce système catalytique tolère de nombreuses fonctions sur les substrats et de très bons rendements sont obtenus en faisant varier la quantité de Pd et/ou le temps de réaction. L'étude du recyclage a montré que les espèces catalytiques se dégradent, très certainement dû à l'oxydation par le dioxygène contenu dans l'eau, même si nous sommes parvenus à les recycler quatre fois.

Nous avons montré que la metformine est un ligand polyvalent car elle est également efficace dans le couplage de Sonogashira, même si une plus grande quantité de Pd est nécessaire.

La suite du projet a été concentrée sur l'amélioration du système catalytique pour le couplage de Suzuki-Miyaura. Nous avons exploré des systèmes plus complexes afin d'éviter la dégradation prématurée des espèces catalytiques dans le but d'être capables de les recycler de manière plus performante.

1.4.2 Synthèse de tensioactifs à base de biguanides pour des applications en catalyse micellaire

La catalyse micellaire est une stratégie utilisée pour solubiliser les espèces catalytiques et les substrats organiques, tout en les maintenant dans un environnement hydrophobe. Nous avons donc synthétisé plusieurs tensioactifs contenant une tête hydrophile de type biguanide. Ces alkylbiguanides ont été caractérisés par spectroscopie RMN ^1H et ^{13}C , par diffraction des rayons X et leurs concentrations micellaires critiques (CMC) ont été déterminées par mesure de la tension de surface.

Parmi ces tensioactifs, seul l'hexylbiguanide a pu être testé en catalyse micellaire dans des conditions similaires à la metformine, car il a été le seul composé soluble dans l'eau dans les conditions basiques du couplage de Suzuki-Miyaura. Nous avons mis en évidence que le ratio Pd:ligand est très important et qu'il doit être de 1:1 pour conserver des micelles sphériques et un système catalytique efficace. Un petit tableau de substrats comparatif a été réalisé et de meilleurs rendements ont été obtenus, en particulier avec certains substrats plus insolubles. Les espèces catalytiques ont également pu être recyclées jusqu'à six fois, soit deux fois de plus qu'avec la metformine. Cependant, les espèces catalytiques de ce système se dégradent toujours trop rapidement.

1.4.3 Synthèse de ligands pinceurs

Afin de limiter le contact de l'eau avec le Pd, nous avons synthétisé des ligands comportant deux biguanides, séparés par un espaceur, pour former une sorte de pince autour du

Pd. Les différents espaceurs que nous avons utilisés sont des groupements alkyles de différentes longueurs, un aryle et un benzyle.

Ce projet n'a malheureusement pas donné les résultats escomptés puisque ces « pinces » ont inhibé l'activité catalytique du Pd. L'encombrement stérique autour du Pd étant trop important, les substrats n'ont plus suffisamment d'espace pour approcher le Pd et commencer la réaction. Ce projet nous a cependant permis d'établir certaines des limites des ligands biguanides.

1.4.4 Fonctionnalisation d'un β -cyclodextrine avec un biguanide

L'utilisation d'agents de transfert de phase tels que la β -cyclodextrine est une méthode très utilisée afin de promouvoir des réactions catalytiques dans l'eau. Ce dernier projet a donc eu pour but de greffer un biguanide sur la β -cyclodextrine. La cavité hydrophobe de cette dernière devrait empêcher l'oxydation du Pd dans l'eau et ainsi permettre un recyclage optimal des espèces catalytiques. Plusieurs stratégies de fonctionnalisation ont été employées pour greffer un biguanide directement sur la β -cyclodextrine mais sont restées infructueuses. En effet, la faible nucléophilie des biguanides n'a pas permis de réaliser une substitution nucléophile sur la β -cyclodextrine et cette dernière ne tolère pas les conditions de synthèse des biguanides.

La dernière stratégie encore en cours est de synthétiser un composé contenant à la fois un biguanide et une amine afin que celle-ci effectue une substitution nucléophile sur la β -cyclodextrine. Les résultats préliminaires ainsi que les travaux futurs seront présentés dans le dernier chapitre de cette thèse.

1.5 Bibliographie

1. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice* **1998**.
2. Erythropel, H. C.; Zimmerman, J. B.; de Winter, T. M.; Petitjean, L.; Melnikov, F.; Lam, C. H.; Lounsbury, A. W.; Mellor, K. E.; Janković, N. Z.; Tu, Q.; Pincus, L. N.; Falinski,

- M. M.; Shi, W.; Coish, P.; Plata, D. L.; Anastas, P. T. *Green Chemistry* **2018**, *20* (9), 1929-1961.
3. (a) Constable, D. J. C.; Curzons, A. D.; Cunningham, V. L. *Green Chemistry* **2002**, *4* (6), 521-527; (b) Roschangar, F.; Colberg, J. Green Chemistry Metrics. In *Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry*, W. Zhang and B. W. Cue ed.; John Wiley & Sons Ltd: 2018.
 4. Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbühler, K. *Green Chemistry* **2007**, *9* (9), 927-934.
 5. Welton, T. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* **2015**, *471*: 20150502.
 6. Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. *Green Chemistry* **2016**, *18* (1), 288-296.
 7. Clarke, C. J.; Tu, W. C.; Levers, O.; Brohl, A.; Hallett, J. P. *Chemical Reviews* **2018**, *118* (2), 747-800.
 8. Henderson, R. K.; Jiménez-González, C.; Constable, D. J. C.; Alston, S. R.; Inglis, G. G. A.; Fisher, G.; Sherwood, J.; Binks, S. P.; Curzons, A. D. *Green Chemistry* **2011**, *13* (4), 854-862.
 9. Prat, D.; Pardigon, O.; Flemming, H.-W.; Letestu, S.; Ducandas, V.; Isnard, P.; Guntrum, E.; Senac, T.; Ruisseau, S.; Cruciani, P.; Hosek, P. *Organic Process Research & Development* **2013**, *17* (12), 1517-1525.
 10. Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A.; Stefaniak, M. *Green Chemistry* **2008**, *10* (1), 31-36.
 11. Diorazio, L. J.; Hose, D. R. J.; Adlington, N. K. *Organic Process Research & Development* **2016**, *20* (4), 760-773.
 12. Santoro, S.; Ferlin, F.; Luciani, L.; Ackermann, L.; Vaccaro, L. *Green Chemistry* **2017**, *19* (7), 1601-1612.
 13. (a) Wilkes, J. S. *Green Chemistry* **2002**, *4* (2), 73-80; (b) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*. Wiley: 2008.
 14. Zhang, Y.; Bakshi, B. R.; Demessie, E. S. *Environmental Science & Technology* **2008**, *42* (5), 1724-1730.

15. Southall, N. T.; Dill, K. A.; Haymet, A. D. J. *The Journal of Physical Chemistry B* **2002**, *106* (3), 521-533.
16. Li, C. J.; Chen, L. *Chemical Society Reviews* **2006**, *35* (1), 68-82.
17. Johansson Seechurn, C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angewandte Chemie* **2012**, *51* (21), 5062-5085.
18. (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1979**, 866-867; (b) Suzuki, A. *Angewandte Chemie* **2011**, *50* (30), 6722-37.
19. Paul, S.; Islam, M. M.; Islam, S. M. *RSC Advances* **2015**, *5*, 42193-42221.
20. (a) Amatore, C.; Le Duc, G.; Jutand, A. *Chemistry* **2013**, *19* (31), 10082-10093; (b) Lennox, A. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chemical Society Reviews* **2014**, *43* (1), 412-443.
21. Kashin, A. S.; Ananikov, V. P. *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78* (22), 11117-11125.
22. Casalnuovo, A. L.; Calabrese, J. C. *Journal of the American Chemical Society* **1990**, *112* (11), 4324-4330.
23. (a) Polshettiwar, V.; Decottignies, A.; Len, C.; Fihri, A. *ChemSusChem* **2010**, *3* (5), 502-522; (b) Liu, N.; Liu, C.; Jin, Z. *Chinese Journal of Organic Chemistry* **2012**, *32* (5), 860-872; (c) Ramgren, S. D.; Hie, L.; Ye, Y.; Garg, N. K. *Organic Letters* **2013**, *15* (15), 3950-3; (d) Hoffmann, I.; Blumenröder, B.; Onodi neé Thumann, S.; Dommer, S.; Schatz, J. *Green Chemistry* **2015**, *17* (7), 3844-3857; (e) Chatterjee, A.; Ward, T. R. *Catalysis Letters* **2016**, *146* (4), 820-840.
24. Franzén, R.; Xu, Y. *Canadian Journal of Chemistry* **2005**, *83* (3), 266-272.
25. Downing, J. H.; Smith, M. B. 1.12 - Phosphorus Ligands. In *Comprehensive Coordination Chemistry II*, 2003; Vol. 1, pp 253-296.
26. Nath, N. S.; Bhattacharya, I.; Tuck, A. G.; Schlipalius, D. I.; Ebert, P. R. *Journal of Toxicology* **2011**, *2011*, 1-9.
27. Greenwood, N. N.; Earnshaw, A. 12 - Phosphorus. In *Chemistry of the Elements (Second Edition)*, Butterworth-Heinemann: Oxford, 1997; pp 473-546.
28. Wauters, I.; Debrouwer, W.; Stevens, C. V. *The Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2014**, *10*, 1064-1096.
29. Mohamed, A. A. *Coordination Chemistry Reviews* **2010**, *254*, 1918-1947.

30. Zhou, C.; Wang, J.; Li, L.; Wang, R.; Hong, M. *Green Chemistry* **2011**, *13* (8), 2100-2106.
31. Hanhan, M. E.; Senemoglu, Y. *Transition Metal Chemistry* **2012**, *37* (1), 109-116.
32. Li, Q.; Zhang, L.-M.; Bao, J.-J.; Li, H.-X.; Xie, J.-B.; Lang, J.-P. *Applied Organometallic Chemistry* **2014**, *28*, 861-867.
33. Edwards, G. A.; Trafford, M. A.; Hamilton, A. E.; Buxton, A. M.; Bardeaux, M. C.; Chalker, J. M. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79* (5), 2094-2104.
34. Li, S.; Lin, Y.; Cao, J.; Zhang, S. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72* (11), 4067-4072.
35. Gao, Z.; Gouverneur, V.; Davis, B. G. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (37), 13612-13615.
36. (a) Schaefer, G.; Rieger, E. *European Journal of Biochemistry* **1974**, *46*, 613-623; (b) Viollet, B.; Guigas, B.; Sanz Garcia, N.; Leclerc, J.; Foretz, M.; Andreelli, F. *Clinical Sciences* **2012**, *122* (6), 253-270.
37. Schäfer, G. *Biochemical Pharmacology* **1976**, *25* (18), 2015-2024.
38. Tsubouchi, H.; Ohguro, K.; Yasumura, K.; Ishikawa, H.; Kikuchi, M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1997**, *7* (13), 1721-1724.
39. (a) Rose, F. L. *Journal of the Chemical Society* **1951**, 2770-2788; (b) Sweeney, D.; Raymer, M. L.; Lockwood, T. D. *Biochemical Pharmacology* **2003**, *66* (4), 663-677; (c) Patel, D. S.; Ramesh, M.; Bharatam, P. V. *Medicinal Chemistry Research* **2012**, *21* (12), 4274-4289.
40. (a) Zhao, Y.; Wang, W.; Guo, S.; Wang, Y.; Miao, L.; Xiong, Y.; Huang, L. *Nature Communications* **2016**, *7*, 11822-11830; (b) Cuyas, E.; Martin-Castillo, B.; Bosch-Barrera, J.; Menendez, J. A. *Cell Cycle* **2017**, *16* (11), 1022-1028; (c) Shafiei-Irannejad, V.; Samadi, N.; Salehi, R.; Yousefi, B.; Zarghami, N. *Chemical Biology & Drug Design* **2017**, *90* (6), 1056-1066.
41. (a) Ray, P. *Chemical Reviews* **1961**, *61* (4), 313-359; (b) Refat, M. S.; Al-Azab, F. M.; Al-Maydama, H. M.; Amin, R. R.; Jamil, Y. M.; Kobeasy, M. I. *Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and biomolecular spectroscopy* **2015**, *142*, 392-404.
42. Perrin, D. D. *Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution, Supplement, 1972*. Butterworths, London: 1965.

43. (a) Langmaier, J.; Pizl, M.; Samec, Z.; Zalis, S. *The Journal of Physical Chemistry. A* **2016**, *120* (37), 7344-7350; (b) Kovačević, B.; Maksić, Z. B. *Organic Letters* **2001**, *3* (10), 1523-1526.
44. Caubère, P. *Chemical Reviews* **1993**, *93* (6), 2317-2334.
45. Ishikawa, T. Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts. In *Superbases for Organic Synthesis*, Ishikawa, T., Ed. John Wiley & Sons, Ltd.: 2009.
46. Ma, X.; Poon, T. Y.; Wong, P. T.; Chui, W. K. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19* (19), 5644-5647.
47. (a) Kothayer, H.; Morelli, M.; Brahem, G.; Elshanawani, A. A.; Abu Kull, M. E.; El-Sabbagh, O. I.; Shekhar, M. P. V.; Westwell, A. D. *Tetrahedron Letters* **2014**, *55* (51), 7015-7018; (b) Prati, F.; De Simone, A.; Armirotti, A.; Summa, M.; Pizzirani, D.; Scarpelli, R.; Bertozzi, S. M.; Perez, D. I.; Andrisano, V.; Perez-Castillo, A.; Monti, B.; Massenzio, F.; Polito, L.; Racchi, M.; Sabatino, P.; Bottegoni, G.; Martinez, A.; Cavalli, A.; Bolognesi, M. L. *ACS Chemical Neuroscience* **2015**, *6* (10), 1665-1682.
48. (a) Cascioferro, S.; Parrino, B.; Spano, V.; Carbone, A.; Montalbano, A.; Barraja, P.; Diana, P.; Cirrincione, G. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *142*, 523-549; (b) Cascioferro, S.; Parrino, B.; Spano, V.; Carbone, A.; Montalbano, A.; Barraja, P.; Diana, P.; Cirrincione, G. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *142*, 328-375.
49. Grate, J. W.; Mo, K. F.; Daily, M. D. *Angewandte Chemie* **2016**, *55* (12), 3925-3930.
50. (a) Díaz-Ortiz, Á.; Elguero, J.; Foces-Foces, C.; de la Hoz, A.; Moreno, A.; del Carmen Mateo, M.; Sánchez-Migallón, A.; Valiente, G. *New Journal of Chemistry* **2004**, *28* (8), 952-958; (b) Fournier, J. H.; Maris, T.; Wuest, J. D. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69* (6), 1762-1775; (c) Laliberte, D.; Maris, T.; Wuest, J. D. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69* (6), 1776-1787.
51. Saczewski, F.; Bulakowska, A.; Bednarski, P.; Grunert, R. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *41* (2), 219-225.
52. Zeng, M.; Wang, T.; Cui, D.-M.; Zhang, C. *New Journal of Chemistry* **2016**, *40* (10), 8225-8228.

53. Zhang, C.; Ban, M. T.; Zhu, K.; Zhang, L. Y.; Luo, Z. Y.; Guo, S. N.; Cui, D. M.; Zhang, Y. *Organic letters* **2017**, *19* (15), 3947-3949.
54. LeBel, O.; Maris, T.; Duval, H.; Wuest, J. D. *Canadian Journal of Chemistry* **2005**, *83* (6-7), 615-625.
55. Pai, N. R.; Sawant, S. S. *Der Pharma Chemica* **2014**, *6* (1), 176-187.
56. Britz, J.; Meyer, W. H.; Wegner, G. *Advanced Energy Materials* **2010**, *22* (8), E72-E76.
57. Suyama, T.; Soga, T.; Miyauchi, K. *Nippon Kagaku Kaishi* **1989**, *5*, 884-887.
58. Mayer, S.; Daigle, D. M.; Brown, E. D.; Khatri, J.; Organ, M. G. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2004**, *6* (5), 776-782.
59. Graber, M.; Hell, M.; Grost, C.; Friberg, A.; Sperl, B.; Sattler, M.; Berg, T. *Angewandte Chemie* **2013**, *52* (16), 4487-4491.
60. Gelbard, G.; Vielfaure-Joly, F. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39* (18), 2743-2746.
61. Eckert-Maksić, M.; Margetić, D.; Glasovac, Z.; Trošelj, P.; Jušinski, I. *Synlett* **2013**, *24* (19), 2540-2544.
62. Gontani, H.; Yamashita, F.; Iwai, T. **2017**, *WO 2018096780* (WO 2017-JP34974).
63. (a) Alizadeh, A.; Khodaei, M. M.; Beygzadeh, M.; Kordestani, D.; Feyzi, M. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2012**, *33* (8), 2546-2552; (b) Alizadeh, A.; Khodaei, M. M.; Kordestani, D.; Fallah, A. H.; Beygzadeh, M. *Microporous and Mesoporous Materials* **2012**, *159*, 9-16.
64. Veisi, H.; Kordestani, D.; Faraji, A. R. *Journal of Porous Materials* **2013**, *21* (2), 141-148.
65. (a) Veisi, H.; Khazaei, A.; Safaei, M.; Kordestani, D. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2014**, *382*, 106-113; (b) Veisi, H.; Masti, R.; Kordestani, D.; Safaei, M.; Sahin, O. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2014**, *385*, 61-67.
66. Zhang, C.; Huang, B.; Bao, A. Q.; Li, X.; Guo, S.; Zhang, J. Q.; Xu, J. Z.; Zhang, R.; Cui, D. M. *Organic & biomolecular chemistry* **2015**, *13* (47), 11432-11437.
67. (a) Gelbard, G.; Vielfaure-Joly, F. *Reactive and Functional Polymers* **2001**, *48* (1-3), 65-74; (b) Bromberg, L.; Fasoli, E.; Alvarez, M.; Hatton, T. A.; Barletta, G. L. *Reactive & Functional Polymers* **2010**, *70* (7), 433-441.
68. Alizadeh, A.; Khodaei, M. M.; Abdi, G.; Kordestani, D. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2012**, *33* (11), 3640-3644.

69. Alizadeh, A.; Khodaei, M. M.; Kordestani, D.; Beygzadeh, M. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54* (4), 291-294.
70. Beygzadeh, M.; Alizadeh, A.; Khodaei, M. M.; Kordestani, D. *Catalysis Communications* **2013**, *32*, 86-91.
71. Veisi, H.; Kordestani, D.; Hemmati, S.; Faraji, A. R.; Veisi, H. *Tetrahedron Letters* **2014**, *55* (38), 5311-5314.
72. Veisi, H.; Ghadermazi, M.; Naderi, A. *Applied Organometallic Chemistry* **2016**, *30* (5), 341-345.
73. Veisi, H.; Morakabati, N. *New Journal of Chemistry* **2015**, *39* (4), 2901-2907.
74. Akhavan, E.; Hemmati, S.; Hekmati, M.; Veisi, H. *New Journal of Chemistry* **2018**, *42* (4), 2782-2789.
75. Ghorbani-Vaghei, R.; Hemmati, S.; Veisi, H. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54* (52), 7095-7099.
76. Zhang, C.; Zhan, Z.; Lei, M.; Hu, L. *Tetrahedron* **2014**, *70* (46), 8817-8821.

Chapitre 2 : Utilisation de la metformine comme ligand polyvalent dans deux réactions de couplage croisé catalysées au palladium en milieu aqueux

2.1 Préface

Dans notre volonté d'étudier la réactivité des ligands de type biguanide en catalyse dans l'eau, nous avons commencé par l'étude d'un biguanide structurellement simple. Cela nous a permis d'étudier la réactivité même du ligand et non les effets de groupes fonctionnels plus ou moins hydrophobes et encombrants. L'hydrochlorure de 1,1-diméthylbiguanide, connu sous le nom de metformine, est l'un des biguanides les moins fonctionnalisés et commercialement disponible à très faible coût (23 CAD/g). En 2013, Alizadeh *et al.* avaient déjà montré son utilité dans le couplage de Suzuki-Miyaura dans un mélange eau-éthanol, mais son potentiel en tant que ligand n'avait pas été investigué en profondeur.¹ Ce chapitre présente l'étude complète de l'utilisation de la metformine en tant que ligand dans deux réactions de couplage croisé catalysées au palladium dans l'eau : les couplages de Suzuki-Miyaura et de Sonogashira. L'optimisation des conditions réactionnelles, ainsi que l'influence de différents groupements fonctionnels sur les substrats seront présentées pour chaque couplage. Enfin, la stabilité des espèces catalytiques formées sera analysée dans une étude de recyclage.

Ma contribution à l'article présenté au Chapitre 2 a été l'élaboration du projet, la majeure partie du travail expérimental ainsi que la rédaction de la première version du manuscrit. Philippe Beauclair, alors stagiaire de première année au baccalauréat, a réalisé une partie du tableau de substrats du couplage de Suzuki-Miyaura sous ma supervision. Pr. Andreea Schmitzer a contribué à l'élaboration du projet et à la version finale du manuscrit.

Les informations supplémentaires de cet article sont disponibles à la fin de cette thèse à l'Annexe 1 aux pages i à vii.

Article 1 : Metformin as a versatile ligand for recyclable palladium-catalyzed cross-coupling reactions in neat water

S. Fortun, P. Beauclair and A. R. Schmitzer

Université de Montréal, Département de Chimie, 2900 Bd Edouard-Montpetit C.P. 6128
Succursale Centre-Ville, Montréal, H3C3J7, Canada

RSC Advances, **2017**, 7, 21036-21044

Adapted with minor corrections, with permissions from *RSC Advances*, Solène Fortun, Philippe Beauclair and Andreea R. Schmitzer, “Metformin as a versatile ligand for recyclable palladium-catalyzed cross-coupling reactions in neat water”, **2017**, 7, 21036-21044, published by The Royal Society of Chemistry.

2.2 Abstract

We present the high catalytic activity of an *in situ* generated palladium(II)/metformin complex in neat water for the Suzuki-Miyaura and the Sonogashira cross-coupling reactions. These reactions were performed in pure water without any co-solvent or mass transfer agent. The palladium(II)/metformin complex gave excellent to good yields for the Suzuki-Miyaura coupling reaction and catalyzed with a certain specificity to the aryl iodides coupling in the Sonogashira reaction. The methodology showcases a recyclability up to four catalytic runs for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction, performed with only 0.5 mol% palladium loading.

2.3 Introduction

Nowadays, societies are paying more attention to the environmental impact of our life style. One of the main actual challenges in chemistry is to develop eco-friendly processes to lower their impact to the environment. In 1998, the 12 principles of Green Chemistry were identified to guide chemists through this modern vision of chemistry and they assert the main objectives of this new branch of chemistry.² Many processes are considered green without applying all the 12 principles at the same time. One of these 12 principles of Green Chemistry encourages chemists to use and develop efficient and preferably recyclable catalytic systems, rather than stoichiometric reactions, in order to minimize the risks in terms of manipulation and toxicity. Metal-catalyzed cross-coupling reactions are a powerful tool for new bond formations (carbon-carbon, nitrogen-carbon, etc.) and are widely used in both academia³ and industry. Unfortunately they come with a heavy price in terms of safety and sustainability, as they are usually performed in toxic, carcinogenic and flammable organic solvents, generally required to solubilize the organic reactants and accelerate the reaction rates.⁴ To date, water remains the greenest known solvent because of its availability, stability, non-toxicity and non-flammability. Those properties make coupling reactions performed in water greener, because water is not considered as a waste. Therefore, ligands are required to perform metal-catalyzed cross-coupling reactions in neat water to protect the metal center from oxidation and deactivation. The Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction has been reviewed many times in the past,⁵ but recently

Ward *et al.*⁶ showed that the current challenges to be addressed for palladium-catalyzed coupling reactions performed in water are the reactivity of the aryl halide, the possibility to use low catalyst loadings, short reaction times and mild reaction conditions (low temperature).

Recyclability is also a major concern in green chemistry. A water-soluble ligand may maintain the metal in the aqueous media and therefore may allow a simple recycling procedure, by extracting the organic product at the end of each catalytic cycle. Many water-soluble ligands have been explored to favour the cross-coupling reactions in aqueous media, such as phosphines. However, these ligands are toxic, moisture and/or air sensitive, and produce undesired side-products.⁷ *N*-Donor ligands are an interesting alternative for different reasons. First, numerous easy reactions lead to nitrogen-containing compounds with infinite possibilities of design, through the large choice of commercially available starting materials. Also, the nitrogen atom displays different hybridization states (sp , sp^2 , sp^3) and anionic or neutral ligand can be envisaged for different types of interactions with a metal.

Biguanides (Figure 2.1), water-soluble compounds, emerged recently as potential ligands in terms of Green Chemistry. They are known in medicine for their antihyperglycaemic,⁸ antimalarial⁹ and anticancer properties,¹⁰ and have been found to form numerous complexes with bivalent transition metals.¹¹ They have been used as polydentate ligands, well-known to stabilize metal nanoparticles and to prevent their aggregation and/or deactivation.¹² Veisi *et al.* studied the catalytic properties of different large and complex systems containing biguanides. They developed versatile and recyclable functionalized mesoporous silica molecular sieves SBA-15,¹³ biguanides-carbon nanotubes¹⁴ and biguanide-chitosan¹⁵ as catalyst for cross-coupling reactions. However, the cross-coupling reactions were performed in toxic DMF (the use of carbon nanotubes not respecting the Green Chemistry principles either) or a binary water:ethanol mixture.

Green Chemistry is also about maximizing atom economy, i.e. using molecules containing the fewest atoms possible. Commercial inexpensive metformin (Figure 2.1), one of the smallest biguanides, is highly soluble in water and was proven to be non-toxic and used as a treatment for type 2 diabetes by millions of people since 1957.¹⁶ It has previously been shown that metformin can complex palladium(II) and efficiently catalyze Suzuki-Miyaura reactions performed in a water:ethanol 1:1 mixture with 1 mol% catalyst loading.¹ However, this study

did not cover the recyclability, nor the versatility aspects of the catalytic system and showed some limitations: the Pd loading was not optimized, two equivalents of metformin were used and the reaction required the use of ethanol as co-solvent.

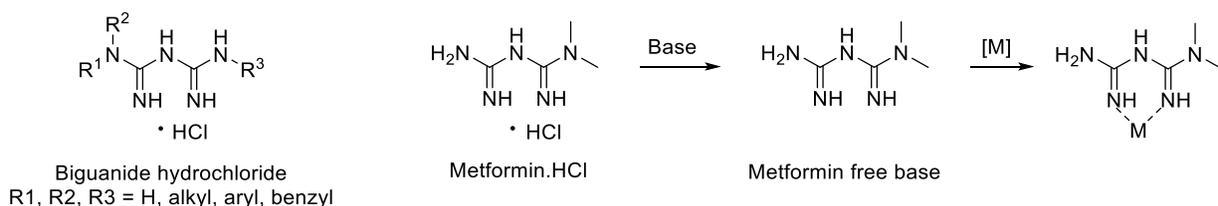


Figure 2.1. Structure of biguanides, metformin hydrochloride and its possible complexation to a transition metal [M]

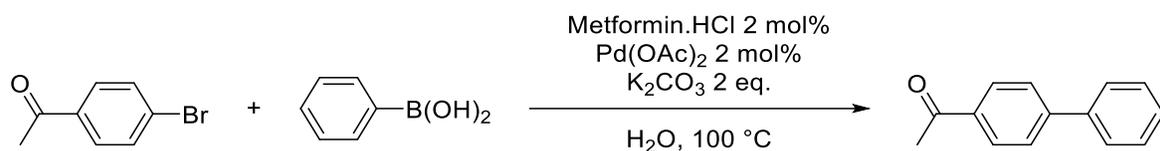
Herein, we report the catalytic efficiency and recyclability of a 1:1 metformin: Pd(OAc)₂ complex in the Suzuki-Miyaura and the Sonogashira cross-coupling reactions in neat water at a very low catalyst loading. The catalytic species are formed *in situ* to avoid the money-, time- and energy-consuming synthesis or purification steps. This method is a green procedure, which simply consists in mixing the metal source(s) with the ligand in the presence of a base, for a short time prior to the addition of the substrates.¹⁷

2.4 Results and discussion

2.4.1 Optimization of the conditions for the Suzuki-Miyaura reaction

Our study began with the optimization of the reaction conditions. With a loading of 2 mol% of metformin: Pd (1:1) complex, complete conversion was obtained after 15 min at 100 °C (Table 2.1, entry 3). The time of formation of the catalytic species was then lowered to only 15 min at 100 °C (Table 2.1, entry 5).

Table 2.1. Formation of the catalytic species and reaction time optimization for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction^a

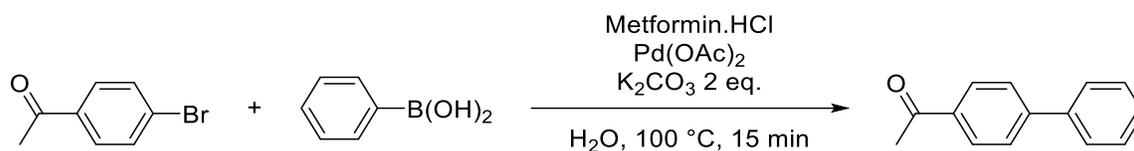


Entry	Formation time of the catalytic species (min)	Reaction time (min)	Yield (%)
1	120	120	100
2	120	30	94
3	120	15	93
4	120	10	61
5	15	15	99

^a Reaction conditions: 0.02 mmol Pd(OAc)₂, 0.02 mmol metformin hydrochloride, 1 mmol 4'-bromoacetophenone, 1 mmol phenylboronic acid, 2 mmol K₂CO₃, 5 mL distilled water, 100 °C in air. ^b Non-isolated yield determined by ¹H NMR spectroscopy.

The catalyst loading (Table 2.2) can be lowered to 0.0025 mol% without losing the efficiency of the system. Compared to recently reported catalytic systems for the Suzuki-Miyaura in neat water, this is a very low catalyst loading, the turnover number (TON) and turnover frequency (TOF) are excellent.^{17b, 18}

Table 2.2. Optimization of the catalyst loading for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction^a

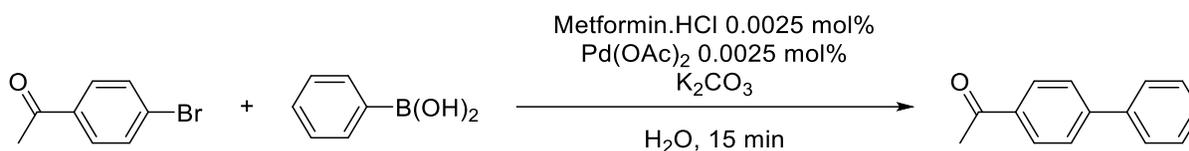


Entry	Pd(OAc) ₂ (mol%)	Metformin.HCl (mol%)	Yield (%)	TON	TOF (s ⁻¹)
1	2	2	99	50	0.06
2	0.0025	0.0025	95	38000	41.8
3	0.001	0.001	traces	-	-

^a Reaction conditions: Pd(OAc)₂, metformin hydrochloride, 1 mmol 4'-bromoacetophenone, 1 mmol phenylboronic acid, 2 mmol K₂CO₃, 5 mL distilled water, 100 °C, 15 min, in air. ^b Non-isolated yield determined by ¹H NMR spectroscopy.

Only one equivalent of base (as K₂CO₃ is dibasic) was necessary to activate the palladium complex and the boronic acid (Table 2.3 and Figure 2.2).¹⁹ A slight excess (1.1 eq.) was used to maintain the reaction media under basic conditions and the metformin ligand under its deprotonated form. The temperature needed to be kept at 100 °C to avoid a drastic decrease of the yield (Table 2.3, entry 5). These optimized conditions were tested under microwave irradiation, but only 79% yield was obtained after 15 min, compared to the 95% obtained with conventional heating. Suzuki-Miyaura couplings usually need higher temperatures under microwave conditions and the optimized conditions with conventional heating are therefore greener.²⁰ Finally, the important role of the metformin as a ligand was highlighted through a control reaction. Indeed, at 0.0025 mol% palladium loading in the absence of metformin (Table 2.4, entry 1), only traces of the coupling product were detected by ¹H NMR spectroscopy.^{20a, 21}

Table 2.3. Optimization of the amount of base and temperature for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction^a



Entry	Base amount (eq.)	Temperature (°C)	Yield (%) ^b
1	2	100	100
2	1.1	100	98
3	0	100	Traces
4	0.5	100	60
5	1.1	90	14

^a Reaction conditions: 0.000025 mmol Pd(OAc)₂, 0.000025 mmol metformin hydrochloride, 1 mmol 4'-bromoacetophenone, 1 mmol phenylboronic acid, K₂CO₃, 5 mL distilled water, 15 min, in air. ^b Non-isolated yield determined by ¹H NMR spectroscopy.

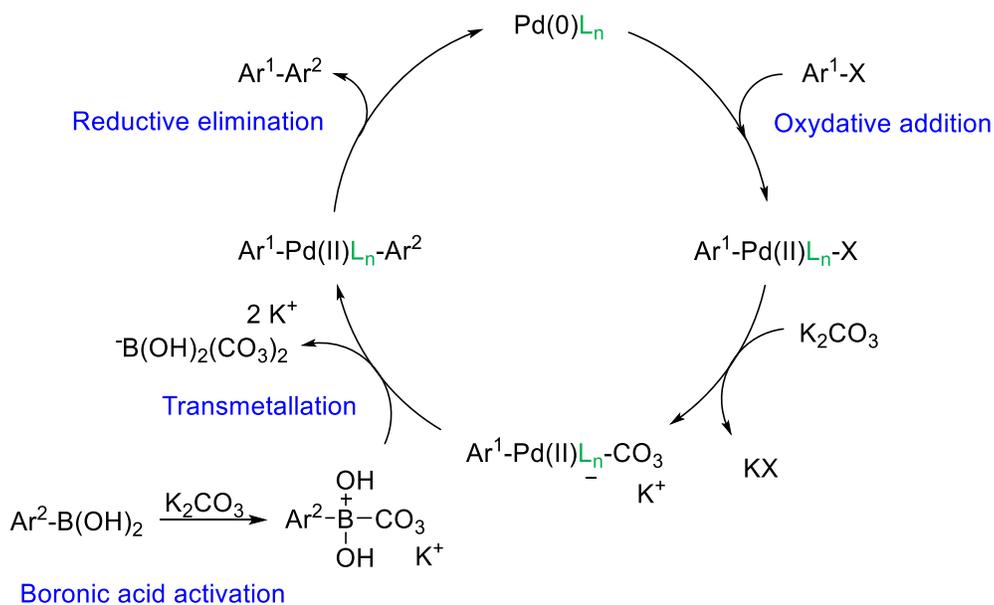
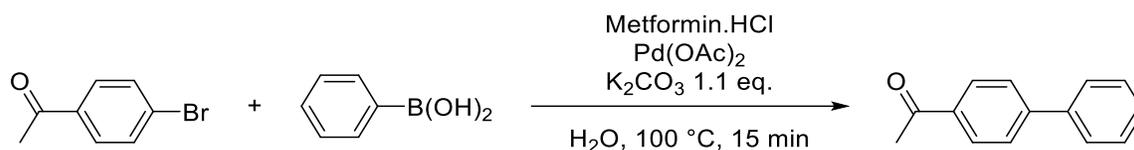


Figure 2.2. Catalytic cycle of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction

Table 2.4. Control reactions of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction^a



Entry	Pd(OAc) ₂ (mol%)	Metformin.HCl (mol%)	Yield (%) ^b
1	0.0025	0	Traces
2	0	0.0025	0

^a Reaction conditions: 1 mmol 4'-bromoacetophenone, 1 mmol phenylboronic acid, 1.1 mmol K₂CO₃, 5 mL distilled water, 100 °C, 15 min, in air. ^b Non-isolated yield determined by ¹H NMR spectroscopy.

2.4.2 Nature of the active species of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction: the catalyst poisoning test

The nature of the catalytic species was determined by the addition of mercury as the poisoning agent. In the case of a heterogeneous catalyst, the addition of mercury leads to its amalgamation on the surface of the active sites of the catalyst and totally inhibits its catalytic activity. If the catalyst is soluble in the reaction solvent, the addition of mercury has no effect on the catalyst's activity. The nature of our catalytic species was assessed by addition of 2 drops of mercury, prior to the addition of the substrates. The yield dramatically dropped to 3% which indicates that the catalytic species are not water-soluble.

2.4.3 Substrate scope for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction

With the optimized reaction conditions in hand, the versatility of the catalytic system was studied through a substrate scope (Table 2.5). It is important to remind here that the optimized catalyst loading was determined for the reaction between 4'-bromoacetophenone and phenylboronic acid and may not be optimal for other substrates. The substrate scope was

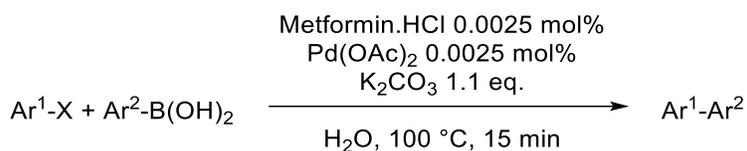
realized under the optimized reaction conditions for comparison. Aryl halides with electron-withdrawing groups and boronic acids with electron-donating groups, especially in *ortho* and *para* positions, are expected to favour the palladium insertion, and therefore increase the rate of the reaction.

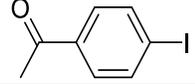
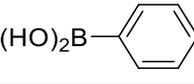
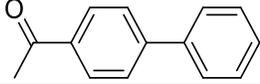
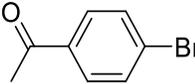
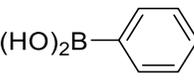
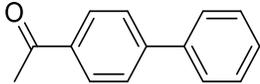
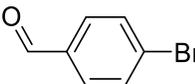
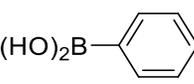
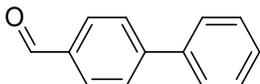
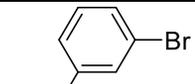
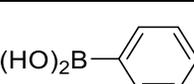
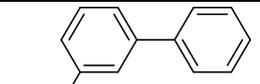
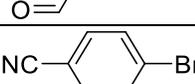
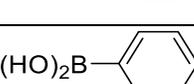
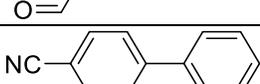
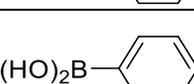
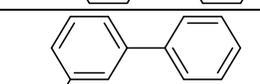
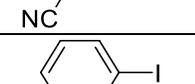
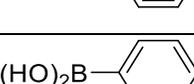
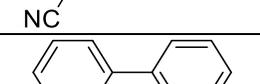
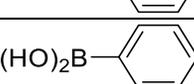
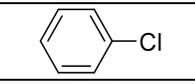
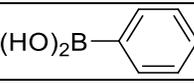
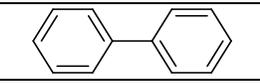
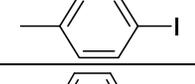
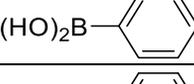
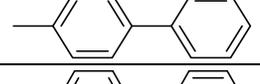
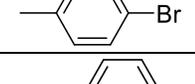
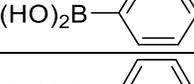
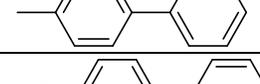
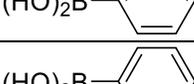
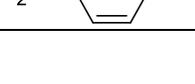
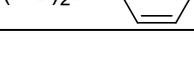
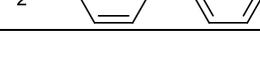
Different aryl halides with different functional groups were coupled to phenylboronic acid (Table 2.5) and a large range of yields were obtained. Electron-deficient aryl halides gave overall excellent yields at both studied catalyst loadings (Table 2.5, entries 1-6 and 16-18), while electron-rich aryl halides gave only low to moderate yields at the optimized 0.0025 mol% Pd loading after 2 hours (Table 2.5, entries 10-13). By increasing the catalyst loading and/or the reaction time, good to excellent yields were obtained, showing that less reactive substrates, such as the bulky naphthyl halides, need a longer reaction time (Table 2.5, entries 14, 15). In the Suzuki-Miyaura cross-coupling, aryl iodides are supposed to give higher yields than aryl bromides.²² As it is not the case here, this result suggests that the rate-limiting step is the oxidative addition in the catalytic cycle, as initially postulated by Suzuki and Miyaura.²³ The water solubility of the substrates is also an important factor and aryl iodides are usually less soluble. Water solvation of the aryl halide may play a role on the oxidative addition step, making it faster in the case of aryl bromides. Moreover, at the end of the oxidative addition, KX (X = halide) is generally formed (Figure 2.2). According to the HSAB theory,²⁴ the formation of KBr is favoured compared to KI due to the nature of both the acid and the bases.

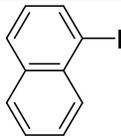
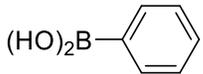
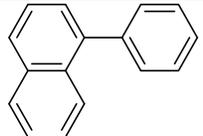
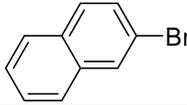
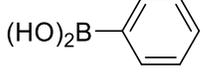
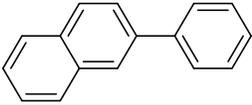
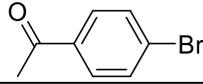
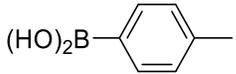
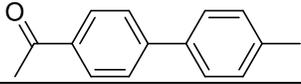
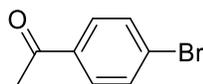
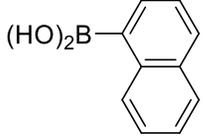
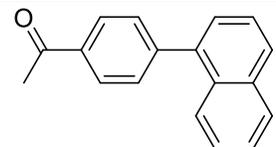
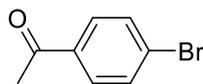
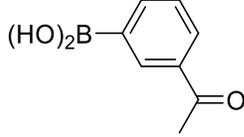
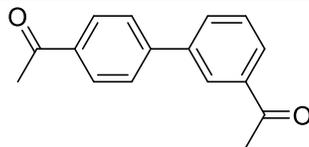
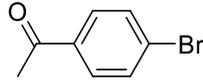
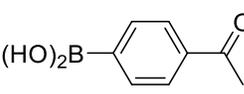
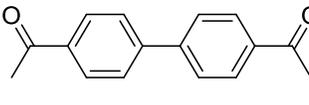
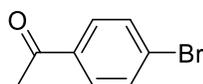
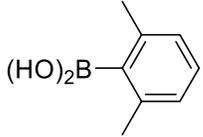
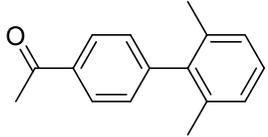
Different functionalized aryl chlorides (nitro, aldehyde, ketone, trifluoro) were used but no conversion was observed, even when the reaction was performed under nitrogen atmosphere.

When different arylboronic acids were coupled to 4'-bromoacetophenone excellent yields were obtained for those containing electron-rich substituents (Table 2.5, entries 15-17), as expected. 2,6-Dimethylphenylboronic and 4-acetylphenyl-boronic acid did not react at all even after 2 hours (Table 2.5, entries 19, 20), probably due to the steric hindrance of the methyl groups and the presence of a *para* electron-withdrawing substituent on the respective boronic acids, which may reinforce the carbon-boron bond and disadvantage the transmetallation step.

Table 2.5. Substrates scope of aryl halides for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction catalyzed by the Metformin/Pd complex in neat water^a



Entry	Ar ¹ -X	Ar ² -B(OH) ₂	Product	Isolated yield (%)
1				39 ^b 77 ^c
2				95
3				81
4				67
5				90 ^b
6				46 ^b
7				80 ^{b,c}
8				97 ^{b,c}
9				24 ^{b,c}
10				42 ^b 77 ^{c,d}
11				42 ^b 84 ^{c,d}
12				45 ^b 88 ^{c,d}
13				15 ^b 72 ^{c,d}

14				61 ^{b,c}
15				70 ^{c,d}
16				99 ^b
17				81 ^b
18				74 ^b
19				0 ^{b,c}
20				0 ^{b,c}

^a Reaction conditions: Pd(OAc)₂, metformin hydrochloride, 1 mmol aryl halide, 1 mmol boronic acid, 1.1 mmol K₂CO₃, 5 mL distilled water, 100 °C, 15 min, in air. ^b Yield after 15 min. ^c Yield after 2 hours. ^d Reaction performed with 0.5 mol% Pd/Met

2.4.4 Recyclability of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction

The recyclability of the reaction was studied for different palladium loadings (Figure 2.3). At 0.005 mol% Pd, we were able to perform two catalytic runs without significant loss of activity, which is not surprising, the 0.0025 mol% being the optimized Pd loading. At 0.5 mol% of Pd, we were able to recycle up to 4 times with no significant loss of efficiency. These results are in accordance with previously reported complex biguanide-based catalytic systems.^{14c, 25} However, at higher Pd loadings, we were expecting more recycling cycles. This result suggests that the catalytic species gradually degraded, probably due to air and/or water exposure. This

can be the result of a decomplexation of the metformin/Pd complex, which results into non-protected Pd species subject to oxidation in water.

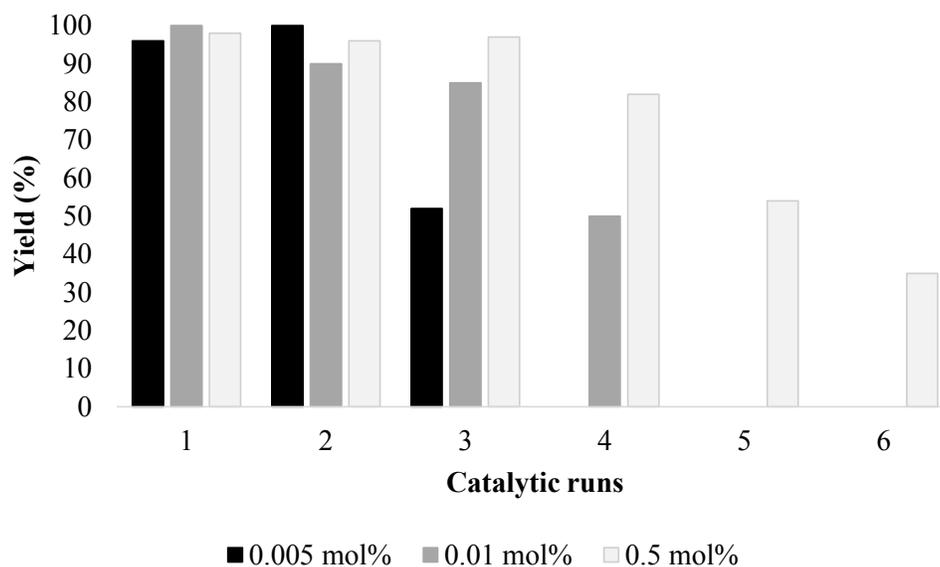


Figure 2.3. Recyclability of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction at different Pd loadings

2.4.5 Greenness of the process

Metrics have been created to measure the greenness of chemical processes. The more relevant here are: the E factor (Eq. (1)), which focuses on organic waste only, and the Process Mass Intensity (PMI) (Eq. (2)), preferred by the pharmaceutical industry because it includes the use of both organic solvents and water in the whole process (reaction and purification steps).²⁶

$$E \text{ factor} = \frac{\text{mass of waste}}{\text{mass of desired product}} \quad (1)$$

$$PMI = \frac{\text{mass of materials}}{\text{mass of desired product}} \quad (2)$$

The values of E factor and PMI are sometimes misleading and difficult to compare because scientists do not always consider the purification steps' materials in their calculations.

We decided here to consider them to have a better idea of the greenness of the process in its whole and to be able to compare it with others, keeping in mind that the purification steps usually produce the most waste.

Calculations of PMI and E factor have been done for our catalytic system to produce 1 mmol of 4'-phenylacetophenone and estimated for two recent catalytic Suzuki-Miyaura reactions performed in water (Table 2.6) for the same final product. Bhalla *et al.* have reported a very interesting photocatalytic system for the Suzuki-Miyaura coupling using a copper complex, but the work-up process involved a huge amount of dichloromethane. Therefore the PMI and E factor values are extremely high. Our catalytic system is very close to the one developed by Khan *et al.*, where a pyridinium modified- β -cyclodextrin ligand was loaded with 3 mol% of Pd and used as catalyst for the same Suzuki-Miyaura coupling.

Table 2.6. PMI and E factor for recent catalytic systems for the Suzuki-Miyaura coupling in aqueous media

	Bhalla <i>et al.</i>²⁷	Khan <i>et al.</i>²⁸	Our work
PMI	> 2229.2	44.99	44.81
E factor	> 2232.6	32.95	30.35

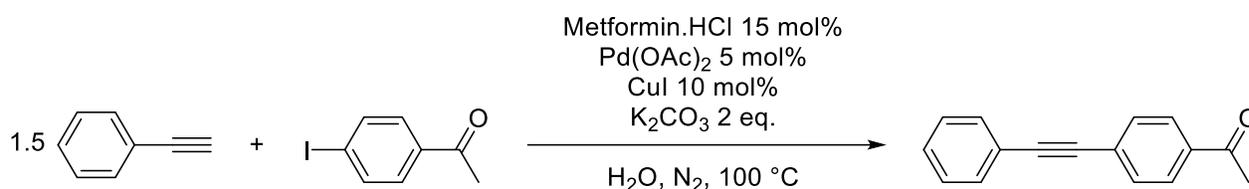
2.4.6 Optimization of the Sonogashira cross-coupling reaction

To assess the versatility of metformin as a water-soluble ligand for cross-coupling reactions, we also investigated its potential as ligand in the Sonogashira cross-coupling in neat water (Table 2.7). The Sonogashira reaction was performed under nitrogen atmosphere with degassed water to avoid the undesired Glaser homocoupling product.²⁹ Despite all our efforts, the homocoupling product was sometimes observed and therefore 1.5 equivalents of phenylacetylene were used to obtain complete conversion of the aryl halide.

The reaction time was optimized to 8 h at 100 °C using a 5 mol% of palladium loading. The Pd loading cannot be lowered without a significant loss of efficiency of the reaction. The control reaction without metformin demonstrates that the ligand has a crucial role, as only 16 % of the desired product were obtained. Metformin is therefore necessary to avoid the deactivation

of the metals. We began the study with a Pd/Cu 1/2 ratio to overcome the potential oxidation of Cu(I) in water. When this ratio was reduced to 1/1, the resulting catalytic system was less efficient, even when 5 mol% of sodium formate was added as a reducing agent (Table 2.7, entry 5). As it was the case for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction, the temperature needed to be maintained at 100 °C. The yield decreased to 66 % when the reaction was performed at 90 °C.

Table 2.7. Optimization of the Sonogashira cross-coupling reaction^a



Entry	Reaction time (min)	Metformin.HCl: Pd: Cu (mol%)	Temperature (°C)	Yield (%) ^b
1	18	15:5:10	100	100
2	8	15:5:10	100	97
3	6	15:5:10	100	86
4	8	12:4:8	100	76
5	8	10:5:5	100	59 (60 ^c)
6	8	15:5:10	90	66
7	8	0:5:10	100	16
8	8	15:0:0	100	0

^a Reaction conditions: 1 mmol 4-iodoacetophenone, 1.5 mmol phenylacetylene, 2 mmol K₂CO₃, 5 mL distilled degassed water, 100 °C, 8 h, under nitrogen. ^b Non-isolated yield determined by ¹H NMR spectroscopy. ^c Reaction performed with 5 mol% of sodium formate as reducing agent.

2.4.7 Substrate scope for the Sonogashira cross-coupling reaction

With the optimized conditions in hand, the versatility of the catalytic system for the Sonogashira reaction was assessed through a substrate scope (Table 2.8). Different aryl iodides were coupled with phenylacetylene and again, the substrates containing electron-withdrawing groups gave excellent yields (from 70 % to 97 %) (Table 2.8, entries 1, 3, 5), unlike substrates containing electron-donating groups which did not react (Table 2.8, entries 8-9). Moreover, this catalytic system seems to be specific to aryl iodides since aryl bromides were inactive, even when possessing electron-withdrawing groups (Table 2.8, entries 2, 4, 6, 7). Potassium iodide (1 eq.) and iodine (0.2 eq.),³⁰ were used as additives in order to replace the bromide and promote the insertion of Pd, but only traces of the desired product were detected by ¹H NMR spectroscopy. In the Sonogashira reaction, the rate-limiting step is the transmetalation, when CuX is formed (Figure 2.4). Indeed, during this step, both metals must have an electronic gain and yet, according to the HSAB theory, the formation of CuI is favoured, compared to CuBr.

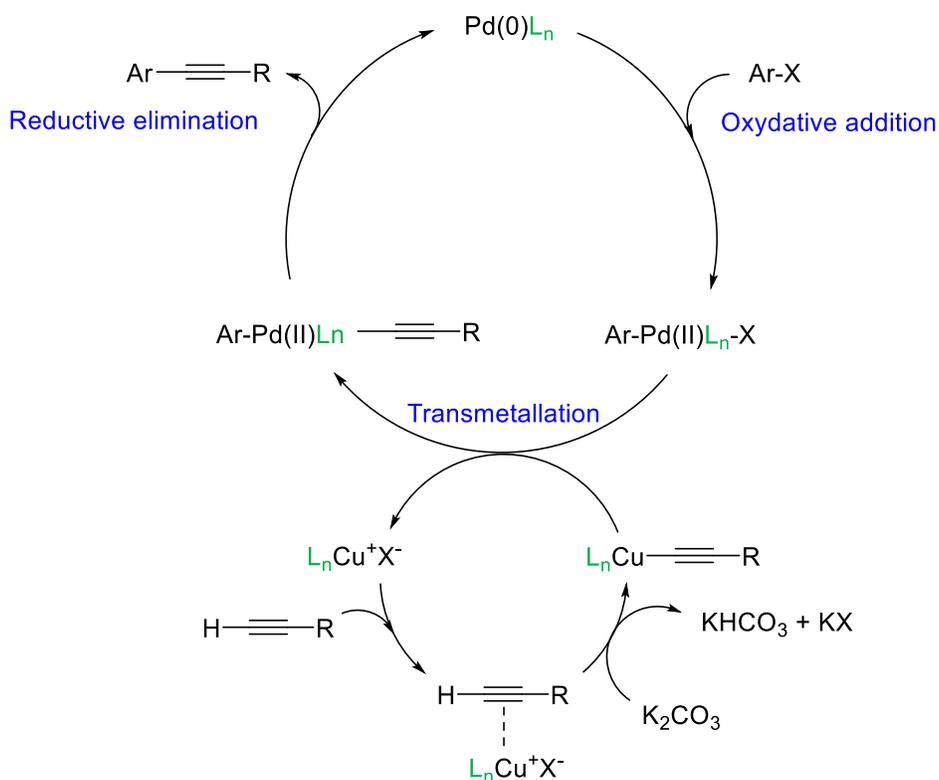
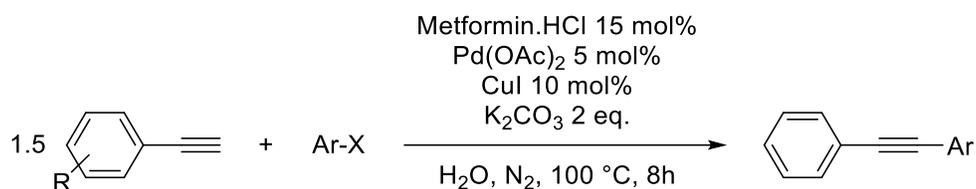


Figure 2.4. Catalytic cycle of the Sonogashira cross-coupling reaction

Table 2.8. Substrates scope for the Sonogashira cross-coupling reaction catalyzed by the metformin-Pd/Cu in neat water^a



Entry	Aryl acetylene	Ar-X	Product	Isolated yield (%)
1				95
2				0
3				70
4				0
5				90
6				0
7				0
8				0
9				0
10				37
11				0

^a Reaction conditions: 0.05 mmol Pd(OAc)₂, 0.1 mmol CuI, 0.15 mmol metformin hydrochloride, 1 mmol aryl halide, 1.5 mmol aryl acetylene, 2 mmol K₂CO₃, 5 mL distilled degassed water, 100 °C, 8 h, under nitrogen. ^b Non-isolated yield determined by ¹H NMR spectroscopy.

2.4.8 Recyclability of the Sonogashira cross-coupling reaction

Recyclability of the Sonogashira cross-coupling conditions was assessed at 5 and 10 mol% palladium loadings (Figure 2.5). The increase of the Pd loading did not increase the number of possible catalytic runs demonstrating the degradation of the catalytic species.

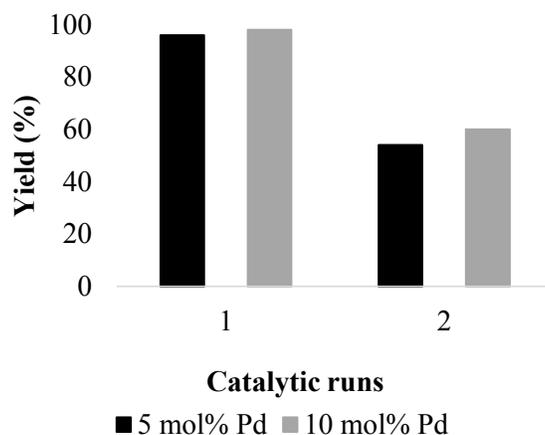


Figure 2.5. Recyclability study of the Sonogashira cross-coupling reaction at different Pd loading

2.5 Experimental

All organic compounds were obtained commercially and used without further purification. ^1H NMR spectra were recorded on a 400 MHz spectrometer. All Suzuki-Miyaura reactions were performed under air atmosphere in vials in a Chemglass Pie-Block. All Sonogashira reactions were performed under nitrogen atmosphere using distilled water, previously degassed with nitrogen for 15 min.

2.5.1 Representative procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction

In a typical experiment, 25 μL of a solution of $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ in methanol (1 mM), 25 μL of an aqueous solution of metformin hydrochloride (1 mM) and K_2CO_3 (1.1 eq.) were added to

2.5 mL of distilled water and stirred at 100 °C for 15 min. Arylboronic acid (1 mmol) and aryl halide (1 mmol) were added to the reaction mixture, which was stirred at 100 °C for 15 min. Afterwards, the reaction medium was cooled to room temperature and the aqueous phase was extracted with 3 x 2 mL of EtOAc. The organic phases were combined, dried over MgSO₄, evaporated *in vacuo* and the obtained white powder was analyzed by ¹H NMR spectroscopy to determine the yield. All products are known compounds and their ¹H NMR data were in accordance with literature values.

2.5.2 Representative procedure for the recycling process of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction

After performing a typical Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction as described above, the extractions were made *in situ* in the vial with a 1 mL syringe to collect the organic layers. K₂CO₃ (0.1382 g, 1 mmol), phenylboronic acid (0.1219 g, 1 mmol) and 4'-bromoacetophenone (0.199 g, 1 mmol) were added to the remaining aqueous phase and stirred at 100 °C for 15 min. The procedure described above was followed, and the aqueous phase was once again available for subsequent recycling cycles.

2.5.3 Poisoning experiment of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction

Representative procedure mentioned above was followed. Two drops of mercury were added after the formation of the catalyst before adding the substrates.

2.5.4 Representative procedure for the Sonogashira cross-coupling reaction

In a typical experiment, Pd(OAc)₂ (11.22 mg, 0.05 mmol), CuI (19 mg, 0.10 mmol), metformin hydrochloride (24.84 mg, 0.15 mmol) and K₂CO₃ (0.2764 g, 2 mmol) were added to 5 mL of degassed distilled water and stirred at 100 °C for 30 min. Aryl acetylene (1.5 mmol) and aryl halide (1 mmol) were added to the reaction mixture, which was stirred at 100 °C for

8 h. Afterwards, the reaction medium was cooled to room temperature and the aqueous phase was extracted with 3 x 5 mL of EtOAc. The organic phases were combined, dried over MgSO₄, evaporated *in vacuo*, and the obtained product was analyzed by ¹H NMR spectroscopy to determine the yield. All products are known compounds and their ¹H NMR data were in accordance with literature values.

2.5.5 Representative procedure for the recycling process of the Sonogashira cross-coupling reaction

After performing a typical Sonogashira cross-coupling reaction as described above, the extractions were made *in situ* in the flask with a 1 mL syringe to collect the organic layers. K₂CO₃ (0.2764 g, 2 mmol), phenylacetylene (165 μL, 1.5 mmol) and 4'-iodoacetophenone (0.199 g, 1 mmol) were added to the remaining aqueous phase, and stirred at 100 °C for 8 h. The procedure described above was followed.

2.6 Conclusions

We have successfully demonstrated the use of metformin as a water-soluble ligand for the Suzuki-Miyaura and the Sonogashira cross-coupling reactions. For the Suzuki-Miyaura reaction, metformin allowed the use of a very low palladium loading (0.0025 mol%). The substrate scope showed the tolerance of the catalytic system to various functional groups. We were able to recycle up to four catalytic runs without significant loss of activity at only 0.5 mol% Pd. Unfortunately we observed that the catalytic species degraded in water even at high catalyst loadings. The versatility of the ligand was confirmed by using metformin in the Sonogashira coupling reaction. The catalytic system was efficient over 8 hours and was specific to aryl iodides. However, no recycling could be performed. We are currently working on a new ligand, which should offer a better protection of the metal center and therefore allow a better recycling of the catalytic species.

2.7 Acknowledgement

We gratefully acknowledge the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), the Fonds Quebecois de la Recherche sur la Nature et les Technologies (FQRNT), the Centre in Green Chemistry and Catalysis (CCVC) and the Université de Montréal for the financial support. We also thank Le Centre Régional de RMN and Le Centre Regional de Spectrométrie de masse of the Université de Montréal.

2.8 Bibliographie

1. Alizadeh, A.; Khodaei, M. M.; Kordestani, D.; Beygzadeh, M. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54* (4), 291-294.
2. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice* **1998**.
3. Johansson Seechurn, C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angewandte Chemie* **2012**, *51* (21), 5062-5085.
4. Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. *Green Chemistry* **2016**, *18* (1), 288-296.
5. (a) Najera, C. *Chemcatchem* **2016**, *8* (11), 1865-1881; (b) Wang, D.; Deraedt, C.; Ruiz, J.; Astruc, D. *Accounts of Chemical Research* **2015**, *48* (7), 1871-1880; (c) Shaughnessy, K. H. *Molecules* **2015**, *20* (5), 9419-9454; (d) Rathi, A. K.; Gawande, M. B.; Zboril, R.; Varma, R. S. *Coordination Chemistry Reviews* **2015**, *291*, 68-94; (e) Herve, G.; Len, C. *Frontiers in Chemistry* **2015**, *3* (10), 1-3; (f) Deraedt, C.; Astruc, D. *Accounts of Chemical Research* **2014**, *47* (2), 494-503; (g) Liu, N.; Liu, C.; Jin, Z. *Chinese Journal of Organic Chemistry* **2012**, *32* (5), 860-872; (h) Fleckenstein, C. A.; Plenio, H. *Chemistry* **2008**, *14* (14), 4267-4279.
6. Chatterjee, A.; Ward, T. R. *Catalysis Letters* **2016**, *146* (4), 820-840.
7. Xu, S.; Tang, Y. *Letters in Organic Chemistry* **2014**, *11* (7), 524-533.
8. Thorne, D. P.; Lockwood, T. D. *Biochemical Journal* **1990**, *266*, 713-718.
9. Helsby, N. A.; Ward, S. A.; Howells, R. E.; Breckenridge, A. M. *British Journal of Clinical Pharmacology* **1990**, *30*, 287-291.

10. Zhao, Y.; Wang, W.; Guo, S.; Wang, Y.; Miao, L.; Xiong, Y.; Huang, L. *Nature Communications* **2016**, *7*, 11822-11830.
11. Ray, P. *Chemical Reviews* **1961**, *61* (4), 313-359.
12. (a) Chen, F.; Li, A.; Xu, G.; Li, Q.; Lyu, Z. *Journal of the Chinese Chemical Society* **2016**, *63* (9), 770-775; (b) Lu, C. W.; Wang, Y.; Chi, Y. *Chemistry* **2016**, *22* (50), 17892-17908.
13. (a) Alizadeh, A.; Khodaei, M. M.; Kordestania, D.; Beygzadeh, M. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2013**, *372*, 167-174; (b) Veisi, H.; Kordestani, D.; Faraji, A. R. *Journal of Porous Materials* **2013**, *21* (2), 141-148; (c) Veisi, H.; Kordestani, D.; Hemmati, S.; Faraji, A. R.; Veisi, H. *Tetrahedron Letters* **2014**, *55* (38), 5311-5314.
14. (a) Navidi, M.; Rezaei, N.; Movassagh, B. *Journal of Organometallic Chemistry* **2013**, *743*, 63-69; (b) Veisi, H.; Khazaei, A.; Safaei, M.; Kordestani, D. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2014**, *382*, 106-113; (c) Veisi, H.; Morakabati, N. *New Journal of Chemistry* **2015**, *39* (4), 2901-2907.
15. Veisi, H.; Ghadermazi, M.; Naderi, A. *Applied Organometallic Chemistry* **2016**, *30* (5), 341-345.
16. Viollet, B.; Guigas, B.; Sanz Garcia, N.; Leclerc, J.; Foretz, M.; Andreelli, F. *Clinical Sciences* **2012**, *122* (6), 253-270.
17. (a) Kashin, A. S.; Ananikov, V. P. *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78* (22), 11117-11125; (b) Kairouz, V.; Schmitzer, A. R. *Green Chemistry* **2014**, *16* (6), 3117-3124.
18. (a) Charbonneau, M.; Addoumieh, G.; Oguadinma, P.; Schmitzer, A. R. *Organometallics* **2014**, *33* (22), 6544-6549; (b) Liu, Y.-s.; Gu, N.-n.; Liu, P.; Ma, X.-w.; Liu, Y.; Xie, J.-w.; Dai, B. *Tetrahedron* **2015**, *71* (42), 7985-7989; (c) Fihri, A.; Luart, D.; Len, C.; Solhy, A.; Chevrin, C.; Polshettiwar, V. *Dalton Transactions* **2011**, *40* (13), 3116-3121.
19. (a) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suzuki, A. *Tetrahedron Letters* **1979**, *20*, 3437-3440; (b) Liu, L.; Zhang, S.; Chen, H.; Lv, Y.; Zhu, J.; Zhao, Y. *Chemistry, an Asian Journal* **2013**, *8* (11), 2592-2595; (c) Miyaura, N.; Yamada, K.; Suginome, H.; Suzuki, A. *Journal of the American Chemical Society* **1985**, *107*, 972-980.

20. (a) Leadbeater, N. E.; Marco, M. *Organic Letters* **2002**, *4* (17), 2973-2976; (b) Massaro, M.; RIELA, S.; Cavallaro, G.; Colletti, C. G.; Milioto, S.; Noto, R.; Parisi, F.; Lazzara, G. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2015**, *408*, 12-19.
21. (a) Leadbeater, N. E.; Marco, M. *The Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68* (3), 888-892; (b) Sarmah, M.; Dewan, A.; Mondal, M.; Thakur, A. J.; Bora, U. *RSC Advances* **2016**, *6* (34), 28981-28985.
22. Sheppard, T. D. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2009**, *7* (6), 1043-1052.
23. Miyaura, N.; Suzuki, A. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1979**, 866-867.
24. Ho, T.-L. *Chemical Reviews* **1975**, *75* (1), 1-20.
25. Beygzadeh, M.; Alizadeh, A.; Khodaei, M. M.; Kordestani, D. *Catalysis Communications* **2013**, *32*, 86-91.
26. Sheldon, R. A. *Green Chemistry* **2017**, *19* (1), 18-43.
27. Singh, G.; Kumar, M.; Sharma, K.; Bhalla, V. *Green Chemistry* **2016**, *18* (11), 3278-3285.
28. Khan, R. I.; Pitchumani, K. *Green Chemistry* **2016**, *18* (20), 5518-5528.
29. (a) Glaser, C. *European Journal of Inorganic Chemistry* **1869**, *2*, 422-424; (b) Hay, A. S. *The Journal of Organic Chemistry* **1962**, *27* (9), 3320-3321; (c) Siemsen, P.; Livingston, R. C.; Diederich, F. *Angewandte Chemie International Edition* **2000**, *39* (15), 2632-2657.
30. Mao, J.; Guo, J.; Fang, F.; Ji, S.-J. *Tetrahedron* **2008**, *64* (18), 3905-3911.

Chapitre 3 : Synthèse et caractérisation de dihydrochlorure d'alkylbiguanides pour des applications en catalyse micellaire dans le couplage de Suzuki-Miyaura

3.1 Préface

Nous avons montré dans le Chapitre 2 l'efficacité de la metformine en tant que ligand dans le couplage de Suzuki-Miyaura. En effet, l'utilisation d'un ligand biguanide structurellement simple a permis de baisser la quantité de Pd à 0,0025 mol% et de recycler l'espèce catalytique quatre fois à 0,5 mol% Pd. L'étude du recyclage a montré que l'espèce catalytique se dégradait car peu de cycles de recyclage supplémentaires ont été obtenus malgré la forte augmentation de la quantité de Pd. Cette dégradation a été attribuée à l'oxydation des espèces catalytiques causée par le dioxygène présent dans l'eau.

Afin d'améliorer le recyclage du couplage de Suzuki-Miyaura dans l'eau, nous avons décidé de travailler en conditions micellaires. L'environnement hydrophobe créé à l'intérieur des micelles devrait limiter l'exposition du métal à l'eau et ainsi le maintenir actif plus longtemps. Ce chapitre présente donc la synthèse et la caractérisation de tensioactifs de la famille des alkylbiguanides. Les assemblages supramoléculaires formés par ces tensioactifs seront analysés par diffraction des rayons X, par mesure de la tension de surface et par microscopie électronique par transmission (TEM). L'hexylbiguanide, le seul composé soluble en milieu basique, sera testé dans le couplage de Suzuki-Miyaura où il jouera à la fois le rôle de ligand et de tensioactif. L'influence du ratio Pd-ligand sur la nature des assemblages formés, et donc sur l'activité catalytique, sera discutée. Enfin, les avantages de la catalyse micellaire seront présentées grâce à un tableau de substrats et à une étude du recyclage des espèces catalytiques.

Ma contribution à l'article présenté au Chapitre 3 a été l'élaboration du projet, l'ensemble du travail expérimental ainsi que la rédaction de la première version du manuscrit. J'ai réalisé les analyses par diffraction des rayons X sous la supervision de Michel Simard. Les images de TEM ont été réalisées par Aurélien Fouillen, un étudiant au doctorat du Pr. Antonio Nanci. Pr. Andreea Schmitzer a contribué à l'élaboration du projet et à la version finale du manuscrit.

Les informations supplémentaires de cet article sont disponibles à la fin de cette thèse à l'Annexe 2 aux pages viii à xlv.

3.2 Concepts et méthodes utilisées

3.2.1 Les tensioactifs et la formation de micelles en milieu aqueux

Un tensioactif est un composé capable de modifier la tension de surface entre deux phases grâce à ses propriétés amphiphiles. En effet, il est composé d'une tête hydrophile polaire et d'une queue lipophile apolaire (Figure 3.1 – 1)).¹ Il existe plusieurs classes de tensioactifs basées sur la nature de la tête hydrophile, la queue lipophile étant très souvent une chaîne carbonnée :

- les tensioactifs anioniques (Figure 3.1 – 2)) possèdent une tête chargée négativement telle qu'un groupement carboxyle (RCO_2^-), sulfonate (RSO_3^-), phosphate (ROPO_3^-), etc.;
- les tensioactifs cationiques (Figure 3.1 – 3)) possèdent une tête chargée positivement telle qu'un ammonium quaternaire (R_4N^+);
- les tensioactifs amphotères (ou zwitterioniques) (Figure 3.1 – 4)) possèdent une tête qui contient à la fois une charge positive et une charge négative;
- les tensioactifs non-ioniques (Figure 3.1 – 5)) tiennent leur solubilité dans l'eau à la forte polarité de leur tête hydrophile qui peut être composée d'oxyde de polyéthylène ($\text{R-OCH}_2\text{CH}_2\text{O-}$), de poly-alcools tels que des sucres, etc.

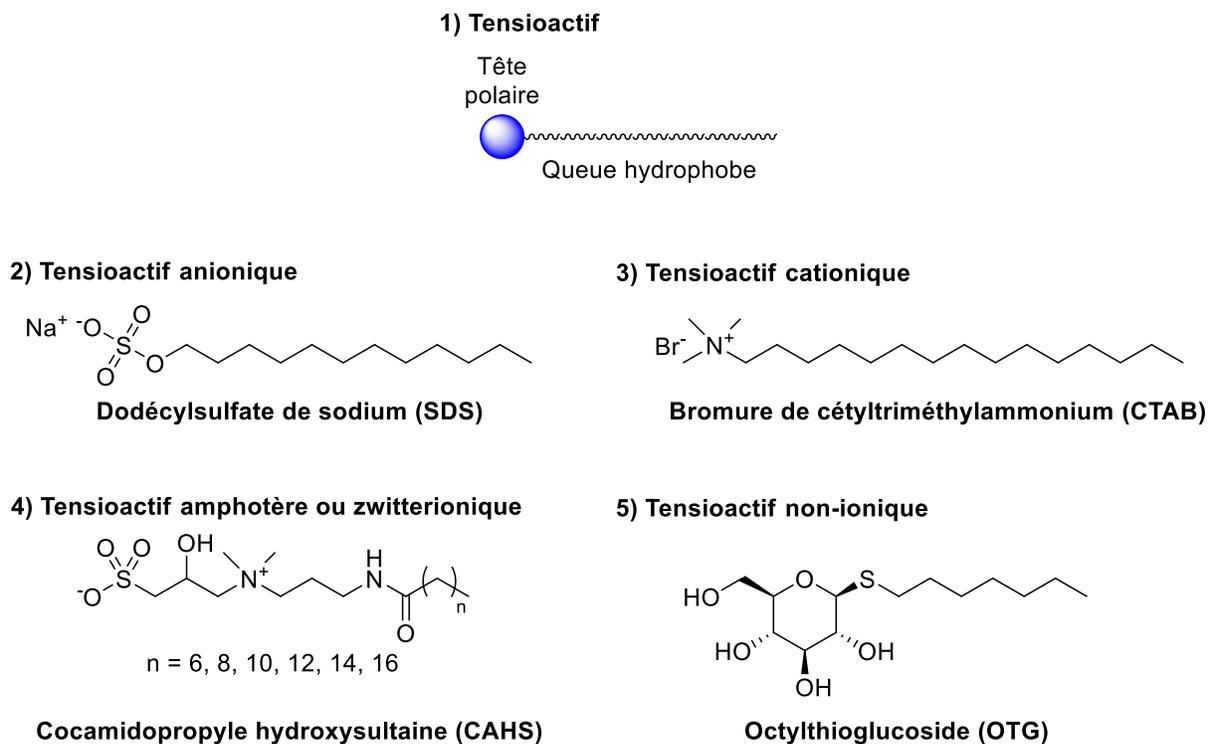


Figure 3.1. Représentation générale d'un tensioactif et exemples des différentes classes de tensioactifs

En milieu aqueux, les tensioactifs s'auto-assemblent de manière à diminuer le contact énergétiquement défavorable des queues hydrophobes avec les molécules d'eau grâce à l'effet hydrophobe. Il existe plusieurs stades d'agrégation d'un tensioactif dans une solution aqueuse (Figure 3.2). En faible concentration, le tensioactif s'accumule à l'interface air/eau sous forme de monomère avec la queue hydrophobe orientée vers la surface et la tête hydrophile orientée vers l'eau. Lorsque la concentration en tensioactif augmente et qu'il n'y a plus de place à l'interface, des agrégats aléatoires de différentes tailles sont observés jusqu'à la formation des premières micelles. Une micelle est un assemblage supramoléculaire sphérique ou cylindrique de tensioactifs. L'agrégation des queues hydrophobes vers l'intérieur de la micelle offre ainsi un environnement hydrophobe. La concentration micellaire critique (CMC) est atteinte lorsque tout tensioactif ajouté au système s'assemble spontanément dans des micelles.

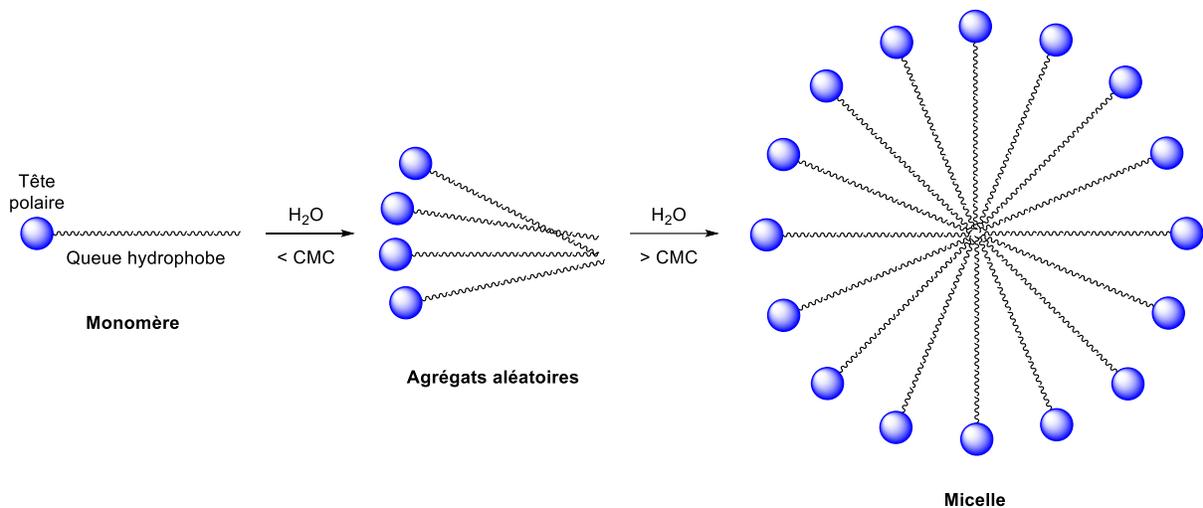


Figure 3.2. Représentations générales d'un tensioactif et de ses différents stades d'agrégation

La CMC est une caractéristique intrinsèque à chaque tensioactif car elle est influencée par sa structure.² Dans le cas où la tête polaire est identique, plus la chaîne carbonnée est longue, plus la CMC diminue. L'hydrophobie des tensioactifs augmentant, l'auto-assemblage est favorisé et moins de molécules de tensioactifs sont nécessaires à la formation de micelles. Dans le cas où la queue hydrophobe est identique, plus la taille de la tête hydrophile augmente, plus la répulsion stérique entre elles augmente et plus la CMC est élevée. Par ailleurs, la CMC de tensioactifs chargés est plus élevée que celle de tensioactifs non-ioniques de même longueur de chaîne. Une concentration plus élevée en tensioactifs est nécessaire pour surmonter la répulsion électrostatique des charges présentes sur la tête hydrophile. L'auto-assemblage plus compact des tensioactifs non-ioniques donne une CMC plus basse.

Plusieurs paramètres extérieurs ont également une influence sur la valeur de la CMC. La présence de sels dans le milieu réduit la répulsion électrostatique des charges des tensioactifs chargés, réduisant ainsi la valeur de leur CMC.³ La température influence la valeur de la CMC différemment selon la nature chargée ou non du tensioactif. Tous les tensioactifs forment des ponts hydrogènes avec les molécules d'eau environnantes mais cette interaction est plus forte avec l'atome chargé des tensioactifs ioniques et amphotères. À plus haute température, la CMC des tensioactifs chargés diminue car les ponts hydrogènes se rompent et l'hydratation des ions diminue tandis que l'hydrophobie du tensioactif augmente. La formation de micelles est donc

favorisée.⁴ La CMC des tensioactifs non-ioniques commence par diminuer pour les mêmes raisons. Cependant, alors qu'un tensioactif se dissout dans l'eau, sa queue hydrophobe déforme la structure des molécules d'eau qui l'entourent. Ce phénomène, défavorisant la formation de micelles, est accentué à plus hautes températures et finit par prédominer, menant à une augmentation de la CMC.⁵

3.2.2 Détermination de la concentration micellaire critique (CMC)

De nombreuses propriétés physico-chimiques d'une solution de tensioactif changent radicalement lorsque la CMC est atteinte. Deux propriétés sont généralement étudiées. Par définition, la tension de surface chute drastiquement lorsque la concentration en tensioactif augmente.⁶ Dans le cas de tensioactifs chargés, une baisse de la conductivité électrique est aussi observée lorsque la concentration en tensioactif augmente car la formation de micelles fait écran à la charge de la tête hydrophile.⁷ Par ailleurs, il est possible d'étudier les propriétés de sondes en présence d'un tensioactif. Une sonde est une molécule organique hydrophobe autour de laquelle le tensioactif va s'agréger et former une micelle, modifiant ainsi son absorbance,^{7b, 8} sa fluorescence^{7b, 9} ou son indice de réfraction.¹⁰

Nous avons suivi les différents stades d'agrégation des dihydrochlorures d'alkylbiguanide dans l'eau en étudiant l'évolution de la tension de surface d'une solution de tensioactif en fonction de sa concentration. Nous avons privilégié cette méthode universelle qui nous permettait d'obtenir la CMC des alkylbiguanides en milieux neutre et basique, sans faire intervenir un autre composé (une sonde). La tension de surface a été mesurée avec un tensiomètre (mesurant également l'angle de contact dynamique) (Figure 3.3). Une plaque de Wilhelmy rectangulaire en platine est utilisée comme détecteur et reliée à une microbalance.^{6b} La plaque de Wilhelmy entre dans la solution perpendiculairement à sa surface. La force exercée par la solution sur la plaque est mesurée lorsque la plaque ressort de la solution et correspond à sa tension de surface.

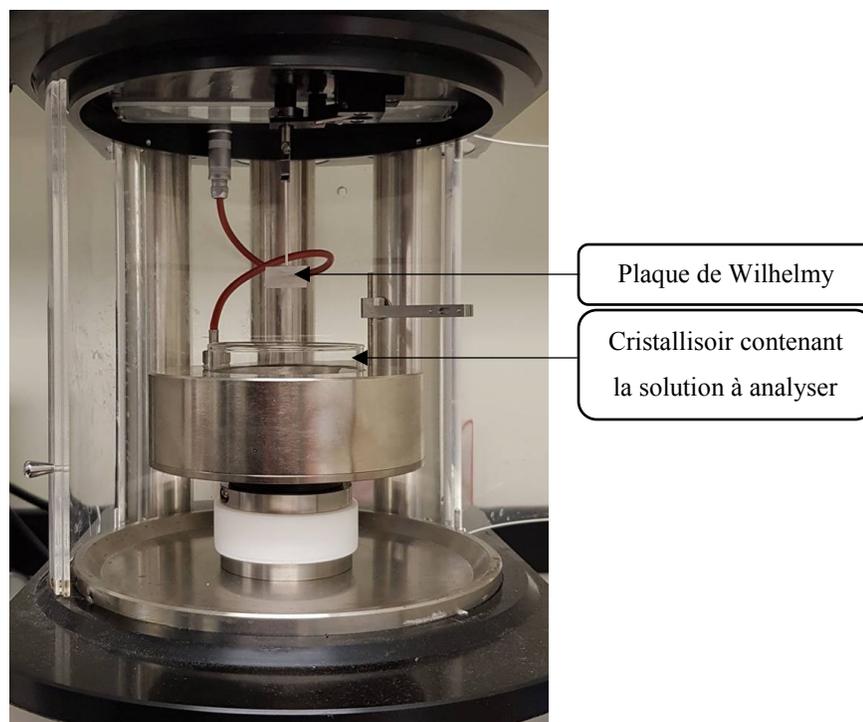


Figure 3.3. Photographie du tensiomètre utilisé

Afin d'obtenir des résultats précis et reproductibles, plusieurs précautions sont prises avant chaque série de mesures. L'appareil de mesure doit être mis à niveau et calibré. La plaque de Wilhelmy est soigneusement nettoyée à l'eau distillée et à l'acétone puis brûlée jusqu'à ce qu'elle soit rouge avec la flamme d'une bombonne de gaz. La plaque ne doit jamais être touchée au cours d'une série de mesures au risque d'y déposer des impuretés et/ou de décalibrer la microbalance qui est très sensible. Le cristalliseur contenant la solution à analyser est préalablement soigneusement nettoyé avec du détergent, rincé trois fois avec de l'eau distillée, nettoyé à l'acétone et séché. L'installation est alors prête pour effectuer les mesures de tension de surface. La surface de la solution doit être absolument plate et immobile avant chaque mesure.

La première mesure effectuée est celle de la tension de surface de l'eau distillée pure. Ensuite, un petit volume d'une solution mère de tensioactif est ajouté et la solution est agitée. L'agitation est arrêtée et la tension de surface est mesurée une fois que la surface de la solution

est immobile. Ces opérations sont répétées jusqu'à ce que la tension de surface soit constante (obtention d'un plateau) montrant que la CMC est atteinte (Figure 3.4).

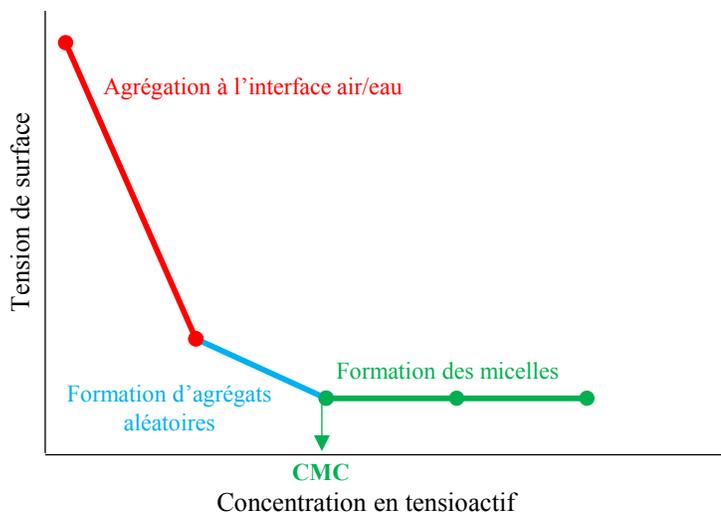


Figure 3.4. Représentation d'un graphique généralement obtenu lors de la détermination d'une CMC par mesure de la tension de surface

3.2.3 Couplage de Suzuki-Miyaura en condition micellaire

Grâce à l'environnement hydrophobe offert à l'intérieur des micelles, ces dernières peuvent servir de nano-réacteurs pour solubiliser des catalyseurs et des substrats organiques souvent insolubles dans l'eau.¹¹ Ainsi, la catalyse micellaire connaît un vif succès depuis les dernières décennies puisqu'elle présente de nombreux avantages en termes de réactivité et de recyclage de l'espèce catalytique, mais aussi dans une optique de respect de l'environnement. Les micelles permettent de réaliser des réactions dans l'eau sans nécessairement utiliser de solvants organiques toxiques pour solubiliser des composés. Elles permettent également d'augmenter les vitesses de réaction, tout en travaillant à plus basses températures.¹²

La Sorella *et al.* et Lipshutz *et al.* ont récemment rapporté les progrès réalisés en catalyse micellaire depuis les dernières années.^{11, 13} Le couplage de Suzuki-Miyaura faisant intervenir un catalyseur métallique, deux types de tensioactifs peuvent être utilisés pour promouvoir cette

réaction. Le plus utilisé est un tensioactif « spectateur » qui solubilise un complexe métallique déjà formé mais qui n'a pas d'interaction directe avec ce dernier. Il s'agit généralement de tensioactifs commercialement disponibles, qui trouvent des applications dans différents domaines tels que les industries cosmétiques, pharmaceutiques et agroalimentaires (Figure 3.5).

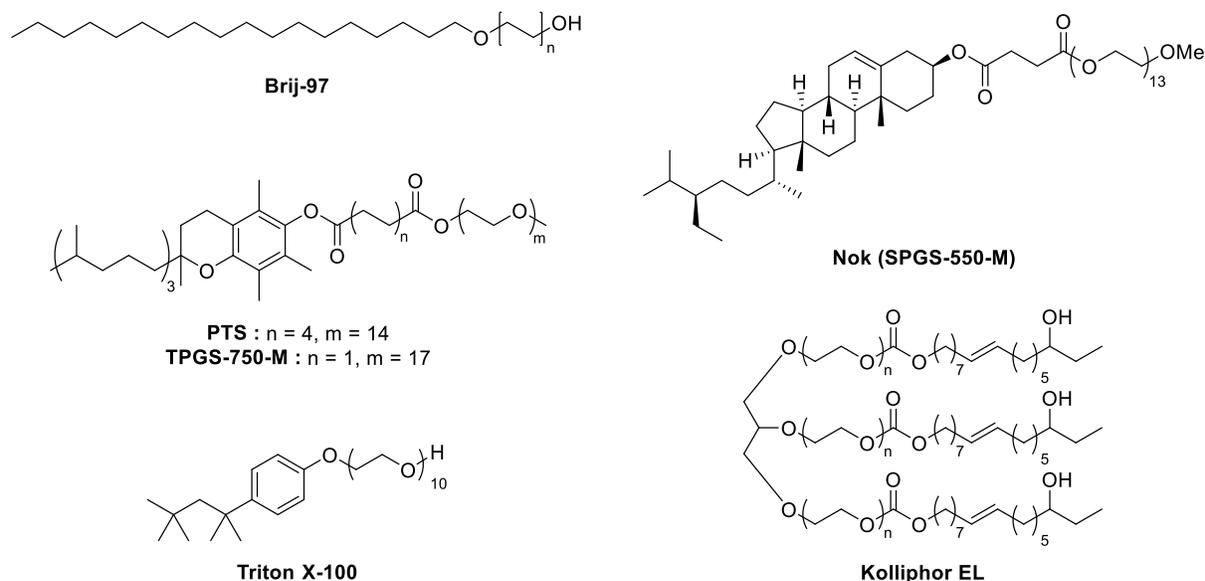


Figure 3.5. Tensioactifs « spectateurs » couramment utilisés et commercialement disponibles

En 2013, Lipshutz *et al.* mettent en lumière les avantages de la catalyse micellaire en comparant une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura dans un solvant organique (l'acétone) et en conditions micellaires (Figure 3.6).¹⁴ La présence de micelles a permis d'augmenter l'activité catalytique en divisant la quantité de Pd par cinq et de réaliser la réaction dans des conditions douces, à température ambiante, pour obtenir un meilleur rendement que celui obtenu dans l'acétone à reflux.

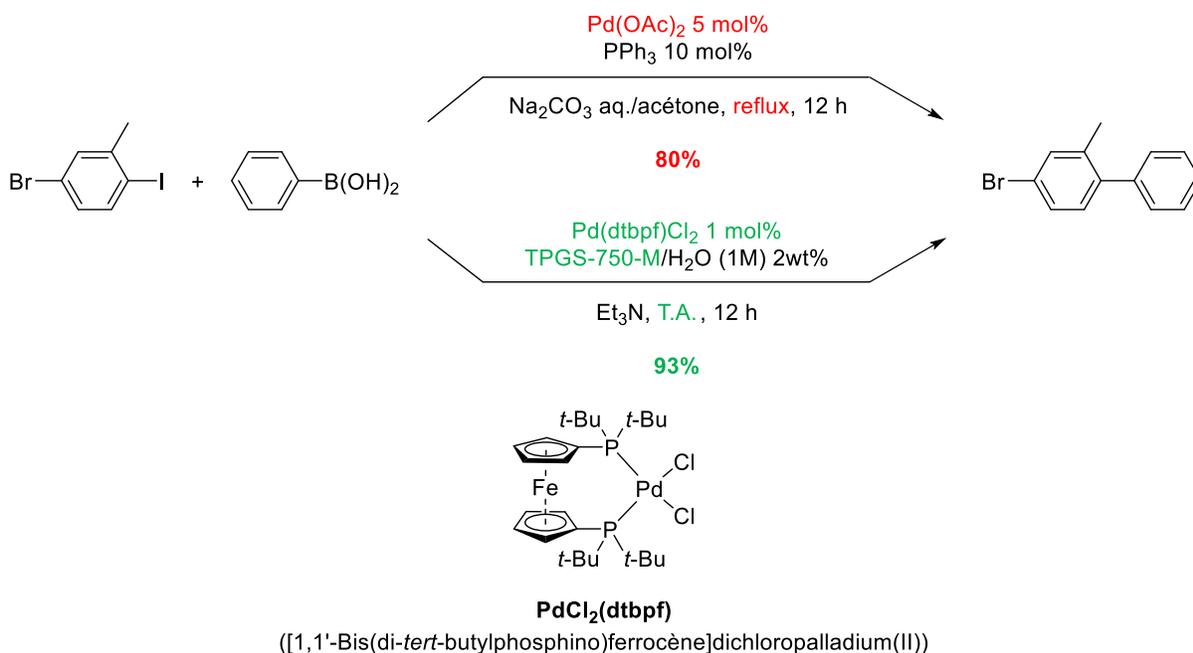


Figure 3.6. Comparaison du couplage de Suzuki-Miyaura dans un solvant organique et en conditions micellaires

En 2016, Demchuk *et al.* utilisent le Brij-97 comme tensioactif pour synthétiser des biaryles stériquement plus encombrés, dans des conditions relativement douces (Figure 3.7).¹⁵ D'excellents rendements sont obtenus après 16 heures de réaction à seulement 60 °C et en utilisant 0,5 mol% Pd. A des fins de comparaison, les auteurs ont synthétisé ces substrats dans des solvants organiques (1,4-dioxane ou toluène) mais une plus haute température de 110 °C et de plus grandes quantités de Pd (1,25 à 2 mol%) sont nécessaires à l'obtention de rendements similaires.

Plus tard en 2016, Lipshutz *et al.* utilisent un complexe de cuivre dans des micelles de TPGS-750-M (Figure 3.8).¹⁶ Outre les conditions douces de réaction, le véritable avantage de cette méthode est leur capacité à recycler l'espèce catalytique six fois sans perte de rendement.

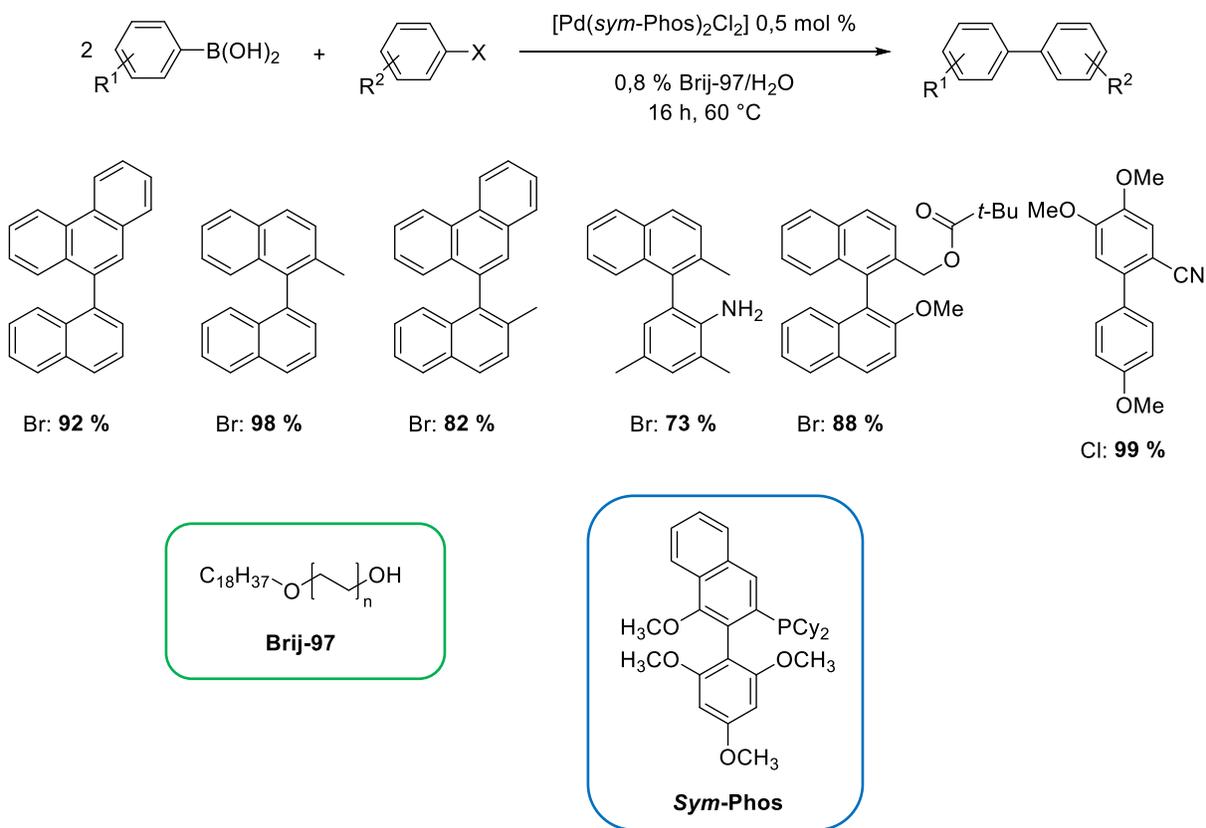


Figure 3.7. Couplage de Suzuki-Miyaura dans des micelles de Brij-97

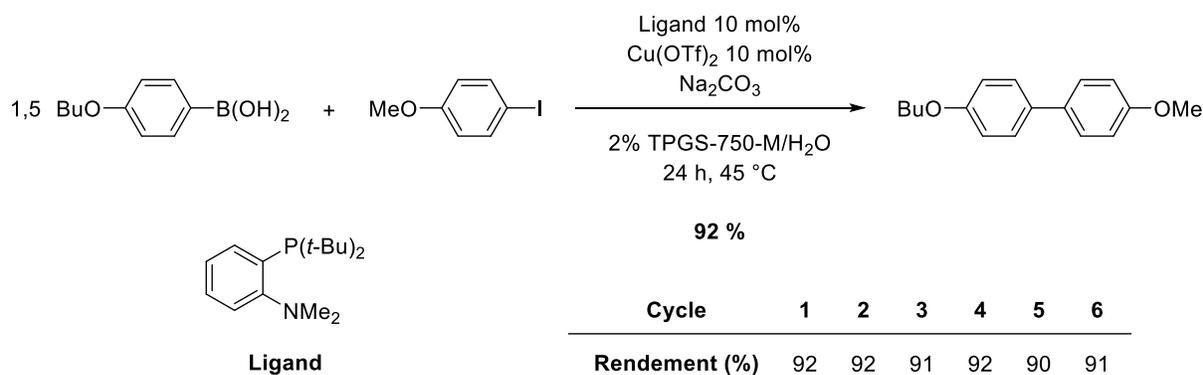


Figure 3.8. Couplage de Suzuki-Miyaura avec un complexe de cuivre dans des micelles de TPGS-750-M

Le deuxième type de tensioactif utilisé en catalyse micellaire permet de stabiliser les nanoparticules de Pd grâce à la présence d'un motif de type ligand, le plus souvent dans la structure de la tête hydrophile. Il s'agit souvent de ligands azotés qui stabilisent ces nanoparticules par *N*-chélation.¹³ On parle alors de métallo-tensioactif qui forme des métallo-micelles.

En 2011, Li *et al.* rapportent l'utilisation d'un tensioactif contenant une tête guanidinium dans une réaction de couplage de Suzuki-Miyaura (Figure 3.9). Ils montrent la formation de métallo-micelles par TEM et confirment la présence des nanoparticules de Pd(0) à la surface des micelles par spectrométrie de photoélectrons induits par rayons X (SPX). Ce système de métallo-micelles permet d'obtenir le produit de couplage avec un excellent rendement en seulement 2 heures à 70 °C. De plus, l'espèce catalytique est recyclée cinq fois sans perte de rendement.

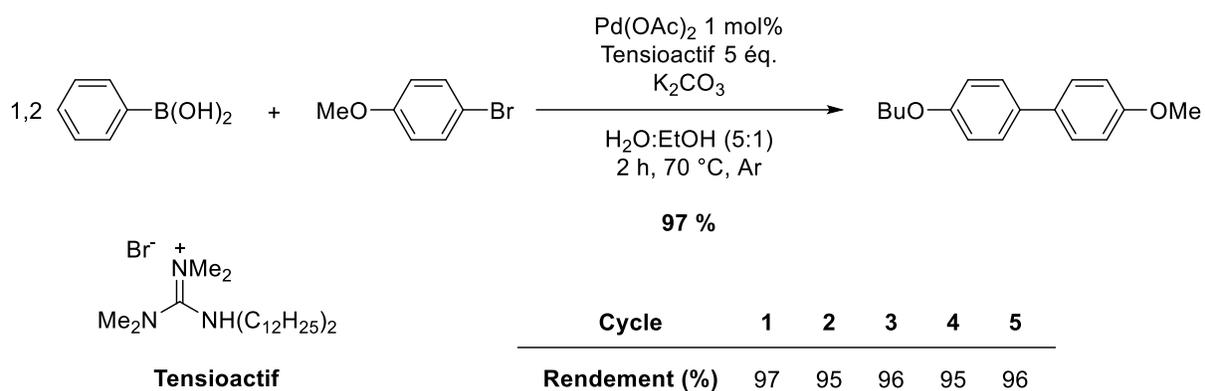
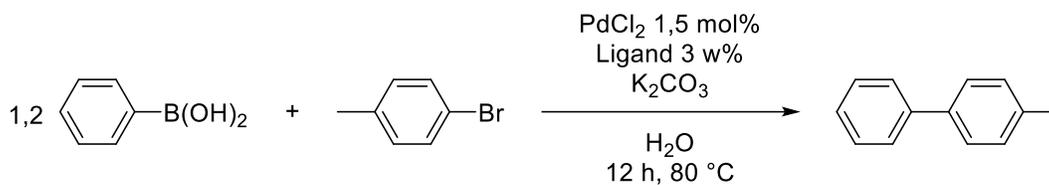
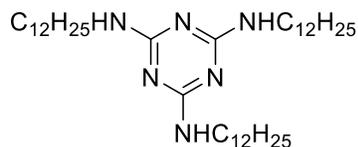


Figure 3.9. Couplage de Suzuki-Miyaura avec un tensioactif de type guanidinium fonctionnalisé

En 2016, Iranpoor *et al.* étudient le tensioactif N^2, N^4, N^6 -tridodécyl-1,3,5-triazine-2,4,6-triamine (TDTAT) dans des réactions de couplage de Suzuki-Miyaura. Ils démontrent l'importance d'une plateforme amphiphile en comparant son efficacité avec celle de chacune de ses composantes (Figure 3.10).¹⁷ En effet, le produit de couplage est obtenu avec un excellent rendement de 90 % avec le tensioactif TDTAT alors que seulement 35 et 60 % sont obtenus avec respectivement la dodécylamine et la triazine le composant.

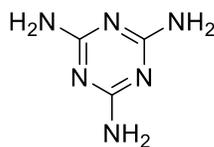


Ligand:



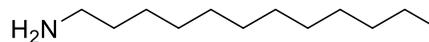
TDTAT

90 %



1,3,5-Triazine-2,4,6-triamine

60 %



Dodécylamine

35 %

Figure 3.10. Couplage de Suzuki-Miyaura avec le tensioactif TDTAT et ses composantes

La catalyse micellaire apporte ainsi de nombreux avantages dans le couplage de Suzuki-Miyaura en termes d'activité du catalyseur, principalement car elle permet de réduire sa quantité et de le recycler. Les micelles permettent également la solubilisation de substrats organiques insolubles dans l'eau, en particulier lorsqu'ils comportent des unités plus hydrophobes et/ou encombrées telles que le naphthalène. Enfin, des conditions plus douces de température peuvent être utilisées tout en conservant une forte activité catalytique.

Article 2 : Synthesis and characterization of biguanide and biguanidium surfactants for efficient and recyclable application in the Suzuki-Miyaura reaction

Solène Fortun and A. R. Schmitzer

Université de Montréal, Département de Chimie, 2900 Bd Edouard-Montpetit C.P. 6128
Succursale Centre-Ville, Montréal, H3C3J7, Canada

ACS Omega, **2018**, 3, 1889-1896

Adapted with minor corrections, with permissions from *ACS Omega*, Solène Fortun and Andreea R. Schmitzer, “Synthesis and characterization of biguanide and biguanidium surfactants for efficient and recyclable application in the Suzuki-Miyaura reaction”, **2018**, 3, 1889-1896, published by The American Chemical Society.

3.3 Abstract

We report here the synthesis and thorough characterization of a new family of alkylbiguanide and alkylbiguanidium chlorides by ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy and X-ray diffraction. Their critical micelle concentration (CMC) was first determined by surface tension measurements. Hexylbiguanide was then studied as surfactant in the micellar Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction. The unexpected low reactivity of the system at high Pd:hexylbiguanide ratios was due to the change of the size and the shape of the aggregates, observed by transmission electron microscopy (TEM). The best catalytic activity was obtained for a 1:1 Pd:hexylbiguanide ratio for which the micellar conditions were conserved. Better results were obtained for several substrates, when compared to those previously obtained with metformin under the same reaction conditions. Higher yields and a better recyclability were obtained under micellar conditions with hexylbiguanide.

3.4 Introduction

Various biguanide derivatives (Figure 3.11) have been shown to possess multiple biological applications. Their antihyperglycemic properties have been extensively studied, and metformin hydrochloride became one of the most prescribed drugs for the treatment of type 2 diabetes patients.¹⁸ The antimalarial¹⁹ and antimicrobial²⁰ properties of biguanides have also been reported, as a result of their membrane disruption activity.²¹ Recently, the capacity of biguanides to inhibit the proliferation of cancer cells has begun to be considered as a potential anticancer therapy, and even if their mechanism of action is still uncertain, the major limitation for their use is considered to be their inadequate ability to penetrate mitochondria *in vivo*.²² At physiological pH, biguanides are protonated and are usually found as hydrophilic chloride salts, also called biguanidium salts.²³

Biguanides can be easily functionalized with different substituents at both ends (aryl, benzyl, alkyl, etc.) (Figure 3.11). The hydrophilic biguanide group can be incorporated in the design of amphiphilic compounds with surfactant properties. The self-assembly of surfactants allows the solubilization, transport, delivery or extraction of hydrophobic compounds in the

hydrophobic micellar environment²⁴ and finds several applications as emulsifiers,²⁵ as drug delivery systems,²⁶ in absorption of lipids²⁷ and of course in micellar catalysis.²⁸

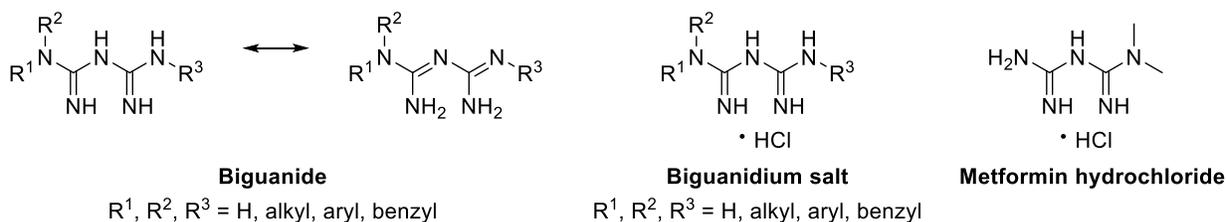


Figure 3.11. Representation of biguanide, biguanidium hydrochloride, and metformin hydrochloride

Micellar catalysis is a strategy largely employed in the development of greener reactions in aqueous media, lowering the impact of chemistry on the environment.^{14, 29} It allows water solubilization of insoluble reactants and also the decrease of the reaction temperature. Micellar catalysis usually requires the use of an innocent surfactant or a metallo-surfactant. An innocent surfactant does not directly interact with the metal, but only solubilizes a preformed catalyst and usually enhances its activity.¹⁴ A metallo-surfactant includes a ligand moiety, where the metal is directly coordinated to the surfactant.³⁰ The metallo-surfactant acts as both mass transfer agent and ligand, resulting in a major atom economy of the process.

The self-aggregation properties of alkylguanidiniums (Figure 3.12) were previously reported by Song *et al.* for alkyl chains containing 8 to 12 carbons, with critical micelle concentration (CMC) values varying from 5 to 75 mM.³¹ In 2011, Lin *et al.* used functionalized alkylguanidinium salts as ionic liquid solvents in the Suzuki-Miyaura coupling.³² They reported complete conversion after 2 h at 60 °C with 2 mol% of Pd(OAc)₂ and 5 equiv of dodecylguanidinium salt and proposed the formation of micelles to be responsible for the stabilization of the Pd nanoparticles, allowing the recycling up to five catalytic runs without significant loss of activity.

Regarding its chemical structure, a biguanide is composed of two guanidine moieties (Figure 3.12). Compared to a guanidine or a guanidinium salt, a biguanide has a higher ability

to bind metals because of the two “imine-like” functions and acts as a bidentate ligand. The coordination of different metals to biguanides was first reported in 1961,³³ but their use as ligands in metal-catalyzed cross-coupling reactions started only two decades ago. They have been incorporated in complex systems (mesoporous silica,³⁴ carbon nanotubes,³⁵ fullerene³⁶ and chitosan³⁷) and used as ligands for several metal-catalyzed reactions in organic solvents, or mixtures with water. Seeking to develop green catalytic reactions in neat water and to use small ligands to increase the atom economy of the process, we reported recently the successful use of metformin hydrochloride as ligand in the Suzuki-Miyaura coupling in pure water, at a very low palladium loading (0.0025 mol%).³⁸ However, the recycling of the metformin catalyst was unsuccessful, because the catalytic species degraded in water after four catalytic runs at 0.5 mol% Pd. We explored the possibility to use alkylbiguanides as surfactants under micellar conditions for the Suzuki-Miyaura reaction in water. Herein, we describe the synthesis and the characterisation of alkylbiguanide surfactants, as well as their successful application under micellar conditions in the Suzuki-Miyaura reaction in water.

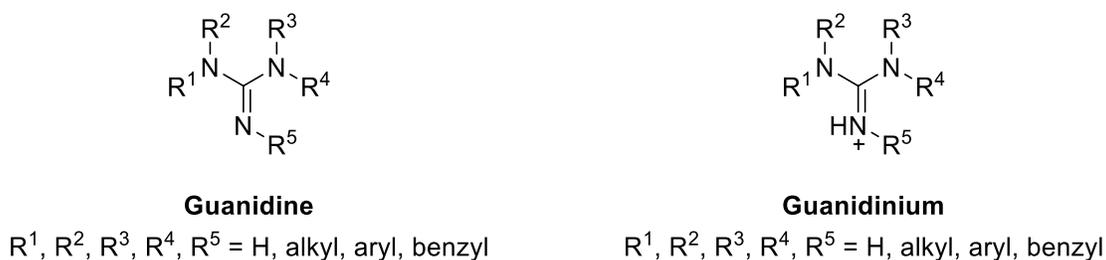


Figure 3.12. Representation of guanidine and the guanidinium cation

3.5 Results and discussion

3.5.1 Surfactants synthesis

The alkylbiguanide dihydrochlorides were synthesized using the methodology developed by Suyama *et al.* in 1989.³⁹ They were obtained in one step, with moderate to excellent yields, after 90 min at 100 °C in 1,4-dioxane and purified as chloride salts by precipitation, upon addition of hydrochloric acid (Figure 3.13). The reaction was sensitive to

the concentration of reactants and needed to be at least 2 M to obtain high yields. Iron (III) chloride did not play a catalytic role in the reaction because lower amounts of iron resulted in lower yields or impure products. Moreover, a higher amount of iron (3 equiv as reported for some substrates by Suyama *et al.*³⁹) resulted in no reaction at all. Iron may probably bind both dicyandiamide and amine, preventing them to react. The reaction was also performed in greener solvents (ethyl acetate, water, acetone, methanol, and ethanol), but the reaction did not take place or gave impure product.

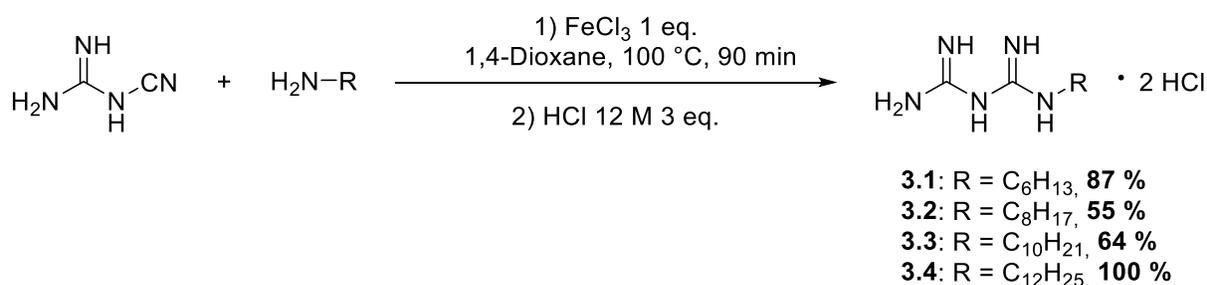


Figure 3.13. Synthesis of alkylbiguanide dihydrochlorides

3.5.2 X-Ray diffraction

Single crystals of each alkylbiguanide were obtained by slow evaporation of methanol (**3.1**, **3.2** and **3.4**) or by crystallisation at low temperature in a mixture of methanol and acetone (**3.3**). They all appeared as overlapping plates (twinned crystals) which made their analysis difficult. Suitable crystals were selected and analyzed on a Bruker Venture MetalJet diffractometer (Figure 3.14).

Alkylbiguanides **3.1**, **3.2** and **3.4** are monoclinic P2₁/c containing four molecules per primitive cell and **3.3** is monoclinic C2/c with eight molecules per primitive cell. In the solid state, they all showed an organization similar to a lipid bilayer, where the hydrophobic alkyl chains were facing each other inside the primitive cell and the hydrophilic biguanidium moieties were facing the exterior of the primitive cell (Figure 3.15).

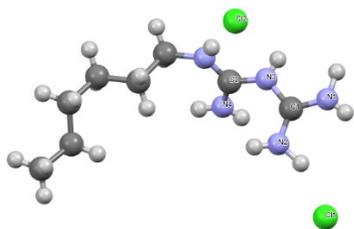
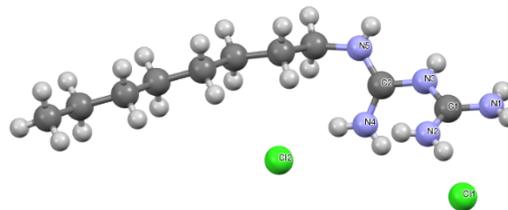
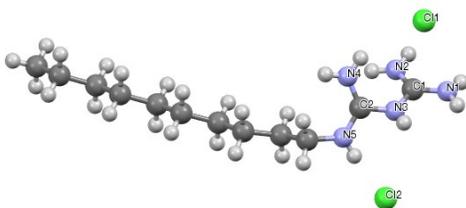
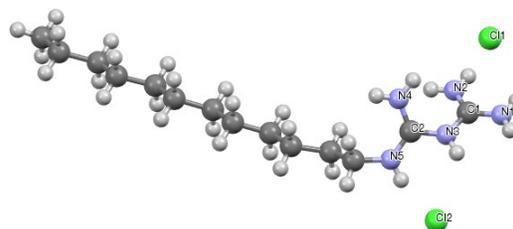
a) C₆·2HCl (**3.1**)b) C₈·2HCl (**3.2**)c) C₁₀·2HCl (**3.3**)d) C₁₂·2HCl (**3.4**)

Figure 3.14. X-Ray diffraction analysis of a) hexylbiguanide dihydrochloride **3.1**, b) octylbiguanide dihydrochloride **3.2**, c) decylbiguanide dihydrochloride **3.3**, and d) dodecylbiguanide dihydrochloride **3.4**

The alkyl chains did not overlay in the same plane but organized themselves in two planes pointing toward opposite directions and forming an X (the pink and black molecules shown in Figure 3.15). The longer the alkyl chain, the more organized they became in the solid state (Figures 3.15 and 3.16).

Furthermore, we observed that the biguanide moiety was not planar, the torsion angles between the two guanidinium units being slightly different for the four salts, with values around 40 °, as predicted by density functional theory calculations by Raczyńska *et al.*⁴⁰(Figure 3.16).

The four alkybiguanidium dihydrochlorides had their double bonds positioned between C1 and N1 and C2 and N5. This is different from what was previously reported for metal-coordinated biguanides.⁴¹ As Raczyńska *et al.* previously reported, the protonation was favoured on the imino groups, rather than the amino groups, because of the n- π conjugation.⁴⁰ Finally, each molecule possesses two chlorides located in each plane of a guanidinium cation.

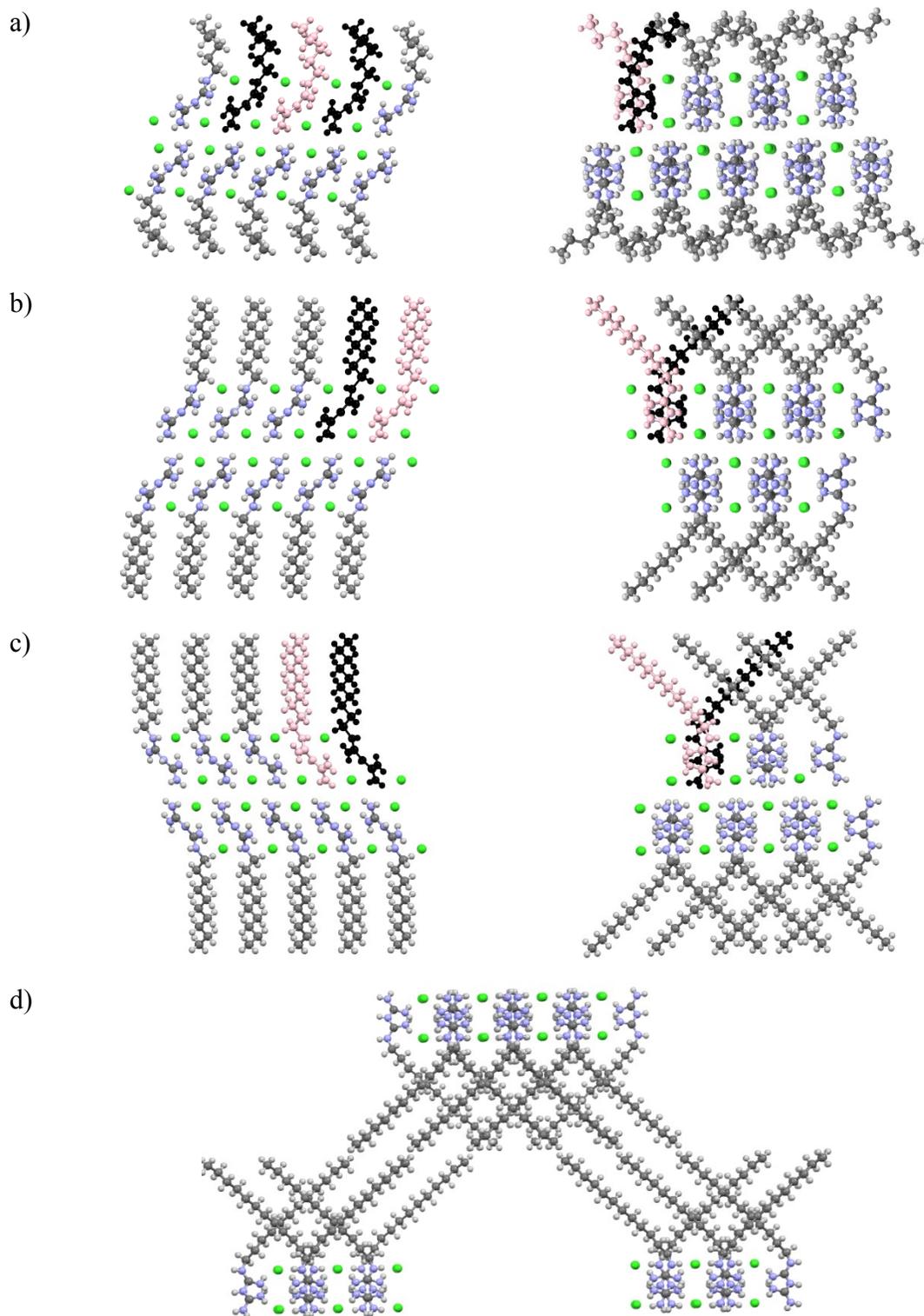


Figure 3.15. Organisation of the surfactant in the primitive cell by X-ray diffraction for a) hexylbiguanide dihydrochloride **3.1**, b) octylbiguanide dihydrochloride **3.2**, c) decylbiguanide dihydrochloride **3.3**, and d) dodecylbiguanide dihydrochloride **3.4**

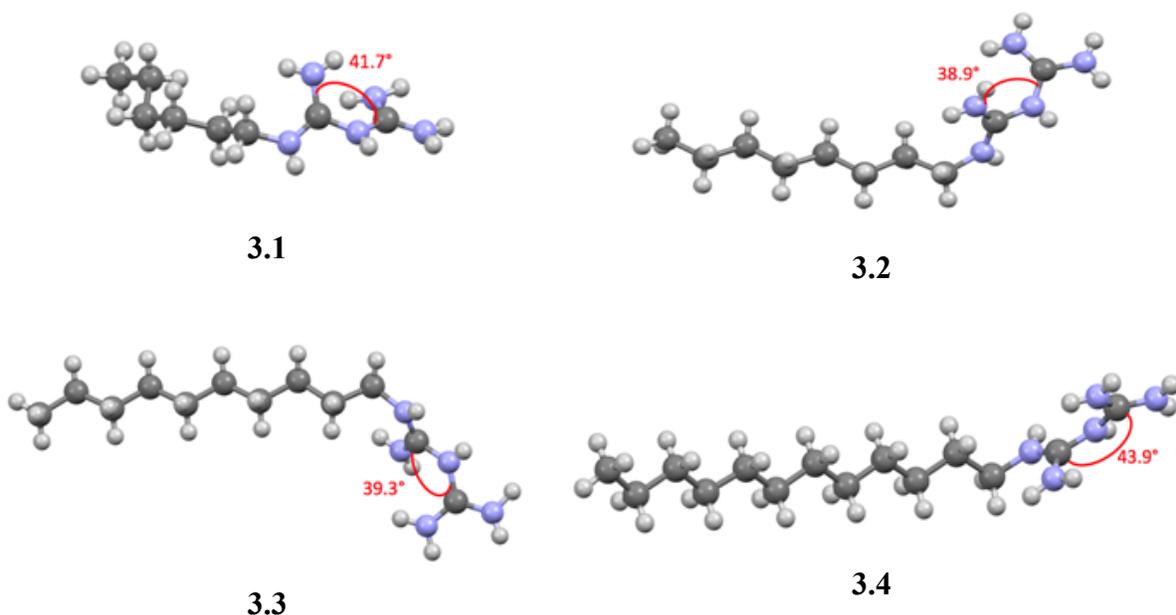


Figure 3.16. Torsion angles in the biguanidinium cation

3.5.3 Surface tension measurement and critical micelle concentration (CMC) determination

The CMC of each alkylbiguanide was determined by measuring the evolution of the surface tension with its concentration. The surface tension was measured with a Wilhelmy plate sensor on a dynamic contact angle meter and tensiometer (DCAT11) in distilled water. The CMC was considered the concentration at which the surface tension reached a plateau (Annexe 2). The CMCs were determined at two temperatures (25 °C and 60 °C), in neutral and basic conditions (K_2CO_3 22 M), the basic conditions corresponding to the Suzuki-Miyaura reaction conditions (Table 3.1).

The CMC values of the studied alkylbiguanides were influenced by the protonation state of the surfactant, the temperature, and the length of the alkyl chain. Compounds **3.1** – **3.4** were highly soluble in water. However, only **3.1** remained soluble in water in basic conditions, its CMC being 5 – 6 times lower than the one in neutral conditions. Ionic surfactants usually possess higher CMC values than those of their non-ionic analogues because they are more water-soluble.

Table 3.1. Critical Micelle Concentration values for compounds **3.1** – **3.4** at 25 °C and 60 °C in neutral and basic conditions (K₂CO₃ 22 M)

Compound	3.1	3.2	3.3	3.4
CMC at 25 °C (mM)	2.30	2.10	1.80	0.22
CMC at 60 °C (mM)	2.25	1.50	0.72	0.16
CMC in basic conditions at 25 °C (mM)	0.40	Insoluble	Insoluble	Insoluble
CMC in basic conditions at 60 °C (mM)	0.55			

At 60 °C, the CMC of biguanidium surfactants decreased. The CMC value of the neutral surfactant **3.1** was slightly higher at 60 °C than the one at 25 °C. Both ionic and non-ionic alkylbiguanide surfactants can form hydrogen bonds with water molecules, but water molecules stabilize better ionic surfactants because of their stronger interactions with the charged atoms. All the protonated alkylbiguanidium salts showed lower CMCs at higher temperatures, probably due to the loss of some hydrogen bonds and a decrease of the hydration of the ions that resulted in an increase of hydrophobicity and favored the formation of micelles. The higher CMC obtained for the neutral hexylbiguanide at 60 °C that can be due to the disruption of the network formed by the water molecules surrounding the smaller hexyl chain, disfavoring the formation of the micelles.⁵

Finally, the CMC values decreased, as the alkyl chain length increased. As a result of the increased hydrophobicity of the surfactant, the micelles started to form at 2.3 mM for the hexyl chain and decreased to 0.22 mM for the dodecyl chain in neutral conditions.

3.5.4 Suzuki-Miyaura coupling performed in micellar conditions with **3.1**

We previously showed the efficiency of a 1:1 metformin: Pd(OAc)₂ complex in the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction in water (Figure 3.17). The catalytic species were preformed for 15 min at 100 °C, prior to the addition of the substrates. The coupling product was obtained in 95 % yield after 15 min at 100 °C in pure water, and we were able to recycle

the system up to four catalytic runs with no significant loss of efficiency, after which the catalytic species started to degrade.³⁸

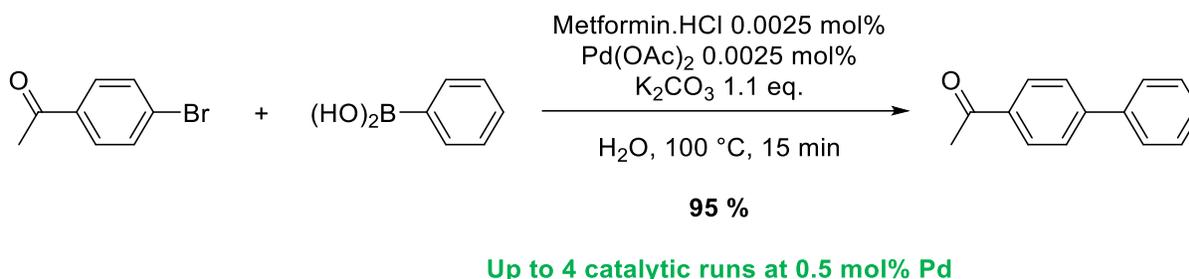


Figure 3.17. Previous results in the Suzuki-Miyaura coupling using metformin hydrochloride as ligand³⁸

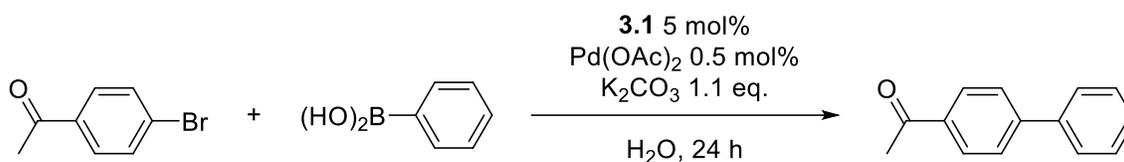
Our group also showed that the hydrophobic environment created by micelles can be used as a microreactor in the Suzuki-Miyaura reaction.^{30a} We decided to use **3.1** as a metallo-surfactant precursor in micellar conditions. Hexylbiguanide **3.1** was the only alkybiguanide soluble in basic conditions and self-assembling in micelles.

The coupling reactions were performed over 24 h at 0.5 mol% Pd(OAc)₂ and 5 mol% **3.1**, at different temperatures (room temperature, 50 °C and 100 °C) and concentrations (0.5 and 5 mM) (Table 3.2). After 24 h, none of the reaction conditions providing satisfying results in terms of yield. We were expecting complete conversion at least for the reaction performed at 100 °C because this was obtained with the metformin ligand after only 15 min. The very low reactivity of hexylbiguanide could be explained by a possible segregation between the substrates and the catalyst. In order to explain these unexpected results, we studied the size and the shape of the aggregates formed by neutral **3.1** under the reaction conditions.

The size and the shape of the micelles were determined by transmission electron microscopy (TEM) on a FEI Tecnai T12 (Eindhoven, The Netherlands) transmission electron microscope equipped with a LaB6 filament and operated at an acceleration voltage of 120 kV. Samples were prepared for TEM using a conventional negative staining procedure. A 3 μL drop of surfactant was adsorbed for 2 min onto a glow-discharged carbon-coated copper grid and stained for 1 min with freshly prepared 2% uranyl acetate in D₂O. The TEM analysis of a

10 mM solution of **3.1** showed the formation of two populations of spherical micelles: one with 50 nm diameter and the other with 200 nm diameter (Figure 3.18 – a)). After addition of Pd(OAc)₂ to the micellar solution of **3.1** in the Suzuki-Miyaura coupling conditions, the formation of undefined aggregates was observed by TEM (Figure 3.18 – b)). The micellar structure was probably lost due to the aggregation of several biguanides around a palladium center that resulted in the formation of non-defined domains and was responsible for the total lack of catalytic activity of the system.

Table 3.2. Initial reaction conditions for the micellar Suzuki-Miyaura coupling.^a



Entry	Concentration of surfactant (mM)	Temperature	Yield (%) ^d
1	0.5 ^b	r.t.	< 5
2		50 °C	< 5
3		100 °C	16 to 25
4	5 ^c	r.t.	< 5
5		50 °C	10
6		100 °C	8 to 14

^a Reaction conditions: 0.5 mol% Pd(OAc)₂ (1.12 mg), hexylbiguanide dihydrochloride **3.1** 5 mol% (12.91 mg), 1 mmol (0.199 g) 4'-bromoacetophenone, 1 mmol (0.122 g) phenylboronic acid, 1.1 mmol (0.152 g) K₂CO₃, 24 h, in air. ^b In 100 mL distilled water. ^c In 10 mL distilled water. ^d Determined by ¹H NMR spectroscopy.

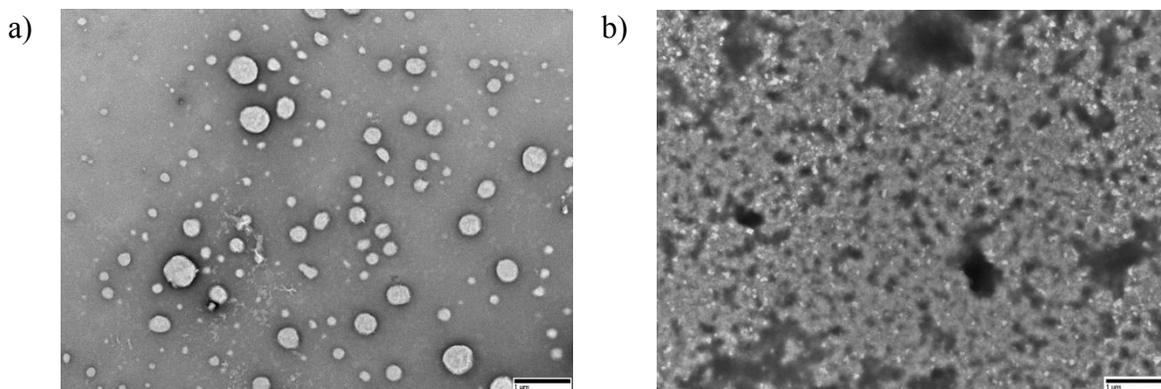
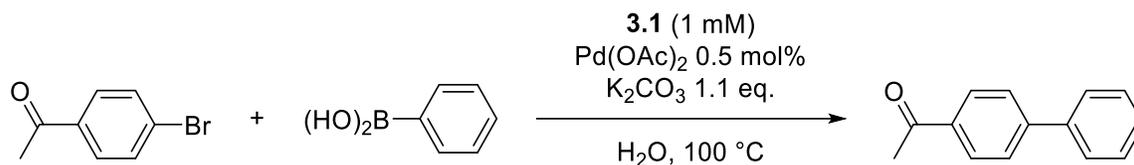


Figure 3.18. TEM analysis of a) surfactant **3.1** at 10 mM in basic conditions (K_2CO_3 at 22 M) and b) surfactant **3.1** at 10 mM in basic conditions with 0.5 mol% $Pd(OAc)_2$

As the Pd:hexylbiguanide ratio seemed very important for the aggregation process, we decided to screen different ratios and study its influence on the catalytic activity of the system (Table 3.3). At a 1:2 Pd:hexylbiguanide ratio, higher yields were obtained, but the results were non reproducible (Table 3.3, entry 1). At a 1:1 ratio, complete conversion was obtained after 15 min with 0.5 mol% $Pd(OAc)_2$ and 0.5 mol% **3.1** (1 mM), at 100 °C (Table 3.3, entry 2). The TEM analysis of the 1:1 Pd:hexylbiguanide ratio at 1 mM confirmed the formation of spherical micellar aggregates (Figure 3.19).

The substrates scope of the reaction performed with metformin as catalyst showed limitations in the case of aryl iodides and electron-donating substituents on the aryl halides.³⁸ We selected and tested these substrates in the micellar conditions with 0.5 mol% hexylbiguanide (1 mM) and 0.5 mol% $Pd(OAc)_2$ for 15 min, at 100 °C (Table 3.4). Relative to metformin alone, significantly higher yields were obtained using **3.1** for all the substrates tested, especially for 4-iodoanisole, 4-iodoaniline and 2-bromonaphtalene (Table 3.4, entries 4-6).

Table 3.3. Optimization of the micellar catalysis conditions of the Suzuki-Miyaura coupling^a



Entry	3.1 (mol%)	Pd:3.1 ratio	Reaction time (min)	Yield (%)
1	1	1:2	15	6 to 57
2	0.5	1:1	15	99
3	0.5	1:1	10	93
4	0.5	1:1	5	83

^a Reaction conditions: 0.5 mol% Pd(OAc)₂ (1.12 mg), hexylbiguanide dihydrochloride **3.1**, 1 mmol (0.199 g) 4'-bromoacetophenone, 1 mmol (0.122 g) phenylboronic acid, 1.1 mmol (0.152 g) K₂CO₃, in distilled water, at 100 °C, in air.

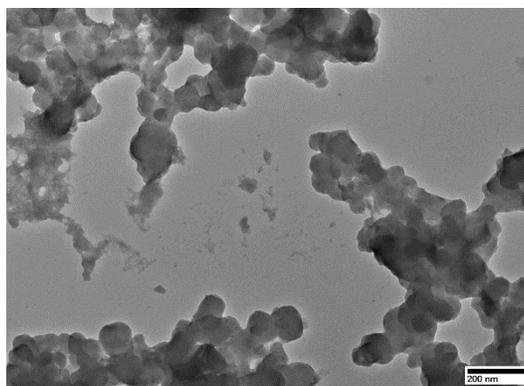


Figure 3.19. TEM analysis of 0.5 mol% surfactant **3.1** at 1 mM with 0.5 mol% Pd(OAc)₂ in basic conditions

Table 3.4. Substrate scope comparison using metformin or hexylbiguanide **1** as ligand^a

Entry	Ar-X	Product obtained	Yield (%)	
			Metformin	Hexylbiguanide 3.1 ^b
1			75	96
2			98	99
3			16	22
4			37	62
5			17	77
6			0	22

^a Reaction conditions: 0.5 mol% Pd(OAc)₂ (1.12 mg), 0.5 mol% metformin or **3.1**, 1 mmol aryl halide, 1 mmol (0.122 g) phenylboronic acid, 1.1 mmol (0.152 g) K₂CO₃, in 5 mL distilled water, at 100 °C, in air. ^b At 1 mM

The recyclability of the micellar system was studied under the same conditions and compared with that of the metformin catalyst (Figure 3.20). In the micellar system of hexylbiguanide **3.1**, the palladium was kept active longer and the system was recycled up to six catalytic runs with no significant loss of activity. Therefore, the hydrophobic environment of the micelles not only allowed a better solubilization of the substrates and increased the reaction rates but also prevented the palladium oxidation by water.

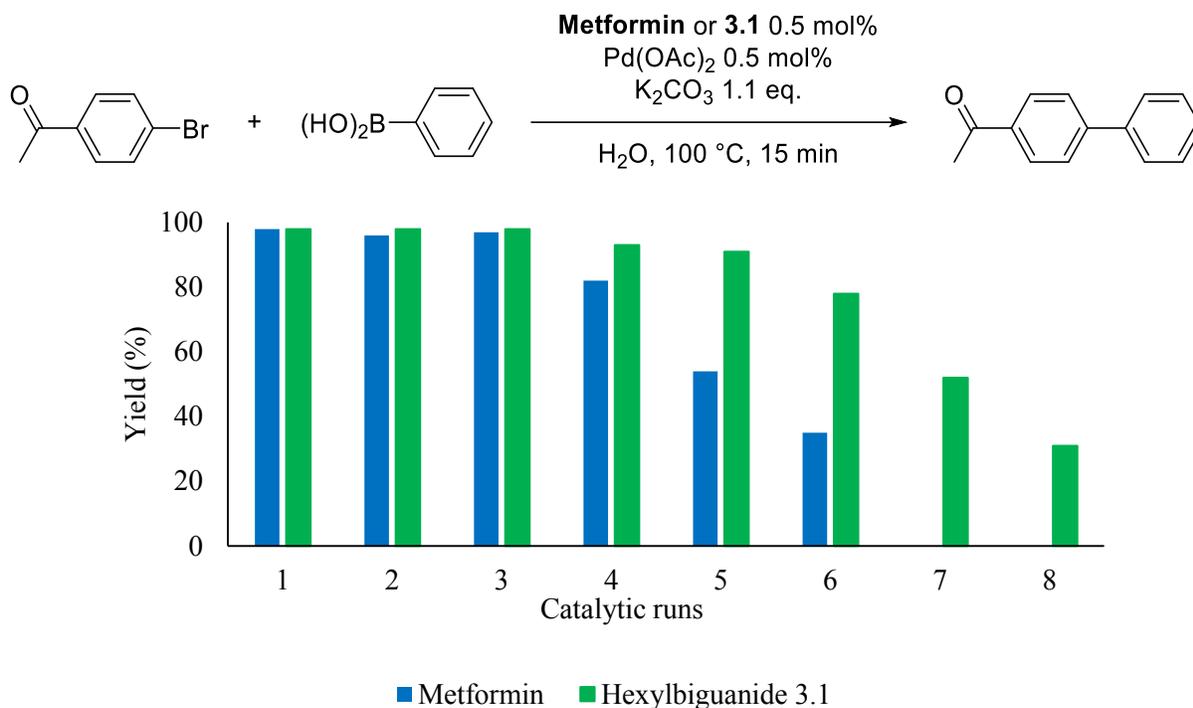


Figure 3.20. Recyclability of the Suzuki-Miyaura reaction at 0.5 mol% Pd with metformin or hexylbiguanide **3.1** as ligand

3.6 Conclusion

We synthesized and fully characterized a new family of surfactants containing biguanide and biguanidium hydrophilic groups. All of the alkylbiguanidium chlorides in the solid state were double protonated and formed alternating layers of hydrophobic alkyl chains and hydrophilic biguanidium/chloride ions. Having determined the CMCs of each surfactant in neutral and basic conditions when it was possible, we performed the Suzuki-Miyaura in micellar conditions in water, using **3.1** as the surfactant. We showed the importance of the Pd:hexylbiguanide ratio to obtain an efficient and recyclable catalytic system for the Suzuki-Miyaura reaction. Different aggregation states with and without Pd were observed by TEM, and we showed that a 1:1 Pd:hexylbiguanide ratio is necessary to maintain the micellar conditions and obtain a reproducible and efficient catalytic system.

3.7 Acknowledgements

We acknowledge gratefully the Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC), the Centre de Chimie Verte et Catalyse (CCVC), the Fonds Québécois de la Recherche sur la Nature et les Technologies (FRQ-NT) and the Université de Montréal for the financial support. We also thank Le Centre Régional de RMN and Le Centre Régional de Spectrométrie de masse and X-ray diffraction facilities of Université de Montréal.

3.8 Bibliographie

1. (a) Schramm, L. L. *Surfactants: Fundamentals and Applications in the Petroleum Industry*. Cambridge University Press: 2000; (b) Myers, D. *Surfactant Science and Technology*. Wiley: 2005.
2. Moroi, Y. *Micelles: Theoretical and Applied Aspects*. Springer US: 1992.
3. (a) Preiss, U. P.; Eiden, P.; Luczak, J.; Jungnickel, C. *Journal of Colloid and Interface Science* **2013**, *412*, 13-16; (b) Hooshyar, H.; Sadeghi, R. *Journal of Chemical & Engineering Data* **2015**, *60* (4), 983-992.
4. Muller, N. *Langmuir : the ACS Journal of Surfaces and Colloids* **1993**, *9* (1), 96-100.
5. Chen, L.-J.; Lin, S.-Y.; Huang, C.-C.; Chen, E.-M. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **1998**, *135* (1-3), 175-181.
6. (a) Al-Soufi, W.; Pineiro, L.; Novo, M. *Journal of Colloid and Interface Science* **2012**, *370* (1), 102-110; (b) Wilhelmy, L. *Annalen der Physik und Chemie* **1863**, *195* (6), 177-217.
7. (a) Garcia-Mateos, I.; Mercedes Velazquez, M.; Rodriguez, L. J. *Langmuir : the ACS Journal of Surfaces and Colloids* **1990**, *6* (6), 1078-1083; (b) Dominguez, A.; Fernandez, A.; Gonzalez, N.; Iglesias, E.; Montenegro, L. *Journal of Chemical Education* **1997**, *74* (10), 1227-1231.
8. Rosenthal, K. S.; Koussaie, F. *Analytical Chemistry* **2002**, *55* (7), 1115-1117.
9. Goddard, E. D.; Turro, N. J.; Kuo, P. L.; Ananthapadmanabhan, K. P. *Langmuir : the ACS Journal of Surfaces and Colloids* **1985**, *1* (3), 352-355.

10. Singh, C. D.; Isobe, H.; Fujinami, T.; Ogita, M. *Japanese Journal of Applied Physics* **2004**, *43* (6A), 3429-3431.
11. La Sorella, G.; Strukul, G.; Scarso, A. *Green Chemistry* **2015**, *17* (2), 644-683.
12. Rathman, J. F. *Current Opinion in Colloid & Interface Science* **1996**, *1*, 514-518.
13. Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Cortes-Clerget, M. *Chemistry* **2018**, *24* (26), 6672-6695.
14. Lipshutz, B. H.; Isley, N. A.; Fennewald, J. C.; Slack, E. D. *Angewandte Chemie* **2013**, *52* (42), 10952-10958.
15. Demchuk, O. M.; Kaplon, K.; Mazur, L.; Strzelecka, D.; Pietrusiewicz, K. M. *Tetrahedron* **2016**, *72* (42), 6668-6677.
16. Handa, S.; Smith, J. D.; Hageman, M. S.; Gonzalez, M.; Lipshutz, B. H. *ACS Catalysis* **2016**, *6* (12), 8179-8183.
17. Iranpoor, N.; Rahimi, S.; Panahi, F. *RSC Advances* **2016**, *6* (4), 3084-3090.
18. Thorne, D. P.; Lockwood, T. D. *Biochemical Journal* **1990**, *266*, 713-718.
19. (a) Helsby, N. A.; Ward, S. A.; Howells, R. E.; Breckenridge, A. M. *British Journal of Clinical Pharmacology* **1990**, *30*, 287-291; (b) Patel, D. S.; Ramesh, M.; Bharatam, P. V. *Medicinal Chemistry Research* **2012**, *21* (12), 4274-4289.
20. James, J. W.; Baker, J. A.; Wiggins, L. F. *Journal of Medicinal Chemistry* **1968**, *11* (5), 942-945.
21. (a) Schaefer, G.; Rieger, E. *European Journal of Biochemistry* **1974**, *46*, 613-623; (b) Schäfer, G. *Biochemical Pharmacology* **1976**, *25* (18), 2015-2024.
22. (a) Zhao, Y.; Wang, W.; Guo, S.; Wang, Y.; Miao, L.; Xiong, Y.; Huang, L. *Nature Communications* **2016**, *7*, 11822-11830; (b) Cuyas, E.; Martin-Castillo, B.; Bosch-Barrera, J.; Menendez, J. A. *Cell Cycle* **2017**, *16* (11), 1022-1028; (c) Shafiei-Irannejad, V.; Samadi, N.; Salehi, R.; Yousefi, B.; Zarghami, N. *Chemical Biology & Drug Design* **2017**, *90* (6), 1056-1066.
23. Langmaier, J.; Pizl, M.; Samec, Z.; Zalis, S. *The Journal of Physical Chemistry. A* **2016**, *120* (37), 7344-7350.
24. (a) Feng, L.; Xie, D.; Song, B.; Zhang, J.; Pei, X.; Cui, Z. *Soft Matter* **2018**, *14* (7), 1210-1218; (b) Mao, J.; Zhang, H.; Zhang, W.; Fan, J.; Zhang, C.; Zhao, J. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* **2017**, *60*, 133-142.

25. (a) Schulz, E. N.; Ambrusi, R. E.; Miraglia, D. B.; Schulz, E. P.; García, S. G.; Rodriguez, J. L.; Schulz, P. C. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2016**, *490*, 145-154; (b) Zaragoza-Contreras, E. A.; Hernández-Escobar, C. A.; Estrada-Monje, A.; Kobayashi, T. *Synthetic Metals* **2016**, *214*, 5-13.
26. Kaur, P.; Garg, T.; Rath, G.; Murthy, R. S.; Goyal, A. K. *Drug Delivery* **2016**, *23* (3), 727-738.
27. Bochenek, W. J.; Slowinska, R.; Kapuscinska, B.; Mrukowicz, M. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* **1984**, *36* (12), 834-836.
28. (a) Mishra, M.; Muthuprasanna, P.; Surya Prabha, K.; Sobhita Rani, P.; Satish Babu, A.; Sarath Chandiran, I.; Arunachalam, G.; Shalini, S. *International Journal of PharmTech Research* **2009**, *1* (4), 1354-1365; (b) Brals, J.; Smith, J. D.; Ibrahim, F.; Gallou, F.; Handa, S. *ACS Catalysis* **2017**, *7* (10), 7245-7250; (c) Klumphu, P.; Desfeux, C.; Zhang, Y.; Handa, S.; Gallou, F.; Lipshutz, B. H. *Chemical Science* **2017**, *8* (9), 6354-6358.
29. (a) Lipshutz, B. H.; Abela, A. R.; Bošković, Ž. V.; Nishikata, T.; Duplais, C.; Krasovskiy, A. *Topics in Catalysis* **2010**, *53* (15-18), 985-990; (b) Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Leong, W. W.; Taft, B. R.; Krogstad, D. V. *The Journal of Organic Chemistry* **2011**, *76* (12), 5061-73; (c) Xu, D.; Wang, H.; Pan, Z.; Zhang, T. *Journal of Molecular Liquids* **2018**, *250*, 223-228; (d) Donner, A.; Hagedorn, K.; Mattes, L.; Drechsler, M.; Polarz, S. *Chemistry* **2017**, *23* (72), 18129-18133.
30. (a) Kairouz, V.; Schmitzer, A. R. *Green Chemistry* **2014**, *16* (6), 3117-3124; (b) Ghosh, K. K.; Gupta, B.; Bhattacharya, S. *Curr Organocatalysis* **2016**, *3* (1), 6-23; (c) Liu, Y.; Ma, X.; Xie, J.; Liu, P.; Dai, B.; He, R. *Applied Organometallic Chemistry* **2013**, *27* (8), 494-498.
31. (a) Song, Y.; Li, Q.; Li, Y. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2012**, *393*, 11-16; (b) Song, Y.; Li, Q.; Li, Y.; Zhi, L. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* **2013**, *417*, 236-242.
32. Li, S.; Lin, L.; Li, Y.; Zhang, S. *Synlett* **2011**, *2011* (12), 1779-1783.
33. Ray, P. *Chemical Reviews* **1961**, *61* (4), 313-359.
34. Veisi, H.; Kordestani, D.; Faraji, A. R. *Journal of Porous Materials* **2013**, *21* (2), 141-148.

35. Veisi, H.; Khazaei, A.; Safaei, M.; Kordestani, D. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2014**, *382*, 106-113.
36. Veisi, H.; Masti, R.; Kordestani, D.; Safaei, M.; Sahin, O. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2014**, *385*, 61-67.
37. Veisi, H.; Ghadermazi, M.; Naderi, A. *Applied Organometallic Chemistry* **2016**, *30* (5), 341-345.
38. Fortun, S.; Beauclair, P.; Schmitzer, A. R. *RSC Advances* **2017**, *7* (34), 21036-21044.
39. Suyama, T.; Soga, T.; Miyauchi, K. *Nippon Kagaku Kaishi* **1989**, *5*, 884-887.
40. Raczynska, E. D.; Gal, J. F.; Maria, P. C.; Michalec, P.; Zalewski, M. *The Journal of Physical Chemistry. A* **2017**, *121* (45), 8706-8718.
41. (a) Jalový, Z.; Padělková, Z.; Jirásko, R.; Matyáš, R.; Holčapek, M.; Němec, O.; Novotná, M.; Mišková, L. *Polyhedron* **2012**, *44* (1), 88-100; (b) Das, B. C.; Dey, I.; Biswas, G.; Banerjee, R.; Iitaka, Y.; Banerjee, A. *Journal of Crystallographic and Spectroscopic Research* **1993**, *23* (6), 509-512.

Chapitre 4 : Synthèse, caractérisation et étude de l'activité catalytique de ligands de type pince dans la réaction de Suzuki-Miyaura dans l'eau

4.1 Préface

Nous avons montré dans le Chapitre 3 qu'un environnement hydrophobe était favorable à la réaction de Suzuki-Miyaura, en solubilisant les substrats et en améliorant le recyclage des espèces catalytiques, en protégeant le Pd de l'oxydation dans l'eau. Nous avons donc décidé d'étudier des ligands tétradentates comportant deux biguanides, séparés d'un espaceur, pour former une sorte de pince autour du Pd et ainsi limiter le contact de l'eau avec celui-ci. Différents espaceurs (aryle, benzyle et alkyles) ont été utilisés afin d'étudier l'importance de l'encombrement stérique, la rigidité et la solubilité de ces ligands.

Ce chapitre présente donc la synthèse et la caractérisation de nouveaux ligands bis-biguanides. L'analyse par diffraction des rayons X du phénylène-1,3-bisbiguanide a permis d'observer la formation d'un dimère formant une sorte de cage par l'association des biguanides. Nous avons tout d'abord pensé que cet assemblage supramoléculaire apporterait des propriétés bénéfiques pour le couplage de Suzuki-Miyaura et son recyclage, en limitant le contact du Pd avec l'eau. Malheureusement, c'est aussi le contact avec les substrats qui est limité et l'activité catalytique du Pd est inhibée, probablement dû au trop grand encombrement stérique autour du Pd dans l'assemblage supramoléculaire.

Ma contribution à l'article présenté au Chapitre 4 a été l'élaboration du projet, l'ensemble du travail expérimental ainsi que la rédaction de la première version du manuscrit. J'ai réalisé l'analyse par diffraction des rayons X sous la supervision de Thierry Maris. Pr. Andreea Schmitzer a contribué à l'élaboration du projet et à la version finale du manuscrit.

Les informations supplémentaires de cet article sont disponibles à l'Annexe 3 aux pages xlvi à lv.

4.2 Concept et utilisation des ligands de type pinceur

4.2.1 Généralités sur les ligands (de type) pinceur

Les ligands pinceurs ont été développés dans les années 1970 par les professeurs Shaw et Moulton.¹ Ils sont initialement définis comme des ligands tridentates composés d'un cycle aromatique central lié à un métal par un carbone anionique et de deux entités neutres en périphérie, appelées « les bras », qui forment une pince autour d'un centre métallique (Figure 4.1 – 1)).² Cette définition s'est ensuite élargie aux ligands de formule générale LXL avec L des entités neutres, se liant au métal par un hétéroatome, telles que PR₂, NR₂, SR₂, etc. et X une entité anionique (généralement liée au métal par un atome de carbone ou d'azote), sans la présence systématique d'un cycle aromatique (Figure 4.1 – 2)). Cependant, tout ligand multidentate formant une sorte de pince autour d'un centre métallique, même s'il ne correspond pas à la nomenclature ci-dessus, est appelé ligand de type pinceur (Figure 4.1 – 3)). De manière générale, les ligands (de type) pinceurs sont classés et nommés selon la nature des atomes coordonner au métal et on parle alors de ligands NCN, PCP, NNN, NP, NN, NC, etc.

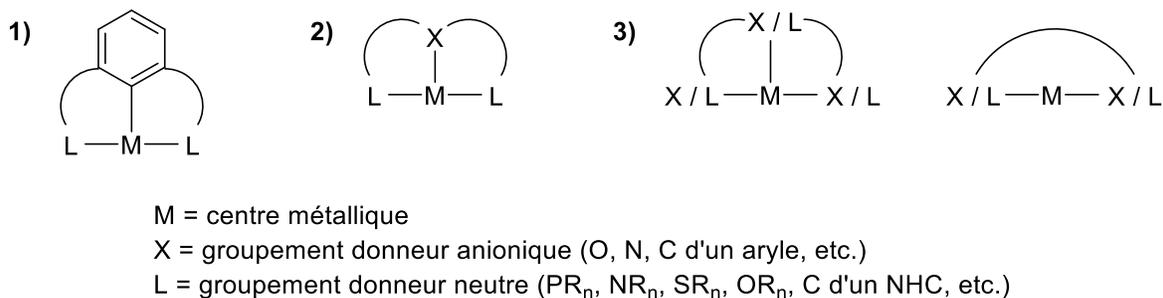


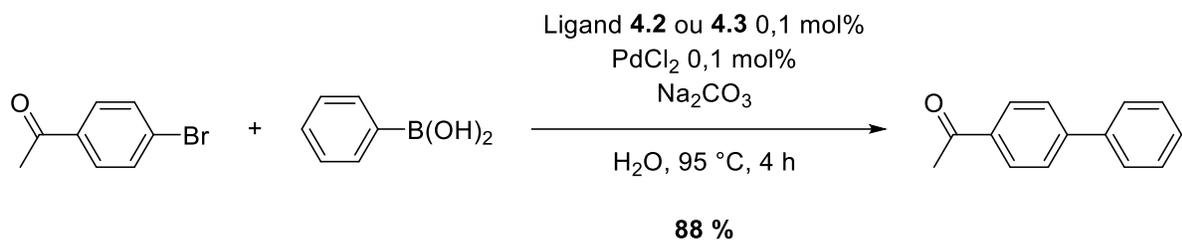
Figure 4.1. Représentations générales 1) d'un ligand pinceur selon la définition initiale, 2) d'un ligand pinceur selon la définition élargie et 3) de ligands de type pinceur

Un ligand (de type) pinceur n'est pas forcément symétrique, bien que cela facilite sa synthèse. Ses bras, facilement interchangeables, offrent un grand contrôle de l'environnement électronique et stérique autour du métal.¹ Il a également été reconnu que le mode de coordination tridentate offre un plus grand contrôle des propriétés du métal que le mode de coordination bidentate.¹ De plus, certains ligands monodentates très labiles, tels que la pyridine, restent coordonnés au métal lorsqu'ils sont intégrés à la structure d'un ligand (de type) pinceur, en particulier s'ils se trouvent à la position centrale de ce dernier.³ Enfin, les complexes (de type) pinceurs de Pd sont généralement plus stables à l'air, à l'humidité et à la température grâce à leur multiples sites de coordination au Pd. Ils permettent ainsi de grandement diminuer la quantité de catalyseur dans des réactions de couplage croisé et offrent un nombre de rotation très élevé.²

4.2.2 Utilisation de ligands (de type) pinceurs dans le couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux

Il existe peu d'exemples de ligands (de type) pinceurs *N*-donneurs utilisés dans le couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux.

En 2013, Crisostomo-Lucas *et al.* synthétisent trois ligands polydentates (un pinceur LXL, un de type pinceur LLL et un tétradentate LLLL) et les testent dans le couplage de Suzuki-Miyaura dans l'eau (Figure 4.2).⁴ Les ligands **4.2** et **4.3**, ne comportant que des groupements *N*-donneurs, sont les plus efficaces car ils ne nécessitent pas d'activation C-H lors de la formation des espèces catalytiques *in situ*. Le produit de couplage est obtenu avec un excellent rendement de 88 % après 4 heures de réaction à 95 °C avec seulement 0,1 mol% Pd avec les ligands **4.2** ou **4.3**. Les tests au mercure ont montré que les espèces catalytiques formées sont solubles dans l'eau et qu'il s'agit d'un système catalytique homogène.



Ligand:

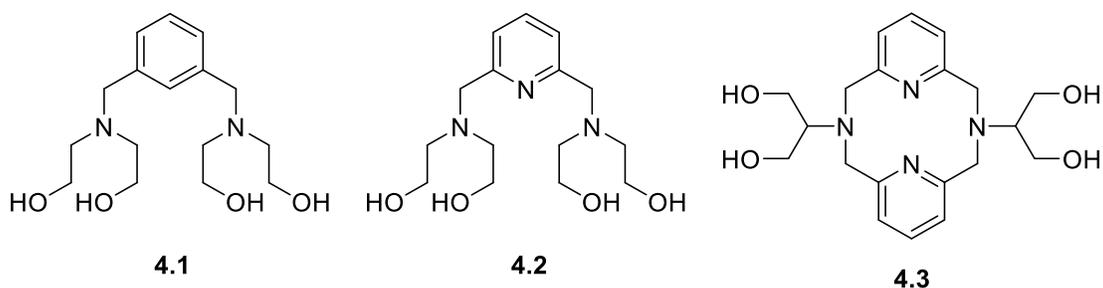


Figure 4.2. Couplage de Suzuki-Miyaura dans l'eau avec différents ligands polydentates

En 2017, Jerome *et al.* synthétisent une série de complexes de Pd avec des ligands de type pinceur XLX et l'acétonitrile comme ligand labile (Figure 4.3).⁵ Les bras des ligands de type pinceur sont composés d'amines secondaires, leur donnant une certaine flexibilité. Le couplage de Suzuki-Miyaura est réalisé dans un mélange eau:éthanol (1:4) à 82 °C pendant 4 heures et d'excellents rendements sont obtenus avec les quatre complexes de Pd à 0,5 mol%. La nature du groupement R a donc peu d'influence sur l'efficacité du catalyseur. Ces complexes ont été comparés avec des analogues contenant la triphénylphosphine à la place de l'acétonitrile et ont montré une meilleure activité catalytique pour la majorité des produits de couplage synthétisés.

En 2018, Yadav *et al.* se sont inspirés des ligands précédents pour synthétiser des complexes similaires, mais plus rigide autour du Pd, en remplaçant les amines secondaires des bras du ligand par des groupements pyroles (Figure 4.4).⁶ Le couplage de Suzuki-Miyaura est réalisée dans un mélange eau:éthanol (2:3) à 85 °C pendant 2 heures. Encore une fois, d'excellents rendements sont obtenus avec les trois complexes et les groupements R et R' n'ont pas de réelle influence sur l'efficacité de la réaction de couplage. Ce nouveau système

catalytique permet de travailler à très basse quantité de Pd puisque seulement 0,05 mol% Pd est utilisé.

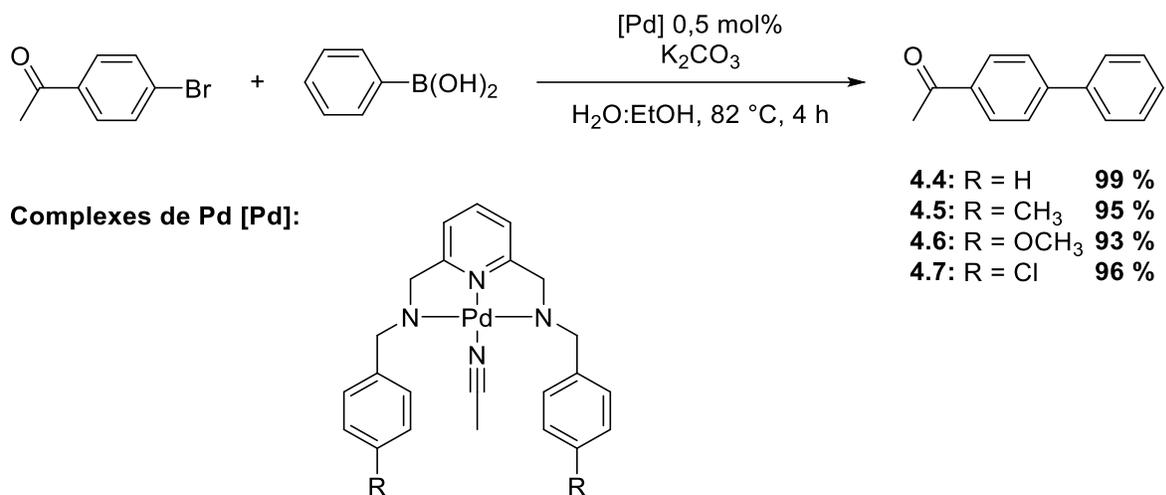


Figure 4.3. Couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux avec des complexes de ligands de type pinceur de Pd préformés comportant des bras flexibles

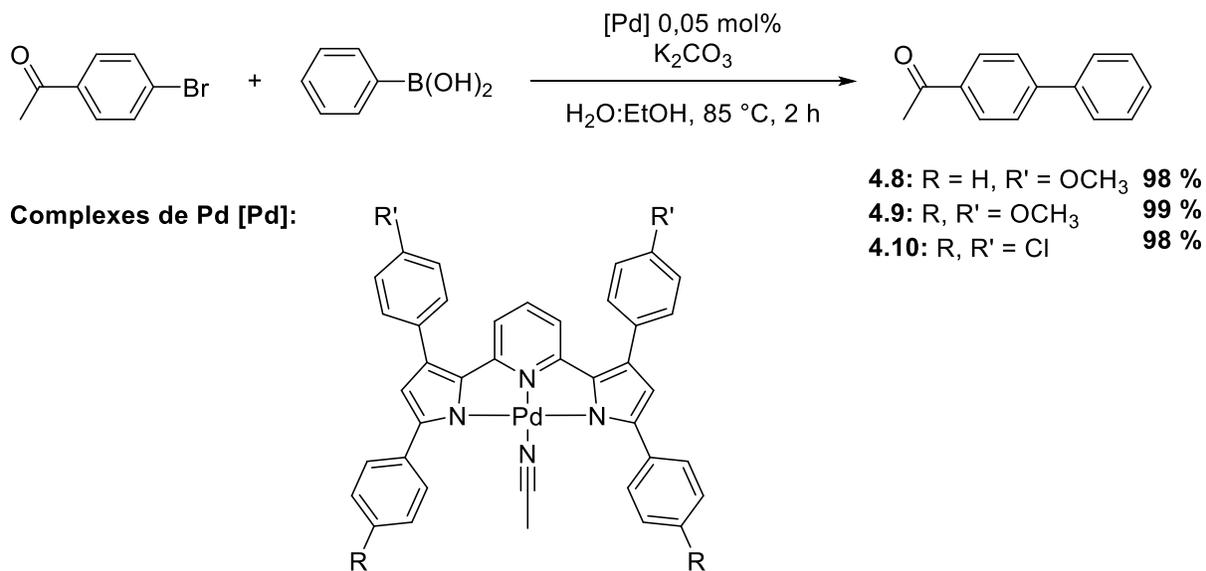
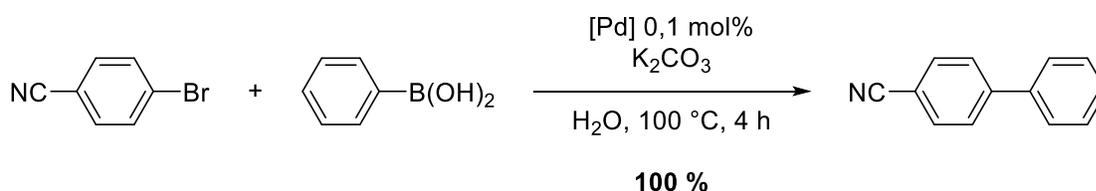


Figure 4.4. Couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux avec des complexes de ligands de type pinceur de Pd préformés comportant des bras rigides

Enfin, bien qu'il ne s'agisse pas d'un ligand (de type) pinceur, il est tout de même intéressant de noter qu'en 2007, Kostas *et al.* ont été les premiers à utiliser un complexe de Pd avec une porphyrine fonctionnalisée comme ligand tétradentate dans le couplage de Suzuki-Miyaura dans l'eau (Figure 4.5).⁷ Le produit de couplage est obtenu avec 100 % de rendement après 4 heures de réaction à 100 °C, avec seulement 0,1 mol% Pd. Le fait que le ligand tétradentate de porphyrine soit plan permet tout de même aux substrats d'accéder au Pd pour initier le cycle catalytique.



Complexes de Pd [Pd]:

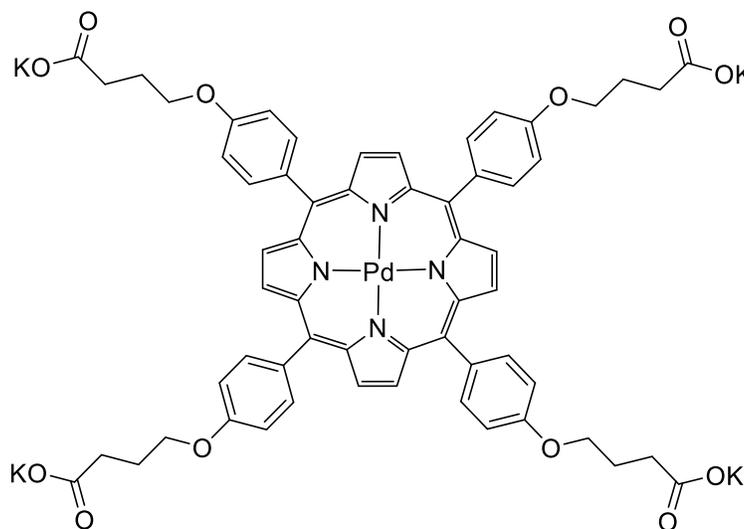


Figure 4.5. Couplage de Suzuki-Miyaura dans l'eau avec un complexe de Pd composé d'une porphyrine tétradentate

Les ligands polydentates *N*-donneurs ont donc montré une grande efficacité dans le couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux en utilisant différents modes de coordination (anionique ou neutre) pour former des ligands tridentates de type pinceur LXL, LLL et XLX, et tétradentates LLLL et LXLX. Ce bref survol de la littérature nous permet de voir clairement l'intérêt de l'introduction des biguanides dans ce type de ligands.

Article 3 : Inhibition of the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction by Bis-biguanide Pincer-Like Ligands in Neat Water

Solène Fortun and A. R. Schmitzer

Université de Montréal, Département de Chimie, 2900 Bd Edouard-Montpetit C.P. 6128
Succursale Centre-Ville, Montréal, H3C3J7, Canada

Prêt à être soumis, 2018

4.3 Abstract

We present the synthesis of a new family of bis-biguanide compounds with aryl and alkyl spacers. The bis-biguanides were designed to be used as pincer-like ligands to stabilize Pd in the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction in water and increase the recyclability of the system. Surprisingly these ligands completely inhibit the catalytic reaction probably because of the steric congestion and/or lack of flexibility around the metal centre.

4.4 Introduction

Twenty years ago, Paul Anastas and John C. Warner introduced the concept of Green Chemistry and defined 12 principles to describe different approaches to reduce waste, risks and pollution and to encourage chemists to develop new clean processes and technologies.⁸ Paul Anastas recently reviewed the huge progresses made towards a greener chemistry in the last 20 years and emphasized the fact that the field still needs improvements.⁹ Anastas also insisted on the need to change our society's behaviour and the fact that the 12 principles of Green Chemistry are interconnected and should be applied together, rather than developed one at a time.

In the past decades, considerable effort has been made to replace traditional toxic organic solvents by greener systems. An increasing number of well-known reactions have been developed in safer solvents (water, ethyl acetate, alcohol, polyethylene glycol),¹⁰ micellar conditions,¹¹ ionic liquids,¹² and bio-sourced solvents.¹³ Several reactions have been performed in solvent-free conditions, but these conditions are not applicable to reactions with a high number of reactants because of the high heterogeneity usually encountered.⁹ Water remains the greenest solvent because of its abundance, non-toxicity and non-flammability.¹⁴ Another important aspect in Green Chemistry is the development and use of catalytic reactions rather than stoichiometric ones. Metal-catalyzed cross-coupling reactions are widely used in organic synthesis in both academia and industry to form new bonds (carbon-carbon, nitrogen-carbon, etc.).¹⁵ These reactions are still performed in organic solvents to increase the solubility of both the reactants and the metal species, and hence to increase the yield. A lot of studies have been done lately on the Suzuki-Miyaura in water, but Ward *et al.* recently underlined the

improvements that are still needed for this reaction: the increase of reactivity for the less expensive aryl chlorides, the use of a low Pd loading, the need of shorter reaction times and lower temperatures.¹⁶ In order to perform highly efficient and fast Suzuki-Miyaura in water, water-soluble ligands are required to overcome the oxidation and degradation of the metal. Ideally, the desired organic product is extracted from water with a green solvent, such as ethyl acetate, while the catalytic species are maintained in the aqueous phase and recycled as long as possible. The recyclability of the system is not yet considered a major green criterion, but the recyclability of a ligand is directly related to its role to stabilize the catalytic species and prevent their oxidation.

Biguanides are bidentate ligands that have shown interesting properties as water-soluble ligands for catalysis in aqueous media.¹⁷ We previously reported the great efficiency of the Pd(OAc)₂:metformin (1:1) complex formed *in situ* in both the Suzuki-Miyaura and the Sonogashira reactions.¹⁸ In the Suzuki-Miyaura reaction, the Pd loading was lowered to 0.0025 mol% to obtain the desired 4'-phenylacetophenone with 95 % yield (Figure 4.6). Unfortunately the recycling studies using different Pd:metformin (1:1) loadings showed the degradation of the catalytic species even though we were able to recycle up to 4 catalytic runs at 0.5 mol% Pd. We predicated this low recyclability to the oxidation of Pd in water. Afterwards we performed the Suzuki-Miyaura reaction in micellar conditions by using hexylbiguanide dihydrochloride as surfactant (Figure 4.6).¹⁹ We managed to maintain the catalytic activity up to 6 catalytic runs at 0.5 mol% Pd, but the recyclability of the system was still not as good as expected.

A way to prevent the degradation of the catalytic species could be achieved by coordinating two biguanides to the same Pd center and therefore creating a water-free environment around the metal. Bidentate and multidentate ligands usually stabilize metals and prevent their deactivation.²⁰ Pincer and pincer-like ligands, usually containing two or three monodentate ligand moieties,³ were shown to possess promising properties in coordination chemistry. They stabilize metals through their multidentate properties and form efficient metal complexes for various applications in catalysis, especially for cross-coupling reactions.²¹ Herein, we report the design, synthesis and application in catalysis of new aryl- and alkylbis-biguanide compounds. The unexpected low catalytic activity of Pd:bis-biguanide complexes in

the Suzuki-Miyaura reaction in water is presented and rationalized in terms of steric hindrance and geometry of the pincer-like ligands (L).

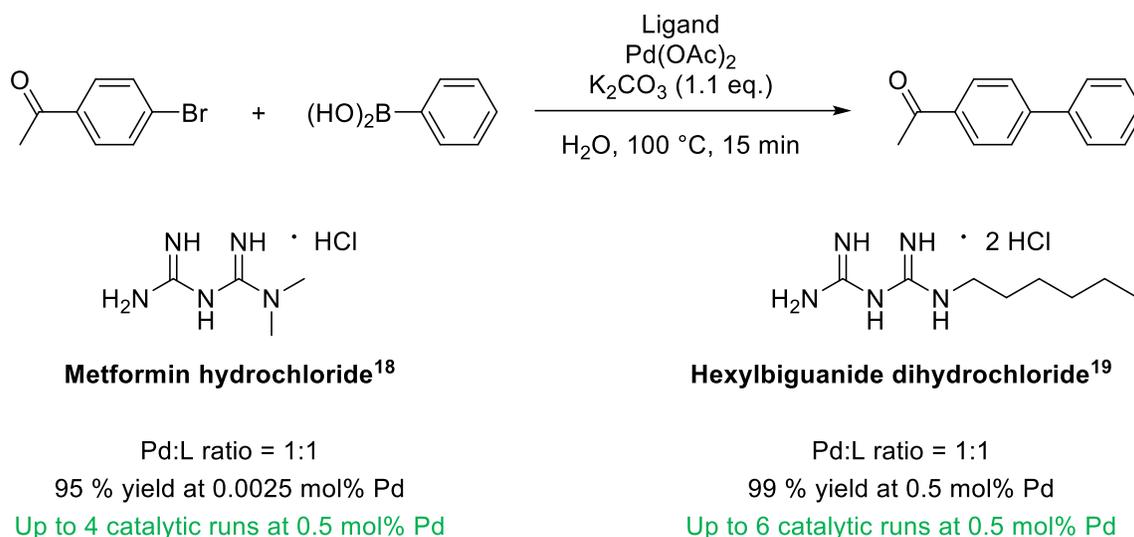


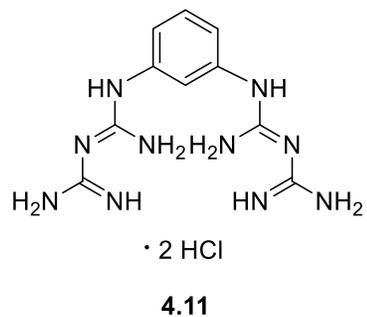
Figure 4.6. Summary of previously reported biguanides as ligands for the Suzuki-Miyaura reaction in water

4.5 Discussion

4.5.1 Ligand design

We first synthesized and characterized the 1,3-phenylenebis-biguanide dihydrochloride **4.11** in order to study its metal coordination properties and its reactivity in the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction (Figure 4.7). We hypothesized that different catalytic species can be assembled by using different Pd:L ratios (Figure 4.8). Indeed, in the Suzuki-Miyaura catalytic cycle, in a 1:1 Pd:L complex, one biguanide moiety could detach from the Pd center to allow the oxidative addition of substrates and recoordinate after the eliminative reduction to avoid any oxidation (Figure 4.9). When using a 1:2 Pd:L ratio, the second pincer-like ligand may coordinate to the metal between catalytic cycles and protect the Pd center from water, and could entirely dissociate from Pd when a new catalytic cycle is initiated.

a)



b)

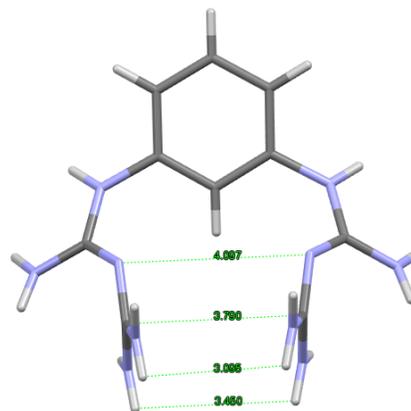


Figure 4.7. a) Structure of the 1,3-phenylenebis-biguanide dihydrochloride **4.11**. b) Structure of **4.11** determined by X-ray diffraction analysis. The distances between the nitrogen atoms are given in Å.

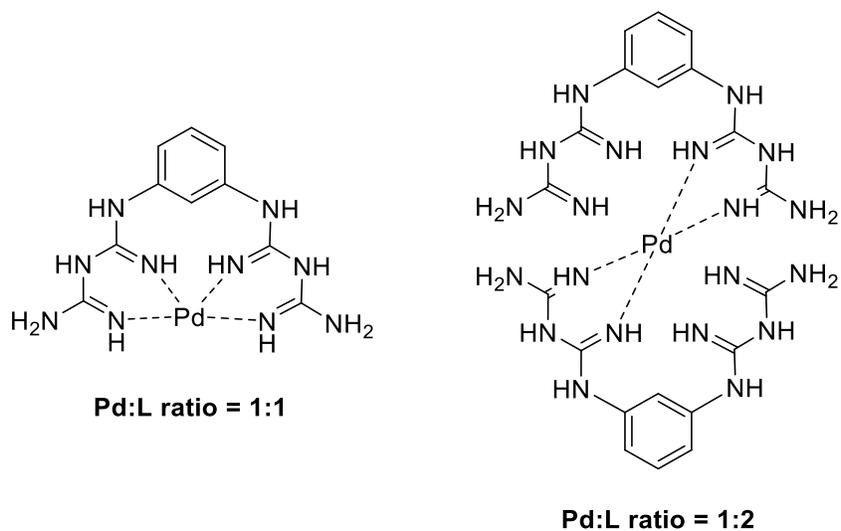


Figure 4.8. Proposed catalytic species with different Pd:L ratios

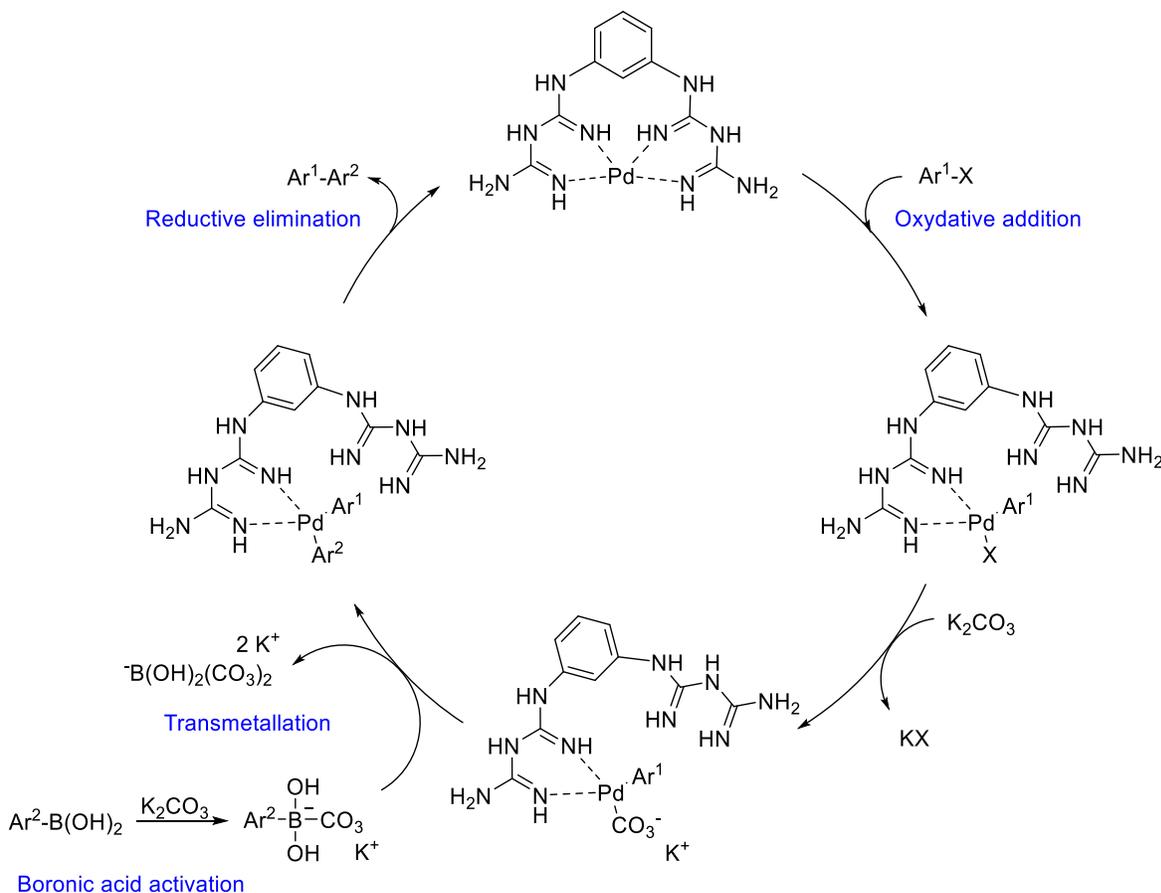


Figure 4.9. Proposed catalytic cycle of the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction with the 1,3-phenylenebis-biguanide pincer-like ligand

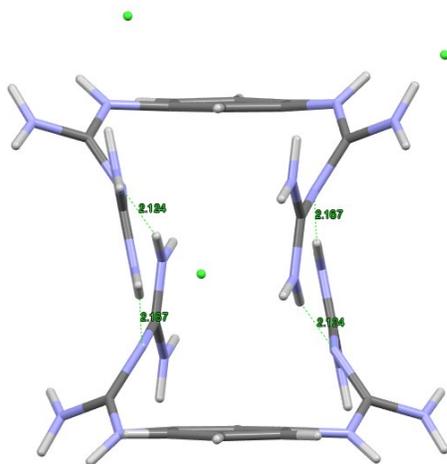
Single crystals of 1,3-phenylenebis-biguanide dihydrochloride were obtained by slow diffusion (layering) of hexane in ethanol as colorless plates. A suitable crystal was selected and analyzed on a Bruker Venture MetalJet diffractometer (Figure 4.7 – a)). A quick data collection gave the same unit cell and symmetry group of the resolved structure reported by LeBel *et al.*²² **4.11** is triclinic P-1 containing 2 molecules per primitive cell. The solid state analysis shows the formation of a dimer of two ligands per unit cell, the biguanides facing each other and forming a hydrogen bonds network, similar to a molecular cage (Figure 4.10). As observed in Figures 5 – b) and 5 – c), water molecules are excluded from the dimeric cage.

4.5.2 Suzuki-Miyaura cross coupling reaction with **4.11** as ligand

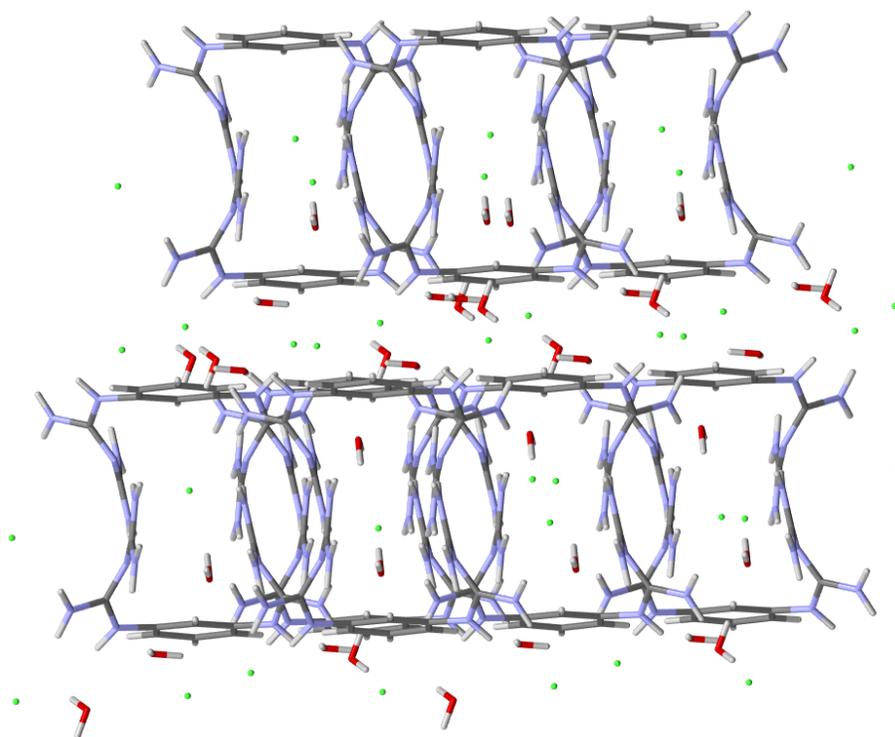
We obtained promising results with metformin and hexylbiguanide, respectively in heterogeneous and micellar conditions (Figure 4.6). We wanted to increase the stability of the catalytic species and increase the recyclability of the catalytic system by using pincer-like ligands to create a water-free environment around the Pd center to avoid its oxidation. The molecular cage formed by **4.11** was thought to be a suitable water-free architecture to perform an efficient Suzuki-Miyaura coupling if Pd were located in the middle of the cage, coordinated to the biguanide units.

First we performed the reaction with Pd(OAc)₂ at 0.1 mol% loading which allowed the formation of the coupling product in 98 % in 15 minutes at 100 °C (Table 4.1, entry 1) and Pd:metformin (1:1) and (1:2) complexes gave the same yield (Table 4.1, entries 2 and 3). Different Pd:**4.11** ratios were then used at 0.1 mol% Pd (Table 4.1, entries 3 – 6). Surprisingly, ligand **4.11** inhibited the reaction at both 1:1 and 1:2 Pd:L ratios, providing only traces of the coupling product (Table 4.1, entries 4 and 5). The high reactivity observed when metformin was used as ligand at a 1:2 Pd:L ratio (corresponding to a 1:1 ratio for a pincer-like ligand) (Table 4.1, entry 3) suggested that the inhibition of the catalytic activity in the presence of **4.11** resulted from the steric hindrance created by the ligand around the Pd center and not from the number of biguanides coordinated to the metal. The catalytic activity of Pd:**4.11** complex was completely restored at a Pd:L 1:0.5 ratio (Figure 4.11 and Table 4.1, entry 6).

a)



b)



c)

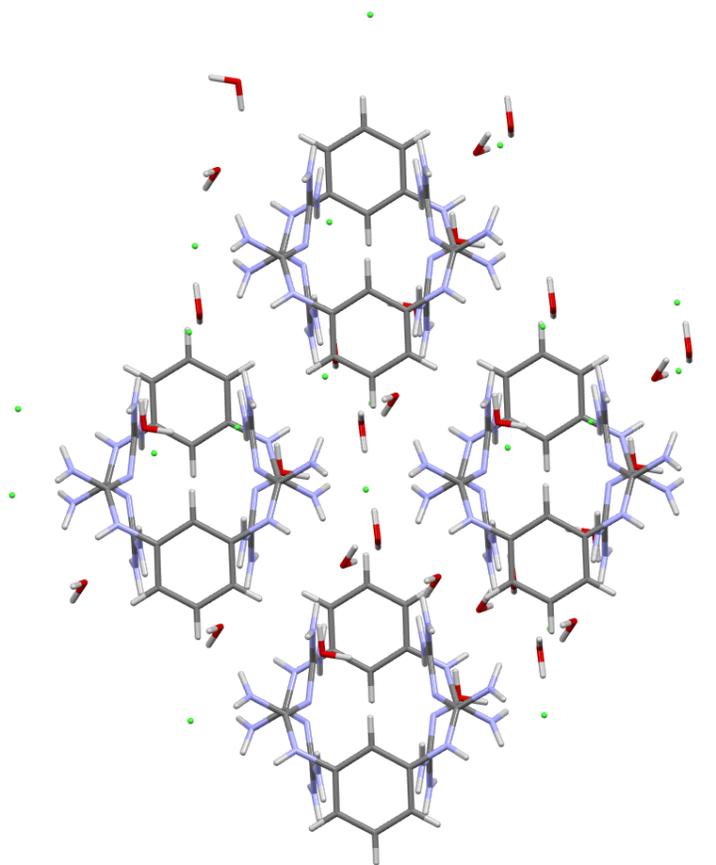
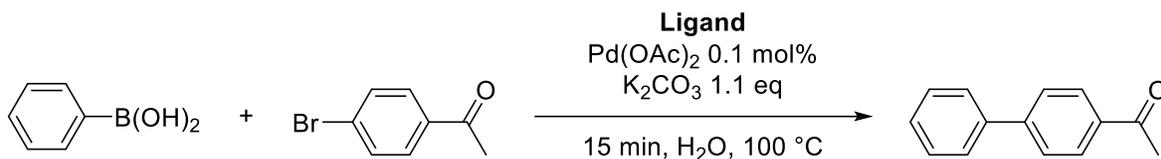


Figure 4.10. a) Organisation of **4.11** in the unit cell. The distances between the nitrogen atoms are given in Å. b) and c) Organization of the dimer in the solid state.

Table 4.1. Influence of the Pd:L ratio in the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction^a



Entry	Pd:L ratio	Ligand	Yield (%)
1	-	None	98
2	1:1	Metformin	95
3	1:2	Metformin	98
4	1:1	4.11	Traces
5	1:2	4.11	Traces
6	1:0.5	4.11	99

^a Reaction conditions: 0.001 mmol Pd(OAc)₂, 1 mmol 4'-bromoacetophenone, 1 mmol phenylboronic acid, 1.1 mmol K₂CO₃, 5 mL distilled water, in air.

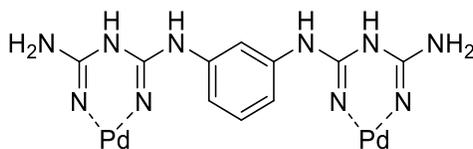


Figure 4.11. Representation of the catalytic species potentially formed at 1:0.5 Pd:**4.11** ratio

4.5.3 Design, synthesis and study of more flexible pincer-like ligands

New bis-biguanide pincer-like ligands with different linkers (benzyl and alkyl) were designed and synthesized, in order to study the importance of the flexibility of the pincer-like ligand previously used in the Suzuki-Miyaura coupling in water (Figure 4.12).

We reported recently an efficient method to synthesize alkylbiguanides using iron (III) chloride.^{19, 23} At the end of this reaction, iron species are quenched and hydrolyzed with an excess of aqueous concentrated hydrochloric acid (12 M). In the case of our pincer-like ligands,

the optimal reaction occurred at reflux in THF for 48 hours (Figure 4.13). Four equivalents of dicyandiamide were required to drive the reaction to completion. Ligand **4.13** precipitated as a white powder (34 % yield). The other ligands were recovered from THF as beige to brown oils in high yields. Different purification methods were used (silica chromatography, filtration on celite, (re)crystallisation and precipitation), but none gave iron-free samples, likely due to the metal-pincer potential of these ligands.

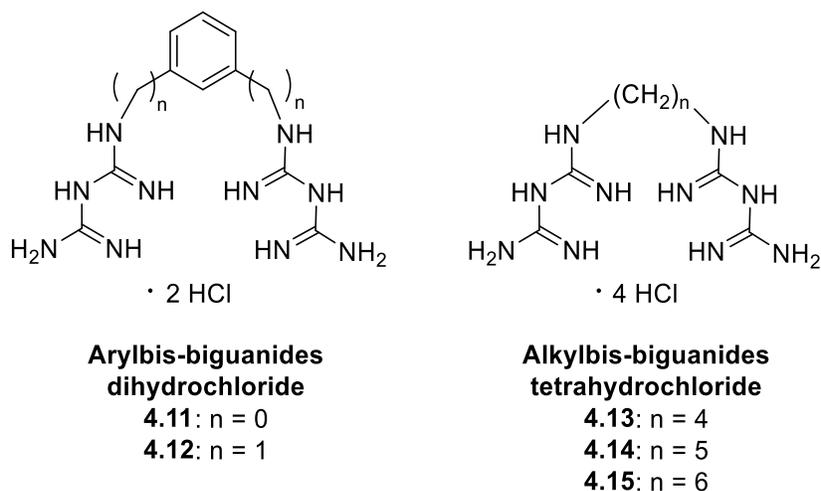


Figure 4.12. Flexible bis-biguanide pincer-like ligands

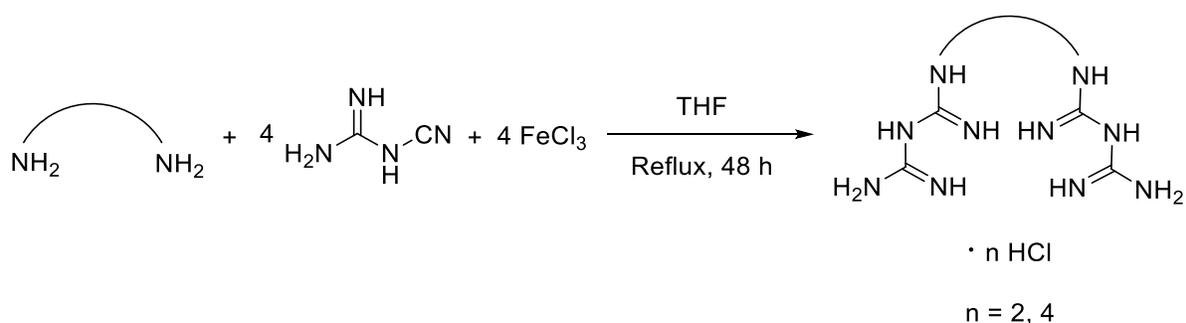


Figure 4.13. General method for the synthesis of bis-biguanide compounds using iron (III) chloride

We explored three other synthetic pathways to obtain the desired ligands (Figure 4.14). The microwave irradiation method reported by Mayer *et al.* in 2004 allowed the synthesis of ligands **4.11**, **4.12**, and **4.14**.²⁴ Formation of an important amount of side-products during the microwave reactions was however observed. We decided to perform the reactions in THF at 140 °C in a sealed tube, heated with a conventional oil bath. This method allowed us to obtain the desired ligands in good to excellent yields. In the case of ligand **4.13**, none of the three new reactions gave a higher yield than the reaction performed with FeCl₃. Inspired by the synthesis of cyanoguanidines in butanol at reflux reported by Grabber *et al.* in 2013, we managed to obtain **4.15** with 20 % yield, using similar reaction conditions.²⁵ All performed reactions required an excess of dicyandiamide to consume all the monosubstituted amine.

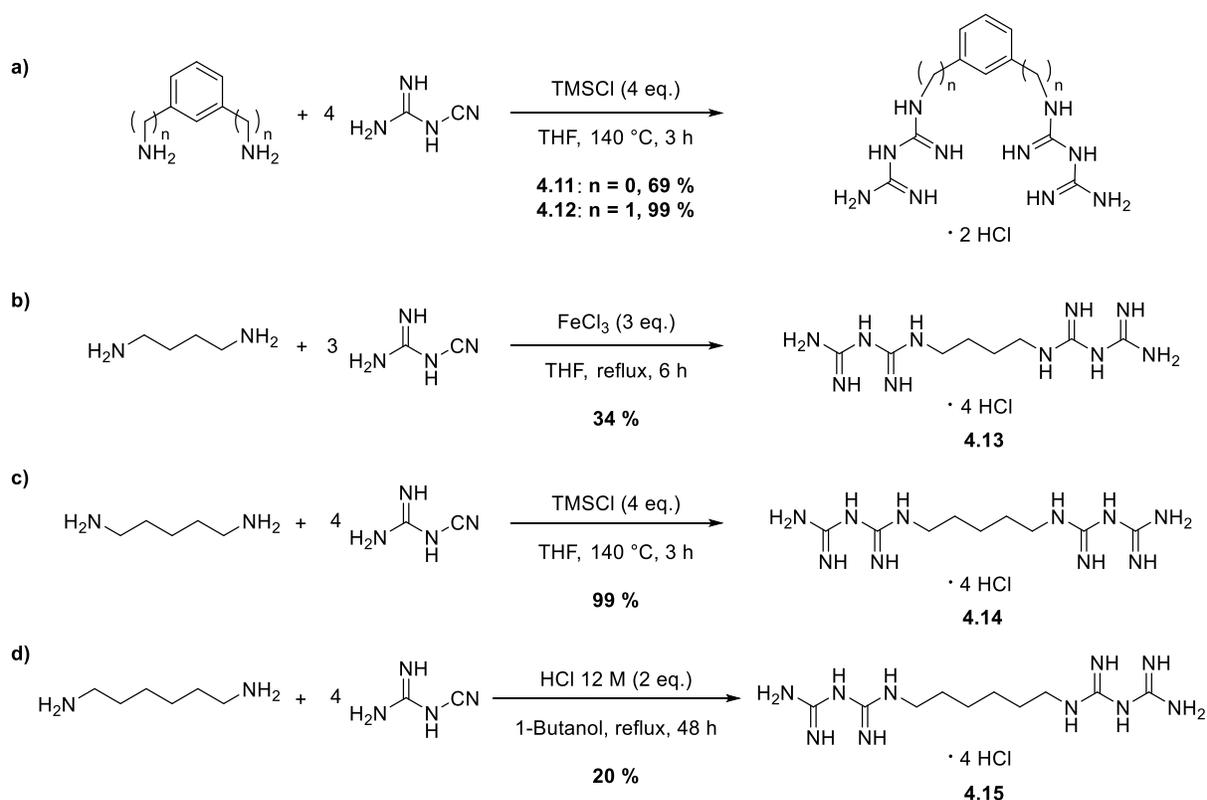


Figure 4.14. Synthesis of the bis-biguanide pincer-like ligands

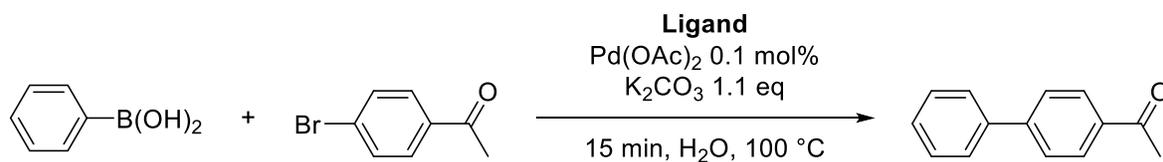
The new series of bis-biguanide pincer-like ligands were tested in the same reaction conditions that were used with ligand **4.11** for the Suzuki-Miyaura coupling, to determine if higher flexibility increased catalytic activity (Table 4.2). All the studied ligands inhibited the coupling reaction at both 1:1 and 1:2 Pd:L ratios (Table 4.2, entries 4 – 13), except for ligand **4.14** that gave the coupling product with only 13 % yield at a 1:1 Pd:L ratio (Table 4.2, entry 7). The catalytic activity of Pd:L complexes was completely restored at a lower Pd:L ratio (1:0.5), and excellent yields were obtained (Table 4.2, entries 14 – 18).

In contrast to metformin, which could be used in excess, the stoichiometry of the Pd:L ratio governed the reactivity of the complexes of the bis-biguanide ligands. Unfortunately we were not able to crystallize any of the Pd complexes, but it seems that the metal may need to coordinate to only one bidentate ligand to be active.

As mentioned earlier, the lower the catalyst amount, the greener the process. The reactivity of the Pd:L complexes obtained at 1:0.5 ratio was studied using a Pd loading of 0.0025 mol% (Table 4.3). None of the bis-biguanide ligands were able to compete with metformin at this Pd loading.

The flexibility of the ligand influenced the catalytic activity. The rigid ligands **4.11** and **4.12** gave lower reactivity compared to those containing flexible alkyl spacers (Table 4.3, entries 3 and 4). Ligands **4.13**, **4.14** and **4.15** yielded the coupling product with modest conversions up to 44 % (Table 4.3, entries 5 – 7).

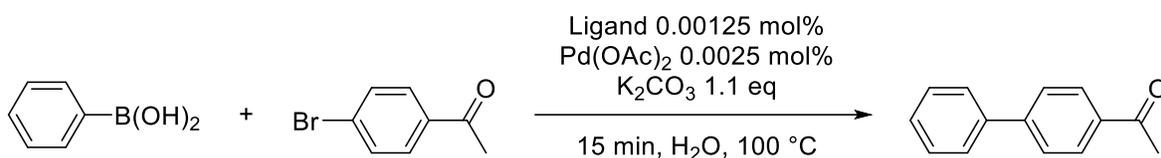
Table 4.2. Influence of the Pd:L ratio in the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction with all the pincer-like ligands^a



Entry	Pd:L ratio	Ligand	Yield (%)
1	-	None	98
2	1:1	Metformin	95
3	1:2	Metformin	98
4	1:1	4.11	Traces
5		4.12	0
6		4.13	Traces
7		4.14	13
8		4.15	Traces
9	1:2	4.11	Traces
10		4.12	Traces
11		4.13	Traces
12		4.14	Traces
13		4.15	Traces
14	1:0.5	4.11	99
15		4.12	92
16		4.13	92
17		4.14	98
18		4.15	87

^a Reaction conditions: 0.001 mmol Pd(OAc)₂, 1 mmol 4'-bromoacetophenone, 1 mmol phenylboronic acid, 1.1 mmol K₂CO₃, 5 mL distilled water, in air.

Table 4.3. Comparison of the ligands efficiency at a low Pd loading in the Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction^a



Entry	Ligand	Yield (%)
1	none	Traces
2	Metformin ^b	95
3	4.11	Traces
4	4.12	Traces
5	4.13	42
6	4.14	20
7	4.15	44

^a Reaction conditions: 0.000025 mmol Pd(OAc)₂, 0.0000125 mmol ligand, 1 mmol 4'-bromoacetophenone, 1 mmol phenylboronic acid, 1.1 mmol K₂CO₃, 5 mL distilled water, in air. ^b 0.000025 mmol metformin was used.

4.6 Conclusion

We described the synthesis of five new bis-biguanide pincer-like ligands. They were designed to improve the recyclability of the catalytic species previously obtained with metformin and hexylbiguanide, but unfortunately the ligands were supposedly too sterically hindered to allow the catalysis at Pd:L ratios of 1:1 and 1:2. When the Pd:L ratio was decreased to 1:0.5 and the pincer properties were lost, the catalytic activity of the systems was restored and excellent yields of the coupling product were obtained. However, at low Pd loading, ligands **4.11** and **4.12** were completely inactive and the alkylbis-biguanide ligands **4.13**, **4.14** and **4.15** were only moderately active.

4.7 Bibliographie

1. van Koten, G.; Gossage, R. A. *The Privileged Pincer-Metal Platform: Coordination Chemistry & Applications*. Springer International Publishing: 2016; Vol. 54, p 374.
2. Selander, N.; K, J. S. *Chemical Reviews* **2011**, *111* (3), 2048-2076.
3. Peris, E.; Crabtree, R. H. *Chemical Society Reviews* **2018**, *47* (6), 1959-1968.
4. Crisóstomo-Lucas, C.; Toscano, R. A.; Morales-Morales, D. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54*, 3116-3119.
5. Jerome, P.; Sathishkumar, P. N.; Bhuvanesh, N. S. P.; Karvembu, R. *Journal of Organometallic Chemistry* **2017**, *845*, 115-124.
6. Yadav, S.; Singh, A.; Rashid, N.; Ghotia, M.; Kanchan Roy, T.; Ingole, P. P.; Ray, S.; Mobin, S. M.; Dash, C. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 9469-9475.
7. Kostas, I. D.; Coutsolelos, A. G.; Charalambidis, G.; Skondra, A. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 6688-6691.
8. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice* **1998**.
9. Erythropel, H. C.; Zimmerman, J. B.; de Winter, T. M.; Petitjean, L.; Melnikov, F.; Lam, C. H.; Lounsbury, A. W.; Mellor, K. E.; Janković, N. Z.; Tu, Q.; Pincus, L. N.; Falinski, M. M.; Shi, W.; Coish, P.; Plata, D. L.; Anastas, P. T. *Green Chemistry* **2018**, *20* (9), 1929-1961.
10. Clarke, C. J.; Tu, W. C.; Levers, O.; Brohl, A.; Hallett, J. P. *Chemical Reviews* **2018**, *118* (2), 747-800.
11. Lipshutz, B. H.; Ghorai, S.; Cortes-Clerget, M. *Chemistry* **2018**, *24* (26), 6672-6695.
12. Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*. Wiley: 2008.
13. Santoro, S.; Ferlin, F.; Luciani, L.; Ackermann, L.; Vaccaro, L. *Green Chemistry* **2017**, *19* (7), 1601-1612.
14. Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. *Green Chemistry* **2016**, *18* (1), 288-296.
15. (a) Suzuki, A. *Angewandte Chemie* **2011**, *50* (30), 6722-37; (b) Johansson Seechurn, C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angewandte Chemie* **2012**, *51* (21), 5062-5085.
16. Chatterjee, A.; Ward, T. R. *Catalysis Letters* **2016**, *146* (4), 820-840.

17. (a) Veisi, H.; Kordestani, D.; Faraji, A. R. *Journal of Porous Materials* **2013**, *21* (2), 141-148; (b) Veisi, H.; Khazaei, A.; Safaei, M.; Kordestani, D. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2014**, *382*, 106-113; (c) Veisi, H.; Ghadermazi, M.; Naderi, A. *Applied Organometallic Chemistry* **2016**, *30* (5), 341-345.
18. Fortun, S.; Beauclair, P.; Schmitzer, A. R. *RSC Advances* **2017**, *7* (34), 21036-21044.
19. Fortun, S.; Schmitzer, A. R. *ACS Omega* **2018**, *3* (2), 1889-1896.
20. (a) Chen, F.; Li, A.; Xu, G.; Li, Q.; Lyu, Z. *Journal of the Chinese Chemical Society* **2016**, *63* (9), 770-775; (b) Lu, C. W.; Wang, Y.; Chi, Y. *Chemistry* **2016**, *22* (50), 17892-17908.
21. (a) Vignesh, A.; Kaminsky, W.; Dharmaraj, N. *ChemCatChem* **2016**, *8* (20), 3207-3212; (b) Agrahari, B.; Layek, S.; Anuradha; Ganguly, R.; Pathak, D. D. *Inorganica Chimica Acta* **2018**, *471*, 345-354; (c) Domyati, D.; Latifi, R.; Tahsini, L. *Journal of Organometallic Chemistry* **2018**, *860*, 98-105; (d) Wang, H.; Zhang, B.; Yan, X.; Guo, S. *Dalton Transactions* **2018**, *47* (2), 528-537; (e) Nakahara, Y.; Toda, T.; Matsunami, A.; Kayaki, Y.; Kuwata, S. *Chemistry, an Asian Journal* **2018**, *13* (1), 73-80.
22. LeBel, O.; Maris, T.; Duval, H.; Wuest, J. D. *Canadian Journal of Chemistry* **2005**, *83* (6-7), 615-625.
23. Suyama, T.; Soga, T.; Miyauchi, K. *Nippon Kagaku Kaishi* **1989**, *5*, 884-887.
24. Mayer, S.; Daigle, D. M.; Brown, E. D.; Khatri, J.; Organ, M. G. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2004**, *6* (5), 776-782.
25. (a) Graber, M.; Hell, M.; Grost, C.; Friberg, A.; Sperl, B.; Sattler, M.; Berg, T. *Angewandte Chemie* **2013**, *52* (16), 4487-4491; (b) Prati, F.; De Simone, A.; Armirotti, A.; Summa, M.; Pizzirani, D.; Scarpelli, R.; Bertozzi, S. M.; Perez, D. I.; Andrisano, V.; Perez-Castillo, A.; Monti, B.; Massenzio, F.; Polito, L.; Racchi, M.; Sabatino, P.; Bottegoni, G.; Martinez, A.; Cavalli, A.; Bolognesi, M. L. *ACS Chemical Neuroscience* **2015**, *6* (10), 1665-1682.

Chapitre 5 : Mono-fonctionnalisation de la β -cyclodextrine avec un biguanide pour des applications dans le couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux

5.1 Introduction

5.1.1 Les cyclodextrines natives

Les cyclodextrines (CD), issues de la dégradation enzymatique de l'amidon, sont des macrocycles constitués de n chainons de glucopyranose, aussi appelé glucose (Figure 5.1).⁷⁷ Les plus abondantes sont appelées « cyclodextrines natives » et sont nommées α -, β - et γ -cyclodextrines avec respectivement $n = 6, 7$ et 8 (Figure 5.2). Seules les cyclodextrines natives seront discutées dans la suite de ce chapitre.

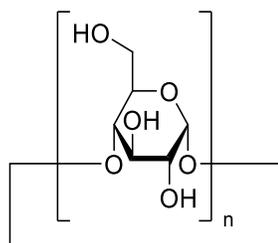


Figure 5.1. Structure générale des cyclodextrines

Elles se présentent sous la forme d'un cône tronqué comportant une petite et une grande face (Figure 5.3).⁷⁸ Les groupements alcools primaires des unités de glucose constituent la petite face de la cyclodextrine, ainsi appelée face primaire. Il en est de même pour les groupements alcools secondaires qui constituent la grande face, ainsi appelée face secondaire. Tous ces groupements alcools sont orientés vers l'extérieur du macrocycle, le rendant très soluble en milieu aqueux, tandis que sa cavité, composée exclusivement de liaisons C-C et

C-O, est apolaire et hydrophobe. Cela confère donc à la cyclodextrine des propriétés d'agent de transfert de phase, capable de solubiliser des substrats hydrophobes et de favoriser des réactions organiques en milieu aqueux.

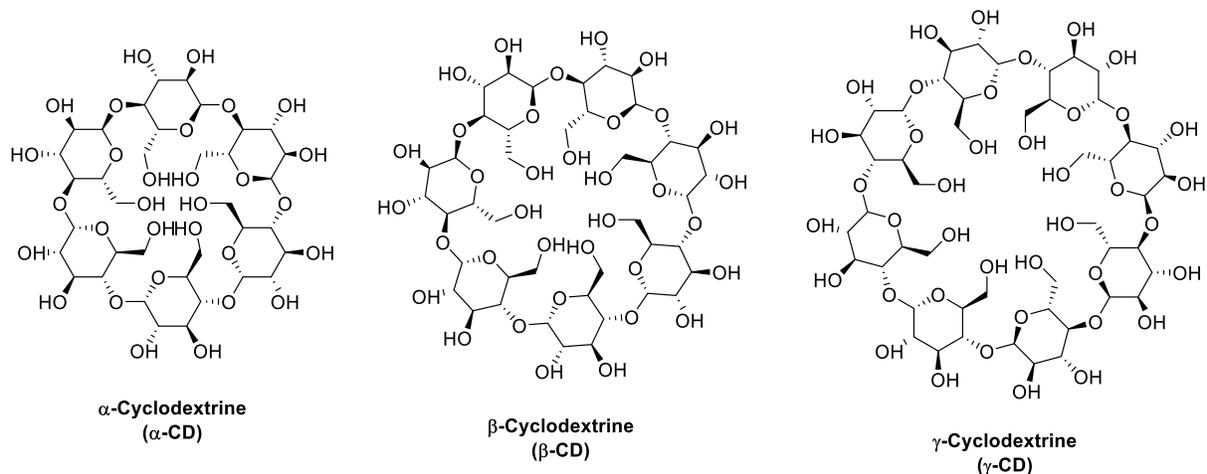


Figure 5.2. Structures des cyclodextrines natives

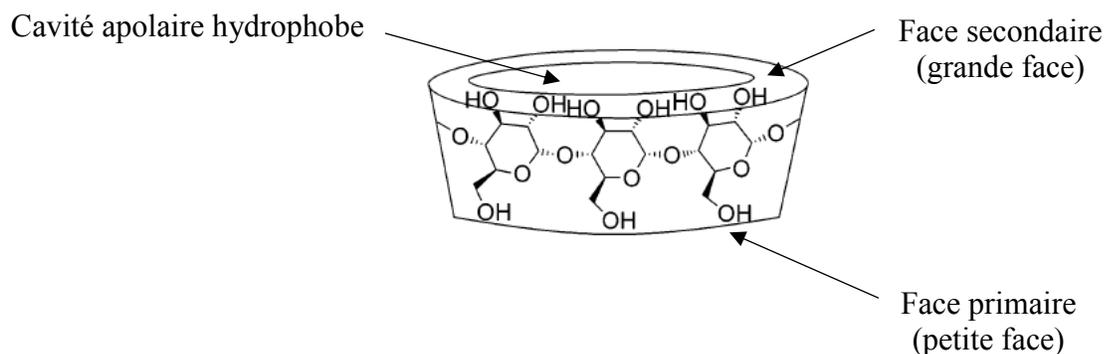


Figure 5.3. Représentation des différentes parties d'une cyclodextrine native

Les cyclodextrines font ainsi partie de la famille des cages moléculaires, capables de former des complexes d'inclusion avec des composés ou groupes hydrophobes. On parle ici d'une relation hôte-invité. Les trois cyclodextrines natives, les hôtes, ayant des cavités de diamètres différents, sont capables de recevoir des molécules-invitées de différentes tailles

(Tableau 5.1, entrée 6).⁷⁹ L' α -cyclodextrine a seulement la place pour encapsuler des chaînes alkyles, la β -cyclodextrine peut recevoir dans sa cavité des groupements aromatiques et des hétérocycles, tandis que la γ -cyclodextrine a une cavité plus grande qui a tendance à se déformer et qui peut accueillir des molécules organiques plus imposantes. La β -cyclodextrine est donc la candidate idéale pour accueillir les substrats classiques du couplage de Suzuki-Miyaura. De plus, elle respecte les douze principes de la chimie verte car elle est issue de la biomasse (donc biodégradable), non-toxique et commercialement disponible en grande quantité. Enfin, elle est peu coûteuse car elle est facilement séparée des deux autres cyclodextrines natives grâce à sa plus faible solubilité dans l'eau (Tableau 5.1, entrées 7 et 8).

Tableau 5.1. Propriétés des cyclodextrines natives⁷⁹

Entrée	Propriétés	α -Cyclodextrine	β -Cyclodextrine	γ -Cyclodextrine
1	Unités de glucose	6	7	8
2	Formule brute	C ₃₆ H ₆₀ O ₃₀	C ₄₂ H ₇₀ O ₃₅	C ₄₈ H ₈₀ O ₄₀
3	Masse molaire (g/mol)	972,84	1134,98	1297,12
4	Hauteur (Å)	7,9	7,9	7,9
5	Diamètre externe (Å)	14,6	15,4	17,5
6	Diamètre interne (Å)	4,7 – 5,3	6,0 – 6,5	7,5 – 8,3
7	Solubilité dans l'eau (g/L)	145	18,5	232
8	Prix (CAD/g)	13,9	1,35	270

5.1.2 Utilisation de la β -cyclodextrine dans le couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux

Les cyclodextrines ont été utilisées en catalyse supramoléculaire dès 1953 par le chimiste Friedrich Cramer.⁸⁰ Elles ont connu un grand succès ces dernières années en catalyse organométallique en milieu aqueux, en particulier pour le couplage de Suzuki-Miyaura.⁸¹ Leur

cavité hydrophobe permet de promouvoir des réactions catalytiques dans l'eau en solubilisant les substrats hydrophobes et/ou en fournissant un environnement hydrophobe au catalyseur métallique, ce qui le maintient actif plus longtemps.

En 2011, Sollogoub *et al.* synthétisent l' α -cyclodextrine dideoxytétraposphine (α -Cytep) qui a obtenu un nombre de rotation (appelé turnover number (TON) en anglais) record de 340×10^9 pour le couplage de Suzuki-Miyaura (Figure 5.4).⁸² Cela signifie qu'une très faible quantité de Pd est utilisée pour obtenir le produit de couplage. Cela représente un atout de taille au niveau de l'économie d'atome et donc de la chimie verte. Malheureusement, la synthèse de cette cyclodextrine fait intervenir des phosphines, nécessite de nombreuses étapes de protection/déprotection et la réaction de couplage est réalisée dans le xylène, un solvant classé problématique et déconseillé en chimie verte. Cela montre toutefois le rôle très important d'une cyclodextrine pour le maintien de l'activité catalytique du Pd.

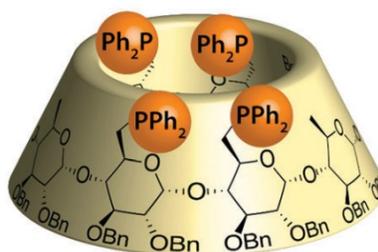
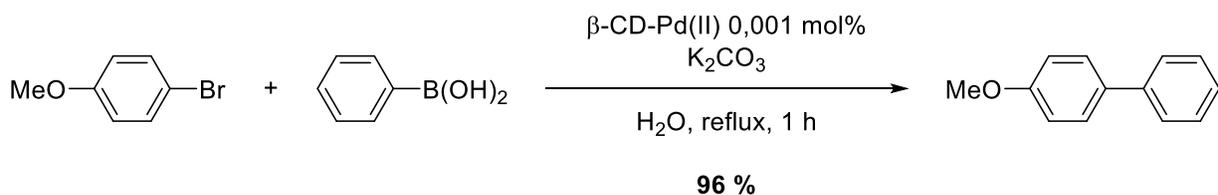


Figure 5.4. Structure de l' α -cyclodextrine dideoxytétraposphine (α -Cytep)⁸²

En 2016, Kaboudin *et al.* forment et caractérisent le complexe d'inclusion β -CD-Pd(II) et l'utilisent dans le couplage de Suzuki-Miyaura (Figure 5.5).⁸³ Ils obtiennent le produit désiré avec un excellent rendement de 96 % après 1 heure de réaction dans l'eau à reflux, à seulement 0,001 mol % Pd. En diminuant la quantité de Pd à 0,0001 mol%, le complexe β -CD-Pd(II) est toujours efficace puisque 70 % du produit désiré est obtenu. L'espèce catalytique est recyclée mais une perte significative de rendement est rapidement observée. Un rendement de 79 % est obtenu lors du premier recyclage et diminue à 70 % après le quatrième. Kaboudin *et al.* montrent

tout de même le fort potentiel de la β -cyclodextrine non-fonctionnalisée dans le couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux.



Complexe d'inclusion:

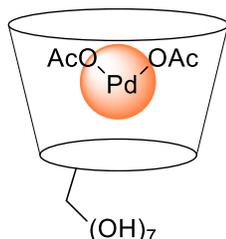


Figure 5.5. Couplage de Suzuki-Miyaura avec le complexe d'inclusion β -CD-Pd(II)

Plus tôt en 2014, Vanessa Kairouz, alors étudiante en maîtrise dans notre groupe de recherche, synthétise et caractérise un tensioactif composé d'une chaîne alkyle de douze carbones, d'un précurseur de ligand carbène *N*-hétérocyclique (NHC) et d'une β -cyclodextrine comme tête hydrophile (Figure 5.6).⁸⁴ Ce tensioactif est utilisé en catalyse micellaire dans le couplage de Suzuki-Miyaura et le produit désiré est obtenu avec un excellent rendement de 95 % après seulement 30 minutes de réaction dans l'eau à 100 °C, à 0,05 mol% Pd. L'association des propriétés de la β -cyclodextrine avec celles des micelles permet surtout un excellent recyclage de l'espèce catalytique, soit dix fois à 0,5 mol% Pd. La plateforme cyclodextrine-tensioactif est très importante car seulement trois cycles de recyclage sont obtenus lorsque la β -cyclodextrine n'est pas covalentement liée au tensioactif tandis qu'aucun recyclage n'est observé lorsque la β -cyclodextrine est complètement supprimée du système.

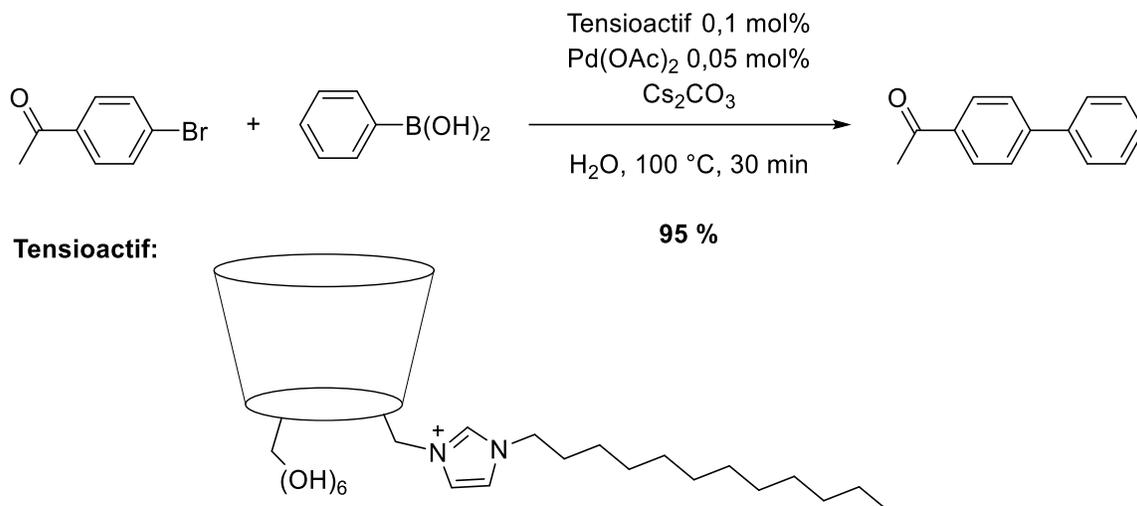


Figure 5.6. Couplage de Suzuki-Miyaura avec un tensioactif à base de β -cyclodextrine

Enfin, en 2016, Guo *et al.* mono-fonctionnalisent la β -cyclodextrine avec le 1,2-cyclohexanediamine (DACH) qui sert de ligand bidentate azoté pour coordonner le Pd(OAc)₂ (Figure 5.7).⁸⁵ Le complexe formé (DACH-Pd- β -CD) permet d'obtenir le produit de couplage avec un excellent rendement de 93 % après 2 heures de réaction dans l'eau à 80 °C, avec seulement 0,001 mol% Pd. Ce catalyseur à base de β -cyclodextrine est également recyclé dix fois sans perte significative de rendement.

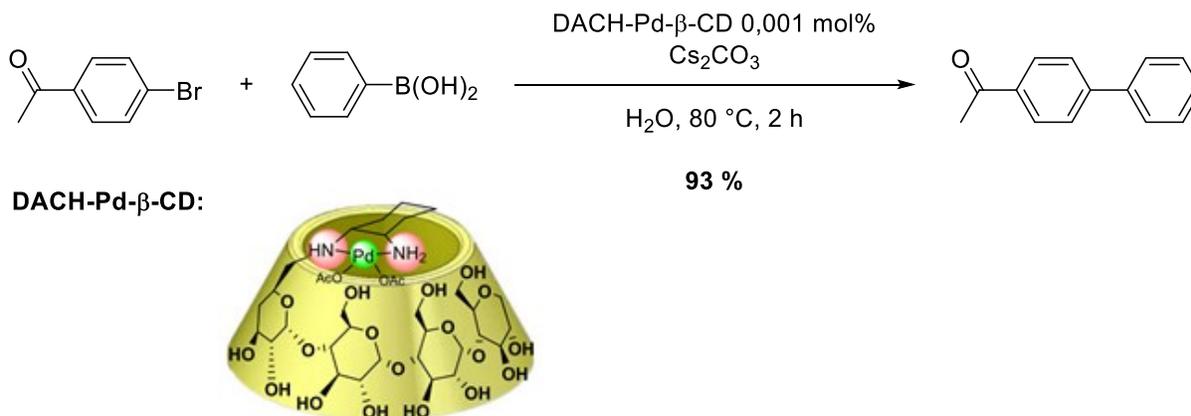


Figure 5.7. Couplage de Suzuki-Miyaura avec le complexe DACH-Pd- β -CD

Les exemples sélectionnés et présentés précédemment montrent que la β -cyclodextrine apporte de nombreux avantages dans le couplage de Suzuki-Miyaura en milieu aqueux. Ses propriétés d'agent de transfert de phase lui permettent de solubiliser les substrats organiques dans l'eau sans nécessiter la présence d'un co-solvant organique tel que l'éthanol. Les réactions sont rapides et arrivent à complétion en deux heures ou moins à très basse quantité de Pd. Enfin, elle a un rôle crucial dans le recyclage de l'espèce catalytique grâce à sa cavité qui offre un environnement hydrophobe au catalyseur. Ainsi, il reste actif plus longtemps sans se faire oxyder et peut être recyclé un grand nombre de fois.

5.1.3 Description du projet de recherche

Dans la continuité des résultats obtenus et présentés dans les chapitres précédents, nous avons souhaité explorer les avantages de la β -cyclodextrine pour améliorer le recyclage des espèces catalytiques à base de biguanide. Le dernier exemple de β -cyclodextrine fonctionnalisée avec un ligand bidentate azoté (DACH) a renforcé notre conviction qu'un excellent recyclage pourrait être obtenu en la greffant sur un biguanide. Les propriétés d'agent de transfert de phase seront également très appréciées pour obtenir de meilleurs rendements et des conditions de réaction plus douces. Les différentes stratégies mises en place afin de mono-fonctionnaliser la β -cyclodextrine avec un biguanide seront présentées dans ce chapitre. Ce projet étant encore en cours, les étapes de synthèse manquantes seront exposées, ainsi que les attentes en termes de catalyse.

La partie expérimentale de ce chapitre est disponible à l'Annexe 4 aux pages lvi à lvii.

5.2 Synthèse de la β -cyclodextrine mono-fonctionnalisée avec un biguanide

5.2.1 Mono-fonctionnalisation de la β -cyclodextrine

La β -cyclodextrine est fonctionnalisée avec différents groupements sur seulement l'un des alcools primaires présents sur sa petite face (Figure 5.8). La mono-fonctionnalisation de la

β -cyclodextrine commence généralement par sa mono-tosylation. Le tosylo est ensuite substitué par un nucléophile de type halogène ou amine.⁸⁶

L'imidazole **5.1** est tosylé pour obtenir le composé **5.2** avec un très bon rendement de 80 %. L'utilisation du composé **5.2** comme agent de tosylation permet de diminuer le pouvoir électrophile du groupement tosylo et ainsi éviter une poly-tosylation de la β -cyclodextrine. De plus, l'imidazole étant plus encombré que l'ion chlorure du chlorure de 4-toluènesulfonyle, cela limite également l'accès du tosylo aux autres alcools primaires. La β -cyclodextrine mono-tosylée (β -CD-OTs) **5.4** est ensuite obtenue avec un rendement modéré de 43 % après seulement 4 heures de réaction à température ambiante dans l'eau. Le tosylo étant un bon groupement partant, il est alors possible de le remplacer par d'autres groupements fonctionnels par des substitutions nucléophiles avec l'iodure de sodium ou l'ammoniaque aqueux, et obtenir respectivement la β -cyclodextrine mono-iodée (β -CD-I) **5.5** et la β -cyclodextrine mono-aminée (β -CD-NH₂) **5.6** avec des rendements supérieurs à 80 %. Les composés **5.4**, **5.5** et **5.6** serviront d'échafaudage pour plusieurs stratégies de fonctionnalisation avec un biguanide.

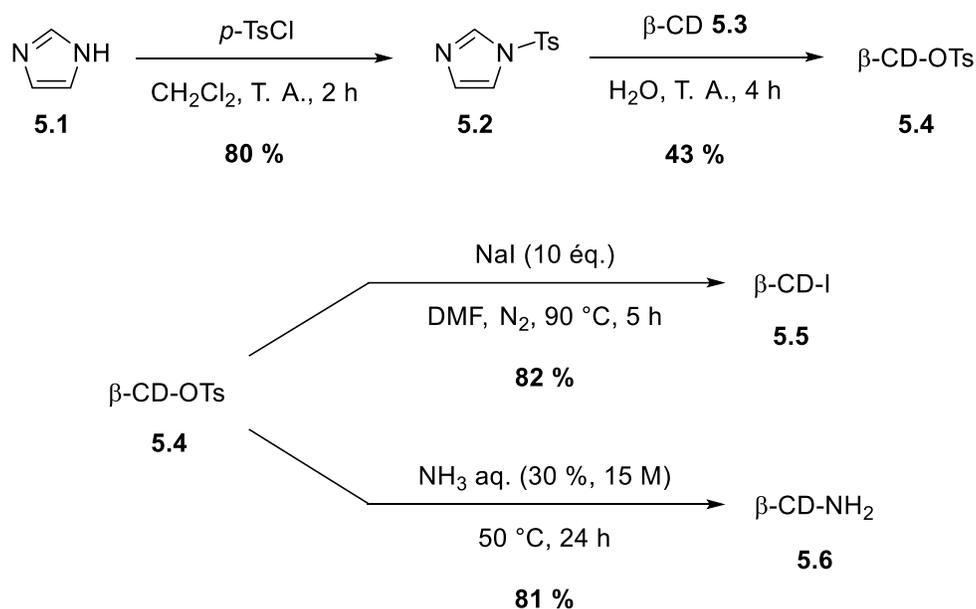


Figure 5.8. Mono-fonctionnalisation de la β -cyclodextrine

5.2.2 Mono-fonctionnalisation de la β -cyclodextrine avec la metformine

Dans un premier temps, nous avons souhaité fonctionnaliser la β -cyclodextrine avec la metformine en nous inspirant des synthèses de catalyseurs rapportées par les Pr. Veisi et Alizadeh (Chapitre 1, section 1.3.3.2). La metformine commercialement disponible est sous forme de sel d'hydrochlorure. Elle est très facilement obtenue sous forme de base libre avec un rendement quantitatif (Figure 5.9).^{65b}

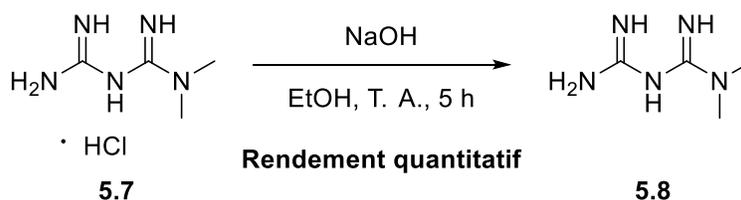


Figure 5.9. Synthèse de la metformine sous forme de base libre

Les β -cyclodextrines mono-tosylée **5.4** et mono-iodée **5.5** ont été utilisées comme réactifs de départ pour essayer de fonctionnaliser la β -cyclodextrine avec la metformine. Les réactions ont été réalisées dans le DMF anhydre et sous atmosphère d'azote pendant 48 heures à 90 °C (Figure 5.10), comme c'est le cas pour beaucoup de réactions de substitutions nucléophiles sur la β -cyclodextrine mono-fonctionnalisée.^{85-86, 87} Comme suggéré par Veisi *et al.*, 10 équivalents de metformine base libre **5.8** ont été utilisés.⁶⁵ Après un retour à température ambiante, le produit désiré est récupéré par précipitation avec de l'acétone. Ce dernier est identifié par spectrométrie de masse et par spectroscopie RMN ¹H, en particulier grâce au déplacement chimique des groupements méthyles de la metformine. En effet, dans le DMSO deutéré, le singulet intégrant pour six protons a un déplacement chimique de 2,92 ppm pour l'hydrochlorure de metformine et 2,85 ppm pour la metformine base libre. Dans le cas de la β -cyclodextrine-metformine **5.9**, ce pic est observé à 3,17 ppm. Malheureusement, aucune des deux réactions n'est reproductible. Plusieurs essais d'optimisation ont été réalisés par la suite en utilisant seulement la β -cyclodextrine mono-tosylée **5.4** comme réactif de départ car il est plus facile de suivre la disparition du groupement tosylé par spectroscopie RMN ¹H. Les produits de départ ont été soigneusement resynthétisés et séchés à l'étuve à 40 °C pour s'assurer

qu'il n'y ait pas de trace d'eau dans la réaction. Le diméthylformamide anhydre, provenant d'un système de séchage de solvants ou d'une bouteille scellée neuve, a été séché sur tamis moléculaire. La réaction a été réalisée avec 1, 5 ou 10 équivalents de metformine base libre **5.8**, à 80 ou 90 °C pendant 48 ou 96 heures. Malgré cela, il n'a jamais été possible de récupérer le produit désiré en quantité suffisante. Seules des traces de produit désiré ont été observées par spectrométrie de masse mais les analyses par spectroscopie RMN ^1H ont montré une majorité de produits de départ et/ou des produits de dégradation. La tautomérie présente dans la metformine diminue sa nucléophilie et l'empêche de pouvoir substituer le groupement tosyloxy de manière efficace.

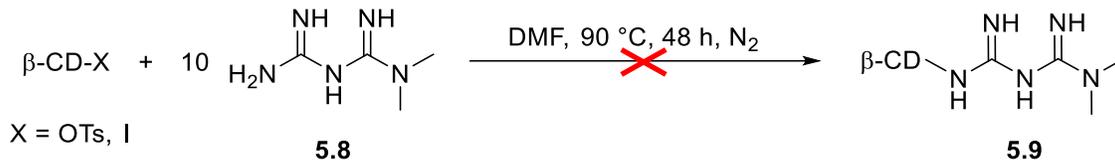


Figure 5.10. Fonctionnalisation de la β -cyclodextrine avec la metformine

5.2.3 Mono-fonctionnalisation de la β -cyclodextrine avec un biguanide

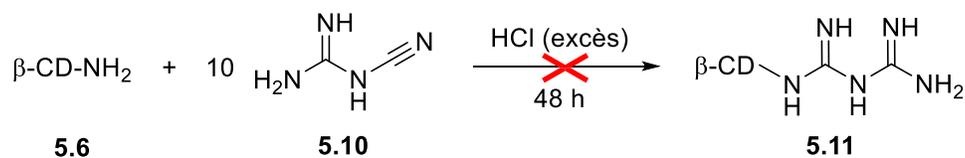
En parallèle, nous avons essayé de synthétiser un biguanide directement sur la β -cyclodextrine mono-aminée **5.6**. Malgré les différentes méthodes précédemment décrites (Chapitre 1, section 1.3.2), les possibilités de voie de synthèse d'un biguanide sur la β -cyclodextrine sont assez réduites. En effet, il est impossible d'utiliser le chlorure de fer (III) à cause des nombreux groupements alcools présents sur la β -cyclodextrine qui vont interférer avec la réaction. La voie de synthèse par micro-ondes implique l'utilisation de températures trop élevées (150 à 170 °C) et la β -cyclodextrine se dégraderait dans ces conditions. Nous avons donc utilisé la voie de synthèse plus classique, c'est-à-dire dans un solvant organique à haute température en présence d'acide chlorhydrique (Tableau 5.2). Veisi *et al.* ont fonctionnalisé du chitosan avec un biguanide dans une solution aqueuse d'acide chlorhydrique en utilisant 10 équivalents de dicyandiamide **5.10**.⁷² Dans ces conditions, la formation de la guanylurée correspondante a été observée par spectrométrie de masse (Tableau 5.2, entrée 1). Le solvant a

été remplacé par du 1-butanol (Tableau 5.2, entrée 2) ou du DMF à plusieurs températures, mais sans succès (Tableau 5.2, entrées 3 à 5). Seuls les réactifs de départ et/ou des produits de dégradation sont observés par spectrométrie de masse.

Les paramètres qui pourraient être optimisés dans cette réaction sont assez limités car une assez haute température est tout de même nécessaire et la solubilité de la β -cyclodextrine et de ses dérivés limite le choix des solvants.

Il était nécessaire d'explorer cette voie de synthèse mais comme cela a été expliqué dans le Chapitre 1, section 1.3.2.2.1, la présence de fonctions alcools empêche la réaction ou diminue fortement le rendement.⁵⁸ Il serait possible de protéger tous les alcools (primaires et secondaires) mais cela représenterait une énorme baisse de l'économie d'atome et l'aspect « chimie verte » du projet serait perdu. Nous avons donc exploré une dernière stratégie.

Tableau 5.2. Essais réalisés pour la synthèse de la β -cyclodextrine-biguanide **5.11**



Entrée	Solvant	Conditions réactionnelles	Observations ^a
1	Eau distillée	100 °C	Formation de guanylurée : $\beta\text{-CD}-\text{N} \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{NH} \\ \parallel \quad \parallel \\ \text{H}-\text{C}-\text{N} \quad \text{H}-\text{C}-\text{NH}_2 \\ \quad \quad \quad \backslash \\ \text{H} \quad \quad \quad \text{C}\equiv\text{N} \end{array}$
2	1-Butanol	120 °C	Majorité de 5.6 , traces du produit désiré
3	DMF	120 °C	Produits de départ
4	DMF	100 °C	Produits de départ
5	DMF anhydre	N ₂ , 90 °C	Produits de départ

^a Analyses par spectrométrie de masse

5.2.4 Mono-fonctionnalisation de la β -cyclodextrine avec une molécule contenant un biguanide

Les deux premières stratégies utilisées pour ajouter un biguanide directement sur la β -cyclodextrine n'ont pas donné les résultats escomptés à cause de la faible nucléophilie de la metformine et de la présence de nombreuses fonctions alcools sur la β -cyclodextrine. C'est pourquoi nous avons décidé de synthétiser la molécule **5.14**, qui contient à la fois un biguanide et une amine (Figure 5.11). L'amine, plus nucléophile que le biguanide, effectuera plus facilement la substitution nucléophile sur la β -cyclodextrine. Le fait de synthétiser le biguanide au préalable évite les interactions indésirables avec la β -cyclodextrine et nous laisse libres d'utiliser toutes sortes de conditions réactionnelles. La distance entre le biguanide et l'amine doit être petite pour maintenir le biguanide le plus proche possible de la β -cyclodextrine lors de son utilisation en catalyse.

Nous avons donc choisi l'éthylène diamine comme espaceur car il s'agit de la plus petite diamine commercialement disponible. Seuls deux carbones sépareront le biguanide de la β -cyclodextrine. Après avoir protégé une des fonctions amines avec un *tert*-butoxycarbonyle (Boc) avec un excellent rendement de 90 %, ⁴⁹ le biguanide a été synthétisé sur la deuxième fonction amine grâce à la méthode faisant intervenir le chlorure de fer (III) (Chapitre 1, section 1.3.2.2.1). Suite au traitement avec un excès d'acide chlorhydrique, la molécule **5.14** contient une amine sous forme de chlorure d'ammonium et un biguanide sous forme de sel de dihydrochlorure. La présence des trois HCl a été confirmée par analyse élémentaire.

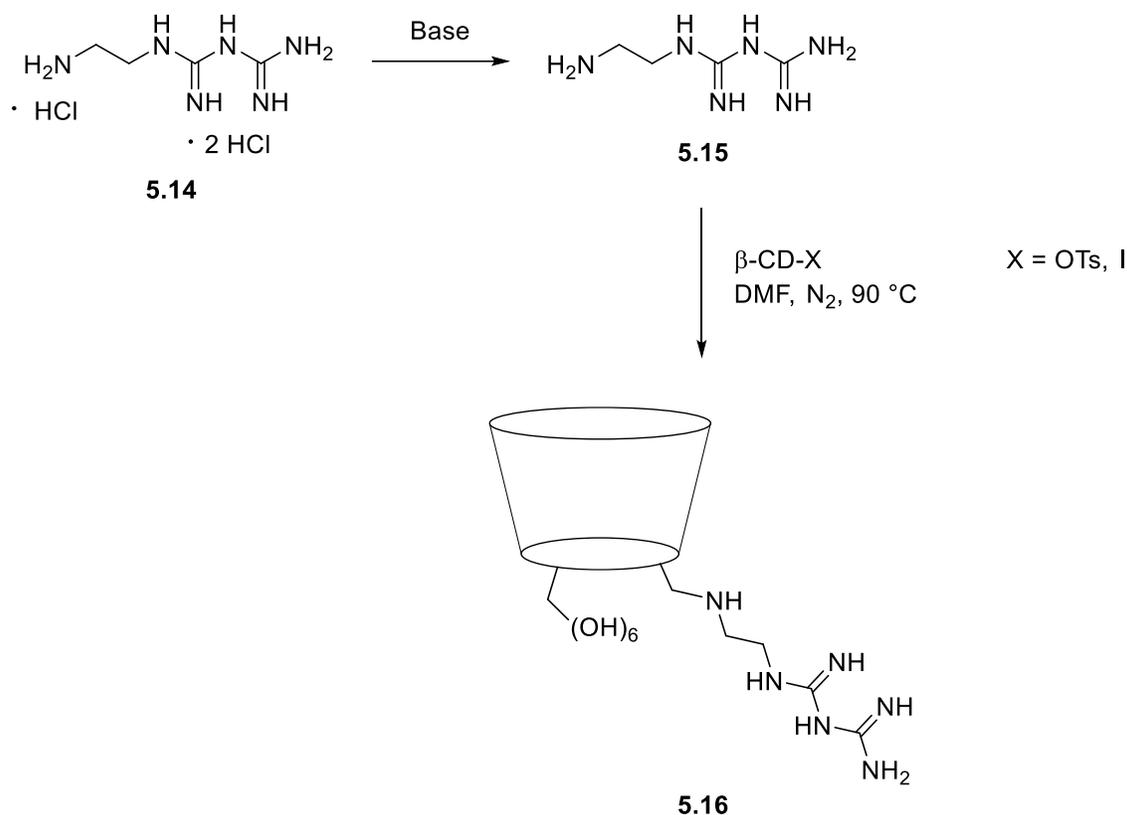


Figure 5.12. Étapes manquantes à la synthèse du composé cible **5.16**

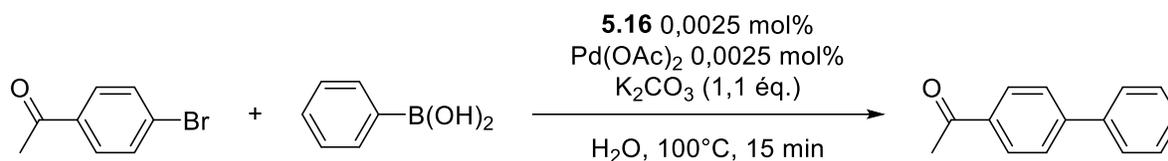


Figure 5.13. Conditions de départ pour l'optimisation du couplage de Suzuki-Miyaura avec le ligand **5.16**

En utilisant un agent de transfert de phase tel que la β -cyclodextrine, nous souhaitons continuer d'utiliser une très faible quantité de Pd mais nous espérons surtout améliorer le recyclage des espèces catalytiques ainsi que les rendements du tableau de substrats.

Il serait également intéressant de combiner les avantages de la β -cyclodextrine avec ceux de la catalyse micellaire en synthétisant un tensioactif à base de biguanide, ayant la

β -cyclodextrine pour tête hydrophile (Figure 5.14). Nous pourrions ainsi comparer les capacités catalytiques de chaque composante.

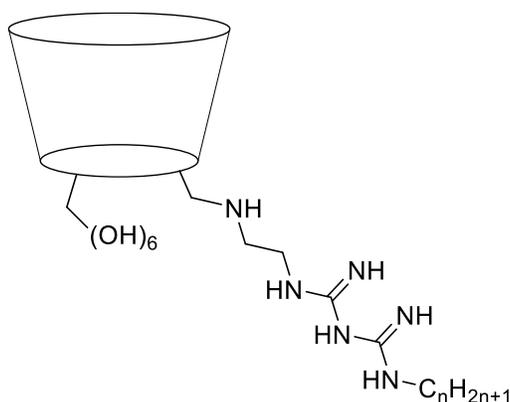


Figure 5.14. Tensioactif à base de biguanide et de β -cyclodextrine

5.4 Bibliographie

1. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice* **1998**.
2. Erythropel, H. C.; Zimmerman, J. B.; de Winter, T. M.; Petitjean, L.; Melnikov, F.; Lam, C. H.; Lounsbury, A. W.; Mellor, K. E.; Janković, N. Z.; Tu, Q.; Pincus, L. N.; Falinski, M. M.; Shi, W.; Coish, P.; Plata, D. L.; Anastas, P. T. *Green Chemistry* **2018**, *20* (9), 1929-1961.
3. (a) Constable, D. J. C.; Curzons, A. D.; Cunningham, V. L. *Green Chemistry* **2002**, *4* (6), 521-527; (b) Roschangar, F.; Colberg, J. Green Chemistry Metrics. In *Green Techniques for Organic Synthesis and Medicinal Chemistry*, W. Zhang and B. W. Cue ed.; John Wiley & Sons Ltd: 2018.
4. Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbühler, K. *Green Chemistry* **2007**, *9* (9), 927-934.
5. Welton, T. *Proceedings of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences* **2015**, *471*: 20150502.
6. Prat, D.; Wells, A.; Hayler, J.; Sneddon, H.; McElroy, C. R.; Abou-Shehada, S.; Dunn, P. J. *Green Chemistry* **2016**, *18* (1), 288-296.

7. Clarke, C. J.; Tu, W. C.; Levers, O.; Brohl, A.; Hallett, J. P. *Chemical Reviews* **2018**, *118* (2), 747-800.
8. Henderson, R. K.; Jiménez-González, C.; Constable, D. J. C.; Alston, S. R.; Inglis, G. G. A.; Fisher, G.; Sherwood, J.; Binks, S. P.; Curzons, A. D. *Green Chemistry* **2011**, *13* (4), 854-862.
9. Prat, D.; Pardigon, O.; Flemming, H.-W.; Letestu, S.; Ducandas, V.; Isnard, P.; Guntrum, E.; Senac, T.; Ruisseau, S.; Cruciani, P.; Hosek, P. *Organic Process Research & Development* **2013**, *17* (12), 1517-1525.
10. Alfonsi, K.; Colberg, J.; Dunn, P. J.; Fevig, T.; Jennings, S.; Johnson, T. A.; Kleine, H. P.; Knight, C.; Nagy, M. A.; Perry, D. A.; Stefaniak, M. *Green Chemistry* **2008**, *10* (1), 31-36.
11. Diorazio, L. J.; Hose, D. R. J.; Adlington, N. K. *Organic Process Research & Development* **2016**, *20* (4), 760-773.
12. Santoro, S.; Ferlin, F.; Luciani, L.; Ackermann, L.; Vaccaro, L. *Green Chemistry* **2017**, *19* (7), 1601-1612.
13. (a) Wilkes, J. S. *Green Chemistry* **2002**, *4* (2), 73-80; (b) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*. Wiley: 2008.
14. Zhang, Y.; Bakshi, B. R.; Demessie, E. S. *Environmental Science & Technology* **2008**, *42* (5), 1724-1730.
15. Southall, N. T.; Dill, K. A.; Haymet, A. D. J. *The Journal of Physical Chemistry B* **2002**, *106* (3), 521-533.
16. Li, C. J.; Chen, L. *Chemical Society Reviews* **2006**, *35* (1), 68-82.
17. Johansson Seechurn, C. C.; Kitching, M. O.; Colacot, T. J.; Snieckus, V. *Angewandte Chemie* **2012**, *51* (21), 5062-5085.
18. (a) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* **1979**, 866-867; (b) Suzuki, A. *Angewandte Chemie* **2011**, *50* (30), 6722-37.
19. Paul, S.; Islam, M. M.; Islam, S. M. *RSC Advances* **2015**, *5*, 42193-42221.
20. (a) Amatore, C.; Le Duc, G.; Jutand, A. *Chemistry* **2013**, *19* (31), 10082-10093; (b) Lennox, A. J.; Lloyd-Jones, G. C. *Chemical Society Reviews* **2014**, *43* (1), 412-443.
21. Kashin, A. S.; Ananikov, V. P. *The Journal of Organic Chemistry* **2013**, *78* (22), 11117-11125.

22. Casalnuovo, A. L.; Calabrese, J. C. *Journal of the American Chemical Society* **1990**, *112* (11), 4324-4330.
23. (a) Polshettiwar, V.; Decottignies, A.; Len, C.; Fihri, A. *ChemSusChem* **2010**, *3* (5), 502-522; (b) Liu, N.; Liu, C.; Jin, Z. *Chinese Journal of Organic Chemistry* **2012**, *32* (5), 860-872; (c) Ramgren, S. D.; Hie, L.; Ye, Y.; Garg, N. K. *Organic Letters* **2013**, *15* (15), 3950-3; (d) Hoffmann, I.; Blumenröder, B.; Onodi néé Thumann, S.; Dommer, S.; Schatz, J. *Green Chemistry* **2015**, *17* (7), 3844-3857; (e) Chatterjee, A.; Ward, T. R. *Catalysis Letters* **2016**, *146* (4), 820-840.
24. Franzén, R.; Xu, Y. *Canadian Journal of Chemistry* **2005**, *83* (3), 266-272.
25. Downing, J. H.; Smith, M. B. 1.12 - Phosphorus Ligands. In *Comprehensive Coordination Chemistry II*, 2003; Vol. 1, pp 253-296.
26. Nath, N. S.; Bhattacharya, I.; Tuck, A. G.; Schlipalius, D. I.; Ebert, P. R. *Journal of Toxicology* **2011**, *2011*, 1-9.
27. Greenwood, N. N.; Earnshaw, A. 12 - Phosphorus. In *Chemistry of the Elements (Second Edition)*, Butterworth-Heinemann: Oxford, 1997; pp 473-546.
28. Wauters, I.; Debrouwer, W.; Stevens, C. V. *The Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2014**, *10*, 1064-1096.
29. Mohamed, A. A. *Coordination Chemistry Reviews* **2010**, *254*, 1918-1947.
30. Zhou, C.; Wang, J.; Li, L.; Wang, R.; Hong, M. *Green Chemistry* **2011**, *13* (8), 2100-2106.
31. Hanhan, M. E.; Senemoglu, Y. *Transition Metal Chemistry* **2012**, *37* (1), 109-116.
32. Li, Q.; Zhang, L.-M.; Bao, J.-J.; Li, H.-X.; Xie, J.-B.; Lang, J.-P. *Applied Organometallic Chemistry* **2014**, *28*, 861-867.
33. Edwards, G. A.; Trafford, M. A.; Hamilton, A. E.; Buxton, A. M.; Bardeaux, M. C.; Chalker, J. M. *The Journal of Organic Chemistry* **2014**, *79* (5), 2094-2104.
34. Li, S.; Lin, Y.; Cao, J.; Zhang, S. *The Journal of Organic Chemistry* **2007**, *72* (11), 4067-4072.
35. Gao, Z.; Gouverneur, V.; Davis, B. G. *Journal of the American Chemical Society* **2013**, *135* (37), 13612-13615.

36. (a) Schaefer, G.; Rieger, E. *European Journal of Biochemistry* **1974**, *46*, 613-623; (b) Viollet, B.; Guigas, B.; Sanz Garcia, N.; Leclerc, J.; Foretz, M.; Andreelli, F. *Clinical Sciences* **2012**, *122* (6), 253-270.
37. Schäfer, G. *Biochemical Pharmacology* **1976**, *25* (18), 2015-2024.
38. Tsubouchi, H.; Ohguro, K.; Yasumura, K.; Ishikawa, H.; Kikuchi, M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1997**, *7* (13), 1721-1724.
39. (a) Rose, F. L. *Journal of the Chemical Society* **1951**, 2770-2788; (b) Sweeney, D.; Raymer, M. L.; Lockwood, T. D. *Biochemical Pharmacology* **2003**, *66* (4), 663-677; (c) Patel, D. S.; Ramesh, M.; Bharatam, P. V. *Medicinal Chemistry Research* **2012**, *21* (12), 4274-4289.
40. (a) Zhao, Y.; Wang, W.; Guo, S.; Wang, Y.; Miao, L.; Xiong, Y.; Huang, L. *Nature Communications* **2016**, *7*, 11822-11830; (b) Cuyas, E.; Martin-Castillo, B.; Bosch-Barrera, J.; Menendez, J. A. *Cell Cycle* **2017**, *16* (11), 1022-1028; (c) Shafiei-Irannejad, V.; Samadi, N.; Salehi, R.; Yousefi, B.; Zarghami, N. *Chemical Biology & Drug Design* **2017**, *90* (6), 1056-1066.
41. (a) Ray, P. *Chemical Reviews* **1961**, *61* (4), 313-359; (b) Refat, M. S.; Al-Azab, F. M.; Al-Maydama, H. M.; Amin, R. R.; Jamil, Y. M.; Kobeasy, M. I. *Spectrochimica Acta. Part A, Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **2015**, *142*, 392-404.
42. Perrin, D. D. *Dissociation Constants of Organic Bases in Aqueous Solution, Supplement, 1972*. Butterworths, London: 1965.
43. (a) Langmaier, J.; Pizl, M.; Samec, Z.; Zalis, S. *The Journal of Physical Chemistry. A* **2016**, *120* (37), 7344-7350; (b) Kovačević, B.; Maksić, Z. B. *Organic Letters* **2001**, *3* (10), 1523-1526.
44. Caubère, P. *Chemical Reviews* **1993**, *93* (6), 2317-2334.
45. Ishikawa, T. Superbases for Organic Synthesis: Guanidines, Amidines, Phosphazenes and Related Organocatalysts. In *Superbases for Organic Synthesis*, Ishikawa, T., Ed. John Wiley & Sons, Ltd.: 2009.
46. Ma, X.; Poon, T. Y.; Wong, P. T.; Chui, W. K. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19* (19), 5644-5647.
47. (a) Kothayer, H.; Morelli, M.; Braheimi, G.; Elshanawani, A. A.; Abu Kull, M. E.; El-Sabbagh, O. I.; Shekhar, M. P. V.; Westwell, A. D. *Tetrahedron Letters* **2014**, *55* (51),

- 7015-7018; (b) Prati, F.; De Simone, A.; Armirotti, A.; Summa, M.; Pizzirani, D.; Scarpelli, R.; Bertozzi, S. M.; Perez, D. I.; Andrisano, V.; Perez-Castillo, A.; Monti, B.; Massenzio, F.; Polito, L.; Racchi, M.; Sabatino, P.; Bottegoni, G.; Martinez, A.; Cavalli, A.; Bolognesi, M. L. *ACS Chemical Neuroscience* **2015**, *6* (10), 1665-1682.
48. (a) Cascioferro, S.; Parrino, B.; Spano, V.; Carbone, A.; Montalbano, A.; Barraja, P.; Diana, P.; Cirrincione, G. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *142*, 523-549; (b) Cascioferro, S.; Parrino, B.; Spano, V.; Carbone, A.; Montalbano, A.; Barraja, P.; Diana, P.; Cirrincione, G. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, *142*, 328-375.
49. Grate, J. W.; Mo, K. F.; Daily, M. D. *Angewandte Chemie* **2016**, *55* (12), 3925-3930.
50. (a) Díaz-Ortiz, Á.; Elguero, J.; Foces-Foces, C.; de la Hoz, A.; Moreno, A.; del Carmen Mateo, M.; Sánchez-Migallón, A.; Valiente, G. *New Journal of Chemistry* **2004**, *28* (8), 952-958; (b) Fournier, J. H.; Maris, T.; Wuest, J. D. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69* (6), 1762-1775; (c) Laliberte, D.; Maris, T.; Wuest, J. D. *The Journal of Organic Chemistry* **2004**, *69* (6), 1776-1787.
51. Saczewski, F.; Bulakowska, A.; Bednarski, P.; Grunert, R. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, *41* (2), 219-225.
52. Zeng, M.; Wang, T.; Cui, D.-M.; Zhang, C. *New Journal of Chemistry* **2016**, *40* (10), 8225-8228.
53. Zhang, C.; Ban, M. T.; Zhu, K.; Zhang, L. Y.; Luo, Z. Y.; Guo, S. N.; Cui, D. M.; Zhang, Y. *Organic letters* **2017**, *19* (15), 3947-3949.
54. LeBel, O.; Maris, T.; Duval, H.; Wuest, J. D. *Canadian Journal of Chemistry* **2005**, *83* (6-7), 615-625.
55. Pai, N. R.; Sawant, S. S. *Der Pharma Chemica* **2014**, *6* (1), 176-187.
56. Britz, J.; Meyer, W. H.; Wegner, G. *Advanced Energy Materials* **2010**, *22* (8), E72-E76.
57. Suyama, T.; Soga, T.; Miyauchi, K. *Nippon Kagaku Kaishi* **1989**, *5*, 884-887.
58. Mayer, S.; Daigle, D. M.; Brown, E. D.; Khatri, J.; Organ, M. G. *Journal of Combinatorial Chemistry* **2004**, *6* (5), 776-782.
59. Graber, M.; Hell, M.; Grost, C.; Friberg, A.; Sperl, B.; Sattler, M.; Berg, T. *Angewandte Chemie* **2013**, *52* (16), 4487-4491.
60. Gelbard, G.; Vielfaure-Joly, F. *Tetrahedron Letters* **1998**, *39* (18), 2743-2746.

61. Eckert-Maksić, M.; Margetić, D.; Glasovac, Z.; Trošelj, P.; Jušinski, I. *Synlett* **2013**, 24 (19), 2540-2544.
62. Gontani, H.; Yamashita, F.; Iwai, T. **2017**, *WO 2018096780* (WO 2017-JP34974).
63. (a) Alizadeh, A.; Khodaei, M. M.; Beygzadeh, M.; Kordestani, D.; Feyzi, M. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2012**, 33 (8), 2546-2552; (b) Alizadeh, A.; Khodaei, M. M.; Kordestani, D.; Fallah, A. H.; Beygzadeh, M. *Microporous and Mesoporous Materials* **2012**, 159, 9-16.
64. Veisi, H.; Kordestani, D.; Faraji, A. R. *Journal of Porous Materials* **2013**, 21 (2), 141-148.
65. (a) Veisi, H.; Khazaei, A.; Safaei, M.; Kordestani, D. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2014**, 382, 106-113; (b) Veisi, H.; Masti, R.; Kordestani, D.; Safaei, M.; Sahin, O. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2014**, 385, 61-67.
66. Zhang, C.; Huang, B.; Bao, A. Q.; Li, X.; Guo, S.; Zhang, J. Q.; Xu, J. Z.; Zhang, R.; Cui, D. M. *Organic & Biomolecular Chemistry* **2015**, 13 (47), 11432-11437.
67. (a) Gelbard, G.; Vielfaure-Joly, F. *Reactive and Functional Polymers* **2001**, 48 (1-3), 65-74; (b) Bromberg, L.; Fasoli, E.; Alvarez, M.; Hatton, T. A.; Barletta, G. L. *Reactive & Functional Polymers* **2010**, 70 (7), 433-441.
68. Alizadeh, A.; Khodaei, M. M.; Abdi, G.; Kordestani, D. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2012**, 33 (11), 3640-3644.
69. Alizadeh, A.; Khodaei, M. M.; Kordestani, D.; Beygzadeh, M. *Tetrahedron Letters* **2013**, 54 (4), 291-294.
70. Beygzadeh, M.; Alizadeh, A.; Khodaei, M. M.; Kordestani, D. *Catalysis Communications* **2013**, 32, 86-91.
71. Veisi, H.; Kordestani, D.; Hemmati, S.; Faraji, A. R.; Veisi, H. *Tetrahedron Letters* **2014**, 55 (38), 5311-5314.
72. Veisi, H.; Ghadermazi, M.; Naderi, A. *Applied Organometallic Chemistry* **2016**, 30 (5), 341-345.
73. Veisi, H.; Morakabati, N. *New Journal of Chemistry* **2015**, 39 (4), 2901-2907.
74. Akhavan, E.; Hemmati, S.; Hekmati, M.; Veisi, H. *New Journal of Chemistry* **2018**, 42 (4), 2782-2789.

75. Ghorbani-Vaghei, R.; Hemmati, S.; Veisi, H. *Tetrahedron Letters* **2013**, *54* (52), 7095-7099.
76. Zhang, C.; Zhan, Z.; Lei, M.; Hu, L. *Tetrahedron* **2014**, *70* (46), 8817-8821.
77. Crini, G. *Chemical Reviews* **2014**, *114* (21), 10940-10975.
78. Ariga, K.; Kunitake, T. *Supramolecular Chemistry - Fundamentals and Applications: Advanced Textbook*. Springer Berlin Heidelberg: 2006.
79. Miranda, J. C. d.; Martins, T. E. A.; Veiga, F.; Ferraz, H. G. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* **2011**, *47* (4), 665-681.
80. Cramer, F. *Chemische Berichte* **1953**, *86*, 1576-1582.
81. (a) Minggang, Z.; Aiyou, H.; Jianying, W. *Chemistry* **2005**, *68* (8), 1-8; (b) Komiyama, M.; Dodziuk, H. *Cyclodextrins and Their Complexes* **2008**, 93-105.
82. Zaborova, E.; Deschamp, J.; Guieu, S.; Bleriot, Y.; Poli, G.; Menand, M.; Madec, D.; Prestat, G.; Sollogoub, M. *Chemical Communications* **2011**, *47* (32), 9206-9208.
83. Kaboudin, B.; Salemi, H.; Mostafalu, R.; Kazemi, F.; Yokomatsu, T. *Journal of Organometallic Chemistry* **2016**, *818*, 195-199.
84. Kairouz, V.; Schmitzer, A. R. *Green Chemistry* **2014**, *16* (6), 3117-3124.
85. Guo, Y.; Li, J.; Shi, X.; Liu, Y.; Xie, K.; Liu, Y.; Jiang, Y.; Yang, B.; Yang, R. *Applied Organometallic Chemistry* **2016**, *31* (4), e3592.
86. (a) Tang, J.; Tang, W. Modification of Cyclodextrin. In *Modified Cyclodextrins for Chiral Separation*, Springer Berlin Heidelberg: 2013; pp 1-25; (b) Bonomo, R. P.; Cucinotta, V.; D'Alessandro, F.; Impellizzeri, G.; Maccarrone, G.; Vecchio, G.; Rizzarelli, E. *Inorganic Chemistry* **1991**, *30* (13), 2708-2713; (c) Tang, W.; Ng, S. C. *Nature Protocols* **2008**, *3* (4), 691-697; (d) Tang, W.; Muderawan, I. W.; Ong, T.-T.; Ng, S.-C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18* (13), 1548-1553.
87. Khan, R. I.; Pitchumani, K. *Green Chemistry* **2016**, *18* (20), 5518-5528.
88. Praphakar, R. A.; Jeyaraj, M.; Mehnath, S.; Higuchi, A.; Ponnamma, D.; Sadasivuni, K. K.; Rajan, M. *Journal of Materials Chemistry B* **2018**, *6* (10), 1519-1530.

Chapitre 6 : Conclusion générale

6.1 Bilan des travaux de recherche

La recherche présentée dans cette thèse a eu pour objectif d'étudier des ligands de type biguanide dans le couplage de Suzuki-Miyaura dans l'eau. Différents systèmes catalytiques ont été étudiés, du plus simple au plus complexe, et élaborés en fonction des résultats obtenus au fur et à mesure. Chaque système a permis de recueillir des informations sur la réactivité des biguanides et leur potentielle utilisation dans des réactions catalytiques dans l'eau.

Tout d'abord, nous avons montré le rôle essentiel du ligand metformine dans le couplage de Suzuki-Miyaura, afin de grandement diminuer la quantité de Pd car le produit de couplage est obtenu avec un rendement de 95 % avec seulement 0,0025 mol% Pd, ce qui est très bas comparé à ce qui est déjà rapporté dans la littérature. De plus, la réaction arrive à complétion en seulement 15 minutes à 100 °C. Les espèces catalytiques ont été recyclées quatre fois à 0,5 mol% Pd, ce qui est comparable aux autres systèmes déjà rapportés avec un ligand biguanide, bien que plus complexes. Cependant, en réalisant des réactions avec différentes quantités de Pd et en étudiant leur recyclage, nous avons mis en évidence la dégradation des espèces catalytiques, probablement due à l'oxydation du Pd dans l'eau. La suite de nos recherches s'est donc axée sur l'amélioration du recyclage des espèces catalytiques et la prévention de leur dégradation. D'autre part, nous avons montré que la metformine est un ligand polyvalent puisqu'elle est également efficace dans le couplage de Sonogashira. Dans ces deux réactions de couplage, un ratio Pd:ligand de 1:1 est utilisé.

Nous avons ensuite synthétisé plusieurs tensioactifs, contenant une tête hydrophile biguanide et une chaîne alkyle de différentes longueurs, pour réaliser le couplage de Suzuki-Miyaura en conditions micellaires. Cette stratégie avait pour but de limiter l'exposition du Pd à l'eau grâce à l'environnement hydrophobe créé à l'intérieur des micelles. Seul l'hexylbiguanide est soluble dans les conditions basiques du couplage et a permis de recycler les espèces catalytiques six fois à 0,5 mol% Pd. Nous avons donc réussi à améliorer le système précédent

en recyclant les espèces catalytiques deux fois de plus qu'avec la metformine. Malheureusement, nous nous attendions à un recyclage beaucoup plus performant. Il est probable que les micelles stabilisent le Pd grâce à leur intérieur hydrophobe, mais la *N*-chélation avec les têtes hydrophiles biguanides ne limite pas suffisamment son exposition à l'eau. Les conditions micellaires ont toutefois permis d'obtenir de biens meilleurs rendements avec certains substrats moins favorables au couplage à cause de leur fonctionnalisation ou de leur encombrement stérique. Il est important d'ajouter que nous avons montré que le ratio Pd:tensioactif influence grandement l'activité catalytique de ce système. Des analyses par microscopie TEM ont montré qu'avec un ratio Pd:tensioactif supérieur à 1:1, les tensioactifs s'agrègent autour des centres métalliques et les micelles sphériques sont perdues. L'agrégation autour des centres métalliques semble complètement inhiber leur activité catalytique en empêchant les substrats de s'approcher.

Enfin, nous avons pensé que la coordination d'une sorte de pince autour du Pd pouvait être une autre solution pour limiter le contact du Pd avec l'eau. Nous avons donc synthétisé une série de ligands tétradentates comportant deux biguanides, séparés par un groupement aryle, benzyle ou alkyle. L'analyse par diffraction des rayons X d'un de ces ligands, le phénylène-1,3-bisbiguanide, a permis d'observer son assemblage supramoléculaire en dimère, formant une sorte de cage pouvant protéger le Pd de l'eau. Ces ligands ont été testés dans le couplage de Suzuki-Miyaura avec une ou deux pinces par atome de Pd. Malheureusement, la cage semble représenter un trop grand encombrement stérique qui empêcherait les substrats de s'approcher du Pd et inhiberait complètement son activité catalytique. Nous avons alors essayé de supprimer l'aspect de la pince en testant tout de même un ratio Pd:ligand de 2:1, mais aucun résultat satisfaisant n'a été obtenu. L'encombrement stérique et/ou la rigidité des ligands semblent rester un obstacle trop grand à l'approche des substrats.

6.2 Perspectives

Nous avons décidé d'étudier un dernier système catalytique à base de β -cyclodextrine, un agent de transfert de phase très utilisé en catalyse en milieu aqueux. Nous souhaitons donc greffer un biguanide sur la β -cyclodextrine, afin que la cavité hydrophobe de cette dernière

protège le Pd de l'oxydation dans l'eau. Nous avons mis en place plusieurs stratégies, restées infructueuses à cause de la faible nucléophilie de la metformine pour réaliser une substitution nucléophile et des limitations imposées par la structure de la β -cyclodextrine au niveau des conditions réactionnelles. La dernière stratégie encore en cours consiste à utiliser un composé contenant à la fois un biguanide et une amine afin que cette dernière effectue la substitution nucléophile sur la β -cyclodextrine mono-fonctionnalisée. Une fois le ligand obtenu, il sera testé dans le couplage de Suzuki-Miyaura et nous espérons être capables d'utiliser une très faible quantité de Pd et d'obtenir un recyclage optimal des espèces catalytiques.

6.3 Conclusion sur l'aspect chimie verte

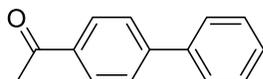
Nous avons réussi à appliquer plusieurs principes de la chimie verte à travers l'ensemble des travaux présentés dans cette thèse. En effet, nous avons développé deux réactions catalytiques, les couplages de Suzuki-Miyaura et de Sonogashira, tout en limitant la pollution en utilisant l'eau comme unique solvant réactionnel et l'acétate d'éthyle, un solvant organique considéré vert, comme solvant d'extraction. Les ligands utilisés, les biguanides, sont généralement moins toxiques que les ligands phosphines et leur synthèse ne produit pas ou peu de sous-produits toxiques. Enfin, nous avons maximisé l'économie d'atome en diminuant la quantité de Pd jusqu'à 0,0025 mol% et en recyclant les espèces catalytiques entre quatre et six fois.

Annexe 1 : Informations supplémentaires de l'article 1 « Metformin as a versatile ligand for recyclable palladium-catalyzed cross-coupling reactions in neat water »

Compounds were purified by column chromatography using a hexane:ethyl acetate eluent (from 100 % to 80 %). All NMR spectra were recorded on a 400 MHz spectrometer.

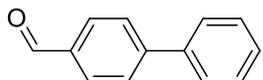
Suzuki-Miyaura substrates scope characterization

Entries 1,2



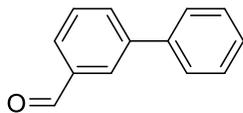
White powder. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.04 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.69 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.63 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.48 (t, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.44 – 7.37 (m, 1H, arom. CH), 3.26 (s, 4H, CH₂). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 197.87, 145.94, 140.15, 135.92, 129.14, 129.09, 128.41, 127.46, 127.41, 26.84. HRMS: C₁₄H₁₃O⁺ [M+H]⁺, calcd: 197.0961, found: 197.0955, diff. (ppm): 2.99.

Entry 3



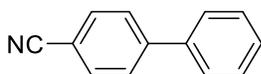
Colourless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.07 (s, 1H, CHO), 7.96 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.76 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.64 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.49 (t, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.45 – 7.39 (m, 1H, arom. CH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 191.97, 147.20, 139.73, 135.25, 130.32, 129.08, 128.54, 127.71, 127.41. HRMS: C₁₃H₁₁O⁺ [M+H]⁺, calcd: 183.0804, found: 183.0803, diff. (ppm): 0.55.

Entry 4



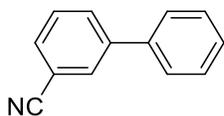
Colourless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.10 (s, 1H, CHO), 8.11 (t, J = 8 Hz, 1H, arom. CH), 7.87 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.67 – 7.58 (m, 3H, arom. CH), 7.48 (t, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.44 – 7.37 (m, 1H, arom. CH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 192.37, 142.19, 139.73, 136.99, 133.09, 129.55, 129.07, 128.68, 128.23, 128.08, 127.20. HRMS: C₁₃H₁₁O⁺ [M+H]⁺, calcd: 183.0804, found: 183.0807, diff. (ppm): -1.64.

Entry 5



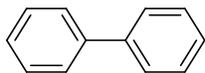
White powder. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.73 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.69 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.59 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.49 (t, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.45 – 7.38 (m, 1H, arom. CH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 145.66, 139.16, 132.61, 129.16, 128.71, 127.74, 127.25, 118.98, 110.93. HRMS: C₁₃H₁₀O⁺ [M+H]⁺, calcd: 180.0808, found: 180.0806, diff. (ppm): 1.00.

Entry 6



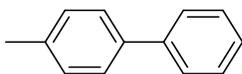
Colourless oil. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.86 (s, 1H, arom. CH), 7.82 (d, J = 8 Hz, 1H, arom. CH), 7.63 (d, J = 8 Hz, 1H, arom. CH), 7.59 – 7.52 (m, 3H, arom. CH), 7.48 (t, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.45 – 7.39 (m, 1H, arom. CH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 142.57, 139.00, 131.61, 130.83, 130.81, 129.72, 129.25, 128.52, 127.20, 118.97, 113.09. HRMS: C₁₃H₁₀O⁺ [M+H]⁺, calcd: 180.0808, found: 180.0800, diff. (ppm): 4.33.

Entries 7-9



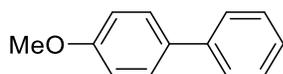
White powder. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.61 (d, $J = 8$ Hz, 4H, arom. CH), 7.45 (t, $J = 8$ Hz, 4H, arom. CH), 7.39 – 7.32 (m, 2H, arom. CH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.40, 128.90, 127.40, 127.32.

Entries 10,11



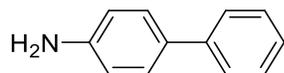
Colourless powder. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, $J = 8$ Hz, 2H, arom. CH), 7.51 (d, $J = 8$ Hz, 2H, arom. CH), 7.44 (t, $J = 8$ Hz, 2H, arom. CH), 7.37 – 7.31 (m, 1H, arom. CH), 7.27 (d, $J = 8$ Hz, 2H, arom. CH), 2.41 (s, 3H, CH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.32, 138.51, 137.16, 129.62, 128.85, 127.14, 127.12, 127.11, 21.24.

Entry 12



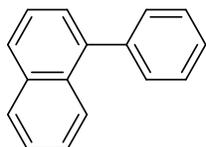
White powder. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (t, $J = 8$ Hz, 4H, arom. CH), 7.42 (t, $J = 8$ Hz, 2H, arom. CH), 7.34 – 7.27 (m, 1H, arom. CH), 6.98 (d, $J = 8$ Hz, 2H, arom. CH), 3.86 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 159.29, 140.97, 133.92, 128.86, 128.29, 126.87, 126.79, 114.34, 55.47. HRMS: $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{O}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd: 185.0961, found: 185.0958, diff. (ppm): 1.57.

Entry 13



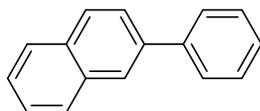
Light yellow powder. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.54 (d, $J = 8$ Hz, 2H, arom. CH), 7.47 – 7.35 (m, 4H, arom. CH), 7.31 – 7.20 (m, 1H, arom. CH), 6.76 (d, $J = 8$ Hz, 2H, arom. CH), 3.72 (s, 2H, NH_2). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 145.96, 141.27, 131.66, 128.77, 128.11, 126.51, 126.36, 115.49. HRMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}^+$ $[\text{M}+\text{H}]^+$, calcd: 170.0964, found: 170.0971, diff. (ppm): -3.94.

Entry 14



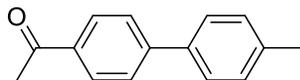
Colourless oil. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.95 – 7.86 (m, 3H, arom. CH), 7.56 – 7.42 (m, 9H, arom. CH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 140.91, 140.41, 133.94, 133.77, 130.22, 128.43, 128.39, 127.77, 127.37, 127.06, 126.17, 126.15, 125.90, 125.51.

Entry 15



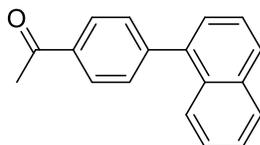
White powder. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.10 (s, 1H, arom. CH), 7.98 – 7.88 (m, 3H, arom. CH), 7.83 – 7.75 (m, 3H, arom. CH), 7.57 – 7.50 (m, 4H, arom. CH), 7.47 – 7.39 (m, 1H, arom. CH). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 141.25, 138.89, 133.81, 132.75, 128.98, 128.54, 128.33, 127.77, 127.56, 127.47, 126.41, 126.05, 125.91, 125.72.

Entry 16



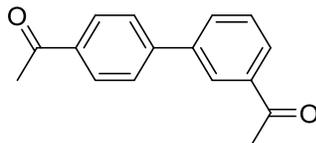
White powder. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.02 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.67 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.54 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.28 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 2.64 (s, 3H, COCH₃), 2.41 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 197.81, 145.81, 138.35, 137.07, 135.73, 129.80, 129.02, 127.22, 127.06, 26.76, 21.29. HRMS: C₁₅H₁₅O⁺ [M+H]⁺, calcd: 211.1117, found: 211.1113, diff. (ppm): 2.08

Entry 17



White powder. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.10 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.92 (t, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.85 (d, J = 8 Hz, 1H, arom. CH), 7.61 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.59 – 7.49 (m, 2H, arom. CH), 7.49 – 7.41 (m, 2H, arom. CH), 2.69 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 197.97, 145.91, 139.16, 136.14, 133.92, 131.34, 130.45, 128.56, 128.50, 128.49, 127.06, 126.52, 126.14, 125.70, 125.43, 26.86. HRMS: C₁₈H₁₅O⁺ [M+H]⁺, calcd: 247.1117, found: 247.1122, diff. (ppm): -1.86.

Entry 18

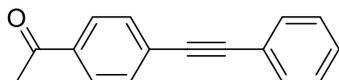


White solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (s, 1H, arom. CH), 7.95 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.89 (d, J = 8 Hz, 1H, arom. CH), 7.72 (d, J = 8 Hz, 1H, arom. CH), 7.61 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.46 (t, J = 8 Hz, 1H, arom. CH), 2.58 (s, 3H, CH₃), 2.55 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR

(75 MHz, CDCl₃) δ 197.62, 197.40, 144.37, 140.13, 137.60, 136.11, 131.58, 129.15, 128.88, 128.01, 127.13, 126.74, 26.62, 26.53. HRMS: C₁₆H₁₅NO₂⁺ [M+H]⁺, calcd: 239.1067, found: 239.1070, diff. (ppm): -1.42.

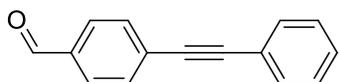
Sonogashira substrates scope characterization

Entry 1



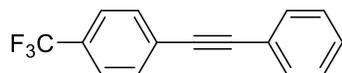
Brown solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.94 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.61 (d, J = Hz, 2H, arom. CH), 7.58 – 7.7.53 (m, 2H, arom. CH), 7.40 – 7.34 (m, 3H, arom. CH), 2.62 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 197.44, 136.36, 131.90, 131.85, 128.96, 128.59, 128.42, 128.36, 122.81, 92.86, 88.75, 26.78. HRMS: C₁₆H₁₃O⁺ [M+H]⁺, calcd: 221.0961, found: 221.0958, diff. (ppm): 1.36.

Entry 3



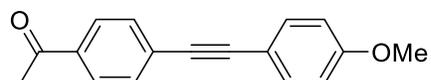
White solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 10.02 (s, 1H, CHO), 7.87 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.68 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.59 – 7.53 (m, 2H, arom. CH), 7.41 – 7.36 (m, 3H, arom. CH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 192.44, 135.52, 132.01, 131.99, 129.66, 129.40, 128.84, 128.12, 121.61, 92.90, 88.57. HRMS: C₁₅H₁₁O⁺ [M+H]⁺, calcd: 207.0804, found: 207.0813, diff. (ppm): -4.15.

Entry 5



White solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, J = 8 Hz, 1H, arom. CH), 7.54 (d, J = 8 Hz, 3H, arom. CH), 7.40 – 7.31 (m, 5H, arom. CH). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 132.86, 131.95, 131.89, 129.35, 128.97, 128.93, 125.44, 125.40, 121.95, 81.70, 74.06.

Entry 10



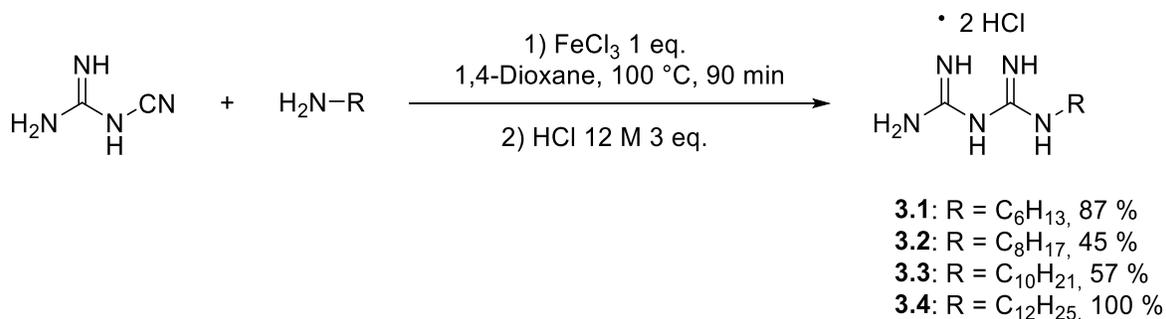
White solid. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.92 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.58 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 7.49 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 6.89 (d, J = 8 Hz, 2H, arom. CH), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.60 (s, 3H, CH₃). ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 197.41, 160.18, 136.01, 133.40, 131.99, 128.72, 128.38, 114.84, 114.24, 93.10, 87.65, 55.45, 26.72. HRMS: C₁₇H₁₅O₂⁺ [M+H⁺], calcd: 251.1067, found: 251.1063, diff. (ppm): 1.59

Annexe 2 : Informations supplémentaires de l'article 2 « Synthesis and characterization of biguanide and biguanidium surfactants for efficient and recyclable application in the Suzuki-Miyaura reaction »

Synthesis and characterization

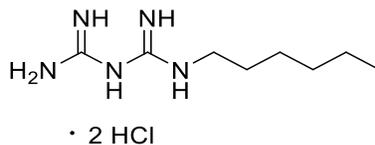
All organic compounds were obtained commercially and used without further purification. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on 300 MHz and 400 MHz Bruker spectrometers.

Representative procedure for the synthesis of alkylbiguanide dihydrochlorides



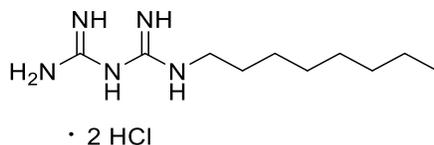
Dicyandiamide (0.1682 g, 2 mmol), alkylamine (2 mmol) and iron (III) chloride (0.3244 g, 2 mmol) were mixed in 2 mL 1,4-dioxane in a round-bottom flask sealed with a septum. The mixture was stirred at 100 °C for 90 min. The mixture was then cooled to room temperature. Concentrated hydrochloric acid (500 μL , 12 M, 6 mmol) was added to the mixture, which was stirred until the brown suspension became a yellow solution and a precipitate appeared. Ethyl acetate was added to the mixture to initiate precipitation if no precipitate appeared earlier. The mixture was sonicated and the suspension was filtered and washed with ethyl acetate to obtain the pure product as a shiny white powder. Crystals were obtained by slow evaporation of methanol.

Hexylbiguanide dihydrochloride 3.1, C₈H₁₉N₅·2HCl



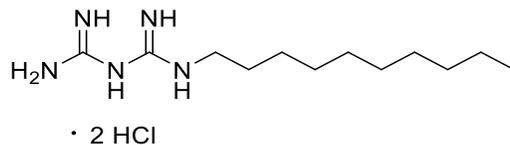
The title compound was synthesized according to the representative procedure using hexylamine (264 μ L, 2 mmol). The pure product was obtained as a shiny white powder (0.4477g, 87 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9.49 – 7.32 (m, 8H), 3.20 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.26 (s, 6H), 0.86 (t, *J* = 6.7 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 154.96, 151.67, 42.41, 30.79, 27.32, 25.74, 21.96, 13.89. HRMS: C₈H₂₀N₅⁺ [M+H]⁺, : calcd: 186.1713, found: 186.1714, diff (ppm): -0.51. EA for C₈H₂₁Cl₂N₅: calcd: 37.22 %C, 27.13 %N, 8.20 %H; found: 36.73 %C, 26.79 %N, 8.48 %H.

Octylbiguanide dihydrochloride 3.2, C₁₀H₂₃N₅·2HCl



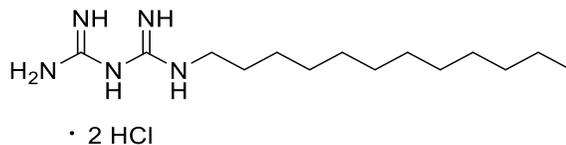
The title compound was synthesized according to the representative procedure using octylamine (331 μ L, 2 mmol). The pure product was obtained as a shiny white powder (0.2963 g, 52 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.52 – 7.33 (m, 8H), 3.20 (s, 2H), 1.51 (s, 2H), 1.25 (s, 10H), 0.86 (t, *J* = 6.6 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 154.84, 151.49, 42.33, 39.52, 31.08, 28.45, 27.26, 25.98, 21.95, 13.84. HRMS: C₁₀H₂₄N₅⁺ [M+H]⁺: calcd: 214.2026, found: 214.2025, diff (ppm): 0.53.

Decylbiguanide dihydrochloride 3.3, C₁₂H₂₇N₅·2HCl



The title compound was synthesized according to the representative procedure using decylamine (400 μ L, 2 mmol). The pure product was obtained as a shiny white powder (0.3574 g, 57 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.55 – 7.33 (m, 8H), 3.18 (s, 2H), 1.50 (s, 2H), 1.24 (s, 14H), 0.85 (t, J = 6.1 Hz, 3H). ¹³C NMR (75 MHz, DMSO) δ 153.48, 150.27, 41.16, 39.52, 29.87, 27.54, 27.28, 27.23, 26.02, 24.73, 20.71, 12.70. HRMS: C₁₂H₂₈N₅⁺ [M+H]⁺: calcd: 242.2339, found: 242.2334, diff (ppm): 2.31.

Dodecylbiguanide dihydrochloride 3.4, C₁₄H₃₁N₅·2HCl



The title compound was synthesized according to the representative procedure using dodecylamine (0.3707 g, 2 mmol). The pure product was obtained as a shiny white powder (0.6842 g, 100 %). ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.20 – 6.83 (m, 8H), 3.15 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 1.49 (s, 2H), 1.25 (s, 18H), 0.86 (t, J = 6.8 Hz, 3H). ¹³C NMR (101 MHz, DMSO) δ 155.08, 151.91, 42.39, 39.52, 31.30, 29.07, 29.02, 28.97, 28.72, 28.66, 27.41, 26.15, 22.10, 13.96. HRMS: C₁₄H₃₂N₅⁺ [M+H]⁺: calcd: 270.2652, found: 270.2663, diff (ppm): -3.99. EA for C₁₄H₃₃Cl₂N₅: calcd: 20.46 %N, 49.12 %C, 9.72 %H; found: 20.46 %N, 48.85 %C, 9.88 %H.

Representative procedure for the Suzuki-Miyaura reactions with **3.1** as a metallo-surfactant

In a typical experiment, 1.12 mg (0.005 mmol) of Pd(OAc)₂, 12.91 mg (0.005 mmol) of hexylbiguanide dihydrochloride **3.1**, 0.152 g (1.1 mmol) of K₂CO₃, 0.199 g (1 mmol) of 4'-bromoacetophenone and 0.122 g (1 mmol) of phenylboronic acid were added to distilled water, and stirred at the desired temperature for 24 h. The reaction medium was cooled to room temperature and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate. The organic phases were combined, dried over MgSO₄, evaporated *in vacuo* and the obtained powder was analyzed by ¹H NMR spectroscopy in accordance with literature to determine the yield.

Reactions at 500 μM were performed in 250 mL flasks with 100 mL distilled water. Reactions at 5 mM were performed in vials in a Chemglass Pie-Block with 10 mL distilled water.

X-Ray diffraction

Single crystals of each compound were obtained by slow evaporation of methanol (**3.1**, **3.2** and **3.4**) or by crystallisation at low temperature in a mixture of methanol and acetone (**3.3**). They all appeared as overlapping plates (twinned crystals) which made their analysis difficult. Suitable crystals were selected and analyzed on a Bruker Venture MetalJet diffractometer.

Report for the crystal analysis of hexylbiguanide dihydrochloride 3.1

Table A2.1. Crystal data and structure refinement for soln22

Identification code	soln22
Empirical formula	C ₈ H ₂₁ Cl ₂ N ₅
Formula weight	258.20
Temperature/K	100
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
a/Å	23.1682(17)
b/Å	6.1400(4)
c/Å	9.4711(6)
α/°	90
β/°	93.939(4)
γ/°	90
Volume/Å³	1344.11(16)
Z	4
ρ_{calc}/g/cm³	1.276
μ/mm⁻¹	2.738
F(000)	552.0
Crystal size/mm³	0.4 × 0.2 × 0.1
Radiation	GaKα (λ = 1.34139)
2θ range for data collection/°	6.654 to 114.202
Index ranges	-29 ≤ h ≤ 28, -7 ≤ k ≤ 7, -11 ≤ l ≤ 11
Reflections collected	15421
Independent reflections	2735 [R _{int} = 0.0980, R _{sigma} = 0.0627]
Data/restraints/parameters	2735/0/169
Goodness-of-fit on F²	1.074
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.1052, wR ₂ = 0.2575
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.1473, wR ₂ = 0.2825
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	1.05/-0.39

Table A2.2. Fractional atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for soln22. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{IJ} tensor

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U_{eq}
Cl1	554.0(8)	7292(3)	5390.8(17)	59.8(6)
Cl2	2294.2(9)	-2329(3)	2880.0(16)	61.4(6)
N1	542(3)	1745(14)	2793(7)	68.5(19)
N2	1166(4)	4673(9)	3061(5)	55.6(15)
N3	1345(3)	1769(10)	1548(6)	61.7(17)
N4	1674(4)	4617(9)	204(6)	52.3(15)
N5	2228(3)	1527(10)	633(6)	56.9(16)
C1	1011(3)	2796(11)	2478(6)	51.3(16)
C2	1771(3)	2685(10)	785(6)	46.8(15)
C3	2706(3)	2116(11)	-199(7)	55.9(17)
C4	3160(3)	3454(12)	655(7)	66(2)
C5	3662(4)	4033(14)	-211(8)	74(2)
C6	4136(4)	5314(14)	594(9)	78(2)
C7	3988(4)	7617(14)	915(11)	87(3)
C8	4491(4)	8869(15)	1666(10)	95(3)

Table A2.3. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for soln22. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^*U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$

Atom	U_{11}	U_{22}	U_{33}	U_{23}	U_{13}	U_{12}
Cl1	89.7(13)	43.9(10)	47.1(9)	-6.3(7)	14.0(8)	-2.9(8)
Cl2	105.4(14)	37.7(9)	42.2(9)	-0.2(7)	12.5(8)	2.1(8)
N1	85(5)	75(5)	46(3)	8(3)	11(3)	-3(4)
N2	86(5)	44(3)	36(3)	0(2)	7(3)	3(3)
N3	107(5)	37(3)	43(3)	-5(3)	16(3)	-8(3)
N4	80(5)	38(3)	40(3)	3(2)	12(3)	1(3)
N5	98(5)	36(3)	37(3)	8(3)	8(3)	8(3)
C1	78(5)	47(4)	30(3)	4(3)	2(3)	4(3)
C2	84(5)	31(3)	26(3)	1(2)	10(3)	-1(3)
C3	79(5)	47(4)	43(3)	-4(3)	12(3)	6(3)
C4	101(6)	47(4)	49(4)	-3(3)	6(4)	5(4)
C5	99(6)	63(5)	62(4)	0(4)	12(4)	5(4)
C6	98(6)	63(5)	73(5)	-6(4)	8(4)	-1(5)
C7	95(6)	67(6)	97(7)	-5(5)	1(5)	-4(5)
C8	126(8)	62(6)	96(7)	-10(5)	5(6)	-12(5)

Table A2.4. Bond lengths for soln22

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
N1	C1	1.315(10)	N5	C3	1.449(9)
N2	C1	1.317(9)	C3	C4	1.522(10)
N3	C1	1.366(9)	C4	C5	1.511(11)
N3	C2	1.381(9)	C5	C6	1.513(11)
N4	C2	1.321(8)	C6	C7	1.491(12)
N5	C2	1.292(9)	C7	C8	1.529(12)

Table A2.5. Bond angles for soln22

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C1	N3	C2	127.3(6)	N5	C2	N4	124.4(7)
C2	N5	C3	126.0(6)	N5	C3	C4	111.8(6)
N1	C1	N2	122.7(7)	C5	C4	C3	111.6(6)
N1	C1	N3	115.7(7)	C4	C5	C6	114.1(7)
N2	C1	N3	121.6(7)	C7	C6	C5	115.2(8)
N4	C2	N3	118.5(7)	C6	C7	C8	113.2(8)
N5	C2	N3	117.0(6)				

Table A2.6. Hydrogen bonds for soln22

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°
N1	H1A	C11 ¹	0.78(11)	2.45(11)	3.219(8)	169(11)
N1	H1B	C11 ²	1.02(13)	2.43(13)	3.366(9)	151(9)
N2	H2A	C11	1.02(8)	2.21(9)	3.146(6)	151(6)
N2	H2B	C12 ³	0.86(6)	2.43(7)	3.210(8)	152(6)
N3	H3	C11 ²	0.79(8)	2.47(8)	3.241(7)	164(8)
N4	H4A	C12 ²	0.83(8)	2.50(8)	3.180(7)	140(7)
N4	H4B	C11 ⁴	0.81(7)	2.46(8)	3.229(8)	161(7)
N5	H5	C12	0.76(6)	2.42(6)	3.181(6)	175(5)

¹-X,1-Y,1-Z; ²+X,1/2-Y,-1/2+Z; ³+X,1+Y,+Z; ⁴+X,3/2-Y,-1/2+Z

Table A2.7. Hydrogen atom coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for soln22

Atom	x	y	z	U(eq)
H1A	300(50)	2110(180)	3290(120)	110(40)
H1B	400(50)	400(200)	2190(130)	140(40)
H2A	840(30)	5320(140)	3620(90)	90(30)
H2B	1530(30)	5020(120)	3080(70)	50(20)
H3	1210(30)	630(140)	1330(80)	70(30)
H4A	1980(30)	5130(130)	-90(80)	60(20)
H4B	1350(30)	5100(130)	260(70)	60(30)
H5	2250(20)	550(100)	1130(60)	25(15)
H3A	2558	2965	-1036	67
H3B	2888	774	-543	67
H4C	2980	4807	986	79
H4D	3304	2613	1499	79
H5A	3515	4897	-1042	89
H5B	3830	2674	-567	89
H6A	4240	4554	1498	94
H6B	4482	5309	38	94
H7A	3656	7632	1518	104
H7B	3868	8371	19	104
H8A	4819	8893	1065	142
H8B	4607	8151	2565	142
H8C	4369	10365	1849	142

Report for the crystal analysis of octylbiguanide dihydrochloride 3.2

Table A2.8. Crystal data and structure refinement for soln21

Identification code	soln21
Empirical formula	C ₁₀ H ₂₅ Cl ₂ N ₅
Formula weight	286.25
Temperature/K	100
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
a/Å	27.3787(14)
b/Å	6.0989(3)
c/Å	9.4474(5)
α/°	90
β/°	98.014(2)
γ/°	90
Volume/Å³	1562.12(14)
Z	4
ρ_{calc}/cm³	1.217
μ/mm⁻¹	2.386
F(000)	616.0
Crystal size/mm³	0.45 × 0.25 × 0.06
Radiation	GaKα (λ = 1.34139)
2θ range for data collection/°	5.672 to 121.632
Index ranges	-35 ≤ h ≤ 35, -7 ≤ k ≤ 7, -12 ≤ l ≤ 12
Reflections collected	27072
Independent reflections	3586 [R _{int} = 0.0632, R _{sigma} = 0.0342]
Data/restraints/parameters	3586/0/188
Goodness-of-fit on F²	1.056
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0508, wR ₂ = 0.1381
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0594, wR ₂ = 0.1461
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.42/-0.36

Table A2.9. Fractional atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for soln21. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	U(eq)
Cl1	9533.0(2)	7385.2(8)	-509.4(6)	42.40(18)
Cl2	8071.4(2)	7404.4(7)	6622.7(5)	41.68(19)
N1	9534.1(8)	1525(4)	2092(2)	48.7(5)
N2	9025.6(8)	4542(3)	1680.1(18)	39.8(4)
N3	8830.6(8)	1665(3)	3111(2)	44.2(5)
N4	8568.1(8)	4561(3)	4408.4(17)	35.4(4)
N5	8075.2(7)	1500(3)	3866.4(19)	41.0(4)
C1	9138.9(8)	2651(3)	2289(2)	36.7(4)
C2	8476.3(8)	2646(3)	3799(2)	34.7(4)
C3	7672.7(8)	2214(4)	4622(2)	42.4(5)
C4	7314.5(9)	3717(4)	3708(2)	49.3(5)
C5	6943.7(9)	4775(5)	4529(3)	56.7(6)
C6	6628.5(10)	6482(6)	3639(3)	64.8(7)
C7	6308.1(12)	7835(5)	4472(3)	69.3(8)
C8	5995.1(11)	9541(6)	3584(3)	73.3(8)
C9	5679.5(13)	10873(6)	4449(4)	86.7(10)
C10	5358.8(16)	12545(6)	3575(5)	100.4(13)

Table A2.10. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for soln21. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^*U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
Cl1	50.1(3)	33.7(3)	46.3(3)	4.67(18)	17.1(2)	2.03(19)
Cl2	58.7(4)	29.1(3)	39.7(3)	-2.16(17)	15.2(2)	1.03(19)
N1	53.0(12)	52.9(13)	42.7(10)	-2.7(9)	15.3(9)	6.0(9)
N2	53.1(11)	34.9(9)	34.4(8)	0.8(7)	16.2(8)	-4.2(8)
N3	68.3(13)	25.7(9)	43.9(10)	3.2(7)	26.6(9)	2.9(8)
N4	44.3(10)	30.1(8)	34.2(8)	-0.6(6)	13.4(7)	-0.6(7)
N5	56.0(11)	31.8(9)	36.9(9)	-2.0(7)	12.7(7)	-6.4(8)
C1	44.9(11)	34.6(10)	32.1(9)	-4.1(7)	10.9(8)	-3.5(8)
C2	49.4(11)	29.2(9)	27.5(9)	4.2(6)	12.3(8)	1.7(8)
C3	47.9(12)	43.4(11)	38(1)	3.6(8)	13.3(9)	-5.8(9)
C4	50.5(12)	52.5(13)	45.2(11)	6.9(10)	7.8(9)	-2.9(10)
C5	51.0(13)	67.4(16)	52.3(13)	-0.1(12)	8.9(10)	0.9(12)
C6	58.2(15)	85(2)	51.3(14)	1.4(14)	7.4(11)	8.2(14)
C7	66.5(17)	82(2)	60.4(17)	2.5(14)	13.6(13)	8.4(15)
C8	63.8(17)	77(2)	78.1(19)	1.3(16)	5.2(14)	6.8(15)
C9	77(2)	87(2)	101(3)	3(2)	27.9(18)	5.2(18)
C10	92(3)	81(3)	131(4)	4(2)	26(2)	15(2)

Table A2.11. Bond lengths for soln21

Atom	Atom	Length/ \AA	Atom	Atom	Length/ \AA
N1	C1	1.317(3)	C3	C4	1.520(3)
N2	C1	1.306(3)	C4	C5	1.506(3)
N3	C1	1.364(3)	C5	C6	1.528(4)
N3	C2	1.378(3)	C6	C7	1.504(4)
N4	C2	1.311(2)	C7	C8	1.524(4)
N5	C2	1.311(3)	C8	C9	1.507(5)
N5	C3	1.460(3)	C9	C10	1.513(5)

Table A2.12. Bond angles for soln21

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C1	N3	C2	127.55(19)	N5	C3	C4	111.92(18)
C2	N5	C3	124.01(18)	C5	C4	C3	113.19(19)
N1	C1	N3	115.9(2)	C4	C5	C6	112.2(2)
N2	C1	N1	123.2(2)	C7	C6	C5	114.3(2)
N2	C1	N3	120.8(2)	C6	C7	C8	114.2(3)
N4	C2	N3	119.3(2)	C9	C8	C7	113.0(3)
N5	C2	N3	116.18(18)	C8	C9	C10	113.6(3)
N5	C2	N4	124.4(2)				

Table A2.13. Hydrogen bonds for soln21

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°
N1	H1A	C11 ¹	0.85(3)	2.41(3)	3.204(2)	157(3)
N1	H1B	C11 ²	0.84(3)	2.50(3)	3.290(3)	158(3)
N2	H2A	C11	0.84(3)	2.37(3)	3.1649(19)	157(2)
N2	H2B	C12 ³	0.81(3)	2.41(3)	3.203(2)	167(2)
N2	H2B	N4	0.81(3)	2.69(2)	3.019(3)	105.9(19)
N3	H3	C11 ²	0.70(4)	2.73(3)	3.286(2)	138(3)
N3	H3	C12 ⁴	0.70(4)	3.02(3)	3.412(2)	118(3)
N4	H4A	C12	0.85(3)	2.39(3)	3.1665(18)	153(2)
N4	H4B	C11 ⁵	0.80(2)	2.45(3)	3.224(2)	165(2)
N5	H5	C12 ⁴	0.79(3)	2.41(3)	3.1871(19)	167(2)

¹2-X,1-Y,-Z; ²+X,1/2-Y,1/2+Z; ³+X,3/2-Y,-1/2+Z; ⁴+X,1/2-Y,-1/2+Z; ⁵+X,3/2-Y,1/2+Z

Table A2.14. Hydrogen atom $c(\text{\AA}\times 10^4)$ and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for soln21

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
H1A	9715(11)	1870(50)	1470(30)	62(8)
H1B	9602(11)	390(50)	2590(30)	64(9)
H2A	9235(10)	5110(50)	1220(30)	59(8)
H2B	8761(9)	5130(40)	1710(30)	40(7)
H3	8856(12)	530(60)	3200(30)	77(11)
H4A	8347(10)	5180(50)	4810(30)	53(7)
H4B	8833(9)	5100(40)	4400(20)	38(6)
H5	8038(9)	440(40)	3380(30)	46(7)
H3A	7811	2995	5506	51
H3B	7493	911	4901	51
H4C	7504	4879	3294	59
H4D	7137	2859	2908	59
H5A	7120	5488	5395	68
H5B	6726	3629	4842	68
H6A	6849	7477	3194	78
H6B	6415	5721	2858	78
H7A	6521	8591	5255	83
H7B	6087	6840	4914	83
H8A	6215	10542	3141	88
H8B	5779	8791	2804	88
H9A	5896	11644	5217	104
H9B	5465	9866	4908	104
H10A	5118	11787	2877	151
H10B	5566	13498	3072	151
H10C	5184	13431	4210	151

Report for the crystal analysis of decylbiguanide dihydrochloride 3.3

Table A2.15. Crystal data and structure refinement for soln24

Identification code	soln24
Empirical formula	C ₁₂ H ₂₉ Cl ₂ N ₅
Formula weight	314.30
Temperature/K	100
Crystal system	monoclinic
Space group	C2/c
a/Å	61.925(4)
b/Å	6.0611(3)
c/Å	9.4598(5)
α/°	90
β/°	92.392(4)
γ/°	90
Volume/Å³	3547.5(3)
Z	8
ρ_{calc}/g/cm³	1.177
μ/mm⁻¹	2.128
F(000)	1360.0
Crystal size/mm³	0.16 × 0.14 × 0.1
Radiation	GaKα (λ = 1.34139)
2θ range for data collection/°	4.97 to 107.974
Index ranges	-74 ≤ h ≤ 74, -7 ≤ k ≤ 5, -11 ≤ l ≤ 11
Reflections collected	5262
Independent reflections	3214 [R _{int} = 0.0427, R _{sigma} = 0.0717]
Data/restraints/parameters	3214/0/197
Goodness-of-fit on F²	1.032
Final R indexes [I >= 2σ (I)]	R ₁ = 0.0739, wR ₂ = 0.2067
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0996, wR ₂ = 0.2251
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.77/-0.48

Table A2.16. Fractional atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for soln24. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U(\text{eq})$
Cl2	3353.0(2)	14901.8(12)	2621.6(9)	40.3(3)
Cl1	2706.2(2)	5119.9(12)	-261.1(10)	40.2(3)
N1	2703.8(5)	10921(6)	2339(4)	45.9(8)
N2	2932.6(5)	7935(5)	2196(3)	36.6(7)
N3	3011.0(5)	10819(5)	3737(3)	40.4(8)
N4	3131.1(5)	7930(4)	5163(3)	32.2(6)
N5	3343.4(4)	11042(5)	4873(3)	36.5(7)
C1	2878.4(6)	9824(5)	2744(4)	34.0(8)
C2	3168.4(5)	9859(5)	4613(4)	33.4(8)
C3	3523.3(5)	10341(6)	5801(4)	39.0(8)
C4	3680.0(6)	8878(6)	5048(4)	45.2(9)
C5	3848.9(6)	7803(7)	6022(4)	50.7(10)
C6	3985.9(7)	6161(8)	5264(5)	58.3(11)
C7	4135.3(8)	4786(8)	6207(5)	65.8(13)
C8	4269.9(7)	3151(9)	5422(5)	68.1(13)
C9	4417.8(7)	1736(8)	6363(5)	69.2(13)
C10	4550.6(8)	98(9)	5562(6)	79.9(16)
C11	4698.1(8)	-1324(10)	6478(6)	85.1(16)
C12	4825.5(10)	-2939(11)	5636(8)	113(2)

Table A2.17. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for soln24. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^*U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C12	62.8(6)	16.3(5)	41.1(6)	-2.0(3)	-6.7(4)	-1.8(3)
C11	50.3(6)	21.4(5)	47.9(6)	-4.3(3)	-9.3(4)	1.7(3)
N1	52.8(19)	37.6(19)	46(2)	4.7(16)	-7.2(14)	5.5(15)
N2	54.2(18)	20.4(14)	34.7(16)	-2.2(13)	-6.7(13)	-6.6(12)
N3	67(2)	13.2(14)	39.7(17)	-3.2(14)	-15.1(13)	4.8(13)
N4	43.3(16)	16.4(14)	36.2(16)	1.1(12)	-5.6(12)	-3.0(11)
N5	54.3(17)	16.0(14)	38.7(16)	-0.7(13)	-4.8(12)	-5.7(12)
C1	43.0(18)	24.5(19)	33.9(19)	2.1(14)	-5.7(14)	-6.8(13)
C2	44.3(19)	23.7(18)	31.8(19)	-1.7(14)	-2.2(14)	3.3(13)
C3	48(2)	29.6(19)	39(2)	-5.6(16)	-6.5(15)	-4.7(14)
C4	55(2)	34(2)	46(2)	-9.4(18)	-4.7(16)	-4.4(16)
C5	51(2)	51(2)	50(2)	-3(2)	0.1(17)	0.1(17)
C6	60(2)	64(3)	52(2)	0(2)	0.1(18)	9(2)
C7	71(3)	72(3)	54(3)	-1(2)	-4(2)	20(2)
C8	66(3)	75(3)	64(3)	-1(3)	0(2)	16(2)
C9	67(3)	74(3)	66(3)	-3(3)	-4(2)	14(2)
C10	73(3)	82(4)	83(4)	-17(3)	-6(3)	17(2)
C11	73(3)	84(4)	97(4)	-15(3)	-12(3)	24(3)
C12	110(4)	89(5)	140(6)	-23(4)	-14(4)	36(4)

Table A2.18. Bond lengths for soln24

Atom	Atom	Length/ \AA	Atom	Atom	Length/ \AA
N1	C1	1.313(5)	C4	C5	1.512(5)
N2	C1	1.306(4)	C5	C6	1.508(6)
N3	C1	1.363(4)	C6	C7	1.509(6)
N3	C2	1.382(4)	C7	C8	1.510(6)
N4	C2	1.304(4)	C8	C9	1.516(6)
N5	C2	1.314(4)	C9	C10	1.512(6)
N5	C3	1.453(4)	C10	C11	1.504(7)
C3	C4	1.514(5)	C11	C12	1.505(8)

Table A2.19. Bond angles for soln24

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C1	N3	C2	128.1(3)	C5	C4	C3	114.0(3)
C2	N5	C3	124.0(3)	C6	C5	C4	112.5(3)
N1	C1	N3	116.2(3)	C5	C6	C7	115.3(4)
N2	C1	N1	123.4(3)	C6	C7	C8	114.2(4)
N2	C1	N3	120.3(3)	C7	C8	C9	114.5(4)
N4	C2	N3	119.0(3)	C10	C9	C8	113.9(4)
N4	C2	N5	125.0(3)	C11	C10	C9	114.7(5)
N5	C2	N3	116.0(3)	C10	C11	C12	112.8(5)
N5	C3	C4	112.2(3)				

Table A2.20. Hydrogen bonds for soln24

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°
N1	H1A	C11 ¹	0.84(5)	2.41(5)	3.208(3)	160(4)
N1	H1B	C11 ²	0.99(4)	2.37(5)	3.303(4)	158(3)
N2	H2A	C11	0.92(4)	2.29(4)	3.163(3)	159(3)
N2	H2B	C12 ³	0.92(4)	2.29(4)	3.199(3)	167(3)
N2	H2B	N4	0.92(4)	2.69(4)	3.016(4)	102(3)
N3	H3	C11 ²	0.66(5)	2.69(4)	3.266(3)	148(4)
N4	H4A	C12 ²	0.88(4)	2.34(4)	3.159(3)	155(3)
N4	H4B	C11 ⁴	0.86(4)	2.39(4)	3.227(3)	166(3)
N5	H5	C12	0.87(4)	2.30(4)	3.166(3)	170(4)

¹1/2-X,3/2-Y,-Z; ²+X,2-Y,1/2+Z; ³+X,-1+Y,+Z; ⁴+X,1-Y,1/2+Z

Table A2.21. Hydrogen atom coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for soln24

Atom	x	y	z	U(eq)
H1A	2622(7)	10590(80)	1650(50)	55
H1B	2672(6)	12260(70)	2890(50)	55
H2A	2835(6)	7240(60)	1590(40)	44
H2B	3065(6)	7270(60)	2370(40)	44
H3	2991(6)	11860(80)	3880(50)	49
H4A	3231(6)	7310(60)	5730(40)	39
H4B	3006(6)	7330(60)	5100(40)	39
H5	3352(5)	12210(70)	4340(40)	44
H3A	3467	9528	6615	47
H3B	3601	11659	6174	47
H4C	3597	7709	4534	54
H4D	3754	9773	4339	54
H5A	3944	8960	6451	61
H5B	3776	7043	6797	61
H6A	4074	6972	4585	70
H6B	3889	5156	4710	70
H7A	4048	3972	6887	79
H7B	4233	5784	6757	79
H8A	4359	3969	4752	82
H8B	4172	2171	4858	82
H9A	4517	2712	6922	83
H9B	4329	920	7035	83
H10A	4451	-871	5000	96
H10B	4639	918	4890	96
H11A	4611	-2149	7154	102
H11B	4800	-367	7033	102
H12A	4910	-2135	4950	170
H12B	4726	-3956	5133	170
H12C	4923	-3776	6277	170

Report for the crystal analysis of docecylbiguanide dihydrochloride 3.4

Table A2.22. Crystal data and structure refinement for soln23

Identification code	soln23
Empirical formula	C ₁₄ H ₃₃ Cl ₂ N ₅
Formula weight	342.35
Temperature/K	100
Crystal system	monoclinic
Space group	P2 ₁ /c
a/Å	33.924(4)
b/Å	6.0425(5)
c/Å	9.4881(9)
α/°	90
β/°	94.323(6)
γ/°	90
Volume/Å³	1939.4(3)
Z	4
ρ_{calc}/cm³	1.172
μ/mm⁻¹	1.971
F(000)	744.0
Crystal size/mm³	0.11 × 0.07 × 0.05
Radiation	GaKα (λ = 1.34139)
2θ range for data collection/°	4.546 to 108.538
Index ranges	-40 ≤ h ≤ 40, -7 ≤ k ≤ 7, -11 ≤ l ≤ 11
Reflections collected	14651
Independent reflections	3582 [R _{int} = 0.1155, R _{sigma} = 0.0966]
Data/restraints/parameters	3582/0/191
Goodness-of-fit on F²	1.674
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.1688, wR ₂ = 0.4521
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.2318, wR ₂ = 0.4801
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	2.01/-0.59

Table A2.23. Fractional atomic coordinates ($\times 10^4$) and equivalent isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for soln23. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{ij} tensor

Atom	<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>	$U(\text{eq})$
Cl1	375.6(7)	2397(3)	5423(2)	56.0(9)
Cl2	1556.5(8)	-7415(3)	3068(2)	56.2(9)
N1	373(3)	-3442(14)	2816(8)	63(2)
N2	788(2)	-449(11)	3152(6)	53(2)
N3	940(2)	-3364(11)	1681(7)	56(2)
N4	1152(2)	-438(11)	350(6)	53(2)
N5	1548(2)	-3542(12)	812(7)	58(2)
C1	696(3)	-2357(13)	2577(9)	47(2)
C2	1225(3)	-2382(13)	953(8)	48(2)
C3	1877(3)	-2778(14)	10(10)	56(2)
C4	2157(3)	-1256(18)	902(10)	65(3)
C5	2462(3)	-133(18)	68(10)	67(3)
C6	2696(3)	1580(19)	939(11)	69(3)
C7	2976(4)	2971(19)	157(12)	73(3)
C8	3199(3)	4670(20)	1070(10)	74(3)
C9	3485(3)	6066(18)	280(10)	71(3)
C10	3703(4)	7770(20)	1189(12)	79(3)
C11	4002(3)	9190(20)	465(11)	78(3)
C12	4213(4)	10860(20)	1427(11)	80(3)
C13	4505(4)	12310(20)	716(15)	85(4)
C14	4710(4)	14020(20)	1683(13)	94(4)

Table A2.24. Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for soln23. The anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^*^2U_{11}+2hka^*b^*U_{12}+\dots]$

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C11	95(2)	33.8(12)	41.4(14)	-2.8(8)	18.9(11)	-1.5(9)
C12	106(2)	31.5(11)	33.3(12)	-3.8(7)	18.2(11)	0.8(10)
N1	106(7)	48(5)	38(4)	2(3)	21(4)	-5(4)
N2	104(6)	33(3)	24(3)	-2(3)	13(3)	5(3)
N3	111(6)	24(3)	37(4)	-2(3)	25(4)	-3(3)
N4	106(6)	29(3)	29(3)	5(3)	25(3)	1(3)
N5	106(6)	27(4)	43(4)	-2(3)	18(4)	5(4)
C1	82(7)	39(5)	21(4)	1(3)	7(4)	0(4)
C2	87(7)	37(5)	20(4)	-5(3)	10(4)	-4(4)
C3	95(7)	44(5)	33(5)	1(4)	21(5)	4(4)
C4	83(7)	64(6)	48(5)	-6(5)	9(5)	0(5)
C5	95(8)	60(6)	46(5)	-4(5)	7(5)	3(5)
C6	100(8)	64(7)	43(5)	-8(5)	12(5)	5(6)
C7	100(9)	74(7)	46(6)	9(5)	8(6)	5(6)
C8	94(8)	83(8)	46(5)	1(5)	8(5)	-2(6)
C9	103(9)	63(7)	49(6)	-6(5)	12(6)	4(5)
C10	104(9)	97(9)	37(6)	5(5)	15(6)	3(7)
C11	98(9)	84(8)	52(6)	-3(6)	14(6)	-1(6)
C12	102(9)	88(9)	50(6)	-8(6)	7(6)	-4(6)
C13	99(9)	79(8)	78(9)	4(6)	17(7)	-1(6)
C14	130(11)	77(8)	78(8)	-11(7)	24(7)	-8(7)

Table A2.25. Bond lengths for soln23

Atom	Atom	Length/ \AA	Atom	Atom	Length/ \AA
N1	C1	1.314(12)	C5	C6	1.512(14)
N2	C1	1.303(10)	C6	C7	1.505(15)
N3	C1	1.371(11)	C7	C8	1.511(15)
N3	C2	1.365(11)	C8	C9	1.524(14)
N4	C2	1.321(10)	C9	C10	1.501(15)
N5	C2	1.316(11)	C10	C11	1.530(16)
N5	C3	1.472(12)	C11	C12	1.506(15)
C3	C4	1.532(14)	C12	C13	1.518(17)
C4	C5	1.509(14)	C13	C14	1.517(17)

Table A2.26. Bond angles for soln23

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C2	N3	C1	127.1(7)	C4	C5	C6	111.9(8)
C2	N5	C3	123.7(7)	C7	C6	C5	116.0(9)
N1	C1	N3	115.9(8)	C6	C7	C8	113.8(9)
N2	C1	N1	123.0(9)	C7	C8	C9	113.8(8)
N2	C1	N3	121.1(9)	C10	C9	C8	113.6(9)
N4	C2	N3	119.3(8)	C9	C10	C11	116.2(9)
N5	C2	N3	116.5(8)	C12	C11	C10	113.8(9)
N5	C2	N4	124.0(8)	C11	C12	C13	114.4(9)
N5	C3	C4	111.5(7)	C14	C13	C12	114.1(11)
C5	C4	C3	113.7(8)				

Table A2.27. Hydrogen bonds for soln23

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°
N1	H1A	C11 ¹	0.88	2.36	3.205(8)	160.1
N1	H1B	C11 ²	0.88	2.49	3.297(8)	151.9
N2	H2A	C11	0.88	2.31	3.163(7)	163.3
N2	H2B	C12 ³	0.88	2.34	3.195(8)	162.9
N2	H2B	N4	0.88	2.59	3.016(8)	110.4
N3	H3	C11 ²	0.88	2.57	3.269(8)	136.7
N4	H4A	C12 ²	0.88	2.33	3.161(6)	157.4
N4	H4B	C11 ⁴	0.88	2.35	3.217(8)	167.7
N5	H5	C12	0.88	2.34	3.170(7)	156.7

¹-X,-Y,1-Z; ²+X,-1/2-Y,-1/2+Z; ³+X,1+Y,+Z; ⁴+X,1/2-Y,-1/2+Z

Table A2.28. Hydrogen atom coordinates ($\text{\AA}\times 10^4$) and isotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2\times 10^3$) for soln23

Atom	x	y	z	U(eq)
H1A	206	-2883	3388	76
H1B	322	-4727	2405	76
H2A	629	169	3730	64
H2B	1008	221	2963	64
H3	909	-4799	1563	67
H4A	1325	155	-184	64
H4B	930	263	482	64
H5	1568	-4848	1221	70
H3A	1770	-1972	-843	68
H3B	2026	-4075	-303	68
H4C	1999	-109	1347	78
H4D	2295	-2137	1669	78
H5A	2328	589	-773	80
H5B	2645	-1261	-265	80
H6A	2508	2580	1369	83
H6B	2850	812	1720	83
H7A	2824	3740	-630	88
H7B	3169	1984	-260	88
H8A	3348	3907	1862	89
H8B	3006	5671	1479	89
H9A	3680	5072	-122	85
H9B	3336	6825	-517	85
H10A	3845	7000	1998	95
H10B	3507	8766	1575	95
H11A	4201	8201	79	93
H11B	3863	9975	-341	93
H12A	4356	10065	2222	96
H12B	4013	11821	1828	96
H13A	4708	11352	334	102
H13B	4363	13080	-93	102
H14A	4888	14915	1148	142
H14B	4862	13277	2463	142
H14C	4511	14988	2065	142

Surface tension measurement

A concentrated stock solution is prepared in distilled water for each surfactant. Measurements of the surface tension were performed on a Dynamic Contact Angle Meter and Tensiometer (DCAT11) with the software SCAT11 and with a rectangular Wilhelmy-plate as a test piece (sensor) in a 50 mL liquid vessel for DCAT11.

The device is leveled (with the bubble level provided with the device) and calibrated before the first measurement. The device should be calibrated on a monthly basis. Before measurement, the Wilhelmy-plate is thoroughly cleaned with clean water and acetone and burnt to “red-hot” with a gas flame. The liquid vessel is cleaned thoroughly with detergent and rinsed with clean water at least three times and finally rinsed with acetone. The liquid vessel is dried before being filled with sample liquid. Before measurement, the surface tension of methanol and water should be measured as standards.

Table A2.29. Tension surface measurements of reference solvents at 20 °C

Name	Surface tension (mN/m)	Temperature coefficient (mN/(mK))
Methanol	22.70	-0.0773
Water	72.80	-0.1514

25 mL of distilled water are filled in the liquid vessel. The surface tension is measured. A precise volume of the surfactant stock solution is added to the liquid vessel with a micropipette. After stirring, the surface of the liquid must be still before measuring the surface tension. The last two steps are repeated until obtaining the desired curve.

Each measurement is the mean of at least two independent experiments.

Each surfactant present the same pattern with three aggregation states. First, the tension surface drastically decreases while the surfactant accumulates at the water/air interface. Then the surface tension continues to decrease but slower as the surfactant starts forming random aggregates (including the first micelle). Finally the surface tension is constant and reaches a plateau as the micelles are completely formed.

Table A2.30. Hexylbiguanide dihydrochloride **3.1** surface tension measurements at 25 °C

Entry	Concentration (μM)	Surface tension (mN/m)
1	0	72.749 ± 0.020
2	22	68.046 ± 0.027
3	45	56.540 ± 0.005
4	67	50.736 ± 0.027
5	90	45.555 ± 0.019
6	112	44.121 ± 0.022
7	134	41.615 ± 0.014
8	157	40.455 ± 0.014
9	179	39.974 ± 0.022
10	201	39.338 ± 0.011
11	238	39.809 ± 0.023
12	312	40.136 ± 0.021
13	385	40.091 ± 0.026
14	531	39.426 ± 0.021
15	675	38.206 ± 0.016
16	959	37.935 ± 0.028
17	1099	37.666 ± 0.022
18	1374	37.676 ± 0.011
19	1645	37.369 ± 0.025
20	2300	37.011 ± 0.024
21	2925	37.445 ± 0.021
22	3523	36.862 ± 0.028
23	4094	37.245 ± 0.014
24	4642	37.635 ± 0.018
25	5422	37.524 ± 0.030
26	6154	36.832 ± 0.023
27	6845	37.392 ± 0.022

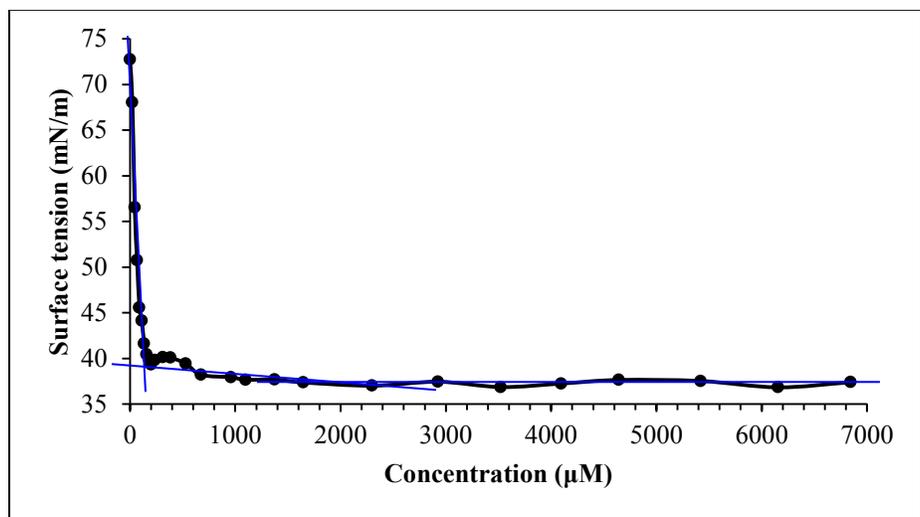


Figure A2.1. Determination of the CMC of hexylbiguanide dihydrochloride **3.1** at 25 °C

Table A2.31. Hexylbiguanide dihydrochloride **3.1** surface tension measurements at 60 °C

Entry	Concentration (μM)	Surface tension (mN/m)
1	0	68.036 ± 0.030
2	22	57.151 ± 0.018
3	45	50.637 ± 0.016
4	67	46.124 ± 0.029
5	90	44.460 ± 0.014
6	127	43.608 ± 0.023
7	164	42.856 ± 0.018
8	238	42.532 ± 0.011
9	312	42.231 ± 0.017
10	458	41.257 ± 0.017
11	603	40.551 ± 0.023
12	746	39.545 ± 0.018
13	888	39.447 ± 0.020
14	1168	38.716 ± 0.016
15	1443	38.535 ± 0.014
16	1712	38.153 ± 0.018
17	1976	37.441 ± 0.022
18	2236	37.112 ± 0.016
19	2864	37.010 ± 0.006
20	3464	36.737 ± 0.012
21	4038	36.655 ± 0.014
22	4588	36.532 ± 0.017
23	5116	36.675 ± 0.012
24	5621	36.438 ± 0.011

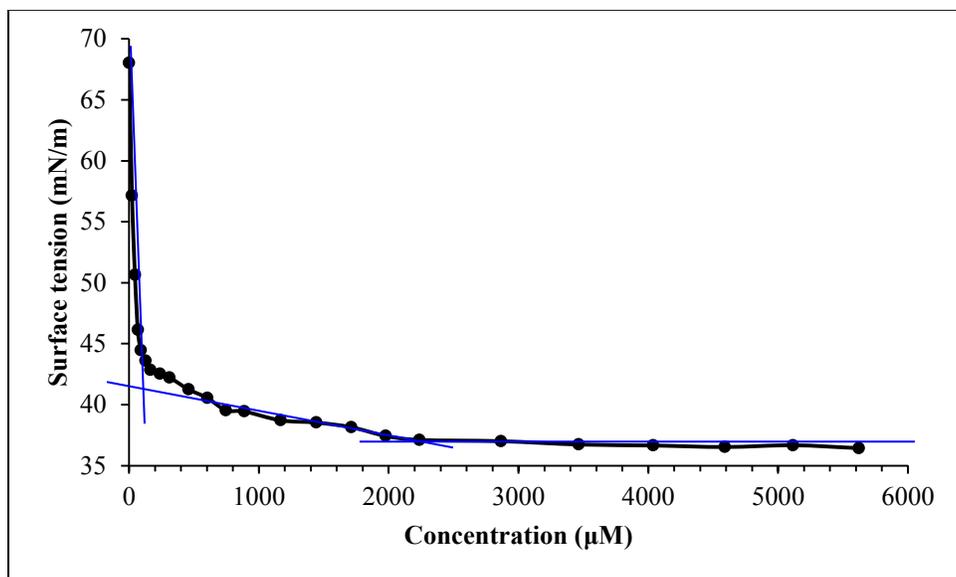


Figure A2.2. Determination of the CMC of hexylbiguanide dihydrochloride **3.1** at 60 °C

Table A2.32. Hexylbiguanide dihydrochloride **3.1** surface tension measurements in basic conditions (K_2CO_3 22 M) at 25 °C

Entry	Concentration (μM)	Surface tension (mN/m)
1	0	73.008 ± 0.006
2	9	61.723 ± 0.027
3	18	53.611 ± 0.021
4	27	51.143 ± 0.028
5	36	49.044 ± 0.027
6	51	48.140 ± 0.027
7	66	47.833 ± 0.027
8	125	45.699 ± 0.030
9	154	44.730 ± 0.030
10	184	44.618 ± 0.028
11	242	43.986 ± 0.027
12	300	43.232 ± 0.029
13	357	43.173 ± 0.029
14	414	42.107 ± 0.028
15	471	42.386 ± 0.030
16	693	42.748 ± 0.029
17	855	42.096 ± 0.029
18	1013	42.208 ± 0.030

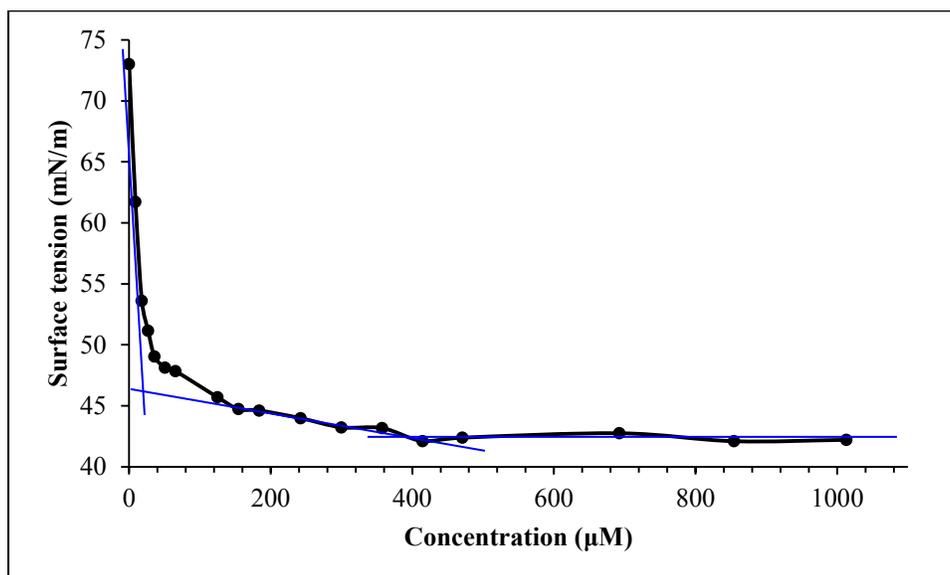


Figure A2.3. Determination of the CMC of hexylbiguanide dihydrochloride **3.1** in basic conditions at 25 °C

Table A2.33. Hexylbiguanide dihydrochloride **3.1** surface tension measurements in basic conditions (K_2CO_3 22 M) at 60 °C

Entry	Concentration (μM)	Surface tension (mN/m)
1	0	68.162 ± 0.024
2	9	48.459 ± 0.028
3	18	47.971 ± 0.029
4	27	45.941 ± 0.029
5	42	44.924 ± 0.029
6	57	42.720 ± 0.028
7	72	42.100 ± 0.027
8	101	43.218 ± 0.029
9	131	42.521 ± 0.029
10	190	42.153 ± 0.030
11	248	41.228 ± 0.027
12	306	40.349 ± 0.027
13	420	38.972 ± 0.027
14	533	39.370 ± 0.027
15	698	38.419 ± 0.027
16	966	37.444 ± 0.028
17	1224	36.703 ± 0.029
18	2167	37.105 ± 0.029
19	2592	36.887 ± 0.026

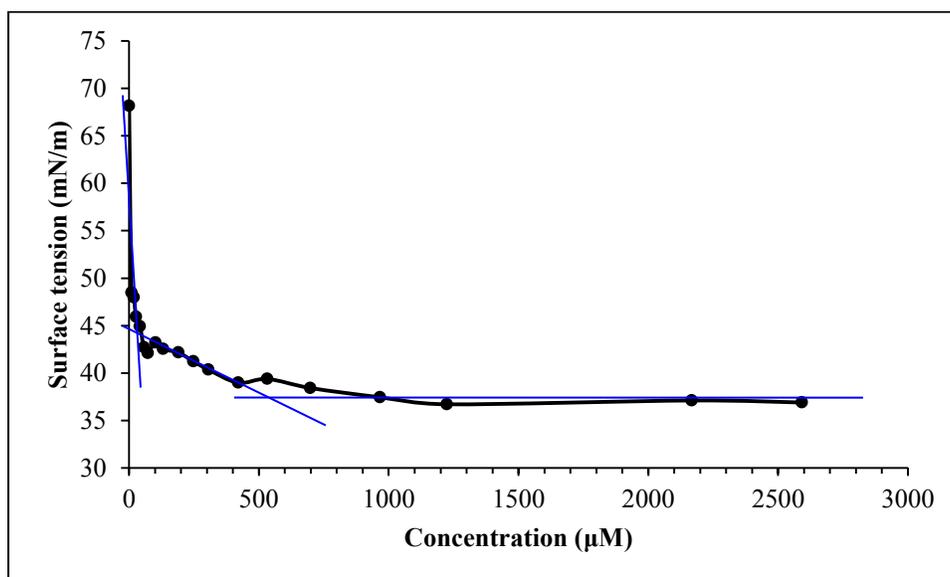


Figure A2.4. Determination of the CMC of hexylbiguanide dihydrochloride **3.1** in basic conditions at 60 °C

Table A2.34. Octylbiguanide dihydrochloride **3.2** surface tension measurements at 25 °C

Entry	Concentration (μM)	Surface tension (mN/m)
1	0	72.687 ± 0.026
2	37	70.882 ± 0.028
3	75	65.540 ± 0.027
4	112	61.916 ± 0.018
5	149	57.760 ± 0.026
6	186	55.091 ± 0.023
7	223	54.288 ± 0.014
8	260	52.069 ± 0.019
9	296	46.249 ± 0.009
10	370	44.813 ± 0.019
11	406	39.420 ± 0.020
12	443	35.851 ± 0.030
13	479	36.240 ± 0.025
14	515	35.786 ± 0.024
15	587	35.943 ± 0.006
16	659	35.089 ± 0.013
17	801	35.395 ± 0.014
18	1082	34.726 ± 0.005
19	1762	34.724 ± 0.010
20	2409	34.087 ± 0.025
21	3028	33.819 ± 0.023
22	3620	33.811 ± 0.023
23	4186	33.945 ± 0.029

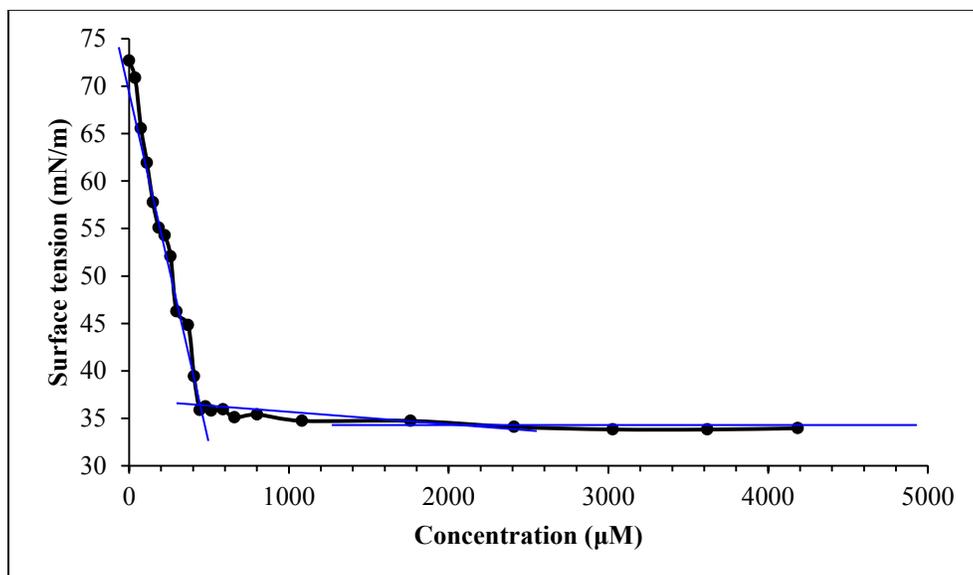


Figure A2.5. Determination of the CMC of octylbiguanide dihydrochloride **3.2** at 25 °C

Table A2.35. Octylbiganide dihydrochloride **3.2** surface tension measurements at 60 °C

Entry	Concentration (μM)	Surface tension (mN/m)
1	0	67.975 ± 0.029
2	31	49.038 ± 0.016
3	61	41.312 ± 0.019
4	92	40.544 ± 0.017
5	142	38.545 ± 0.010
6	193	38.262 ± 0.020
7	294	37.412 ± 0.015
8	394	36.936 ± 0.014
9	593	37.035 ± 0.028
10	790	36.555 ± 0.022
11	1179	36.525 ± 0.022
12	1560	35.540 ± 0.020
13	1934	35.896 ± 0.027
14	2838	35.557 ± 0.024
15	3701	34.856 ± 0.028
16	4526	35.109 ± 0.030
17	5314	35.775 ± 0.026

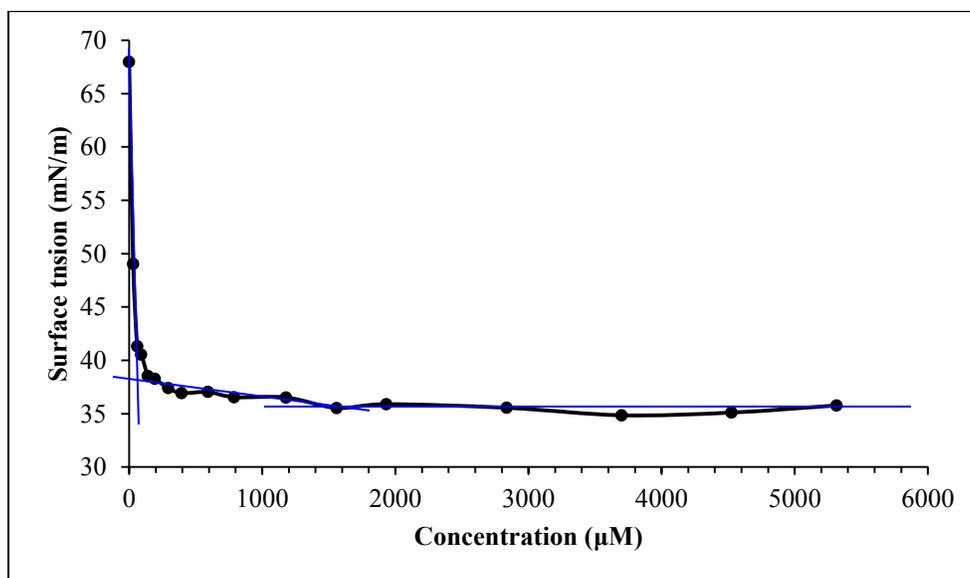


Figure A2.6. Determination of the CMC of octylbiganide dihydrochloride **3.2** at 60 °C

Table A2.36. Decylbiguanide dihydrochloride **3.3** surface tension measurements at 25 °C

Entry	Concentration (μM)	Surface tension (mN/m)
1	0	72.312 ± 0.018
2	37	62.597 ± 0.028
3	74	57.838 ± 0.021
4	110	54.843 ± 0.020
5	147	50.187 ± 0.028
6	183	47.177 ± 0.018
7	219	44.415 ± 0.014
8	256	43.862 ± 0.017
9	292	37.318 ± 0.015
10	328	36.797 ± 0.027
11	364	36.288 ± 0.010
12	436	35.796 ± 0.025
13	507	35.131 ± 0.016
14	649	33.425 ± 0.027
15	789	33.256 ± 0.008
16	1065	32.493 ± 0.022
17	1337	31.774 ± 0.024
18	1864	31.614 ± 0.028
19	2861	31.367 ± 0.026
20	4011	30.597 ± 0.026
21	5065	30.454 ± 0.028
22	6036	30.283 ± 0.027
23	7762	30.249 ± 0.028
24	9252	30.157 ± 0.029
25	11692	30.878 ± 0.029
26	13607	31.317 ± 0.028

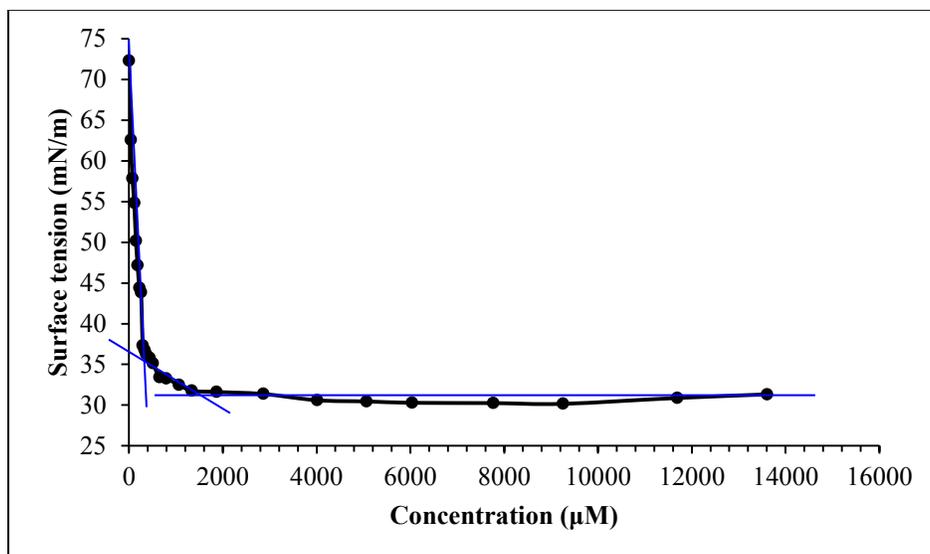


Figure A2.7. Determination of the CMC of decylbiguanide dihydrochloride **3.3** at 25 °C

Table A2.37. Decylbiguanide dihydrochloride **3.3** surface tension measurements at 60 °C

Entry	Concentration (μM)	Surface tension (mN/m)
1	0	68.046 ± 0.024
2	37	43.386 ± 0.024
3	74	37.451 ± 0.024
4	110	36.564 ± 0.028
5	147	35.999 ± 0.018
6	219	33.376 ± 0.014
7	292	31.580 ± 0.013
8	364	32.835 ± 0.017
9	436	32.530 ± 0.015
10	578	31.684 ± 0.030
11	719	30.789 ± 0.018
12	1134	30.975 ± 0.027
13	1537	30.250 ± 0.025
14	1928	29.891 ± 0.027
15	2680	29.874 ± 0.025
16	3845	29.740 ± 0.029
17	4913	30.111 ± 0.026
18	5895	29.725 ± 0.030
19	6802	29.609 ± 0.022

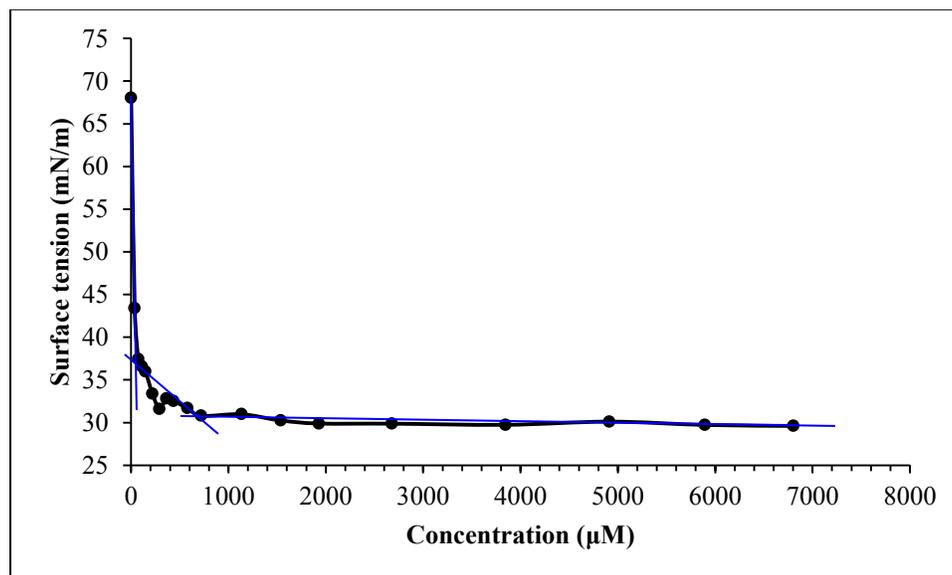


Figure A2.8. Determination of the CMC of decylbiguanide dihydrochloride **3.3** at 60 °C

Table A2.38. Dodecylbiguanide dihydrochloride **3.4** surface tension measurements at 25 °C

Entry	Concentration (μM)	Surface tension (mN/m)
1	0	72.585 ± 0.027
2	37	53.640 ± 0.026
3	75	39.528 ± 0.027
4	112	35.868 ± 0.025
5	149	34.722 ± 0.027
6	223	32.201 ± 0.015
7	369	32.241 ± 0.029
8	514	32.997 ± 0.019
9	1219	32.283 ± 0.026
10	1891	32.999 ± 0.017
11	3144	32.745 ± 0.029
12	4290	33.075 ± 0.029
13	5341	32.573 ± 0.029

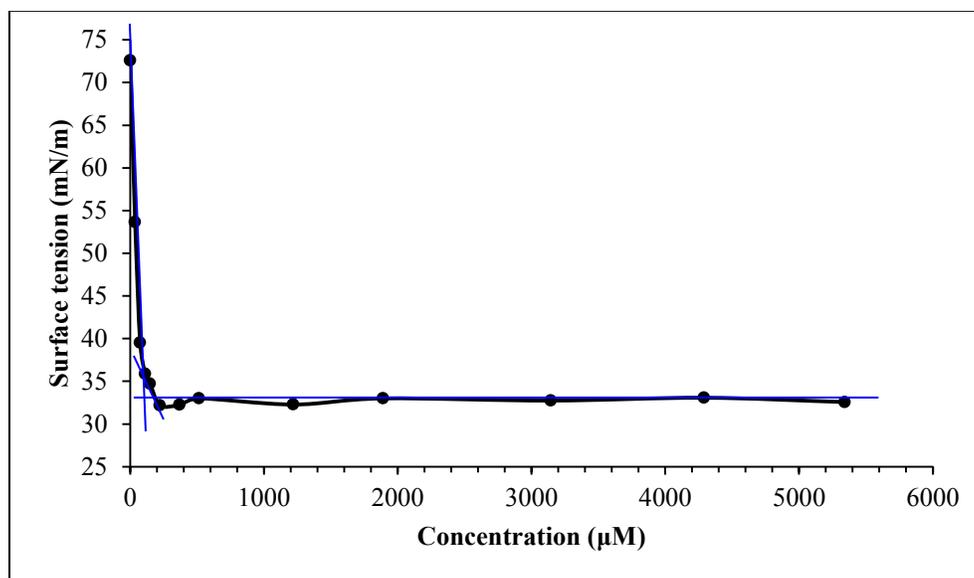


Figure A2.9. Determination of the CMC of dodecylbiguanide dihydrochloride **3.4** at 25 °C

Table A2.39. Dodecylbiguanide dihydrochloride **3.4** surface tension measurements at 60 °C

Entry	Concentration (μM)	Tension de surface (mN/m)
1	0	68.005 ± 0.020
2	37	36.359 ± 0.027
3	75	32.217 ± 0.029
4	112	30.401 ± 0.021
5	149	29.562 ± 0.027
6	186	28.971 ± 0.025
7	223	28.950 ± 0.027
8	296	28.908 ± 0.025
9	369	28.969 ± 0.027
10	514	29.026 ± 0.024

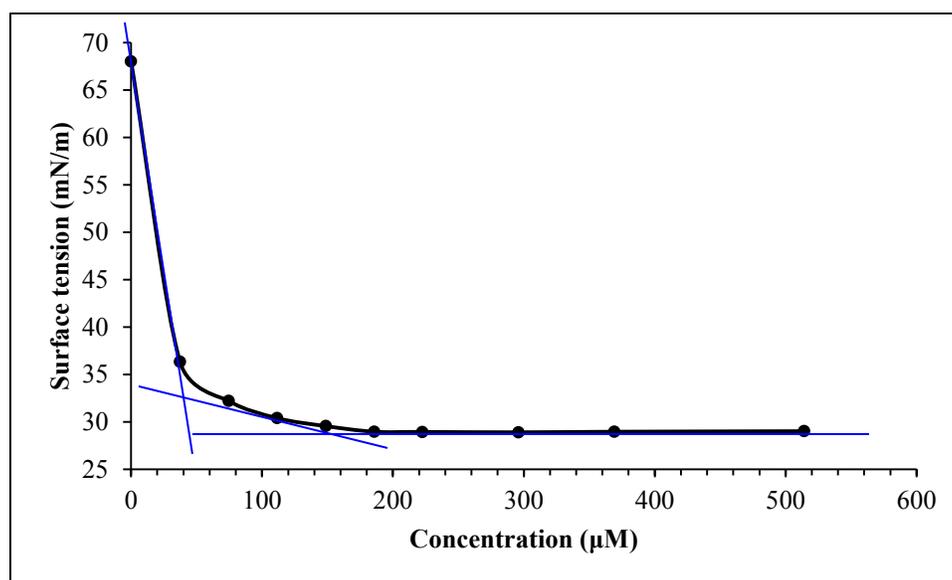


Figure A2.10. Determination of the CMC of dodecylbiguanide dihydrochloride **3.4** at 60 °C

Annexe 4 : Informations supplémentaires de l'article 3 « Inhibition of the Suzuki-Miyaura Cross-Coupling Reaction by Bis-biguanide Pincer-Like Ligands in Neat Water »

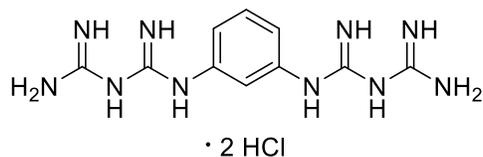
General informations

Organic compounds were obtained commercially and used without further purification. ^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a 300 and 400 MHz Bruker spectrometers. Melting point characterization was attempted but biguanides degraded before melting.

Synthesis of arylbis-biguanides dihydrochloride

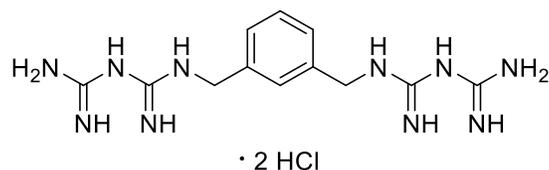
The reaction was performed in a 20 mL micro-wave tube. Aryldiamine (1 mmol) was added to a mixture of dicyandiamide (0.3363 g, 4 mmol) in THF (5 mL). The mixture was vigorously stirred while chlorotrimethylsilane (0.5 mL, 4 mmol) was added. The mixture became opaque white and the tube was sealed and heated at 140 °C for 3 hours. A beige solide was recovered by filtration of the hot liquid and the filter cake was dissolved in a minimum of methanol. Acetone was slowly added to the methanol solution, under sonication leading to precipitation. The precipitate was filtered, dissolved in water and freeze-dried yielding a white powder as the desired product.

1,3-Phenylenebis-biguanide dihydrochloride 4.11



Yield : 0.2408 g, 69 %. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.83 (s, 2H, NH), 7.36 (s, 8H, NH – NH $_2$), 7.10 – 7.21 (m, 4H, arom. CH), 7.07 (s, 4H, NH – NH $_2$). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 161.12, 155.16, 138.98, 128.71, 115.88, 113.11. HRMS: $\text{C}_{10}\text{H}_{17}\text{N}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd: 277.1632, found: 277.1645, diff (ppm): -4.48. EA for $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{N}_{10}\text{Cl}_2 + 2 \text{H}_2\text{O}$: calcd: 31.18 %C, 36.36 %N, 5.76 %H; found: 31.83 %C, 37.05 %N, 5.64 %H.

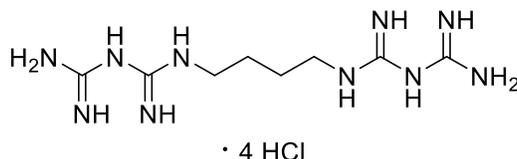
m-Xylenebis-biguanide dihydrochloride 4.12



Yield : 0.3755 g, 99 %. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.40 – 10.17 (m, 18H, arom. CH – NH – NH $_2$), 4.51 (s, 4H, CH $_2$). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 163.02, 155.31, 152.61, 135.97, 128.71, 127.08, 45.34. HRMS: $\text{C}_{12}\text{H}_{21}\text{N}_{10}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: calcd: 305.1945, found: 305.1948, diff (ppm): -0.93. EA for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{N}_{10}\text{Cl}_2 + 6 \text{H}_2\text{O}$: calcd: 29.70 %C, 28.86 %N, 7.06 %H; found: 29.83 %C, 28.07 %N, 6.19 %H.

Synthesis of alkylbis-biguanides tetrahydrochloride

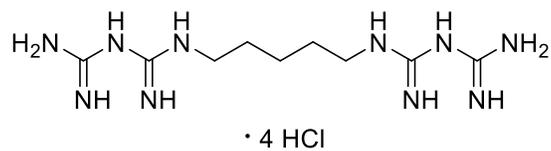
1,4-Bis-biguanidebutane tetrahydrochloride 4.13



FeCl_3 (0.4876 g, 3 mmol) was quickly added (heat and gas released) to a mixture of 1,4 diaminobutane (0.0882 g, 1 mmol) and dicyandiamide (0.2522 g, 3 mmol) in THF (3 mL). The mixture was heated at reflux for 6 hours with stirring, cooled to room temperature and treated with HCl (0.75 mL, 12 M, 9 mmol). The brown opaque mixture became clearer and a precipitate was observed, filtered, washed with methanol and dried, yielding a white powder as the desired product (0.1340 g, 34%).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.40 – 10.65 (m, 16H, NH – NH $_2$), 3.26 (q, J = 8 Hz, 4H, CH $_2$), 1.60 (s, 4H, CH $_2$). ^{13}C NMR (75 MHz, DMSO- d_6) δ 155.07, 152.19, 41.88, 24.71. HRMS: C $_8$ H $_{21}$ N $_{10}$ [M+H] $^+$: calcd: 257.19452, found: 257.1948, diff (ppm): -1.12, [M+2H] $^{2+}$: calcd: 129.1009, found: 129.1011, diff (ppm): -1.29. EA for C $_8$ H $_{24}$ N $_{10}$ Cl $_4$: calcd: 23.89 %C, 34.83 %N, 6.02 %H; found: 23.68 %C, 33.74 %N, 6.23 %H.

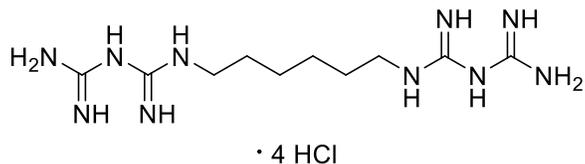
1,5-Bis-biguanidepentane tetrahydrochloride 4.14



The reaction was performed in a 20 mL micro-wave tube. 1,5-Diaminopentane (117 μL , 1 mmol) was added to a mixture of dicyandiamide (0.3363 g, 4 mmol) in THF (5 mL). The mixture was vigorously stirred while chlorotrimethylsilane (0.5 mL, 4 mmol) was added. The mixture became opaque white and the tube was sealed and heated at 140 $^{\circ}\text{C}$ for 3 hours. The precipitate was recovered by filtration of the hot liquid, and dissolved in a minimum of methanol, from which a white powder precipitated after sonication of the solution. Acetone was slowly added under sonication leading to further precipitation. The precipitate was filtered off, dissolved in concentrated HCl to eliminate any residual traces of dicyandiamide, reprecipitated with acetone, filtered off and freeze-dried yielding a white powder as the desired product (0.4121 g, 99 %).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.79 – 10.00 (m, 16H, NH – NH $_2$), 3.2 (q, J = 8 Hz, 4H, CH $_2$), 1.29 – 1.64 (m, 6H, CH $_2$). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 154.95, 151.71, 42.27, 26.87, 23.18. HRMS: C $_9$ H $_{23}$ N $_{10}$ [M+H] $^+$: calcd: 271.2102, found: 271.2100, diff (ppm): 0.99.

1,6-Bis-biguanidehexane tetrahydrochloride 4.15



Hexamethylenediamine (0.5810 g, 5 mmol) and dicyandiamide (0.8408 g, 10 mmol) were mixed in 1-butanol (7 mL) and HCl (834 μ L, 12 M, 10 mmol) was added. The mixture was heated at reflux for 48 h. The white suspension was cooled to room temperature and filtered. The white solid was dissolved in water, reprecipitated with acetone and filtered. The resulting white solid was dissolved in concentrated HCl to eliminate any residual traces of dicyandiamide, reprecipitated with acetone, filtered and freeze-dried yielding a white powder as the desired product (0.4455 g, 20 %).

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6.88 – 9.92 (m, 16H, NH – NH₂), 3.25 (q, J = 8 Hz, 4H, CH₂), 1.18 – 1.61 (m, 8H, CH₂). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ 154.95, 151.63, 42.49, 27.21, 25.65. HRMS: C₁₀H₂₅N₁₀ [M+H]⁺: calcd: 285.2258, found: 285.2261, diff (ppm): -0.99. EA for C₁₀H₂₆N₁₀Cl₂ (before treatment with excess HCl): calcd: 33.62 %C, 39.20 %N, 7.34 %H; found: 31.96 %C, 38.85 %N, 6.95 %H.

Representative procedure for the Suzuki-Miyaura cross-coupling reactions

In a typical experiment, K₂CO₃ (0.1520 g, 1.1 mmol) was dissolved in 5 mL of distilled water. The desired volumes of stock solutions of ligand in distilled water and Pd(OAc)₂ in methanol were added to the reaction mixture, which was heated at 100°C for 1 hour. Phenylboronic acid (0.1219 g, 1 mmol) and 4'-bromoacetophenone (0.1990 g, 1 mmol) were added to the reaction mixture, which was stirred at 100 °C for 15 min. The reaction medium was cooled to room temperature. The aqueous phase was extracted with 3 x 2 mL of EtOAc. The organic phases were combined, dried over MgSO₄, evaporated in vacuo and the obtained white powder was analyzed by ^1H NMR spectroscopy to determine the yield.

X-Ray diffraction

Single crystals of 1,3-phenylenebis-biguanide dihydrochloride **4.11** were obtained by slow diffusion (layering) of hexane in ethanol and appeared as incolor plates. A suitable crystal was selected and analyzed on a Bruker Venture MetalJet diffractometer. The crystal was kept at 150 K during data collection. Using Olex2 software, the structure was solved with the XT structure solution program using Intrinsic Phasing and refined with the XL refinement package using Least Squares minimisation.

Table A3.1. Crystal data and structure refinement for matrix

Identification code	matrix
Empirical formula	C ₁₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₁₀ O ₃
Formula weight	403.29
Temperature/K	150
Crystal system	triclinic
Space group	P-1
a/Å	9.3931(4)
b/Å	9.6117(4)
c/Å	11.4222(5)
α/°	83.015(2)
β/°	71.418(2)
γ/°	73.601(2)
Volume/Å³	937.15(7)
Z	2
ρ_{calc}/cm³	1.429
μ/mm⁻¹	2.230
F(000)	424.0
Crystal size/mm³	0.23 × 0.11 × 0.06
Radiation	GaKα (λ = 1.34139)
2θ range for data collection/°	7.108 to 109.988
Index ranges	-11 ≤ h ≤ 11, -11 ≤ k ≤ 11, -13 ≤ l ≤ 13
Reflections collected	7528
Independent reflections	3342 [R _{int} = 0.0327, R _{sigma} = 0.0371]
Data/restraints/parameters	3342/0/236
Goodness-of-fit on F²	1.148
Final R indexes [I ≥ 2σ (I)]	R ₁ = 0.0460, wR ₂ = 0.1330
Final R indexes [all data]	R ₁ = 0.0507, wR ₂ = 0.1369
Largest diff. peak/hole / e Å⁻³	0.42/-0.39

Table A3.2. Fractional Atomic Coordinates ($\times 10^4$) and Equivalent Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for matrix. U_{eq} is defined as 1/3 of the trace of the orthogonalised U_{IJ} tensor

Atom	x	y	z	$U(\text{eq})$
Cl1	2653.5(8)	1201.6(7)	9671.5(6)	32.8(2)
Cl2	11932.1(7)	1939.6(7)	4383.3(6)	29.8(2)
O1	10482(4)	491(4)	6939(3)	75.1(9)
O2	8840(2)	1385(2)	9367(2)	40.9(5)
O3	330(3)	3989(3)	9051(2)	56.1(7)
N1A	912(3)	4523(2)	6400(2)	30.1(5)
N1B	5225(3)	2164(3)	4778(2)	30.0(5)
N2A	2507(3)	5303(3)	4616(2)	30.5(5)
N2B	3990(3)	1111(3)	6586(2)	30.4(5)
N3A	2321(3)	6188(2)	6438(2)	24.7(5)
N3B	5747(3)	2467(2)	6531(2)	25.2(5)
N4A	-150(3)	7314(3)	7747(2)	31.4(6)
N4B	6542(3)	445(2)	7779(2)	29.2(5)
N5A	2049(3)	7094(2)	8292(2)	26.7(5)
N5B	6279(3)	2748(2)	8303(2)	25.1(5)
C1A	1879(3)	5349(3)	5829(2)	24.0(6)
C1B	4995(3)	1884(3)	5979(3)	25.0(6)
C2A	1388(3)	6818(3)	7483(2)	24.2(6)
C2B	6139(3)	1871(3)	7532(2)	24.0(6)
C3	4182(3)	4913(3)	8229(2)	23.7(5)
C4	3601(3)	6411(3)	8307(2)	23.5(5)
C5	4469(3)	7267(3)	8510(2)	26.2(6)
C6	5932(3)	6601(3)	8640(3)	28.3(6)
C7	6540(3)	5115(3)	8540(2)	25.8(6)
C8	5662(3)	4273(3)	8329(2)	23.3(6)

Table A3.3. Anisotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for matrix. The Anisotropic displacement factor exponent takes the form: $-2\pi^2[h^2a^2U_{11}+2hka*b*U_{12}+\dots]$

Atom	U ₁₁	U ₂₂	U ₃₃	U ₂₃	U ₁₃	U ₁₂
C11	38.1(4)	30.8(4)	28.9(4)	-5.4(3)	-9.5(3)	-6.8(3)
C12	32.7(4)	31.0(4)	28.9(4)	-6.8(3)	-12.1(3)	-7.6(3)
O1	93(2)	64.1(19)	56.9(19)	2.7(15)	2.1(16)	-32.5(17)
O2	35.6(11)	32.2(11)	59.7(15)	-6.7(10)	-18.9(10)	-8.7(9)
O3	40.7(13)	82.6(19)	36.7(14)	-4.3(13)	-15.0(11)	1.7(12)
N1A	37.2(13)	29.4(12)	27.0(13)	-6.8(10)	-7.6(10)	-13.4(10)
N1B	34.4(12)	40.0(13)	22.0(13)	-4(1)	-12.6(10)	-13.7(10)
N2A	40.4(13)	33.1(12)	22.7(13)	-7(1)	-9.4(10)	-14.6(10)
N2B	33.2(12)	35.2(13)	29.2(13)	-4.7(10)	-12.7(10)	-13.3(10)
N3A	27.4(11)	27.2(11)	21.8(12)	-5.1(9)	-8.7(9)	-7.2(9)
N3B	32.1(12)	25.7(11)	21.9(12)	-5.0(9)	-11.9(9)	-7.8(9)
N4A	25.7(11)	39.7(13)	29.0(13)	-12.9(10)	-11(1)	-0.8(10)
N4B	37.7(13)	25.5(11)	28.4(13)	-5.3(9)	-16.9(10)	-4.7(10)
N5A	25.6(11)	28.8(11)	26.6(13)	-13.1(9)	-10.0(9)	-0.7(9)
N5B	29.5(11)	25.8(11)	24.1(12)	-4.5(9)	-14.2(9)	-4.9(9)
C1A	25.4(12)	22.2(12)	25.5(15)	-3.2(10)	-10.7(10)	-3.3(10)
C1B	23.7(12)	23.1(12)	28.8(16)	-8.6(11)	-9.8(10)	-1.3(10)
C2A	27.3(13)	20.9(12)	24.8(14)	-2.5(10)	-8.5(10)	-5.1(10)
C2B	22.3(12)	24.7(13)	25.7(15)	-6.3(10)	-6.2(10)	-6.1(10)
C3	26.5(12)	28.8(13)	19.7(14)	-5(1)	-8.4(10)	-9.7(10)
C4	25.7(12)	30.0(13)	16.9(13)	-4(1)	-7.4(10)	-8(1)
C5	32.3(14)	25.7(13)	22.5(14)	-3.8(10)	-7.3(11)	-10.1(11)
C6	31.0(14)	34.0(14)	26.3(15)	-5.4(11)	-8.9(11)	-16.1(11)
C7	23.9(12)	34.0(14)	22.9(14)	-5.9(11)	-8.5(10)	-9.2(11)
C8	28.1(13)	25.9(13)	18.0(13)	-3.8(10)	-6.9(10)	-8.8(10)

Table A3.4. Bond Lengths for matrix

Atom	Atom	Length/Å	Atom	Atom	Length/Å
N1A	C1A	1.336(4)	N5A	C2A	1.351(3)
N1B	C1B	1.325(4)	N5A	C4	1.424(3)
N2A	C1A	1.323(4)	N5B	C2B	1.350(3)
N2B	C1B	1.334(4)	N5B	C8	1.416(3)
N3A	C1A	1.347(3)	C3	C4	1.391(4)
N3A	C2A	1.330(3)	C3	C8	1.388(4)
N3B	C1B	1.342(3)	C4	C5	1.394(4)
N3B	C2B	1.326(4)	C5	C6	1.389(4)
N4A	C2A	1.332(3)	C6	C7	1.385(4)
N4B	C2B	1.336(3)	C7	C8	1.395(4)

Table A3.5. Bond Angles for matrix

Atom	Atom	Atom	Angle/°	Atom	Atom	Atom	Angle/°
C2A	N3A	C1A	122.3(2)	N3B	C2B	N4B	124.5(2)
C2B	N3B	C1B	123.0(2)	N3B	C2B	N5B	118.2(2)
C2A	N5A	C4	124.8(2)	N4B	C2B	N5B	117.0(2)
C2B	N5B	C8	125.2(2)	C8	C3	C4	119.2(2)
N1A	C1A	N3A	123.1(2)	C3	C4	N5A	120.7(2)
N2A	C1A	N1A	119.5(2)	C3	C4	C5	120.9(2)
N2A	C1A	N3A	117.3(2)	C5	C4	N5A	118.2(2)
N1B	C1B	N2B	119.2(2)	C6	C5	C4	119.0(2)
N1B	C1B	N3B	117.2(2)	C7	C6	C5	120.8(2)
N2B	C1B	N3B	123.5(3)	C6	C7	C8	119.6(2)
N3A	C2A	N4A	124.6(2)	C3	C8	N5B	121.2(2)
N3A	C2A	N5A	118.0(2)	C3	C8	C7	120.5(2)
N4A	C2A	N5A	117.0(2)	C7	C8	N5B	118.2(2)

Table A3.6. Hydrogen Bonds for matrix

D	H	A	d(D-H)/Å	d(H-A)/Å	d(D-A)/Å	D-H-A/°
O1	H1B	Cl2	0.87	2.29	3.140(3)	165.4
O2	H2A	Cl1 ¹	0.87	2.27	3.111(2)	161.1
O2	H2B	O1	0.87	1.96	2.814(4)	166.2
O3	H3B	Cl1	0.87	2.27	3.109(3)	161.8
N1A	H1AA	Cl2 ²	0.88	2.57	3.321(2)	143.4
N1A	H1AB	O3	0.88	2.08	2.909(4)	157.0
N1B	H1BA	Cl2 ²	0.88	2.59	3.332(2)	142.3
N1B	H1BB	N3A ³	0.88	2.17	3.040(3)	171.8
N2A	H2AA	Cl2 ²	0.88	2.77	3.478(2)	138.5
N2A	H2AB	N3B ³	0.88	2.12	2.989(3)	167.4
N2B	H2BA	Cl2 ²	0.88	2.84	3.527(2)	136.3
N2B	H2BB	Cl1	0.88	2.51	3.347(3)	159.7
N4A	H4AA	Cl2 ³	0.88	2.45	3.276(2)	156.6
N4A	H4AB	Cl1 ⁴	0.88	2.44	3.312(2)	169.0
N4B	H4BA	Cl2 ⁵	0.88	2.48	3.267(2)	149.4
N4B	H4BB	Cl1 ¹	0.88	2.47	3.341(2)	169.3
N5A	H5A	O2 ⁶	0.88	2.20	2.971(3)	146.6
N5B	H5B	O2	0.88	2.13	2.946(3)	154.5

¹1-X,-Y,2-Z; ²-1+X,+Y,+Z; ³1-X,1-Y,1-Z; ⁴-X,1-Y,2-Z; ⁵2-X,-Y,1-Z; ⁶1-X,1-Y,2-Z

Table A3.7. Torsion Angles for matrix

A	B	C	D	Angle/°	A	B	C	D	Angle/°
N5A	C4	C5	C6	174.2(2)	C3	C4	C5	C6	-0.3(4)
C1A	N3A	C2A	N4A	-34.0(4)	C4	N5A	C2A	N3A	-19.3(4)
C1A	N3A	C2A	N5A	152.1(3)	C4	N5A	C2A	N4A	166.4(3)
C1B	N3B	C2B	N4B	33.4(4)	C4	C3	C8	N5B	177.6(2)
C1B	N3B	C2B	N5B	-152.9(2)	C4	C3	C8	C7	1.8(4)
C2A	N3A	C1A	N1A	-32.7(4)	C4	C5	C6	C7	1.6(4)
C2A	N3A	C1A	N2A	150.7(3)	C5	C6	C7	C8	-1.2(4)
C2A	N5A	C4	C3	-47.0(4)	C6	C7	C8	N5B	-176.4(2)
C2A	N5A	C4	C5	138.6(3)	C6	C7	C8	C3	-0.5(4)
C2B	N3B	C1B	N1B	-152.4(2)	C8	N5B	C2B	N3B	17.6(4)
C2B	N3B	C1B	N2B	30.9(4)	C8	N5B	C2B	N4B	-168.2(2)
C2B	N5B	C8	C3	42.0(4)	C8	C3	C4	N5A	-175.7(2)
C2B	N5B	C8	C7	-142.1(3)	C8	C3	C4	C5	-1.4(4)

Table A3.8. Hydrogen Atom Coordinates ($\text{\AA} \times 10^4$) and Isotropic Displacement Parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for matrix

Atom	x	y	z	U(eq)
H1A	9948	71	6665	113
H1B	11031	871	6280	113
H2A	8630	567	9678	61
H2B	9458	1183	8625	61
H3A	-307	3516	8991	84
H3B	1139	3316	9133	84
H1AA	696	3954	5969	36
H1AB	490	4548	7207	36
H1BA	4716	1840	4390	36
H1BB	5885	2673	4369	36
H2AA	2286	4731	4190	37
H2AB	3145	5844	4234	37
H2BA	3487	793	6188	36
H2BB	3828	918	7384	36
H4AA	-617	7236	7211	38
H4AB	-700	7721	8458	38
H4BA	6560	-170	7260	35
H4BB	6790	120	8461	35
H5A	1478	7743	8851	32
H5B	6794	2340	8832	30
H3	3572	4335	8109	28
H5	4068	8290	8558	31
H6	6522	7173	8799	34
H7	7550	4671	8615	31

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9,78 – 7,09 (m, 11H, NH – NH $_2$), 3,57 (s, 2H, CH $_2$), 3,02 (s, 2H, CH $_2$). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ 154,87, 152,84, 37,43. HRMS: C $_4$ H $_{13}$ N $_6^+$ [M+H] $^+$: calculé : 145,11962, trouvé : 145, 11963, diff. (ppm) : 0,06. AE pour C $_4$ H $_{15}$ Cl $_3$ N $_6$: calculé : 18,95 %C, 33,15%N, 5,96 %H; trouvé : 19,53 %C, 32,32 %N, 6,16 %H.

Bibliographie

1. Tang, J.; Tang, W. Modification of Cyclodextrin. In *Modified Cyclodextrins for Chiral Separation*, Springer Berlin Heidelberg: 2013; pp 1-25.
2. Bonomo, R. P.; Cucinotta, V.; D'Alessandro, F.; Impellizzeri, G.; Maccarrone, G.; Vecchio, G.; Rizzarelli, E. *Inorganic Chemistry* **1991**, 30 (13), 2708-2713.
3. Veisi, H.; Masti, R.; Kordestani, D.; Safaei, M.; Sahin, O. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2014**, 385, 61-67.
4. Grate, J. W.; Mo, K. F.; Daily, M. D. *Angewandte Chemie* **2016**, 55 (12), 3925-3930.