

Université de Montréal

**Développement de nouveaux sels Binol-imidazoliums : de
la catalyse asymétrique aux applications biologiques**

par

Marc Vidal

Département de Chimie
Faculté des Arts et des Sciences

Thèse présentée à la Faculté des Études Supérieures et Postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de *Philosophiæ Doctor*
en Chimie

Décembre 2013

© Marc Vidal, 2013

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Cette thèse intitulée :

Développement de nouveaux sels Binol-imidazoliums : de la catalyse asymétrique aux applications biologiques

Présentée par :

Marc Vidal

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Dr Joëlle N. Pelletier, président-rapporteur
Dr Andreea R. Schmitzer, directeur de recherche
Dr William D. Lubell, membre du jury
Dr Louis A. Cuccia, examinateur externe
Représentant du doyen de la FAS

Résumé

Le 1,1'-bi-2-naphtol ou Binol, présentant une chiralité axiale, est un ligand très utilisé en catalyse asymétrique. Au cours des vingt dernières années, le Binol a servi de synthon à l'élaboration de très nombreux ligands permettant la catalyse asymétrique de tous types de réactions, allant de l'hydrogénation, à l'alkylation, en passant par diverses réactions péricycliques. Le grand intérêt pour ce ligand vient de sa versatilité et des nombreuses possibilités de fonctionnalisation qu'il offre, permettant d'altérer ses propriétés catalytiques à volonté, aussi bien en modifiant son caractère électronique, qu'en introduisant des facteurs stériques autour du site catalytique.

Parallèlement aux développements de la catalyse par des dérivés de Binol, le domaine des liquides ioniques a connu un intérêt croissant ces dernières années. Les liquides ioniques, sels dont le point de fusion est inférieur à 100°C, cumulent de nombreuses qualités convoitées : faible pression de vapeur, stabilité thermique et chimique et fort pouvoir de solvation. Dû à ces propriétés, les liquides ioniques ont principalement été étudiés dans l'optique de développer une gamme de solvants recyclables. Alors que les propriétés des liquides ioniques sont facilement modulables en fonction de l'anion et du cation choisi, le concept de liquide ionique à tâche spécifique va plus loin et propose d'introduire directement, sur le cation ou l'anion, un groupement conférant une propriété particulière.

En suivant cette approche, plusieurs ligands ioniques ont été rapportés, par simple couplage d'un cation organique à un ligand déjà connu. Étonnamment, le Binol a fait l'objet de très peu de travaux pour l'élaboration de ligands ioniques. Dans cette thèse, nous proposons l'étude d'une famille de composés de type Binol-imidazolium dont les unités Binol et imidazolium sont séparées par un espaceur méthylène. Différents homologues ont été synthétisés en variant le nombre d'unités imidazolium et leur position sur le noyau Binol, la longueur de la chaîne alkyle portée par les unités imidazolium et la nature du contre-anion. Après une étude des propriétés thermiques de ces composés, l'utilisation des Binol-imidazoliums en tant que ligands dans une réaction asymétrique d'éthylation d'aldéhydes aromatique a été étudiée en milieu liquide ionique. La réaction a été conduite en solvant liquide ionique dans le but de recycler aussi bien le ligand Binol-imidazolium que le solvant,

en fin de réaction. Cette étude nous a permis de démontrer que la sélectivité de ces ligands ioniques dépend grandement de leur structure. En effet, seuls les Binols fonctionnalisés en positions 6 et 6' permettent une sélectivité de la réaction d'éthylation.

Alors que les dérivés de Binol fonctionnalisés en positions 3 et 3' ne permettent pas une catalyse énantiosélective, il a déjà été rapporté que ces composés avaient la capacité de complexer des anions. D'autre part, il a déjà été rapporté par notre groupe, que les composés comportant des unités imidazolium pouvaient permettre le transport d'anions à travers des bicouches lipidiques en fonction de leur amphiphilie. Ceci nous a amenés à la deuxième partie de cette thèse qui porte sur les propriétés ionophores des Binols fonctionnalisés en positions 3 et 3' par des unités imidazoliums. Dans un premier temps, nous nous sommes intéressés à l'étude de la relation structure-activité et au mécanisme de transport de ces composés.

Le transport d'anions étant un processus clé dans la biologie cellulaire, l'activité biologique des composés présentant une activité ionophore dans des systèmes modèles (liposomes) a été étudiée par la suite. L'activité antibactérienne des nos composés a été testée sur quatre souches de bactéries. Il s'est avéré que les composés Binol-imidazolium sont actifs uniquement sur les bactéries Gram positives. Finalement, la cytotoxicité des composés présentant une activité antibactérienne a été étudiée sur des cellules humaines.

Mots-clés : Binol, imidazolium, liquide ionique, catalyse asymétrique, éthylation d'aldéhyde, recyclage, stabilité thermique, transition vitreuse, transport transmembranaire, transport d'anion, liposome, bactérie, propriété antibactérienne, cellule humaine, cytotoxicité

Abstract

1,1'-Bi-2-naphthol or Binol, having an axial chirality, is a widely used ligand in asymmetric catalysis. Over the last twenty years, Binol was used as a synthon for the synthesis of numerous ligands for the asymmetric catalysis of various reactions including hydrogenation, alkylation and various pericyclic reactions. The interest in this ligand comes from its versatility and possibilities to modify its electronic character and to introduce steric bulk around the catalytic site.

Paralleling interest in the study of Binol derivatives as ligands for asymmetric catalysis has been a growth in research on ionic liquids. Ionic liquids are salts with melting points below 100°C. They combine many interesting properties, such as low vapor pressure, thermal and chemical stability and high solvation power. Due to these properties, ionic liquids have been investigated to develop a range of recyclable solvents. Recently, the concept of task-specific ionic liquids has emerged in which the properties of the ionic liquids are tuned by selecting different cations and anions, to accomplish specific applications.

Following this approach, several ionic ligands have been made by coupling known ligands to an ionic liquid cation. Rarely, Binol has been used for this purpose. In this thesis, we study a family of Binol-imidazolium type compounds, in which Binol and imidazolium units are linked by a methylene spacer. Several analogs were synthesized by varying the number of imidazolium units and their position on the Binol moiety, the alkyl chain length on the imidazolium units and the counter-anion. After a study of the thermal properties, the use of Binol-imidazoliums as ligands was described in the asymmetric ethylation of aromatic aldehydes. The reaction was conducted in ionic liquid solvent and both Binol-imidazolium ligand and the solvent were recycled at the end of the reaction. This study demonstrates that the selectivity of these ligands greatly depends on their structure. Indeed, only Binol analogs functionalized at the 6 and 6' positions were selective.

Although Binol derivatives functionalized at the 3 and 3' positions did not serve as enantioselective catalysts, they were able to complex anions. Furthermore, it has already been reported by our group, that imidazolium compounds can transport anions across lipid bilayers depending on their amphiphilicity. In the second part of this thesis, we cover the ionophoric

properties of Binol derivatives functionalized at the 3 and 3' positions by imidazolium moieties. First, a study will be presented of their structure-property relationships in the transport through liposomes. Thereafter, the transport mechanism will be discussed.

Finally, the biological activity of our compounds with ionophore activity was studied, because the anion transport is a key process in cell biology. Their antibacterial activity was tested on four strains of bacteria. Binol-imidazolium compounds exhibited activity on Gram positive bacteria. Their cytotoxicity was also studied on human cells.

Keywords : Binol, imidazolium, ionic liquid, asymmetric catalysis, aldehyde ethylation, recycling, thermal stability, glass transition, transmembrane transport, anion transport, liposome, bacteria, antibacterial property, human cell, cytotoxicity

Table des matières

| | |
|--|-------------|
| Résumé..... | i |
| Abstract | iii |
| Table des matières..... | v |
| Liste des tableaux | x |
| Liste des figures..... | xi |
| Liste des schémas | xvi |
| Liste des abréviations..... | xvii |
| Remerciements | xxi |
| Chapitre 1 Introduction générale | 1 |
| 1.1 Le Binol | 1 |
| 1.1.1 Propriétés générales | 1 |
| 1.1.2 Application en catalyse | 3 |
| 1.1.2.1 Fonctionnalisations induisant des effets électroniques | 4 |
| 1.1.2.2 Fonctionnalisations induisant des effets stériques | 7 |
| 1.1.2.3 Autres fonctionnalisations | 12 |
| 1.1.3 Activité biologique | 17 |
| 1.1.4 Conclusion..... | 19 |
| 1.2 Les sels d'imidazolium..... | 20 |
| 1.2.1 Les liquides ioniques..... | 20 |
| 1.2.1.1 Généralités | 20 |
| 1.2.1.2 Stabilité des liquides ioniques | 21 |
| 1.2.1.3 Transitions de phase des liquides ioniques..... | 23 |
| 1.2.1.4 Les liquides ioniques chiraux | 25 |
| 1.2.1.5 Liquides ioniques dicationiques..... | 26 |
| 1.2.2 Les applications des sels d'imidazolium..... | 28 |
| 1.2.2.1 Propriétés | 28 |
| 1.2.2.2 Application en catalyse | 28 |
| 1.2.2.2.1 Utilisation en tant que solvant..... | 29 |
| 1.2.2.2.2 Utilisation en tant que catalyseur | 30 |

| | |
|--|-----------|
| 1.2.2.2.3 Utilisation en tant que ligand | 32 |
| 1.2.2.3 Application comme récepteur d'anions..... | 34 |
| 1.2.2.4 Application en tant que transporteur d'anions | 35 |
| 1.2.2.5 Activité biologique des sels d'imidazolium | 36 |
| 1.2.2.5.1 Toxicité des sels d'imidazolium | 36 |
| 1.2.2.5.2 Activité antimicrobienne des sels d'imidazolium | 37 |
| 1.2.3 Conclusions | 42 |
| 1.3 Objectifs du projet | 43 |
| Chapitre 2 Synthèse et caractérisation des Binols-imidazoliums | 47 |
| 2.1 Synthèses..... | 47 |
| 2.1.1 Alkylation d'imidazoles | 47 |
| 2.1.2 Synthèses de liquides ioniques | 48 |
| 2.1.3 Fonctionnalisations du Binol..... | 50 |
| 2.1.3.1 Fonctionnalisation en positions 3 et 3' | 50 |
| 2.1.3.2 Fonctionnalisation en position 3 | 51 |
| 2.1.3.3 Fonctionnalisation en positions 6 et 6' | 52 |
| 2.1.3.4 Fonctionnalisation en position 6 | 53 |
| 2.1.3.5 Synthèse des dérivés 2-méthylés | 55 |
| 2.2 Propriétés Thermiques | 56 |
| 2.2.1 Généralités..... | 56 |
| 2.2.1.1 Analyse thermogravimétrique | 56 |
| 2.2.1.2 Calorimétrie différentielle à balayage (DSC) | 56 |
| 2.2.2 Stabilité thermique..... | 57 |
| 2.2.3 Transitions de phase..... | 62 |
| 2.3 Conclusion | 68 |
| Chapitre 3 Catalyse d'éthylation énantiosélective d'aldéhydes en milieu liquide ionique | 69 |
| 3.1 Introduction..... | 69 |
| 3.2 Essais préliminaires sur les Binols fonctionnalisés en positions 3,3' et 6,6'..... | 71 |
| 3.3 Optimisation..... | 72 |
| 3.3.1 Optimisation des conditions | 72 |

| | |
|--|-----------|
| 3.3.2 Optimisation du ligand..... | 75 |
| 3.3.3 Rationalisation des résultats de l'optimisation..... | 77 |
| 3.3.4 Étude de l'inversion de sélectivité..... | 79 |
| 3.4 Variabilité des substrats..... | 81 |
| 3.5 Recyclage..... | 83 |
| 3.6 Conclusion..... | 84 |
| Chapitre 4 : Transport d'anions..... | 85 |
| 4.1 Introduction..... | 85 |
| 4.1.1 Les liposomes..... | 86 |
| 4.1.2 Sondes fluorescentes..... | 87 |
| 4.2 Transport des ions chlorure..... | 89 |
| 4.2.1 Méthode – Analyse de Hill..... | 89 |
| 4.2.2 Résultats..... | 91 |
| 4.2.3 Relation structure-activité des Binol-imidazoliums..... | 93 |
| 4.3 Mécanisme de transport..... | 96 |
| 4.3.1 Études de transport dans des liposomes de DPPC..... | 96 |
| 4.3.1.1 Méthode..... | 96 |
| 4.3.1.2 Résultats..... | 97 |
| 4.3.2 Études de transport dans des liposomes d'EYPC/cholestérol..... | 100 |
| 4.3.3 Mécanisme de symport versus mécanisme d'antiport..... | 103 |
| 4.3.3.1 Méthode..... | 103 |
| 4.3.3.2 Résultats..... | 105 |
| 4.3.4 Transport de la carboxyfluorescéine..... | 107 |
| 4.3.5 Transport de protons – utilisation de la HPTS..... | 112 |
| 4.3.5.1 Méthode..... | 112 |
| 4.3.5.2 Résultats..... | 113 |
| 4.3.6 Stabilité des liposomes – Étude par diffusion dynamique de la lumière (DLS) | 115 |
| 4.4 Proposition de mécanismes de transport..... | 117 |
| 4.4.1 Mécanisme de transport mobile..... | 118 |
| 4.4.2 Mécanisme de canal ionique..... | 119 |
| 4.5 Conclusion..... | 123 |

| | |
|---|------------|
| Chapitre 5 : Activité biologique | 125 |
| 5.1 Introduction..... | 125 |
| 5.1.1 Différentes familles de cellules | 125 |
| 5.1.2 Différentes membranes cellulaires | 126 |
| 5.1.2.1 Les membranes bactériennes | 126 |
| 5.1.2.2 Les membranes des cellules de mammifère | 127 |
| 5.2 Étude de l'activité antibiotique | 128 |
| 5.2.1 Méthode..... | 128 |
| 5.2.2 Résultats | 129 |
| 5.3 Cytotoxicité..... | 133 |
| 5.3.1 Méthode..... | 133 |
| 5.3.2 Résultats | 135 |
| 5.4 Conclusion | 138 |
| Chapitre 6 : Conclusions et perspectives | 139 |
| 6.1 Retour sur les résultats..... | 139 |
| 6.2 Perspectives..... | 141 |
| 6.2.1 En catalyse..... | 141 |
| 6.2.2 En transport transmembranaire..... | 143 |
| 6.2.3 Pour le développement d'applications biologiques | 144 |
| Partie expérimentale | 146 |
| Annexes | I |
| Annexe 1: Synthèse et caractérisation..... | I |
| Annexe 2 : Études thermiques | XXIX |
| Annexe 3 : Catalyse..... | XXX |
| Annexe 4 : Tests de transport dans des liposomes..... | XXXIII |
| Annexe 5 : Activité biologique | XXXVI |
| Annexe 6 : TGA | XXXVIII |
| Annexe 7 : DSC | XLIX |
| Annexe 8 : HPLC | LX |
| Annexe 9 : Transport de chlorure dans des liposomes d'EYPC..... | LXVI |
| Annexe 10 : Transport de chlorure dans des liposomes de DPPC..... | LXX |

| | |
|---|--------------|
| Annexe 11 : Détermination des concentrations minimales inhibitrices | LXXIII |
| Annexe 12 : Courbe d'étalonnage de croissance des cellules HEK293T | LXXXIV |
| Bibliographie | LXXXV |

Liste des tableaux

| | |
|--|-----|
| Tableau 1.1. Résultats de l'étude de Chong <i>et al.</i> | 6 |
| Tableau 1.2. Résultats de l'étude de Zhang <i>et al.</i> | 12 |
| Tableau 1.3. Valeurs des CMI des composés 1.73 et 1.72 sur différentes bactéries et champignons obtenues par Rogers <i>et al.</i> | 40 |
| Tableau 1.4. Comparaison des activités antibactériennes des composé 1.73 – 1.77 sur différentes souches bactériennes. CMI en μM | 41 |
| Tableau 2.1. Valeurs des températures de dégradation pour les Binol-imidazoliums..... | 57 |
| Tableau 2.2. Valeur de Tg des différents Binol-imidazoliums..... | 63 |
| Tableau 3.1. Meilleur résultats obtenus pour l'addition énantiosélective de diéthylzinc sur le benzaldéhyde avec 10 mol% de ligand..... | 70 |
| Tableau 3.2. Essais préliminaires de catalyse..... | 72 |
| Tableau 3.3. Optimisation des conditions réactionnelles..... | 73 |
| Tableau 3.4. Optimisation du ligand..... | 75 |
| Tableau 3.5. Influence des unités imidazoliums sur le complexe catalytique..... | 81 |
| Tableau 3.6. Substrats étudiés pour la réaction d'éthylation d'aldéhydes en utilisant les conditions optimisées. | 82 |
| Tableau 3.7. Recyclage du [Bdmim][NTF ₂] et du ligand (S)- 2.49 , par extraction avec de l'hexane ou de l'éther, et dissolution des sels par ajout de H ₂ SO ₄ 1M. | 84 |
| Tableau 4.1. Paramètres déterminés à partir d'une analyse de Hill et logP calculé des composés 2.22 , 2.24 , 2.28 , 2.29 , 2.30 , 2.36 et 2.53 | 96 |
| Tableau 4.2. Taille des liposomes observés par DLS après ajout de méthanol, Triton X-100 ou 50 mol% de transporteur..... | 117 |
| Tableau 5.1. Valeurs des CMI des composés 2.22 – 2.30 (μM). | 131 |
| Tableau 5.2. Valeurs de CMI, IC ₅₀ et IS des composés 2.24 , 2.28 et 2.29 | 137 |

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 1.1. Les deux énantiomères du Binol. | 1 |
| Figure 1.2. Racémisation thermique du Binol en milieux basique et acide. | 2 |
| Figure 1.3. Exemple de couplage oxydatif du 2-naphtol..... | 2 |
| Figure 1.4. Différentes voies de préparations de dérivés énantiopures de Binol. | 3 |
| Figure 1.5. Complexes catalytiques de 6,6'-Br ₂ Binol utilisé par Qian <i>et al.</i> | 5 |
| Figure 1.6. Dérivés de Binols appauvris en électrons étudiés par Bolm <i>et al.</i> | 5 |
| Figure 1.7. Catalyseurs dérivés du Binol utilisés par Chong <i>et al.</i> | 6 |
| Figure 1.8. Dérivés de Binol possédant des groupements aryles en positions 3,3' (A) l'addition énantiosélective de 1,3-diyne sur des <i>N</i> -sulfonylimines aromatiques. (B)..... | 7 |
| Figure 1.9. Dérivés de Binol avec encombrement stérique (A) et induction asymétrique d'une réaction de Diels-Alder par ces composés (B)..... | 8 |
| Figure 1.10. Dérivé de Binol utilisé par Wipf <i>et al.</i> pour la synthèse totale de la (+)-diépoxyne σ | 9 |
| Figure 1.11. Catalyseurs utilisés par Yamamoto <i>et al.</i> pour la réaction asymétrique de Diels- Alder. | 9 |
| Figure 1.12. Binol et dérivés de Binol utilisés par Renaud <i>et al.</i> | 10 |
| Figure 1.13. Dérivés de Binol avec encombrement stérique (A) et induction asymétrique d'une réaction de Diels-Alder par ces composés (B). | 10 |
| Figure 1.14. Ligands utilisés par Qian <i>et al.</i> lors de l'étude de réaction de cyanation d'aldéhyde..... | 11 |
| Figure 1.15. Ligands utilisés par Zhang <i>et al.</i> | 11 |
| Figure 1.16. Catalyseurs bifonctionnels acides de Lewis-base de Lewis 1.35 et 1.36 de Shibasaki ainsi que leur homologue 1.37 | 13 |
| Figure 1.17. Réaction de cyanation d'aldéhyde (A) et réaction de Strecker (B) catalysées par les catalyseurs bifonctionnels de Shibasaki. | 14 |
| Figure 1.18. Catalyseurs bifonctionnels acides de Lewis-base de Brønsted 1.38 | 14 |
| Figure 1.19. Catalyseurs asymétriques polymériques basés sur le (<i>R</i>)-Binol développés par Pu <i>et al.</i> | 16 |

| | |
|--|----|
| Figure 1.20. Binol fonctionnalisé avec une unité imidazolium. | 17 |
| Figure 1.21. Dérivés de Binol à activité antibactérienne développés par Pyne <i>et al.</i> | 18 |
| Figure 1.22. Dérivés de Binol à activité antibactérienne développés par Rajakumar <i>et al.</i> | 19 |
| Figure 1.23. Cations et anions couramment utilisés pour la préparation de liquides ioniques. | 21 |
| Figure 1.24. TGA dynamique (A) versus TGA isotherme (B). | 22 |
| Figure 1.25. Exemples de dégradation de liquides ioniques par attaque nucléophile de l'anion. | 23 |
| Figure 1.26. Une courbe de DSC présentant une transition vitreuse (a) et un point de fusion (b). | 24 |
| Figure 1.27. Structure du (+)-lactate de 1-butyl-3-méthylimidazolium. | 25 |
| Figure 1.28. Exemples de liquides ioniques chiraux. | 26 |
| Figure 1.29. Exemples de liquides ioniques dicationiques. | 27 |
| Figure 1.30. Formation d'un imidazolium par alkylation de l'imidazole et propriétés acido-basiques du cation imidazolium. | 28 |
| Figure 1.31. Différence de conditions réactionnelles entre une réaction d'éthylation d'aldéhydes aromatiques en solvant organique et en milieu liquide ionique. | 29 |
| Figure 1.32. Étape de dissociation du chlorure de l'atome de ruthénium nécessaire à la réaction d'hydrogénation catalytique. | 30 |
| Figure 1.33. Liquides ioniques contenant un motif proline sur le cation (1.51) ou sur l'anion (1.59). | 31 |
| Figure 1.34. Imidazoliums possédant un groupement donneur de ponts hydrogènes. | 32 |
| Figure 1.35. Ligands marqués avec des unités imidazoliums. | 33 |
| Figure 1.36. Récepteurs à anions contenant des groupements imidazolium. | 34 |
| Figure 1.37. Dérivés d'imidazoliums ayant une propriété de transport de chlorure. | 36 |
| Figure 1.38. Activité des sels chlorure de 1-alkyl-2-méthylimidazolium sur quatre souches bactériennes. | 38 |
| Figure 1.39. Dérivés d'imidazoliums possédant des propriétés antibactériennes. | 39 |
| Figure 1.40. Activité des composés 1.81 – 1.84 sur le <i>E. coli</i> (Gram négatif), <i>B. subtilis</i> (Gram positif) et <i>S. cerevisiae</i> (levure). | 42 |
| Figure 1.41. Exemples de composés Binol-imidazolium. | 43 |
| Figure 1.42. Transporteur d'anion basé sur une architecture Binol-imidazolium. | 45 |

| | |
|---|----|
| Figure 2.1. Analyse thermogravimétrique. Influence de la longueur de la chaîne alkyle sur les Td ₅ . | 59 |
| Figure 2.2. Analyse thermogravimétrique. Influence du contre-anion sur la Td ₅ . 2.23 (Cl ⁻), 2.24 (NTf ₂ ⁻), 2.25 (BF ₄ ⁻), 2.26 (PF ₆ ⁻), 2.27 (TfO ⁻). | 59 |
| Figure 2.3. Analyse thermogravimétrique. Influence du nombre d'unité imidazolium sur la Td ₅ . 2.24 (deux unités), 2.35 (une unité). | 60 |
| Figure 2.4. Comparaison des Td ₅ entre les composés Binol-imidazoliums fonctionnalisés en positions 3 et 3' et les composés Binol-imidazoliums fonctionnalisés en positions 6 et 6' en fonction des chaînes alkyle R et des anions X. | 61 |
| Figure 2.5. Analyse DSC. Influence de la longueur de la chaîne alkyle sur la Tg. | 64 |
| Figure 2.6. Analyse DSC. Influence du contre-anion sur la Tg. | 65 |
| Figure 2.7. Analyse DSC. Influence du nombre d'unités imidazolium sur la Tg. | 65 |
| Figure 2.8. Relation entre la température de transition vitreuse et la longueur la chaîne carbonée en fonction de la position des unités imidazolium. | 67 |
| Figure 3.1. Différents exemples de dérivés de (<i>S</i>)-Binol utilisés pour catalyser l'addition énantiosélective de diéthylzinc sur des aldéhydes. | 70 |
| Figure 3.2. Corrélation entre la Tg et l'excès énantiomérique obtenu dans la réaction d'éthylation d'aldéhydes. | 78 |
| Figure 3.3. Exemples de structures proposées pour le complexe catalytique de la réaction d'éthylation d'aldéhydes. | 79 |
| Figure 3.4. Structure des composés (<i>S</i>)- 2.24 et (<i>S</i>)- 2.64 . | 80 |
| Figure 4.1. Composés Bino-imidazoliums étudiés pour le transport d'anions. | 85 |
| Figure 4.2. Représentation d'un liposome unilamellaire et d'un phospholipide dont il est formé. | 86 |
| Figure 4.3. Indicateurs fluorescents utilisés lors de cette étude. | 88 |
| Figure 4.4. Représentation schématique des tests de transport sur des liposomes contenant de la lucigénine et représentation du suivi par fluorescence de l'expérience. | 89 |
| Figure 4.5. Courbe d'efflux de chlorure après ajout de 0,39 – 25 mol% de 2.28 , possédant deux groupements octylimidazolium en positions 3 et 3', et courbe dose-réponse correspondante avec ajustement à l'équation de Hill. | 91 |
| Figure 4.6. Courbes dose-réponse des composés 2.22 (A), 2.24 (B), 2.29 (C) et 2.30 (D). | 93 |

| | |
|--|-----|
| Figure 4.7. Le composé 2.28 et ses analogues monofonctionnalisés 2.36 et fonctionnalisé en position 6,6' 2.53 | 94 |
| Figure 4.8. Courbes dose-réponse des composés 2.36 (A) et 2.53 (B). | 95 |
| Figure 4.9. Influence de la température sur les différents mécanismes de transport lors des tests au DPPC..... | 97 |
| Figure 4.10. Étude de transport dans des liposomes de DPPC. Dépendance de l'activité de 2.22 (C ₁) (12,5 mol%) envers la température. Courbe de transport (gauche) et activité maximale en fonction de la température (droite). | 98 |
| Figure 4.11. Étude de transport dans des liposomes de DPPC. Représentation de l'activité maximale en fonction de la température..... | 99 |
| Figure 4.12. Comparaison des activités des composés 2.22 (50 mol%), 2.24 (30 mol%), 2.28 (6,25 mol%), 2.29 (25 mol%) et 2.30 (25 mol%) lors de tests de transport sur des liposomes d'EYPC et des liposomes d'EYPC/cholestérol 7/3. | 101 |
| Figure 4.13. Mécanismes de type symport (A) et antiport (B). | 104 |
| Figure 4.14. Influence de l'anion dans le milieu extravésiculaire sur le transport de chlorure. | 106 |
| Figure 4.15. Différentes formes protonées et déprotonées de la carboxyfluorescéine. | 107 |
| Figure 4.16. Test de transport de la carboxyfluorescéine par ajout de différents composés à une concentration de 25 mol% (par rapport aux lipides)..... | 109 |
| Figure 4.17. (A) Courbe d'efflux de CF après ajout de 0,1 – 50 mol% de 2.28 (C ₈). (B) Courbe dose-réponse correspondante avec ajustement à l'équation de Hill. | 111 |
| Figure 4.18. Comportement différent de la courbe d'efflux de CF selon la concentration de transporteur 2.28 (C ₈) ajouté..... | 111 |
| Figure 4.19. Formes protonée et déprotonée de la HPTS..... | 112 |
| Figure 4.20. Tests de transport avec des liposomes d'EYPC contenant une solution de HPTS 0,1 mM, NaCl 100 mM dans un tampon phosphate 10 mM (pH = 6,4). | 114 |
| Figure 4.21. Distribution de taille des liposomes d'EYPC après ajout de méthanol, de Triton X-100 ou des composés 2.22 , 2.24 et 2.28 - 2.30 solubilisés dans le méthanol... .. | 116 |
| Figure 4.22. Proposition de mécanisme de transport mobile d'un anion à travers une membrane phospholipidique. | 119 |

| | |
|---|-----|
| Figure 4.23. Structures du EYPC et des composés 2.22 , 2.24 et 2.28 - 2.30 avec dimensions de leurs chaînes alkyles. | 120 |
| Figure 4.24. Représentation de dimères de composés 2.28 – 2.30 insérés dans une membrane phospholipidique. | 121 |
| Figure 4.25. Proposition de mécanisme de canal ionique par le composé 2.28 | 122 |
| Figure 5.1. Représentation des différents systèmes utilisés lors de cette étude. | 126 |
| Figure 5.2. Représentations simplifiées des membranes de Gram négatif et Gram positif. | 127 |
| Figure 5.3. Représentation de la bicouche lipidique d’une cellule de mammifère. | 128 |
| Figure 5.4. Activité antibactérienne du composé 2.28 sur les bactéries <i>B. thuringiensis</i> (A) et <i>L. seeligeri</i> (B). | 130 |
| Figure 5.5. Activité antibactérienne du composé 2.28 sur les souches d’ <i>E. coli</i> DH5 α (A) et SK037 (B). | 132 |
| Figure 5.6. Réduction du MTT en dérivé de formazan par la succinate déshydrogénase contenue dans les mitochondries des cellules de mammifère. | 134 |
| Figure 5.7. Courbes de viabilité des cellules HEK293T après 24 heures d’exposition aux composés 2.24 , 2.28 et 2.29 à des concentrations allant de 0,78 μ M à 100 μ M. | 136 |
| Figure 6.1. Alder-ène réaction. | 142 |
| Figure 6.2. Réaction de Diels-Alder (A) et de cycloaddition [3+2] (B) nécessitant un catalyseur acide de Lewis. | 143 |
| Figure 6.3. Représentation schématique d’une expérience de transport à travers une membrane planaire. | 143 |
| Figure 6.4. Signal courant-temps obtenu après ajout du composé 2.28 (concentration finale 10 μ M) dans un des compartiments et application d’un potentiel de 50 mV. | 144 |

Liste des schémas

| | |
|--|----|
| Schéma 2.1. Alkylation d'imidazoles..... | 47 |
| Schéma 2.2. Synthèse d'imidazoliums..... | 48 |
| Schéma 2.3. Synthèse des liquides ioniques [Bpy][NTf ₂] (2.10) et [BmPy][NTf ₂] (2.11)..... | 49 |
| Schéma 2.4. Fonctionnalisation du Binol en positions 3 et 3'..... | 50 |
| Schéma 2.5. Fonctionnalisation du Binol en position 3..... | 52 |
| Schéma 2.6. Fonctionnalisation du Binol en positions 6 et 6'..... | 53 |
| Schéma 2.7. Fonctionnalisation du Binol en position 3..... | 54 |
| Schéma 2.8. Fonctionnalisation des Binols avec le 1-butyle, 2-méthylimidazole..... | 55 |
| Schéma 3.1. Réaction d'éthylation d'aldéhyde étudiée..... | 71 |

Liste des abréviations

| | |
|------------------|--|
| Bdmim | 1-butyl-2,3-diméthylimidazolium |
| Bmim | 1-butyl-3-méthylimidazolium |
| BmPy | 1-butyl-1-méthylpyrrolidinium |
| Bpy | 1-butylpyridinium |
| br | large (broad) |
| CF | Carboxyfluorescéine |
| CMI | Concentration Minimale Inhibitrice |
| δ | déplacement chimique |
| d | doublet |
| dd | doublet de doublet |
| dt | doublet de triplet |
| ddd | doublet de doublet de doublet |
| DABCO | 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane |
| DLS | diffusion dynamique de la lumière (Dynamic Light Scattering) |
| DMEM | Modification de Dulbeccos du milieu minimal essentiel de Eagle (Dulbecco's modified Eagle's Medium) |
| DMF | Diméthylformamide |
| DMSO | Diméthylsulfoxyde |
| DSC | calorimétrie différentielle à balayage (Differential Scanning Calorimetry) |
| EC ₅₀ | concentration effective à laquelle la moitié de la réponse maximale est atteinte |
| ee | excès énantiomérique |
| eq | équivalent |
| ESI-MS | spectrométrie de masse à ionisation par electrospray (Electrospray Ionisation Mass Spectrometry) |
| Et | éthyl |
| <i>et al.</i> | et alli (latin de « et les autres ») |
| EYPC | phosphatidylcholine issue de jaunes d'œuf (Egg Yolk Phosphatidylcholine) |

| | |
|----------------|--|
| FBS | sérum de veau fœtal (Fetal Bovine Serum) |
| g | gramme |
| h | heure |
| HEPES | acide 4-(2-hydroxyéthyl)-1-pipérazine éthane sulfonique |
| Hex | hexane |
| HPLC | chromatographie en phase liquid à haute performance (High-performance liquid chromatography) |
| HPTS | 8-Hydroxypyrrène-1,3,6-Trisulfonate de trisodium |
| Hz | Hertz |
| <i>i</i> Pr | isopropyl |
| J | constante de couplage |
| λ_{em} | longueur d'onde d'émission |
| λ_{ex} | longueur d'onde d'excitation |
| LB | bouillon lysogène, milieu de culture bactérienne (Lysogeny Broth) |
| LI | Liquide Ionique |
| LUV | gros liposome unilamellaire (Large Unilamellar Vesicle) |
| m | multiplet |
| Me | Méthyle |
| mg | milligramme |
| MHz | Megahertz |
| min | minute |
| mL | millilitre |
| mM | millimolaire |
| mmol | millimole |
| MOM | méthoxyméthyle |
| MTT | bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium |
| mV | millivolt |
| mW | milliwatt |
| <i>n</i> BuLi | <i>n</i> -butyllithium |
| NHC | carbène <i>N</i> -hétérocyclique (<i>N</i> -Heterocyclic Carbene) |
| nm | nanomètre |

| | |
|-------------------------------------|--|
| DO ou OD | densité optique |
| pA | picoampère |
| ppm | partie par million |
| q | quadruplet |
| quin | quintuplet |
| R | groupement général |
| RMN ou NMR | Résonance Magnétique Nucléaire |
| s | singulet |
| SARM | <i>Staphylococcus Aureus</i> Résistant à la Méthicilline |
| sxt | sextuplet |
| t | triplet |
| TBDMS | <i>tert</i> -butyldiméthylsilyle |
| TBDPS | <i>tert</i> -butyldiphénylsilyle |
| Td ₅ ou Td ₁₀ | Température à laquelle un échantillon a perdu 5 ou 10 % de sa masse lors d'une analyse thermogravimétrique |
| Tf | température de fusion |
| Tg | température de transition vitreuse |
| TGA | analyse thermogravimétrique (Thermogravimetric Analysis) |
| THF | Tétrahydrofurane |
| TMS | triméthylsilyle |
| t _R | temps de rétention |
| UV | Ultraviolet |

À ma famille,

Remerciements

Tout d'abord, je voudrais remercier ma directrice de recherche, Pr Andreea Schmitzer, de m'avoir accueilli dans son groupe. Merci pour ta disponibilité, tes conseils et ta confiance. Merci d'avoir su créer un environnement de travail stimulant et propice à l'épanouissement en m'encourageant à participer à toutes ces conférences et en me laissant de la liberté dans l'orientation de ma recherche. En plus de tes qualités de chef de laboratoire, j'ai grandement apprécié tes qualités humaines.

Tout au long de mon doctorat, j'ai côtoyé de nombreux étudiants et stagiaires postdoctoraux. Chacune de ces personnes a contribué à l'accomplissement de ce doctorat, par des conseils, des idées ou en travaillant directement sur mes projets en tant que stagiaire. Je remerci donc Mathieu Branca, Mathieu Charbonneau, Maxime Chevrier, Christine Chhun, Léa Constantineau, Claude-Rosny Elie, Simon Forest, Vincent Gauchot, Vincent Goellner, Christophe Gomy, Julien Gravel, Audrey Hébert, Steve Jacques, Chester Jin, Benjamin Jouvet, Vanessa Kairouz, Julie Kempf, Loic Leclercq, Nadim Noujeim, Christophe Pardin, Audrey Provencher-Girard, Josée Richard-Daniel, Salim Samsam et Dat Tein Do.

Ma recherche m'ayant amené à explorer les propriétés biologiques de mes composés, je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont permis d'effectuer ces travaux. Je remercie Pr Joëlle Pelletier de m'avoir donné l'accès à son laboratoire pour effectuer mes expériences sur les bactéries. Je remercie également tous les membres actuels de son groupe, Maximilian Ebert, Sophie Gobeil, Nathalie Rachel et Jacynthe Toulouse pour m'avoir appris à travailler avec des bactéries, m'avoir conseillé et avoir répondu à mes nombreuses questions. Je remercie Pr Audrey Claing, du département de pharmacologie, de m'avoir permis d'effectuer les tests de cytotoxicité dans son laboratoire. Je remercie également les membres de son groupe, Mohamed Bourmoum, Ricardo Charles et Sabrina Schlienger pour leurs conseils. Je voudrais remercier plus particulièrement Shirley Campbell de m'avoir appris à travailler avec des cellules humaines.

Je tiens aussi à remercier Sylvain Essiembre pour son aide avec la DSC et la TGA. Je remercie aussi le personnel du laboratoire d'enseignement, Gaétan Caron, Denis Deschêne,

Huguette Dinel et Hélène Laliberté pour leur travail lors des démonstrations et pour leur aide en nous prêtant du matériel, lorsque nécessaire.

J'aimerais également remercier Pr Didier Villemin et Pr Jacques Rouden, de l'Université de Caen, qui m'ont conseillé et m'ont encouragé à venir faire mon doctorat à l'Université de Montréal.

Je remercie aussi toutes les personnes que j'ai rencontrées depuis mon arrivée à Montréal et qui ont participé à cette aventure. Merci    Shant Shahbikian et Salim Samsam de m'avoir supporté et d'avoir été les meilleurs colocataires.

Finalement, je voudrais remercier ma famille pour leur soutien tout au long de mon doctorat. Je remercie tout d'abord mes parents et mon frère qui ont toujours cru en moi, et qui m'ont rendu visite à Montréal. Je pense aussi    ma famille en Corse, que je n'ai pas eu l'occasion de voir très souvent depuis que je suis à Montréal. Enfin, je remercie Geneviève pour m'avoir encouragé et soutenu et pour avoir été très patiente.

Chapitre 1 Introduction générale

1.1 Le Binol

1.1.1 Propriétés générales

Le 1,1'-bi-2-naphtol, communément appelé Binol, est composé de deux noyaux naphtols liés par une liaison carbone-carbone entre les carbones C₁ des deux unités naphtol. La rotation autour de la liaison entre les deux noyaux naphtol est bloquée par la présence des deux groupements alcool en position 2 et 2'. De ce fait, le Binol présente une chiralité axiale, ce qui lui vaut un fort intérêt en tant que ligand chiral. L'angle dièdre entre les deux noyaux naphtol est d'environ 90°. ¹

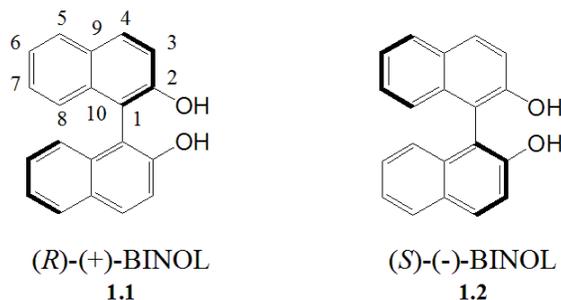


Figure 1.1. Les deux énantiomères du Binol.

Le Binol a été synthétisé dans un premier temps sous forme d'un mélange racémique, par von Richter en 1873. ² La première synthèse de Binol énantio pur a été décrite en 1926 par Pummerer *et al.*, ³ mais il faut attendre 1995 avec la méthode de résolution chirale efficace de Cai *et al.* pour que le Binol chiral devienne enfin facilement accessible et moins dispendieux. ⁴ Ainsi, depuis les années 90, les exemples de ligands dérivés du Binol décrits dans la littérature se sont multipliés. ⁵⁻¹¹ La configuration du Binol est stable thermiquement, néanmoins, des conditions acides ou basiques peuvent favoriser la racémisation thermique du Binol. En effet, il a été démontré que du (S)-Binol chauffé à 100°C pendant 26 h dans un mélange eau/dioxane ne subit aucune racémisation alors que l'ajout de KOH ou de HCl induit une racémisation à la même température (Figure 1.2). ¹² La racémisation de la forme déprotonée du Binol est due à l'encombrement stérique moindre des groupements alcoolate, en comparaison avec les groupements alcools, alors que la racémisation de la forme protonée du Binol est due à la perte

de l'aromaticité sur l'un des noyaux naphтол due à la présence d'un carbone sp^3 permettant ainsi une libre rotation des deux parties du Binol.

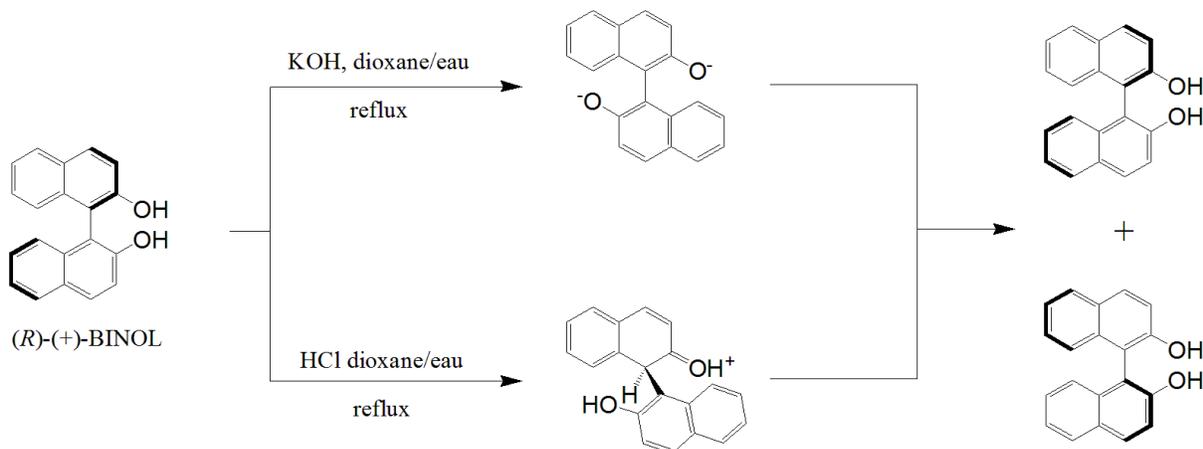


Figure 1.2. Racémisation thermique du Binol en milieux basique et acide.

Le Binol est synthétisé par couplage oxydatif de deux noyaux 2-naphтол catalysé par des sels de métaux de transition aussi variés que $FeCl_3$, $K_3Fe(CN)_6$, $TiCl_4$, ou encore $Cu(II)$ -amines (Figure 1.3).⁵ Pour obtenir du Binol énantiopur, plusieurs méthodes sont disponibles. Le Binol chiral peut être obtenu par couplage énantiosélectif de deux noyaux naphтол,¹³ ou par résolution chirale de Binol racémique. La résolution chirale peut être chimique^{14, 15} ou enzymatique.¹⁶

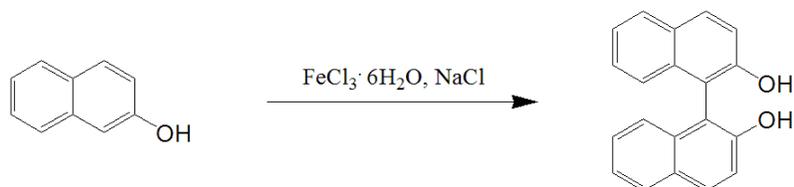


Figure 1.3. Exemple de couplage oxydatif du 2-naphтол.¹⁷

Lorsque les résultats obtenus en utilisant le Binol comme ligand ne sont pas satisfaisants, il est nécessaire de fonctionnaliser le Binol de manière à modifier le caractère électronique ou l'encombrement stérique du site catalytique pour optimiser les résultats. Pour obtenir des dérivés de Binol énantiopurs, deux voies sont possibles. La première voie consiste à effectuer toutes les fonctionnalisations sur le noyau 2-naphтол avant d'effectuer un couplage de manière à obtenir le dérivé de Binol voulu (Figure 1.4.A). Une méthode plus rapide consiste à fonctionnaliser directement le Binol énantiomériquement pur (Figure 1.4.B).

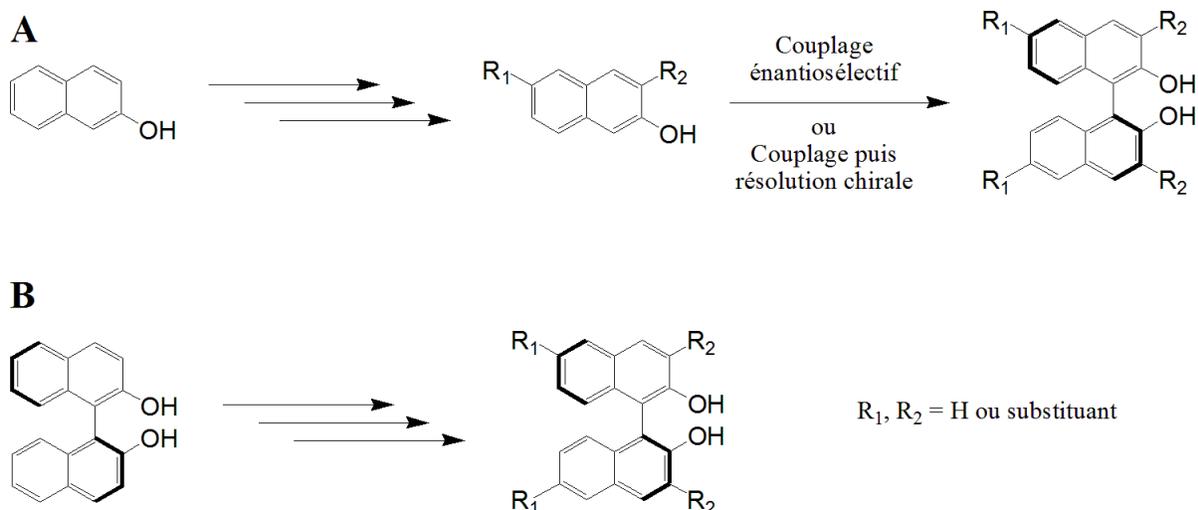


Figure 1.4. Différentes voies de préparations de dérivés énantiopures de Binol.

Lors de la fonctionnalisation du Binol énantiopur, il faut être prudent quant au risque de racémisation. En effet, comme discuté précédemment, il existe un risque de racémisation dans certaines conditions acides ou basiques. Toutefois, des conditions de fonctionnalisation n'affectant pas la pureté optique du Binol ont été développées et sont largement utilisées pour la préparation de ligands chiraux à partir de Binol énantiopur.⁷

Dans cette étude, nous avons choisi de préparer des Binols fonctionnalisés par des unités imidazolium à partir de Binol énantiopur en basant nos protocoles de synthèse sur des conditions conservant la pureté énantiomérique du Binol. Cette méthode de synthèse a l'avantage d'être plus rapide et plus simple que de partir du 2-naphtol.

1.1.2 Application en catalyse

Le Binol, grâce à la grande diversité de fonctionnalisations possibles sur les deux noyaux naphthol, est devenu un synthon très utilisé dans l'élaboration de ligands chiraux pour diverses réactions, telles que des réactions d'oxydation, d'alkylation, d'allylation, de Diels Alder, etc.^{5, 7, 9, 18} Les modifications apportées au Binol ont pour but d'influer sur différentes propriétés de ce dernier. Ainsi, il est possible d'encombrer le site de complexation du Binol, par ajouts de groupements volumineux en positions 3,3', ou encore de modifier le caractère électronique du Binol par ajouts de groupements électroattracteurs ou électrodonneurs en

positions 3,3' ou 6,6'. D'autres fonctionnalisations visent à modifier les propriétés du Binol en lui apportant un caractère acide de Lewis ou un caractère ionique ou encore à former des monomères contenant une unité Binol dans le but de synthétiser des polymères à base de Binol.¹⁹

Dans la suite de cet exposé, nous allons discuter de l'impact en catalyse des modifications du Binol affectant les propriétés électroniques, l'environnement stérique ainsi que des propriétés diverses telles que la solubilité ou la complexation des métaux. Les fonctionnalisations en positions 3, 3', 6 et 6' étant les plus courantes, nous limiterons la discussion aux fonctionnalisations dans ces positions.

1.1.2.1 Fonctionnalisations induisant des effets électroniques

Les propriétés électroniques du Binol peuvent facilement être affectées par l'introduction de groupements électroattracteurs ou électrodonneurs, le but étant d'influencer directement le caractère acide de Lewis du métal complexé aux oxygènes du Binol lors d'une catalyse faisant intervenir un catalyseur organométallique Binol-Métal.

La façon la plus simple d'influer sur le caractère électronique du Binol est d'effectuer une bromation en position 6 et 6'. Cette fonctionnalisation, s'effectuant en une seule étape avec un rendement au-dessus de 90 %, ²⁰ permet d'appauvrir légèrement le Binol en électrons, et par conséquent augmente le caractère acide de Lewis du métal complexé. Qian *et al.* ont rapporté l'utilisation (*S*)-6,6'-Br₂Binol dans la catalyse énantiosélective entre le glyoxylate de méthyle et un alcène aromatique.²¹ Le catalyseur **1.3** (Figure 1.5) permet l'obtention d'un excès énantiomérique de 38 % alors que son homologue non bromé ne permet que l'obtention d'un excès énantiomérique de 12 %. Les auteurs ont par la suite rapporté une réaction d'époxydation asymétrique de la chalcone, une cétone α,β -insaturée, catalysée par des complexes de (*S*)-Binol-Yb et (*S*)-Binol-La. Les résultats montrent que les complexes **1.4** et **1.5** (Figure 1.4) permettent d'obtenir de meilleures sélectivités que leurs homologues non bromés.^{22, 23}

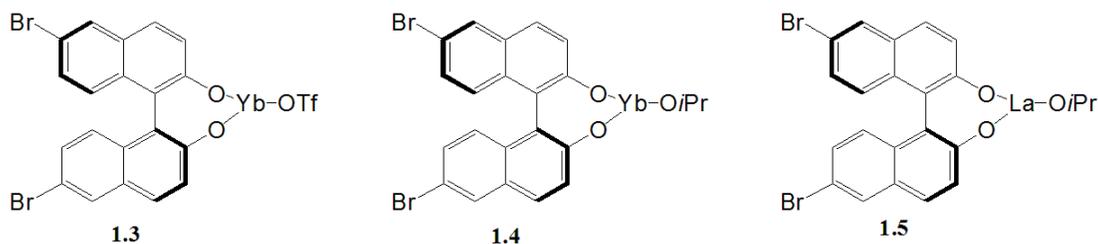


Figure 1.5. Complexes catalytiques de 6,6'-Br₂Binol utilisé par Qian *et al.*²¹⁻²³

En 2006, Bolm *et al.* ont rapporté l'influence de divers groupements électroattracteurs en position 6 et 6' ainsi que le dérivé de (*R*)-Binol octafluoré dans une réaction asymétrique de Baeyer-Villiger (Figure 1.6).²⁴ Le catalyseur **1.7** fonctionnalisé avec des iodes en positions 6 et 6' permet d'obtenir la meilleure sélectivité alors que les catalyseurs **1.8** – **1.10** conduisent à l'obtention de produits racémiques ou de très faibles sélectivités. Ces résultats démontrent qu'un faible appauvrissement électronique du Binol peut favoriser une réaction, alors qu'un fort appauvrissement électronique du Binol peut avoir un effet opposé.

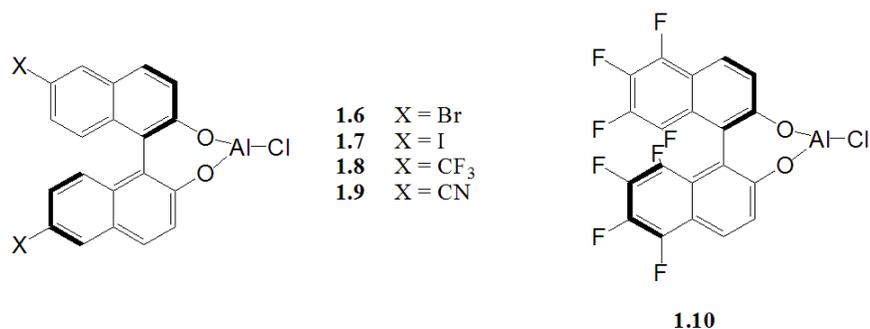


Figure 1.6. Dérivés de Binols appauvris en électrons étudiés par Bolm *et al.*²⁴

Les substituants peuvent aussi être introduits en positions 3 et 3' sur le Binol. Chong *et al.* ont étudié l'influence de groupements électroattracteurs et faiblement électrodonneurs en position 3 et 3' dans une réaction d'allylboration asymétrique sur une cétone α,β -insaturée.²⁵ Pour cette étude les auteurs ont utilisé le (*S*)-Binol **1.2** et ses homologues **1.11** – **1.16** possédant différents substituants (Figure 1.7).

Les résultats de cette étude démontrent que la conversion et la sélectivité de cette réaction dépendent fortement de la nature des substituants en positions 3 et 3' (Tableau 1.1). De plus, ces résultats mettent en évidence le caractère peu prévisible de la réaction, dépendamment de la nature du substituant. En effet, alors que la conversion semble suivre la

tendance : conversion maximale quand le substituant est faiblement électroattracteur, la sélectivité semble n'obéir à aucune règle.

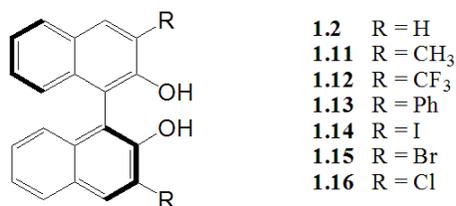


Figure 1.7. Catalyseurs dérivés du Binol utilisés par Chong *et al.*²⁵

| Catalyseur | mol% | Température (°C) | Temps (h) | conversion (%) | Ratio énantiomérique |
|-------------|------|------------------|-----------|----------------|----------------------|
| 1.2 | 200 | 120 | 96 | <50 | 91:9 |
| 1.11 | 100 | 120 | 72 | 35 | 88:12 |
| 1.12 | 100 | 120 | 72 | 36 | 8:92 |
| 1.13 | 100 | 120 | 72 | 84 | 71:29 |
| 1.14 | 100 | 120 | 72 | 69 | 89:11 |
| 1.14 | 20 | 120 | 96 | 72 | 89:11 |
| 1.14 | 20 | 140 | 96 | 88 | 86:14 |
| 1.15 | 50 | 120 | 72 | 91 | 8:92 |
| 1.16 | 20 | 120 | 72 | 100 | 91:9 |

Tableau 1.1. Résultats de l'étude de Chong *et al.*²⁵

Une autre méthode pour modifier le caractère électronique du Binol est d'introduire des groupements aryles comportant des substituants électroattracteurs. Cette méthode, en plus d'apporter des effets électroniques, va apporter des effets stériques de par l'utilisation de groupements volumineux aryle. Ainsi Ma *et al.* ont rapporté l'utilisation de ligands Binols arylés en position 3 et 3' dans le but de catalyser l'addition énantiosélective de 1,3-diynes sur des *N*-sulfonylimines aromatiques.²⁶ Les auteurs ont utilisé le dérivé de (*S*)-Binol **1.13** comportant des groupements phényle ainsi que ses homologues appauvris en électrons, **1.17** et **1.18**, possédant respectivement des groupements 4-nitrophényle et 3,5-bis(trifluorométhyle)phényle (Figure 1.8.A).

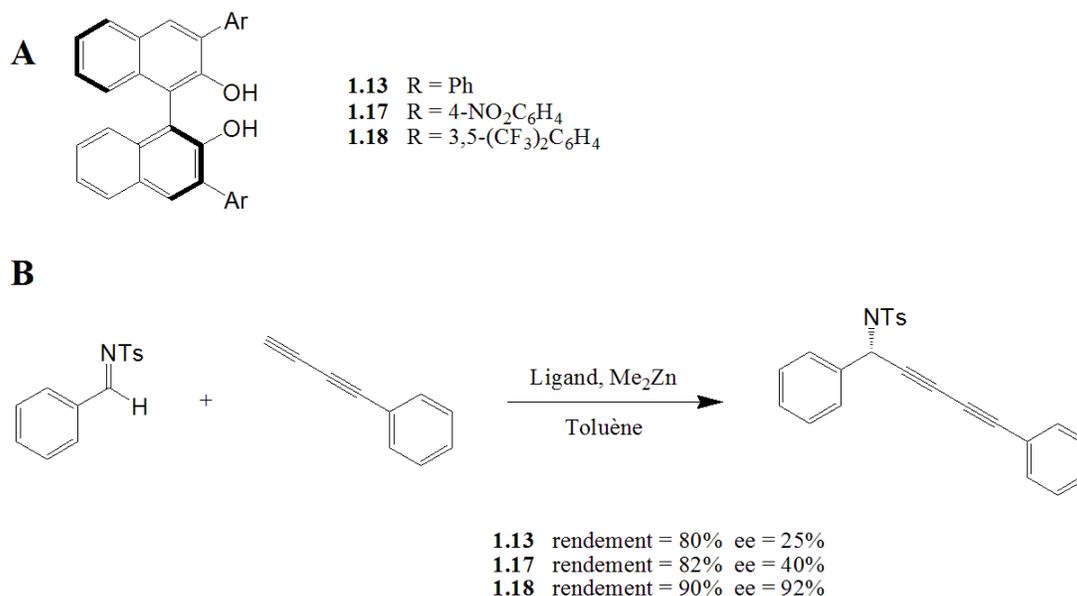


Figure 1.8. Dérivés de Binol possédant des groupements aryles en positions 3,3' (A) l'addition énantiosélective de 1,3-diyne sur des *N*-sulfonylimines aromatiques. (B).²⁶

Les résultats de cette étude démontrent que l'introduction de groupements aryles électroattracteurs en position 3, 3' est un moyen efficace d'induire des effets électroniques sur le Binol. Dans la réaction d'addition de 1,3-diyne étudiée par Ma *et al.*, l'augmentation du pouvoir électroattracteur des substituants est positive permettant de passer d'une *ee* de 25 % lorsque le substituant est un groupement phényle, à 92 % lorsque le groupement le plus électroattracteur, 3,5-bis(trifluorméthyle)phényle, est utilisé. Il est à noter durant cette étude, des effets stériques, en plus des effets électroniques, sont responsables des résultats observés. En effet, les groupements aryles sont volumineux. De plus, l'ordre de volume des groupements aryle est identique à l'ordre du pouvoir électroattracteur, à savoir 3,5-(CF₃)₂Ph > 4-NO₂-Ph > Ph. Dans la suite de cette discussion, nous nous intéresserons spécifiquement à l'influence des groupements induisant des effets stériques.

1.1.2.2 Fonctionnalisations induisant des effets stériques

L'environnement stérique autour du site catalytique peut facilement être modifié par l'introduction de groupements volumineux en positions 3 et 3'. L'importance de l'encombrement du site catalytique a déjà été mise en évidence par Kelly *et al.* en 1986 dans le

contexte d'une induction asymétrique de la réaction de Diels-Alder.²⁷ Pour cette étude, les auteurs ont synthétisé les dérivés de (*S*)-Binol **1.13** et **1.19** possédant respectivement des groupements phényles et méthyles en positions 3,3' (Figure 1.9.A). La réaction passe par la formation d'un complexe avec le diénophile. L'utilisation du Binol le plus encombré **1.13** permet d'obtenir la meilleure sélectivité lors de cette réaction (Figure 1.9.B).

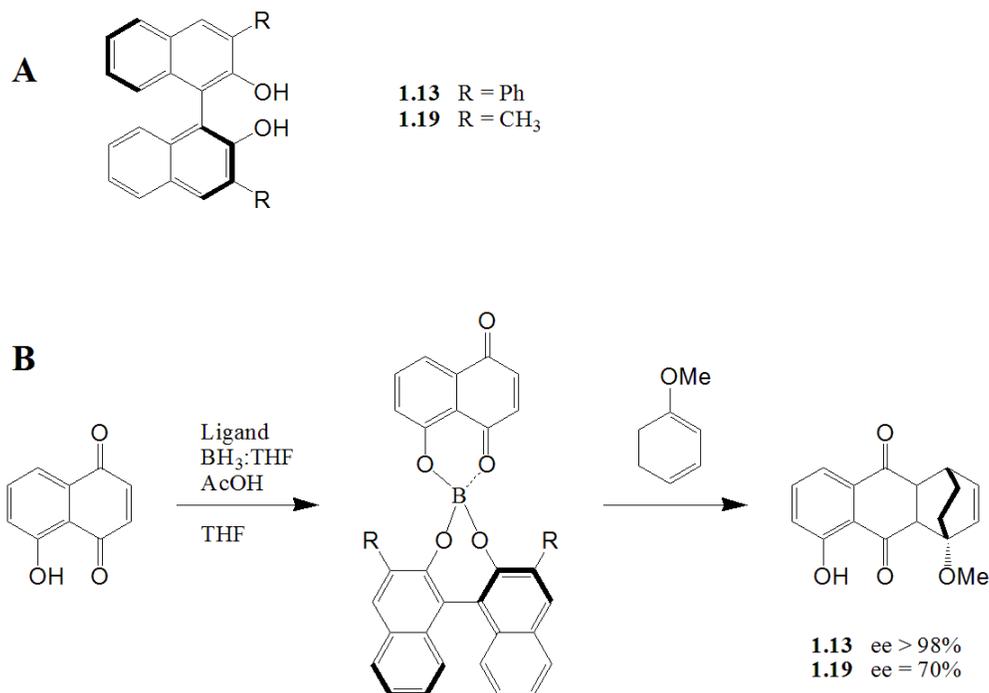


Figure 1.9. Dérivés de Binol avec encombrement stérique (A) et induction asymétrique d'une réaction de Diels-Alder par ces composés (B).²⁷

La stratégie de Kelly a été ensuite utilisée en 2000 par Wipf *et al.* lors d'une étape clé de la synthèse totale de la (+)-diépoxyne σ , un composé antifongique et anticancéreux.²⁸ Pour cette synthèse, les auteurs ont préparé le ligand **1.20** comportant des groupements *p*-(2-naphtyl)-phényle extrêmement encombrants (Figure 1.10).

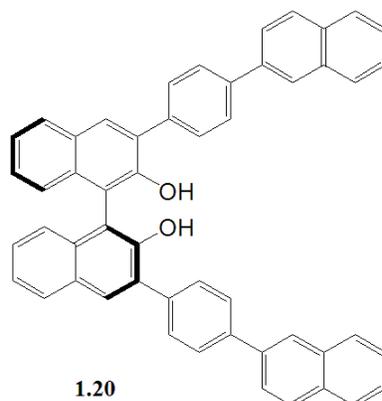


Figure 1.10. Dérivé de Binol utilisé par Wipf *et al.* pour la synthèse totale de la (+)-diépoxyne σ .²⁸

Alors que les exemples d'induction asymétrique de la réaction de Diels-Alder rapportés par Kelly *et al.* et Wipf *et al.* sont favorablement influencés par un fort encombrement stérique du Binol, d'autres exemples montrent une tendance opposée. En 1992, Yamamoto *et al.* se sont intéressés à la réaction de Diels-Alder asymétrique entre le cyclopentadiène et l'acrylate de méthyle.²⁹ Pour cela, les auteurs ont développé des catalyseurs organométalliques à base de dérivés de (*R*)-Binol silylés en positions 3 et 3' (Figure 1.11). Alors que les composés **1.21** – **1.23** permettent d'avoir une sélectivité similaire, le *ee* variant entre 64 % et 69 %, le composé **1.24**, possédant les groupements les plus volumineux conduisent à l'obtention d'une sélectivité fortement réduite, le *ee* étant de seulement 36 %.

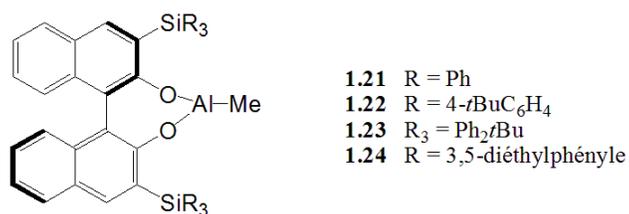


Figure 1.11. Catalyseurs utilisés par Yamamoto *et al.* pour la réaction asymétrique de Diels-Alder.²⁹

En 2002, Renaud *et al.* rapportent un autre exemple de réaction de Diels-Alder asymétrique catalysée par des Binols substitués, négativement influencée par la taille des substituants en positions 3 et 3' (Figure 1.12).³⁰ Dans le cas de cette réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et *N*-hydroxy-*N*-phénylacrylamide, le (*S*)-Binol **1.2** et le dérivé

méthylé **1.27** sont les meilleurs ligands, permettant tous les deux l'obtention d'un *ee* de 91 %. Le ligand **1.25** n'a pas d'influence significative sur la sélectivité de la réaction, le *ee* étant de 88 %, alors que le ligand très encombré **1.26** est responsable d'une très faible sélectivité, le *ee* chutant à 9 %.

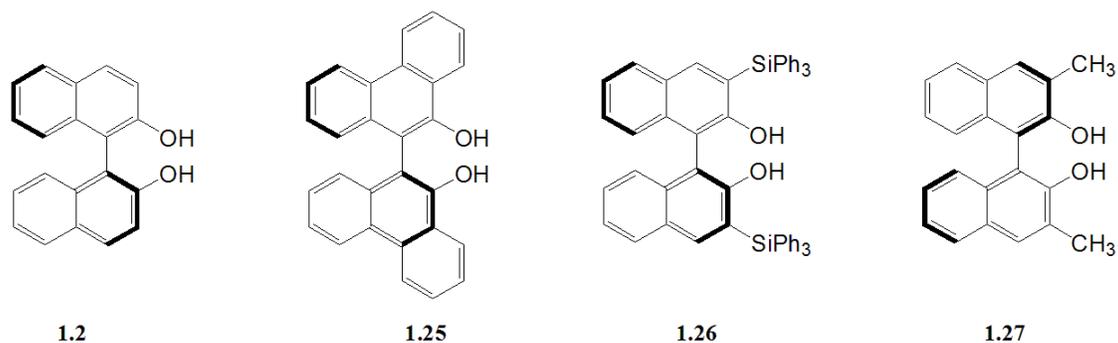


Figure 1.12. Binol et dérivés de Binol utilisés par Renaud *et al.*³⁰

L'influence de l'encombrement stérique a été étudiée pour d'autres réactions que la réaction de Diels-Alder. Ainsi, Yamamoto *et al.* ont utilisé le catalyseur silylé **1.21** ainsi que son homologue phényle **1.28** lors d'une étude d'Alder-ène réaction.³¹ Cette étude démontre une forte influence du volume des substituants sur la sélectivité de la réaction. En effet, alors qu'un groupement triphénylsilyle permet l'obtention d'un *ee* de 57 %, le substituant phényle, moins encombrant, ne conduit qu'à l'obtention d'un mélange racémique (Figure 1.13).

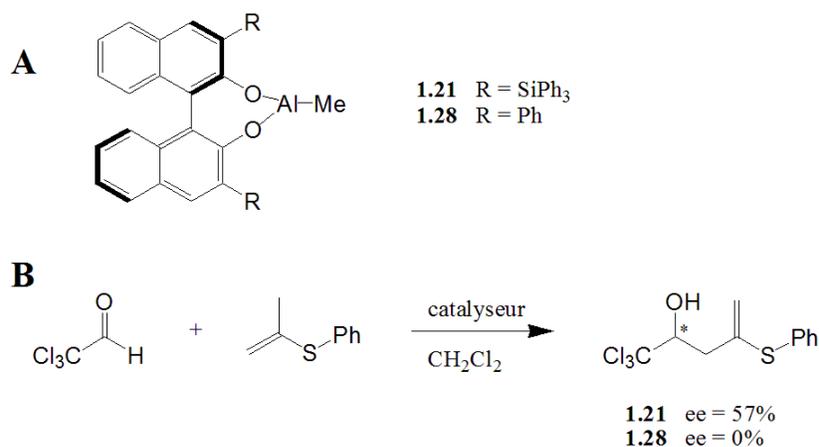


Figure 1.13. Dérivés de Binol avec encombrement stérique (A) et induction asymétrique d'une réaction de Diels-Alder par ces composés (B).³¹

En 1998, Qian *et al.* ont étudié une réaction de cyanation d'aldéhyde³² en utilisant comme catalyseurs le (*S*)-Binol **1.2**, ainsi que les dérivés **1.16** et **1.29** possédant

respectivement des groupements phényle et triméthylsilyle en position 3 et 3' (Figure 1.14). Les ligands encombrés **1.13** et **1.29** ne permettent que l'obtention de sélectivités plus faibles que le (*S*)-Binol **1.2**.

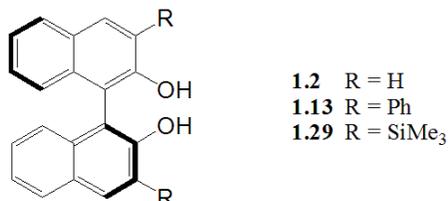


Figure 1.14. Ligands utilisés par Qian *et al.* lors de l'étude de réaction de cyanation d'aldéhyde.³²

Les différentes études présentées jusqu'ici sur l'encombrement stérique apporté par des substituants en positions 3 et 3' sur le Binol démontrent que cette influence est quelque peu imprévisible et semble dépendre de divers facteurs, tels que la taille des substrats de la réaction ou encore les conditions réactionnelles. Ce caractère imprévisible est aussi illustré par les travaux de Zhang *et al.* publiés en 2013 portant sur l'addition énantiosélective d'alcynes terminaux sur des α -aryl, α -imine-esters.³³ Les auteurs ont utilisé des ligands Binol fonctionnalisés en position 3 et 3' soit par des groupements silylés, TMS, TBDMS et TBDPS, soit par des noyaux aromatiques, 3,5-diméthyl-phényle et naphthyle (Figure 1.15).

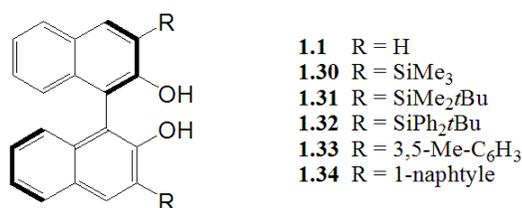


Figure 1.15. Ligands utilisés par Zhang *et al.*³³

Les résultats de cette étude démontrent une forte dépendance de la sélectivité de la réaction en fonction de la taille des substituants (Tableau 1.2). En effet, si nous comparons le ligand (*R*)-Binol **1.1** avec ses dérivés silylés **1.30**, **1.31** et **1.32**, l'ordre d'encombrement stérique est **1.32** > **1.31** > **1.30** > **1.1**, alors que l'ordre des sélectivités en fonction du ligand est **1.32** > **1.30** > **1.1** >> **1.31**. L'influence des groupements aromatiques en positions 3,3', illustrée par les dérivés **1.33** et **1.34**, paraît, elle aussi, aléatoire.

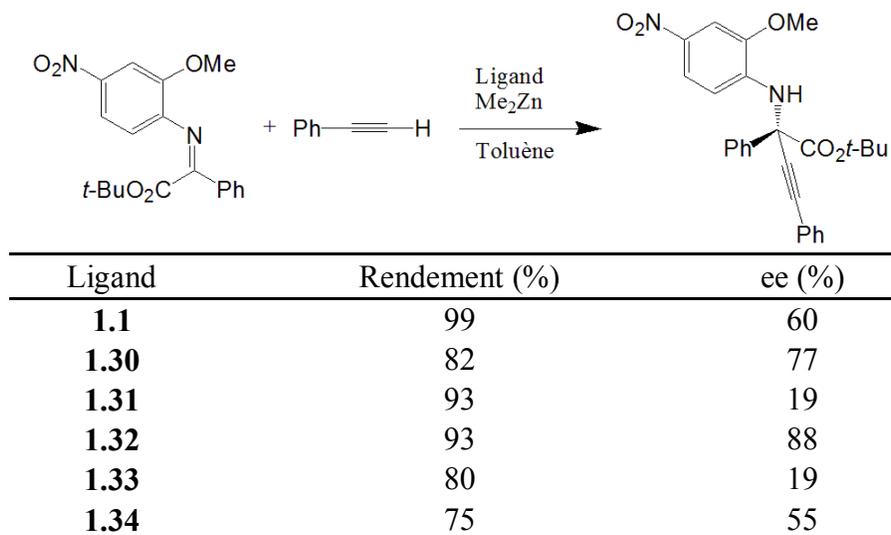


Tableau 1.2. Résultats de l'étude de Zhang *et al.*

1.1.2.3 Autres fonctionnalisations

Bien que la plupart des fonctionnalisations du Binol aient pour objectif d'apporter des effets électroniques ou stériques au Binol, il est tout à fait possible de fonctionnaliser le Binol dans le but de lui octroyer de nouvelles propriétés. Ainsi, comme nous allons le voir dans les prochains exemples, le Binol peut être fonctionnalisé en vue de lui apporter un caractère acide de Lewis, de l'inclure dans un polymère ou encore pour diminuer sa solubilité dans un solvant d'extraction dans le but de le recycler.

Shibasaki *et al.* ont rapporté la synthèse et l'application de catalyseurs bifonctionnels acide de Lewis-base de Lewis **1.35** et **1.36** et de leur homologue **1.37** ne possédant pas de groupement base de Lewis.³⁴ Ces catalyseurs sont basés sur des ligands composés de (*R*)-Binol fonctionnalisé en positions 3 et 3' par des groupements bases de Lewis, à savoir des oxydes de phosphine (Figure 1.16).

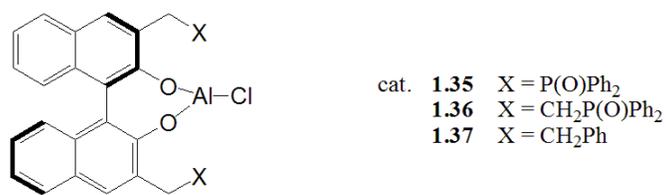


Figure 1.16. Catalyseurs bifonctionnels acides de Lewis-base de Lewis **1.35** et **1.36** de Shibasaki ainsi que leur homologue **1.37**.³⁴

Ces catalyseurs, capables d'activer simultanément des électrophiles et des nucléophiles, ont été utilisés dans une réaction de cyanation asymétrique d'aldéhydes. Lors de cette réaction, l'aluminium active le groupement carbonyle du substrat alors que les atomes d'oxygène des groupements oxyde de phosphine activent le nucléophile silylé. Il s'est avéré que le catalyseur **1.35** est beaucoup plus actif que son homologue **1.36**. En effet, le catalyseur **1.36** possède une trop grande flexibilité, permettant une complexation interne entre les acides et les bases de Lewis, ne conduisant qu'à un rendement de 4 % dans le cas d'une réaction sur le benzaldéhyde, alors que la même réaction catalysée par **1.35** est effectuée avec un rendement de 91 % (Figure 1.17.A). Le composé **1.35** et son homologue **1.37** ne possédant pas de groupement base de Lewis en positions 3 et 3', ont par la suite été utilisés dans une réaction de Strecker asymétrique.³⁵ Les résultats démontrent que les groupements bases de Lewis en position 3 et 3' ont une influence majeure sur la sélectivité de la réaction. En effet, le fait d'avoir des groupements base de Lewis en position 3,3', en plus d'augmenter fortement la sélectivité, permet une inversion de sélectivité (Figure 1.17.B).

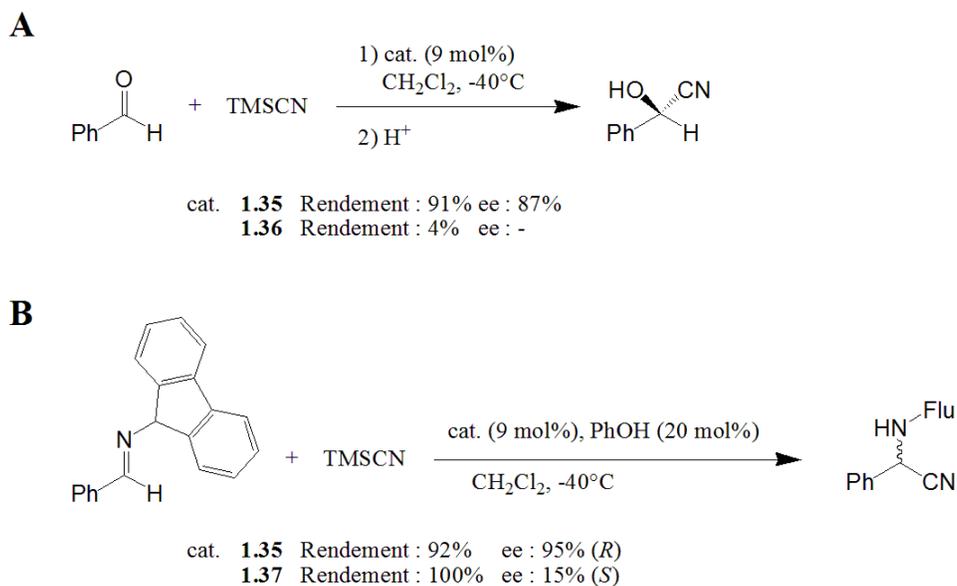


Figure 1.17. Réaction de cyanation d'aldéhyde (A) et réaction de Strecker (B) catalysées par les catalyseurs bifonctionnels de Shibasaki.^{34, 35}

Shibasaki *et al.* ont étendu le concept de Binols bifonctionnels en développant des complexes hétérobimétalliques dont le ligand est composé de deux unités de Binol liées entre elles par l'intermédiaire d'un espaceur entre les positions 3 des deux unités Binol. Le ligand est complexé à un métal central qui joue le rôle d'acide de Lewis et un atome métallique alcalin lié à un atome d'oxygène qui joue le rôle de base de Brønsted (Figure 1.18).

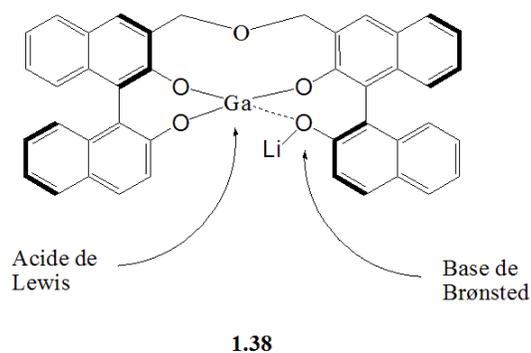
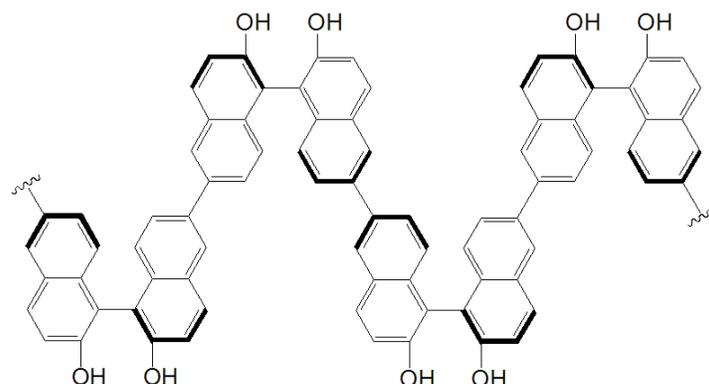


Figure 1.18. Catalyseurs bifonctionnels acides de Lewis-base de Brønsted **1.38**.³⁶

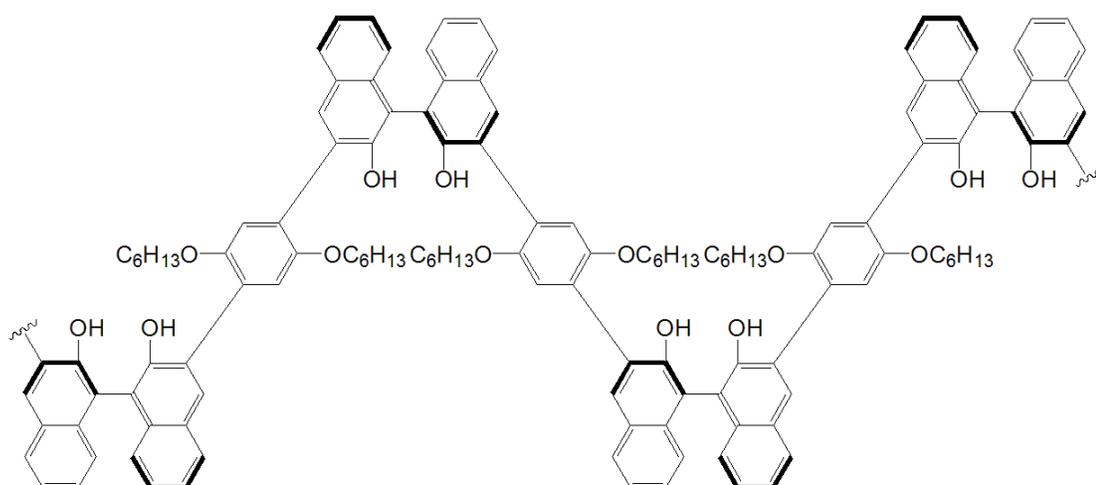
La particularité de ces complexes est de pouvoir activer simultanément les entités électrophiles, par l'action du métal acide de Lewis, et les entités nucléophiles ayant un proton acide par l'action de l'atome d'oxygène agissant comme base de Brønsted. Les auteurs ont utilisé le complexe **1.38** dont le métal central est un atome de gallium et le métal alcalin est un

atome de lithium dans une réaction d'ouverture d'époxydes par un alcool phénolique.³⁶ Alors que l'atome de gallium active l'époxyde par complexation à l'atome d'oxygène, le naphtoxyde de lithium déprotone le phénol pour permettre la réaction. De plus, le fait que les deux unités de Binol soient liées crée un environnement chiral permettant, une excellente sélectivité, les *ee* obtenus variant entre 80 et 90 %, selon les substrats utilisés. Par la suite, les auteurs ont mis au point de nombreux dérivés de ce complexe pour les appliquer à diverses réactions, dont la réaction de Michael, la réaction de Mannich, ou encore la réaction d'aldol.⁶

Alors que les Binols liés peuvent être utilisés dans le but de créer un environnement chiral favorable à la catalyse énantiosélective, Pu *et al.* ont proposé une approche différente, où les unités Binols sont liées dans le but de former des polymères. L'intérêt de cette approche est d'obtenir un polymère contenant des sites catalytiques chiraux. Ainsi, le catalyseur peut être facilement récupéré, par simple précipitation, et réutilisé. Les auteurs ont rapporté la synthèse du polymère **1.39** dont les unités (*R*)-Binol sont liées par les positions 6 et 6' en 1996,³⁷ puis la synthèse du polymère **1.40** dont les unités Binols sont liées par les positions 3 et 3' par l'intermédiaire d'un espaceur en 1997 (Figure 1.19).³⁸ Le polymère **1.40** nécessite un espaceur entre chaque unité Binol pour éviter un encombrement stérique trop important des sites catalytiques. Les polymères **1.39** et **1.40** ont par la suite été utilisés dans une réaction d'éthylation asymétrique d'aldéhydes.³⁹ Ces catalyseurs ont démontré une excellente sélectivité, avec des *ee* variant entre 80 et 95 % selon les substrats. De plus, ces polymères sont facilement récupérables par simple précipitation et filtration après ajout de méthanol au milieu réactionnel. Plusieurs polymères dérivés des polymères **1.39** et **1.40** ont par la suite été développés par les auteurs, notamment par l'utilisation de différents espaceurs.¹⁹



1.39

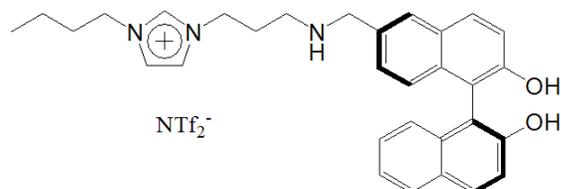


1.40

Figure 1.19. Catalyseurs asymétriques polymériques basés sur le (*R*)-Binol développés par Pu *et al.*^{37, 38}

Une autre stratégie pour pouvoir recycler le catalyseur, consiste à fonctionnaliser une unité Binol avec un cation imidazolium dans le but lui donner un caractère ionique, tel que proposé par Moreau *et al.*⁴⁰ Les auteurs ont rapporté la synthèse du ligand **1.41**, monofonctionné en position 6, et son utilisation comme ligand pour la catalyse asymétrique d'éthylation d'aldéhyde (Figure 1.20). Cette réaction s'effectue dans le dichlorométhane, et n'a été étudiée que sur le benzaldéhyde, substrat pour lequel un *ee* de 81 % fut obtenu. L'ajout de l'unité d'imidazolium permet de modifier la solubilité du ligand, ce dernier n'étant pas soluble dans le diéthyl éther. Ceci permet d'extraire sélectivement le

produit de la réaction, sans extraire le ligand, et ainsi recycler ce dernier. Le composé **1.41** est le seul exemple de Binol-imidazolium présenté dans la littérature, ayant une application catalytique.



1.41

Figure 1.20. Binol fonctionnalisé avec une unité imidazolium.⁴⁰

1.1.3 Activité biologique

Bien que le Binol et ses dérivés sont activement utilisés et étudiés dans le domaine de la catalyse, très peu d'études portant sur l'activité biologique de dérivés de Binol ont été rapportées à ce jour. Pourtant cette structure de conformation particulière pourrait apporter de nouvelles propriétés biologiques à des molécules qui la contiennent.

En 2002, Pyne *et al.* ont décrit la synthèse et l'utilisation du composé cyclique **1.42** en tant qu'agent antibactérien capable de lyser la membrane bactérienne.⁴¹ Le composé **1.42** consiste en une unité de (*S*)-Binol liée par les positions 3 et 3' à un tripeptide, dont un des acides aminés est une lysine protonée (Figure 1.21). Les auteurs ont synthétisé ce composé dans le but de mimer l'activité de la vancomycine dont un élément structural clé est un cycle comportant une partie peptidique. Alors que la partie peptidique du composé **1.42** a comme rôle de se lier à une séquence L-Lys–D-Ala–D-Lac dans le peptidoglycane composant la membrane bactérienne, l'unité Binol a été choisie pour son caractère hydrophobe. Cette partie hydrophobe devrait ainsi favoriser les interactions entre la partie peptidique et la séquence L-Lys–D-Ala–D-Lac par l'exclusion de molécules d'eau. Les auteurs ont déterminé que la concentration minimale inhibitrice (CMI) de **1.42** contre la bactérie *S. aureus* était de 17 µg/ml. En 2011, les auteurs ont décrit la synthèse et l'utilisation de plusieurs analogues du composé **1.42**⁴² contre *S. aureus*, présentant une activité plus faible ou comparable à l'activité du composé **1.42**.

En 2009, les mêmes auteurs ont rapporté la synthèse du composé **1.43** et de plusieurs analogues cycliques et non cycliques.⁴³ Ces composés diffèrent du composé **1.42** par le fait que le Binol utilisé est racémique et la partie peptidique est liée au Binol par les fonctions alcools et non pas par les positions 3 et 3'. Ces composés présentent des activités antibactériennes sur plusieurs souches, activités semblables à la vancomycine.⁴⁴

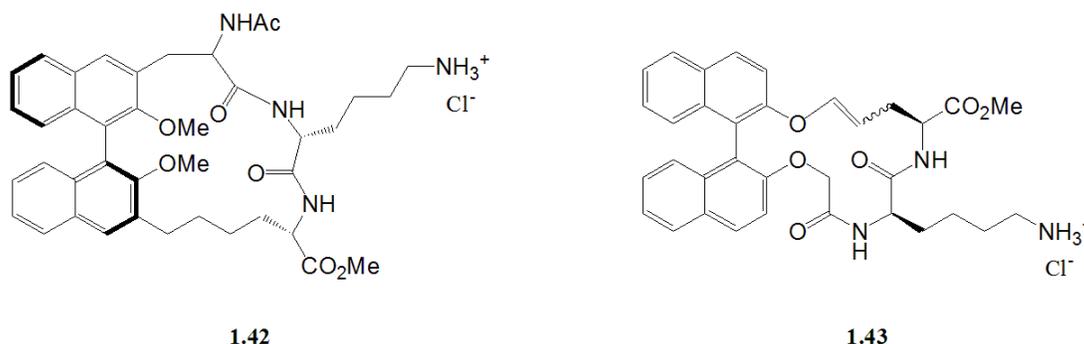


Figure 1.21. Dérivés de Binol à activité antibactérienne développés par Pyne *et al.*^{41, 43}

Depuis 2007, Rajakumar *et al.* ont rapporté la synthèse des composés **1.44**, **1.45** et **1.46** ainsi que plusieurs dérivés de ces composés (Figure 1.22).⁴⁵⁻⁴⁷ Ces composés cycliques contenant une ou deux unités (*S*)-Binol, liées à différents motifs (le composé **1.44** comporte une unité anthraquinone, le composé **1.45** comporte deux unités quinoléine et deux unités imidazolium et le composé **1.46** contient une unité carbazole) possèdent des propriétés antibactériennes. Ces composés ont été comparés à des antibiotiques commerciaux, la tétracycline et la streptomycine. Le composé **1.44** possède une CMI de 25 mM contre les souches *E. coli* et *P. aeruginosa*, alors que la tétracycline présente des CMI de 50 mM et 35 mM sur les mêmes souches. Le composé **1.45** présente des CMI de 20 µg/mL et 15 µg/mL respectivement sur les souches *E. coli* et *S. aureus*, alors que la streptomycine possède des CMI de 20 µg/mL et 25 µg/mL sur ces mêmes souches. Enfin, le composé **1.46** a été testé sur le *S. aureus*, avec une CMI de 10 µg/mL ce qui est deux fois plus efficace que la tétracycline qui présente une CMI de 20 µg/mL sur la même souche bactérienne.

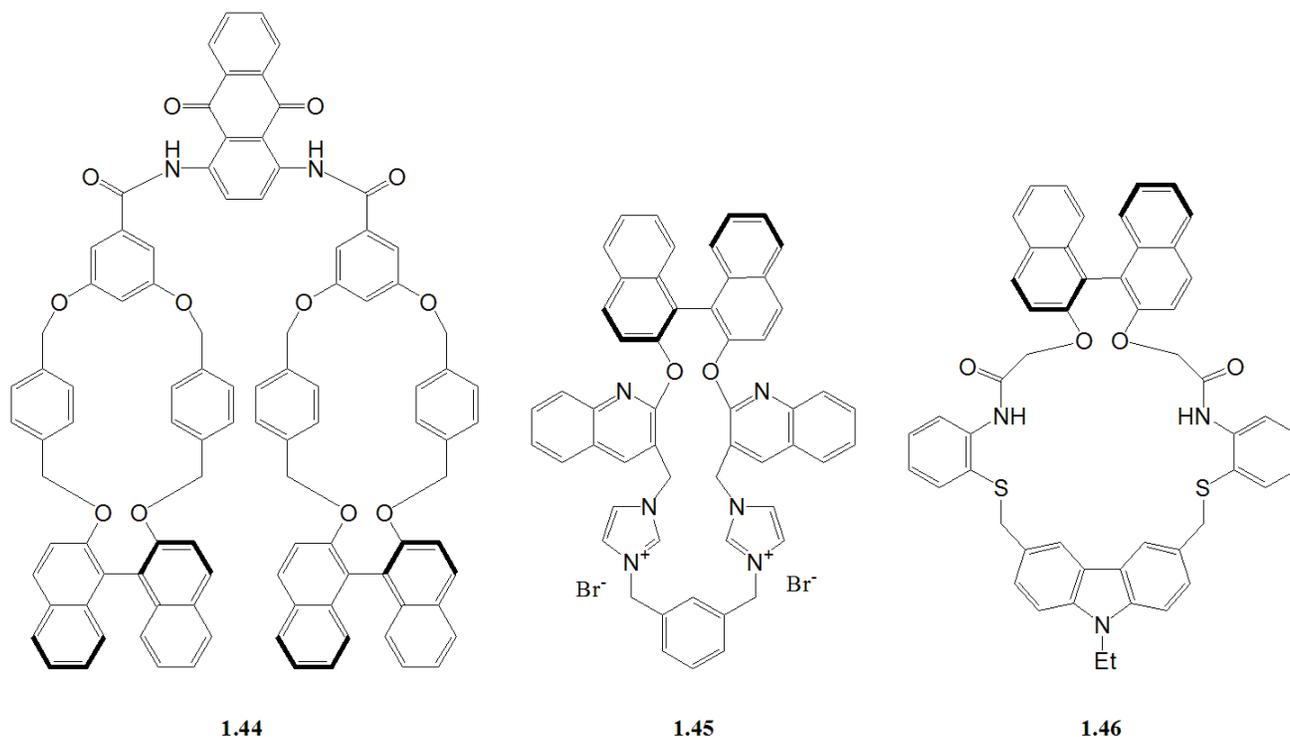


Figure 1.22. Dérivés de Binol à activité antibactérienne développés par Rajakumar *et al.*⁴⁵⁻⁴⁷

1.1.4 Conclusion

Le Binol, de par sa structure aromatique, offre de nombreuses possibilités de fonctionnalisation. Ainsi, en plus de pouvoir facilement modifier les propriétés stériques ou électroniques, il est possible d'introduire des groupements aux fonctions bien spécifiques, tels des groupements bases de Lewis ou des groupements ioniques. De par la grande variété de fonctionnalisations possibles, le Binol se trouve être un synthon important dans l'élaboration de ligands pour tout type de réactions. Toutefois, l'effet des fonctionnalisations influençant les propriétés électroniques et stériques du Binol est difficilement prévisible et semble dépendre de facteurs liés au substrat, au solvant ou aux conditions réactionnelles. En plus de ses applications en catalyse, le Binol, en raison de son caractère hydrophobe et de sa structure tridimensionnelle particulière, peut être impliqué dans la conception de composés biologiquement actifs.

1.2 Les sels d'imidazolium

1.2.1 Les liquides ioniques

1.2.1.1 Généralités

Les liquides ioniques sont des sels composés d'un cation organique et d'un anion organique ou inorganique, dont le point de fusion est inférieur à 100°C. En 1914, Walden a rapporté la synthèse et la caractérisation du premier liquide ionique, le nitrate d'éthylammonium, un sel dont le point de fusion est de 12°C.⁴⁸ Cependant, ce n'est qu'à la fin des années 1970 que les premières études approfondies des liquides ioniques seront rapportées. Dans un premier temps, les caractéristiques électrochimiques des liquides ioniques ont été étudiées. Ainsi Hussey *et al.*, ont rapporté de nombreux travaux portant sur les propriétés de conductivité ionique des sels fondus des chloroaluminates.⁴⁹⁻⁵² Depuis ces premiers exemples, la famille des liquides ioniques ne cesse de s'élargir avec une multitude de cations et d'anions possibles permettant plusieurs centaines de composés (Figure 1.23). Les propriétés de ces sels peuvent être modifiées avec une certaine prédictibilité selon cation et de l'anion choisis. Par exemple, l'utilisation d'un anion lipophile permettra de diminuer la solubilité du sel dans l'eau et l'utilisation d'un anion volumineux permettra de diminuer le point de fusion du sel. Lors de notre étude nous avons utilisé les cations 1-butyl-3-méthylimidazolium (Bmim), 1-butyl-2,3-diméthylimidazolium (Bdmim), 1-butylpyridinium (Bpy) et 1-butyl-1-méthylpyrrolidinium (BmPy), ainsi que les anions chlorure (Cl⁻), hexafluorophosphate (PF₆⁻), tétrafluoroborate (BF₄⁻), triflate (TfO⁻) et bis(trifluorométhane)sulfonylimide (NTf₂⁻).

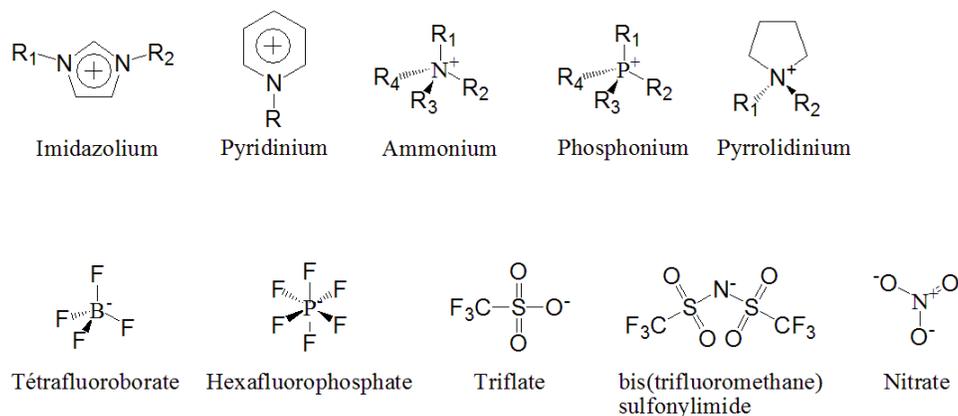


Figure 1.23. Cations et anions couramment utilisés pour la préparation de liquides ioniques.

De nombreuses propriétés physicochimiques très intéressantes ont été attribuées aux liquides ioniques :

- une pression de vapeur négligeable.⁵³
- une excellente stabilité chimique et thermique.⁵⁴
- un pouvoir de solvation élevé : Les liquides ioniques utilisent une large gamme d'interactions de solvation telles que les ponts hydrogènes, les interactions π , les interactions dipôle-dipôle, les forces de dispersion de London.⁵⁵
- une conductivité ionique élevée.⁵⁶

Grâce à toutes ces propriétés, les liquides ioniques ont très vite été pressentis comme étant l'avenir des solvants. Alors que leurs propriétés de solvation permettent une utilisation des liquides ioniques aussi bien avec des composés organiques que des composés organométalliques, leur stabilité thermique et chimique, ainsi que leur non-volatilité permet le recyclage des liquides ioniques et ainsi ouvrent la voie à une chimie plus écologique.

1.2.1.2 Stabilité des liquides ioniques

Toutefois, de récents travaux se sont intéressés aux limites des liquides ioniques notamment en ce qui a trait à la stabilité chimique et thermique des liquides ioniques. La stabilité thermique d'un composé est généralement étudiée par analyse thermogravimétrique dynamique (TGA), une méthode permettant de déterminer la masse perdue par un échantillon au cours d'un cycle de chauffage. Une procédure typique consiste à chauffer un échantillon de

quelque dizaines de milligrammes à une vitesse de 10°C/minute jusqu'à dégradation complète de l'échantillon. La température de dégradation peut ensuite être déterminée de plusieurs façons. Les valeurs les plus couramment utilisées sont les T_{d5} ⁵⁷ et T_{d10} ⁵⁸ qui sont respectivement les températures à auxquelles l'échantillon a perdu 5 % et 10 % de sa masse, ainsi que la T_{onset} ,⁵⁹ qui est basée sur une méthode d'intersection de tangentes à partir de la courbe de dégradation obtenue (Figure 1.24.A). Or il a été démontré que les liquides ioniques présentent un profil de dégradation classique, dépendant de la température, en ce sens que les liquides ioniques se dégradent lentement à des températures inférieures aux températures déterminées par la TGA dynamique.^{60, 61} Ce phénomène est observé sur tout type de composés, dont les polymères.⁶² Pour avoir une idée plus précise de la stabilité thermique, il est nécessaire d'effectuer une TGA isotherme, à différentes températures en dessous de la température de décomposition déterminée par TGA dynamique, sur des périodes allant de 20 h à plusieurs jours, selon les composés (Figure 1.24.B). Toutefois, grâce à leur simplicité et leur rapidité, les études par TGA dynamique sont largement plus utilisées pour étudier la stabilité thermique des liquides ioniques.⁶³ Pour l'étude de nos composés, nous avons étudié la stabilité thermique par TGA dynamique pour sa rapidité et pour la facilité de comparaison par rapport aux composés rapportés dans la littérature. Néanmoins, il est important de garder à l'esprit que les valeurs obtenues par cette méthode sont surestimées.

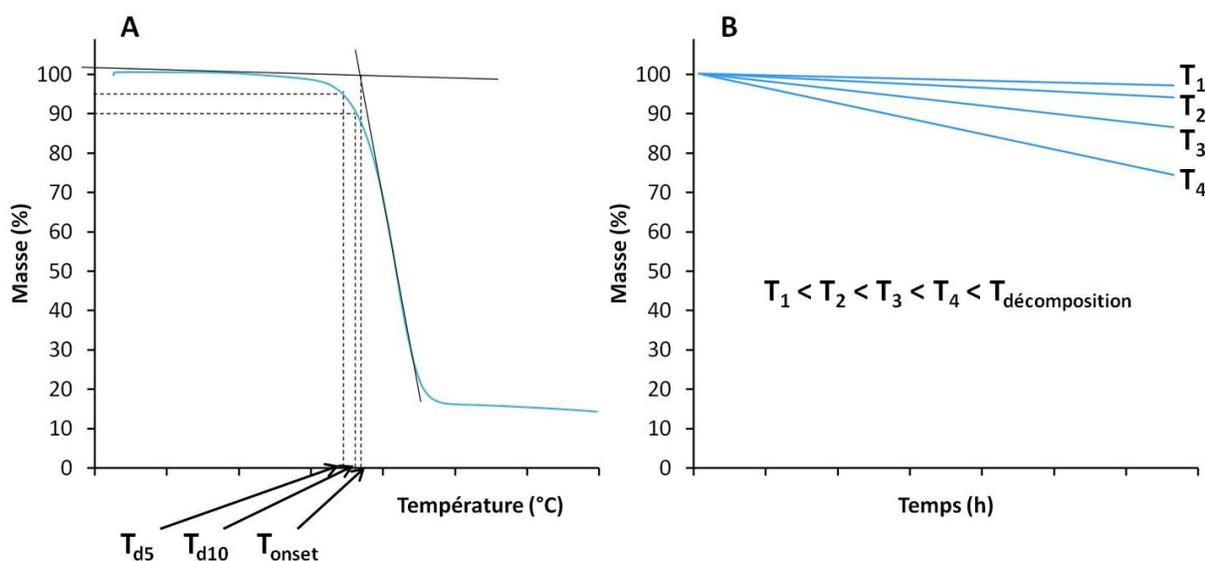


Figure 1.24. TGA dynamique (A) versus TGA isotherme (B).

Le mécanisme de dégradation des liquides ioniques a été rapporté comme étant une attaque nucléophile de l'anion sur l'un des substituants du cation, résultant en un produit neutre (Figure 1.25).⁶⁴

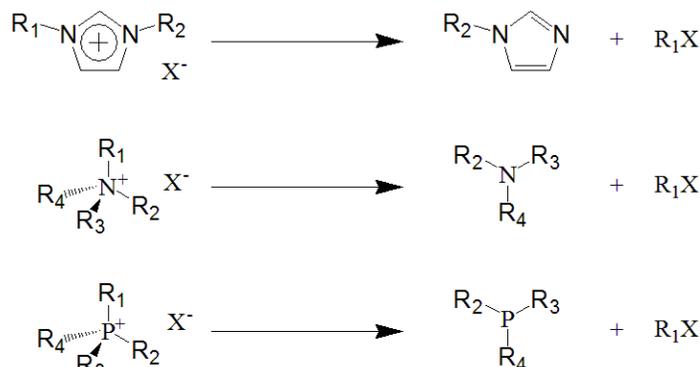


Figure 1.25. Exemples de dégradation de liquides ioniques par attaque nucléophile de l'anion.

En plus de la dégradation du cation, Rogers *et al.* ont rapporté l'hydrolyse de l'anion hexafluorophosphate.⁶⁵ En présence d'humidité, l'anion PF_6^- , très couramment utilisé, se décompose en dégageant de l'acide fluorhydrique et d'autres composés volatils. Plus tard, Fernandes *et al.* ont rapporté l'hydrolyse des anions PF_6^- et BF_4^- en milieu aqueux, acide et neutre, dans le cas de sels d'imidazoliums.⁶⁶ De plus, cette hydrolyse est d'autant plus importante que les chaînes alkyles sur les imidazoliums sont longues. Ceci est attribué à la diminution des interactions anion-cation lorsque la chaîne alkyle est longue, ce qui favorise les interactions anion-eau, et par le fait même, favorise la réaction d'hydrolyse. Fait intéressant, cette hydrolyse et le dégagement d'acide fluorhydrique n'affectent pas le cation. L'hydrolyse des anions PF_6^- et BF_4^- limite grandement l'utilisation des ces anions, notamment dans le cadre de la chimie environnementale ou d'applications biologiques.

1.2.1.3 Transitions de phase des liquides ioniques

Une autre propriété physicochimique importante des liquides ioniques est la température de transition de phase. L'étude des transitions de phase s'effectue par calorimétrie différentielle à balayage (en anglais differential scanning calorimetry, DSC). Cette méthode permet de caractériser les différentes transitions de phase par l'observation des échanges thermiques. Les courbes DSC des liquides ioniques présentent habituellement une transition

vitreuse et un point de fusion (Figure 1.26) ou seulement une de ces deux transitions de phase. La formation d'une phase vitreuse est une caractéristique très répandue des liquides ioniques.^{53, 67, 68} Dans le cas où une transition vitreuse et un point de fusion sont présents, le composé possède trois phases distinctes : une phase vitreuse en dessous de la température de transition vitreuse (T_g), une phase caoutchouteuse entre la T_g et la température de fusion (T_f) et une phase liquide ionique à une température au-dessus de T_f . Cependant, il est courant pour les liquides ioniques de ne pas avoir de point de fusion.^{53, 69, 70} L'absence de point de fusion indique que les composés ne cristallisent pas, ils sont à un état vitreux en dessous de la T_g et sont en état surfondu au-dessus de la T_g . En général, en l'absence de point de fusion, il est considéré que le sel peut exister à l'état liquide ionique jusqu'à sa T_g .^{69, 70} Pour déterminer la T_g , trois valeurs peuvent être utilisées (Figure 1.26). Ces valeurs sont déterminées en traçant les tangentes à la courbe avant et après la transition vitreuse et la tangente passant par le point d'inflexion de la courbe lors de la transition vitreuse. Les températures auxquelles se croisent les tangentes ainsi que le point d'inflexion de la courbe constituent les trois valeurs possibles de T_g . Dans cette étude, le logiciel *Universal Analysis 2000* a été utilisé pour déterminer la valeur de la T_g en choisissant la valeur obtenue par l'intersection de la tangente au point d'inflexion et la tangente tracée à partir d'une valeur de $T < T_g$ ($T_{\text{début}}$).

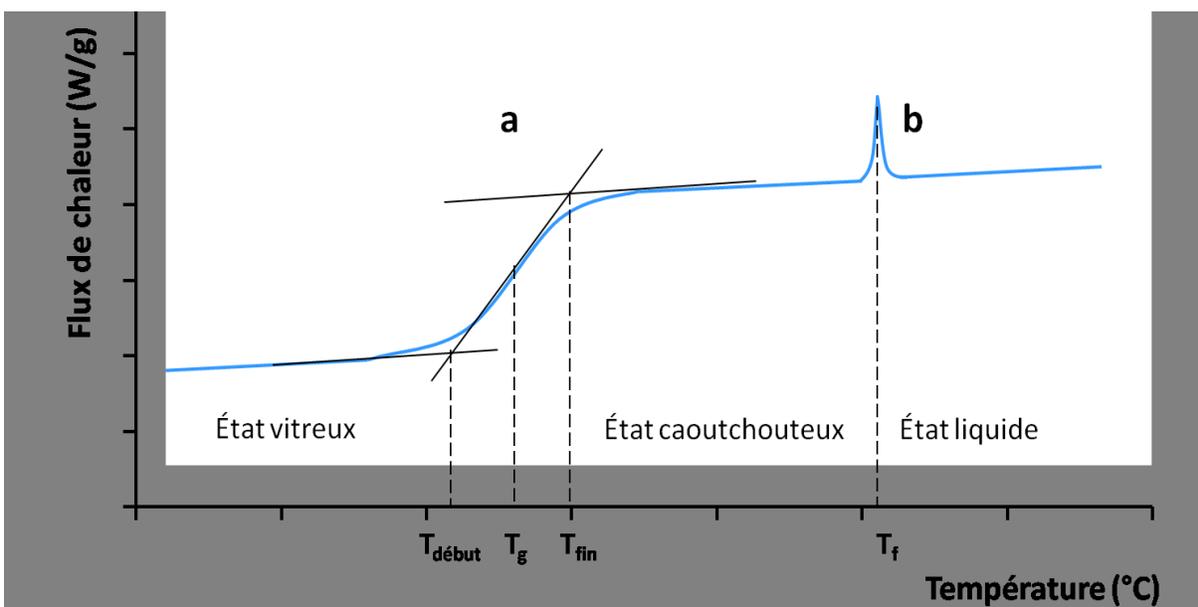
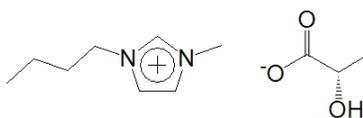


Figure 1.26. Une courbe de DSC présentant une transition vitreuse (a) et un point de fusion (b).

1.2.1.4 Les liquides ioniques chiraux

Les liquides ioniques chiraux constituent une classe récente de liquides ioniques, le premier exemple, le (+)-lactate de 1-butyl-3-méthylimidazolium **1.46**, ayant été décrit en 1999 par Seddon *et al.* (Figure 1.27).⁷¹ La chiralité peut être apportée par l'anion, comme c'est le cas pour le composé **1.46**, par le cation, ou à la fois par l'anion et le cation. Les liquides ioniques chiraux trouvent des applications principalement en catalyse asymétrique, soit en tant que solvant chiral,⁷² soit en tant que catalyseur,⁷³ même s'il existe des exemples de liquides ioniques chiraux utilisés comme phase stationnaire pour la chromatographie gazeuse.⁷⁴



1.46

Figure 1.27. Structure du (+)-lactate de 1-butyl-3-méthylimidazolium

La figure 1.28 présente une sélection de liquides ioniques chiraux illustrant les différents types de chiralité des liquides ioniques. La chiralité peut venir de la présence d'un ou plusieurs carbones asymétriques, comme c'est le cas du composé **1.47** qui possède deux carbones asymétriques sur le cation ammonium. La chiralité peut aussi être axiale ou planaire, comme nous pouvons le voir respectivement sur les composés **1.48** et **1.49**. Une autre source de chiralité de plus en plus utilisée pour former des liquides ioniques chiraux est le « fond chiral » (chiral pool en anglais) constitué par les molécules d'origines naturelles. Ainsi de plus en plus de liquides ioniques sont dérivés des sucres et des acides aminés à l'instar des composés **1.50** et **1.51**. Finalement, la chiralité peut être apportée par un anion chiral comme illustré par le composé **1.52** rapporté par Vincent Gauchot dans notre groupe.

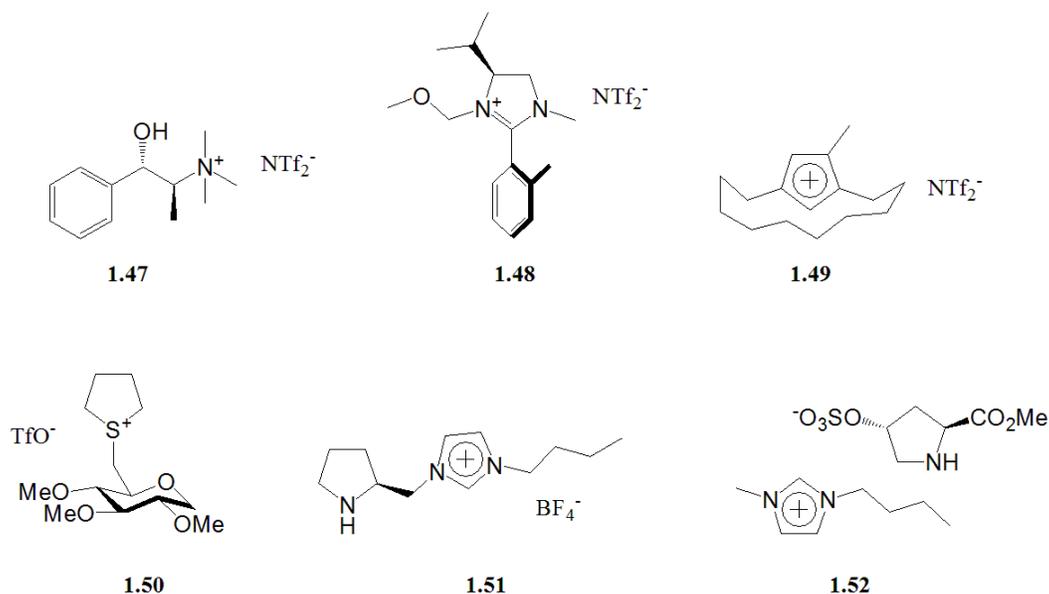


Figure 1.28. Exemples de liquides ioniques chiraux.⁷⁴⁻⁷⁹

1.2.1.5 Liquides ioniques dicationiques

Les liquides ioniques dicationiques constituent une classe récente de liquides ioniques ayant des applications diverses en tant que solvants,⁸⁰ phases stationnaires pour la chromatographie en phase gazeuse⁸¹ et comme lubrifiants stables à haute température.⁸² Les liquides ioniques dicationiques diffèrent des liquides monocationiques principalement de par leurs propriétés thermiques. En effet, il a été rapporté que les liquides dicationiques ont des températures de décomposition et des points de fusion plus élevés que leurs analogues monocationiques.⁸³ Alors que la température de fusion plus élevée de sels dicationiques est attribuable à de plus grandes interactions électrostatiques, la température de décomposition plus élevée serait due à une plus grande masse molaire, de plus fortes interactions intermoléculaires et une plus grande charge.⁸⁴

Nous pouvons classer les liquides ioniques dicationiques en deux catégories : les liquides ioniques dicationiques géminaux, ou symétriques, et les liquides ioniques dicationiques asymétriques (Figure 1.29). Les liquides ioniques dicationiques géminaux possèdent deux cations identiques, portant une chaîne latérale identique, séparés par un espaceur. Les caractéristiques de ces liquides ioniques dépendent en grande partie de

l'espaceur qui peut apporter des propriétés telles que la chiralité, la flexibilité ou la rigidité, dépendamment de leur structure. Les composés **1.53** – **1.56** représentent la diversité de composés possibles selon le cation et le type d'espaceur utilisé (Figure 1.29). Les liquides ioniques dicationiques asymétriques possèdent deux cations différents, à l'exemple du composé **1.57**, ou deux cations identiques portant des chaînes latérales différentes, à l'exemple du composé **1.58**. L'intérêt récent pour les liquides ioniques dicationiques asymétriques vient de la grande variété de composés permis par l'association de deux cations différents. Alors que les propriétés des liquides ioniques monocationiques peuvent être ajustées par la modification de l'anion, du cation ou de la longueur des chaînes latérales du cation, dans le cas des liquides ioniques dicationiques asymétriques, l'association de différents cations permet de modifier encore plus leurs propriétés.⁸⁵

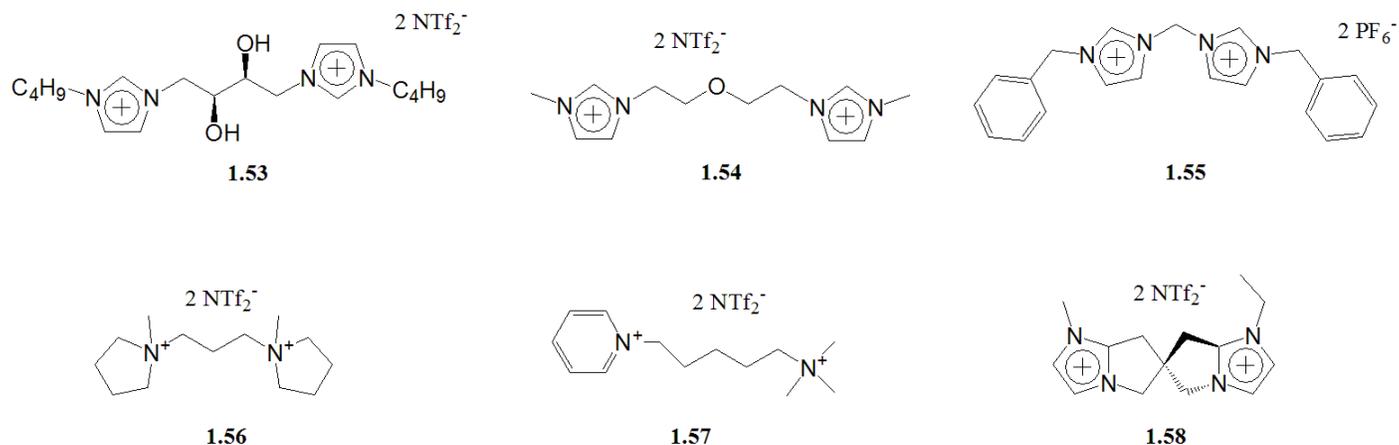


Figure 1.29. Exemples de liquides ioniques dicationiques.⁸⁴⁻⁸⁹

1.2.2 Les applications des sels d'imidazolium

1.2.2.1 Propriétés

Les sels d'imidazolium constituent une classe de liquides ioniques parmi les plus utilisées. Le cation imidazolium est formé par protonation ou alkylation de l'azote 3 d'un imidazole *N*-substitué (Figure 1.30). L'hydrogène H2 de l'imidazolium est légèrement acide, avec un pKa d'environ 22,⁶⁴ ce qui permet d'alkyler l'imidazolium⁹⁰ ou de former des complexes de carbènes *N*-hétérocycliques (en anglais *N*-heterocyclic carbene, NHC) après déprotonation.⁹¹ Les hydrogènes H4 et H5 moins acides, leur pKa étant estimé à environ 32,⁹² peuvent être impliqués dans la formation de complexes de carbènes *N*-hétérocycliques lorsque la position 2 est alkylée.⁹³ De plus, le cation imidazolium offre de nombreuses possibilités d'interactions, que ce soit par les protons formant des liens hydrogènes avec des anions ou le noyau imidazolium pouvant être impliqué dans des interactions cation-anion, C-H- π ou encore des interactions π - π , ce qui lui octroi une grande capacité à solvater tout type de composé. Ces propriétés et la possibilité de les modifier à volonté en changeant l'anion ou les substituants font de l'imidazolium un des cations les plus utilisés dans le domaine des liquides ioniques.⁹⁴

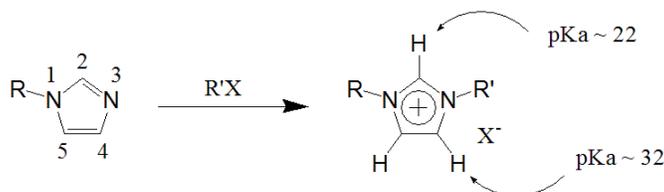


Figure 1.30. Formation d'un imidazolium par alkylation de l'imidazole et propriétés acido-basiques du cation imidazolium

1.2.2.2 Application en catalyse

Les imidazoliums sont utilisés en catalyse, en tant que solvant, catalyseur ou ligand. Les ligands basés sur les imidazoliums peuvent être préparés soit par déprotonation de l'hydrogène H2 pour former un complexe de NHC, soit par l'ajout de groupements complexants sur l'une des chaînes latérales de l'imidazolium, par exemple des groupements alcools ou d'une base de Schiff.

1.2.2.2.1 Utilisation en tant que solvant

Un grand nombre de réactions ont été étudiées en solvant imidazolium, le cation [Bmim] (1-butyl-3-méthylimidazolium) étant le plus souvent utilisé.⁹⁵ Toutefois, lors de réactions catalysées par un métal de transition, l'imidazolium peut se coordonner au métal par un mécanisme d'addition oxydante, formant un complexe de NHC et désactivant le catalyseur.⁹⁶ Dans ces conditions, l'utilisation du cation [Bdmim] (1-butyl-2,3-diméthylimidazolium), possédant un groupement méthyle à la place de l'hydrogène H2, est une alternative permettant d'éviter la désactivation du catalyseur par le solvant ionique. Les effets de solvation particuliers des imidazoliums induisent souvent une réactivité différente de ce qui peut être observé lors d'une réaction en solvant organique classique. Ainsi la réaction peut se trouver activée ou au contraire, désactivée lorsqu'elle est effectuée dans un solvant imidazolium. Par exemple, Chan *et al.* ont rapporté que la réaction d'éthylation d'aldéhydes aromatiques par le diéthylzinc en milieu liquide ionique [Bdmim][BF₄] s'effectue plus rapidement et avec des meilleurs rendements en l'absence de catalyseur.⁹⁷ Alors qu'en solvant organique classique, il est nécessaire d'ajouter un catalyseur acide de Lewis, en général de l'isopropoxyde de titane, l'acidité de Lewis du zinc n'étant pas assez prononcée pour activer le groupement carbonyle (Figure 1.31).⁹⁸

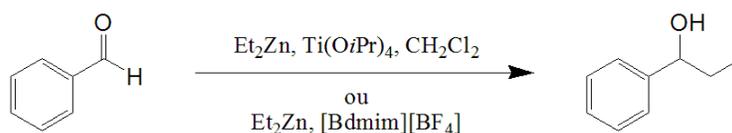


Figure 1.31. Différence de conditions réactionnelles entre une réaction d'éthylation d'aldéhydes aromatiques en solvant organique et en milieu liquide ionique.

Au contraire, Dyson *et al.* ont démontré que les milieux liquides ioniques [Bmim][BF₄] et [Bmim][OTf] pouvaient inhiber une réaction d'hydrogénation du styrène catalysée par un complexe de ruthénium.⁹⁹ Le faible pouvoir dissociant du liquide ionique inhibe l'étape de dissociation du chlore de l'atome de ruthénium (Figure 1.32) et en conséquence inhibe la réaction d'hydrogénation catalytique. L'ajout de 50 % en volume d'eau permet d'activer la réaction. Selon les auteurs, les liquides ioniques pourraient inhiber toutes les réactions catalytiques utilisant un précatalyseur contenant un atome de chlore, devant être dissocié.

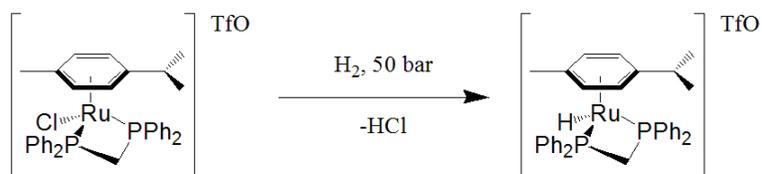


Figure 1.32. Étape de dissociation du chlorure de l'atome de ruthénium nécessaire à la réaction d'hydrogénation catalytique.

L'utilisation de liquides ioniques chiraux en tant que solvant est aussi envisagée dans le but d'induire la chiralité. Pour cela, un élément de chiralité peut être introduit sur le sel d'imidazolium, soit au niveau du cation, soit au niveau de l'anion. Toutefois, l'induction asymétrique par des liquides ioniques utilisés comme solvants ne permet à ce jour que de faibles sélectivités avec des *ee* entre 10 et 20 %.^{86, 100, 101}

1.2.2.2.2 Utilisation en tant que catalyseur

Les imidazoliums peuvent être facilement fonctionnalisés pour introduire un groupement catalytique sur une des chaînes latérales. Ainsi il est possible d'obtenir un organocatalyseur ayant un caractère ionique, offrant une possibilité de recyclage par extraction sélective du substrat, en utilisant un solvant dont la polarité ne permet pas l'extraction du catalyseur ionique. Les organocatalyseurs dérivés de liquides ioniques sont principalement des catalyseurs contenant un groupement amine, ou des catalyseurs à liens hydrogène.⁷³

Les organocatalyseurs contenant un groupement amine sont principalement basés sur la L-proline, ce qui permet d'apporter un élément de chiralité au catalyseur. La proline peut être liée au cation imidazolium, ou être utilisée comme anion (Figure 1.33). Parmi les exemples de réactions hautement sélectives catalysées par un sel d'imidazolium dont le cation contient un motif proline, nous pouvons citer la réaction d'addition de Michael rapportée par Cheng *et al.*,¹⁰² dont la sélectivité est induite par le liquide ionique **1.51** et ses dérivés, la majorité des *ee* obtenus étant entre 90 et 99 %, dépendamment du substrat. Le composé **1.51** est basé sur une unité [Bmim] dont le groupement latéral méthyle est lié à une proline, connue pour catalyser l'addition de Michael de cétones sur des nitrooléfines.¹⁰³ En 2008, Wang *et al.* ont rapporté l'utilisation du liquide ionique **1.59**, dont l'anion est une L-proline, dans cette même réaction de Michael.¹⁰⁴ Ce catalyseur permet une sélectivité moins élevée que le

catalyseur **1.51**, les *ee* variant de 16 et 94 %. Les imidazoliums fonctionnalisés avec une unité proline sont aussi utilisés pour la catalyse énantiosélective de la réaction d'aldol.¹⁰⁵



Figure 1.33. Liquides ioniques contenant un motif proline sur le cation (**1.51**) ou sur l'anion (**1.59**).

En plus des organocatalyseurs ioniques de type proline-imidazolium, il existe quelques exemples d'imidazoliums fonctionnalisés avec une chaîne latérale contenant un donneur de ponts hydrogène dans le but de catalyser la réaction de Baylis–Hillman (Figure 1.34). La réaction de Baylis-Hillman nécessite une base nucléophile, en général le DABCO (1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane), pour être catalysée. De plus, il a été suggéré qu'un additif protique pourrait servir d'aide à un transfert de proton intramoléculaire se produisant lors de la réaction.¹⁰⁶ Ainsi, en 2006, Cheng *et al.* proposent le catalyseur ionique **1.60**, contenant un groupement hydroxyle sur l'une des chaînes latérales du cation imidazolium, et un groupement quinuclidine sur l'autre chaîne latérale.¹⁰⁷ Le groupement quinuclidine est un analogue du DABCO. Le catalyseur **1.60** combine donc la base nucléophile nécessaire à la catalyse de la réaction et l'additif protique permettant de faciliter le transfert de proton intramoléculaire. Les résultats de cette étude montrent que le composé **1.60** a une meilleure activité que son analogue ne possédant pas de groupement hydroxyle.

Une autre approche a été utilisée par Headley *et al.* qui ont proposé en 2008 le catalyseur **1.61**.¹⁰⁸ Dans ce cas le composé agit comme co-catalyseur du DABCO. La particularité du composé **1.61** est la présence d'un groupement hydroxyle et d'une amine secondaire sur la chaîne latérale en position 2 du noyau imidazolium. Ces deux groupements, donneurs de ponts hydrogènes, activent les groupements carbonyles et facilitent ainsi la réaction. Les auteurs ont aussi recyclé ce catalyseur pour l'utiliser dans un deuxième cycle de catalyse.

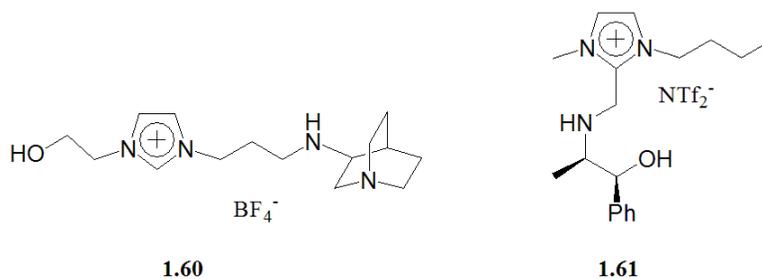


Figure 1.34. Imidazoliums possédant un groupement donneur de ponts hydrogènes.^{107, 108}

1.2.2.2.3 Utilisation en tant que ligand

Les imidazoliums peuvent être utilisés soit en tant que « marqueur ionique » de certains ligands déjà existants, soit en tant que précurseurs de ligands carbène. Dans le premier cas, l'imidazolium sert d'ajout à un ligand déjà existant, lui octroyant un caractère ionique. Les composés ainsi formés constituent la classe des liquides ioniques à tâche spécifique (en anglais, TSIL Task-Specific Ionic Liquid), de plus en plus étudiée en raison de la possibilité de recycler ces ligands.¹⁰⁹ Dans le deuxième cas, l'imidazolium est déprotoné pour former un carbène qui se complexe par la suite à un métal. Le ligand ainsi formé perd son caractère ionique, raison pour laquelle nous ne discuterons pas ici les ligands NHC.

Le premier exemple de ligand fonctionnalisé avec une unité imidazolium a été rapporté par van Knochel *et al.* en 2000 (Figure 1.35).¹¹⁰ Le ligand **1.62** est simplement composé d'une unité [Bmim][PF₆] fonctionnalisée en position 2 par un groupement diphénylphosphine permettant de complexer un atome de palladium. Le complexe **1.62**-Pd a été utilisé dans le but de catalyser une réaction de couplage de Negishi. Les auteurs rapportent des taux de conversion allant de 70 à 90 % pour des temps de réaction inférieurs à une heure, alors que des temps de réactions de plusieurs heures sont nécessaires dans des solvants organiques classiques pour obtenir des taux de conversion du même ordre de grandeur.^{111, 112} Le complexe de palladium a été recyclé. Toutefois, le taux de conversion chute rapidement, pour arriver à seulement 20 % au troisième cycle.

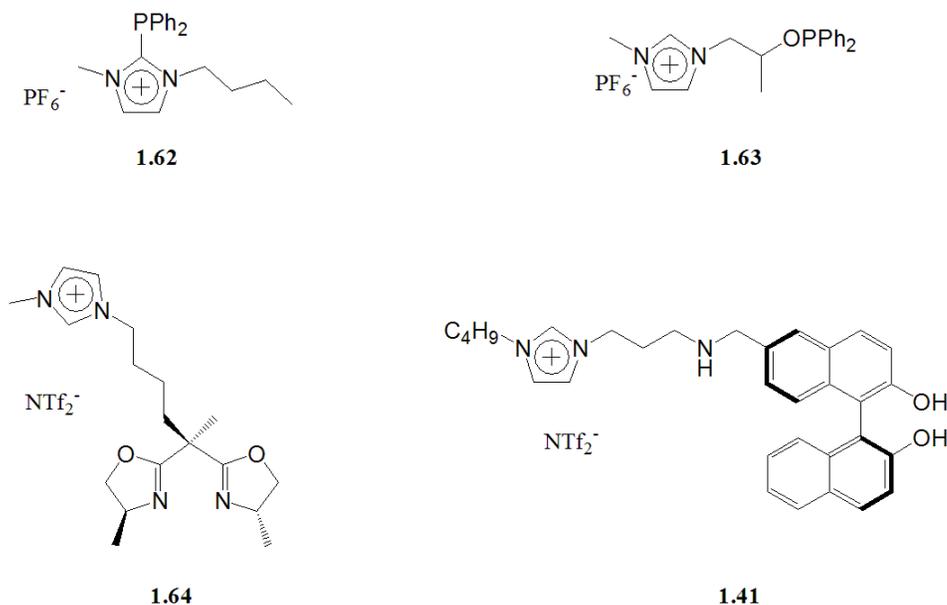


Figure 1.35. Ligands marqués avec des unités imidazoliums

De nombreux ligands ioniques ont par la suite été utilisés dans de nombreuses réactions nécessitant un catalyseur organométallique, parmi lesquelles nous pouvons citer l'hydroformylation d'alcènes,¹¹³ l'éthylation asymétrique d'aldéhyde,¹¹⁴ le couplage de Heck,¹¹⁵ la réaction énantiosélective de Diels-Alder,¹¹⁶ l'époxydation,¹¹⁷ l'hydrogénation asymétrique,¹¹⁸ et la réaction d'Henry énantiosélective.¹¹⁹ Cependant, malgré le caractère ionique de ces ligands, le recyclage reste problématique dans de nombreux cas, les taux de conversions et les sélectivités diminuant rapidement. Parmi les études rapportant d'excellentes recyclabilités, nous pouvons citer les ligands **1.63** et **1.64**. Le ligand **1.63** rapporté par Iranpoor *et al.*,¹²⁰ a été utilisé avec du palladium pour catalyser un couplage de Heck. Le complexe de palladium a pu être recyclé, le taux de conversion ne diminuant qu'à partir du septième cycle. Le ligand **1.64** décrit par Doherty *et al.*, une fois complexé à un atome de cuivre, permet de catalyser une réaction énantiosélective de Diels-Alder.¹¹⁶ Ce ligand a été réutilisé sur dix cycles de réaction sans perte de sélectivité et d'activité.

Le ligand **1.41**, déjà présenté dans le paragraphe **1.1.2.3**, est l'unique exemple à ce jour de ligand dérivé de Binol possédant une unité imidazolium. Ce ligand a été utilisé pour l'éthylation énantiosélective du benzaldéhyde. Il a pu être utilisé durant quatre cycles de catalyse sans perte d'activité et de sélectivité.

1.2.2.3 Application comme récepteur d'anions

En plus de son utilité en catalyse, le cation imidazolium a la capacité de complexer des anions aussi bien par des ponts hydrogène, entre l'anion et l'hydrogène H2,¹²¹ que par des interactions anion-cations,¹²² ce qui en fait un synthon important pour la conception de récepteurs d'anions.¹²³ Les récepteurs sont en général composés d'une architecture composant deux, trois ou quatre unités imidazoliums (Figure 1.36).

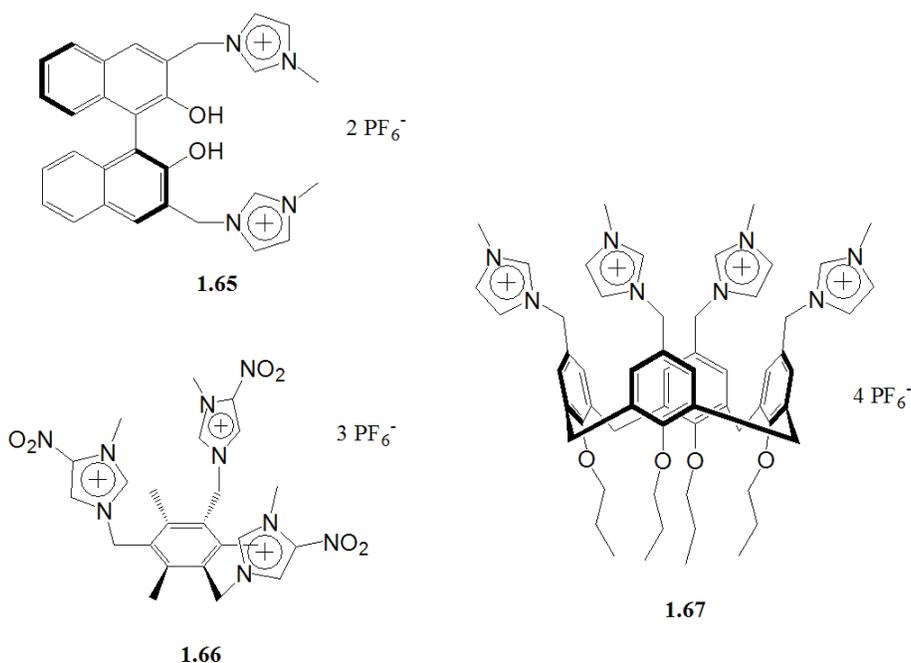


Figure 1.36. Récepteurs à anions contenant des groupements imidazolium.

Le dérivé de (*S*)-Binol **1.65**, fonctionnalisé avec deux unités imidazolium, a été rapporté par Yu *et al.* en 2009.¹²⁴ Ce composé présente la propriété de complexer des anions F⁻, Cl⁻, Br⁻, AcO⁻, H₂PO₄⁻, et HSO₄⁻, la reconnaissance étant détectable par fluorescence. Les auteurs ont aussi étudié les propriétés de reconnaissance chirale de ce récepteur, en effectuant des tests de complexation des acides aminés alanine, sérine, leucine et phénylalanine de configuration *L* et *D*, dont l'amine est protégée par un groupement Boc. Toutefois, le composé **1.65** ne présente pas de sélectivité significative entre les différents énantiomères. Kim *et al.* ont rapporté le composé **1.66**, comportant trois unités imidazolium greffées sur un noyau benzène.¹²⁵ Ce récepteur peut complexer différents anions, avec un ordre de sélectivité Cl⁻ > H₂PO₄⁻ > Br⁻ > HSO₄⁻ > I⁻. Finalement, le composé **1.67**, décrit par Schatz *et al.* en 2006,

présente la particularité d'être composé d'une unité calix[4]arène portant quatre unités imidazolium.¹²⁶ Le calix[4]arène est une entité supramoléculaire comportant une cavité hydrophobe pouvant complexer des composés peu polaires. Les auteurs ont étudié les propriétés de complexation d'anions de ce composé dont l'ordre est $\text{H}_2\text{PO}_4^- > \text{HSO}_4^- > \text{Cl}^- > \text{Br}^-$. En 2007, Nau *et al.* ont utilisé un homologue du récepteur **1.67** possédant des contre-anions Cl^- au lieu de PF_6^- dans le cadre d'une complexation de anions carboxylates aromatiques.¹²⁷ La partie aromatique de l'anion forme un complexe d'inclusion avec le calix[4]arène, alors que les unités anioniques carboxylates se complexent aux unités imidazolium.

1.2.2.4 Application en tant que transporteur d'anions

Très récemment, dans notre groupe, les propriétés de transport des sels d'imidazolium ont été étudiées par Claude Rosny Elie. Les composés **1.68** et **1.69** ont été synthétisés à cet effet¹²⁸ et des tests de transport ont été effectués sur des liposomes contenant une sonde fluorescente, la lucigénine. Le transport des ions chlorure à travers la membrane phospholipidique des liposomes a été suivi par l'augmentation de la fluorescence de la lucigénine, dont la fluorescence est sensible à la concentration d'ions chlorure. Les composés **1.68** et **1.69** ont été synthétisés en tant qu'analogues du $[\text{Bmim}][\text{Br}]$, le but étant d'augmenter l'hydrophobie du sel d'imidazolium, ainsi que ses propriétés d'auto-assemblage (Figure 1.37). L'ordre d'hydrophobie des composés testés dans cette étude est $\mathbf{1.69} > \mathbf{1.68} > [\text{Bmim}][\text{Br}]$. Ainsi seul le composé **1.69** a la capacité de transporter des ions chlorure en dehors des liposomes.

Lors d'une étude ultérieure, le rôle du contre-anion du sel d'imidazolium a été étudié.¹²⁹ Pour cela les homologues **1.70** – **1.72** du composé **1.69** possédant les contre-anions PF_6^- , BF_4^- et NTf_2^- ont été préparés. Il s'est avéré que plus le contre-anion est hydrophobe, plus le transporteur est efficace. Ainsi l'ordre d'efficacité du transport en fonction du contre-anion, $\text{NTf}_2^- > \text{PF}_6^- > \text{BF}_4^- > \text{Br}^-$ est identique à l'ordre d'hydrophobie de ces ions. De plus, la sélectivité du transporteur le plus efficace, **1.72**, a été étudiée pour le transport des ions NO_3^- , SO_4^{2-} et Cl^- . Une fois de plus l'efficacité du transport dépend de

l'hydrophobie des anions transportés. Le composé **1.72** transporte plus efficacement les anions les plus hydrophobes, l'ordre de transport étant $\text{NO}_3^- > \text{Cl}^- > \text{SO}_4^{2-}$.

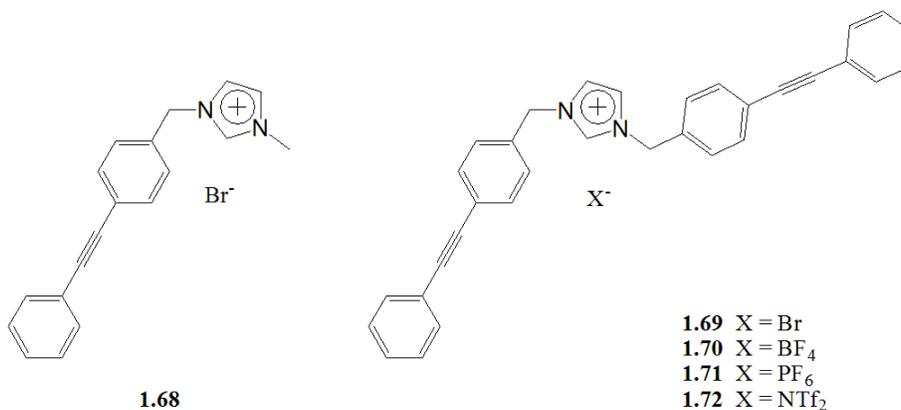


Figure 1.37. Dérivés d'imidazoliums ayant une propriété de transport de chlorure.

Finalement, une étude du mécanisme de transport a permis de déterminer que le composé **1.72** agit selon un mécanisme de canal ionique.¹³⁰ De plus, des tests de transport sur des bactéries ont prouvé que ce composé est capable de traverser la paroi de la bactérie *Escherichia coli*.¹³⁰

1.2.2.5 Activité biologique des sels d'imidazolium

1.2.2.5.1 Toxicité des sels d'imidazolium

Les liquides ioniques en général, et les imidazoliums en particulier, de par leurs propriétés de faible volatilité et stabilité chimique et thermique, ont rapidement été vus comme un élément important de la « chimie verte ». Néanmoins, la toxicité des sels d'imidazolium, facteur important pour pouvoir considérer ces composés comme étant « verts », a très peu été étudiée. Alors que l'activité biologique des dérivés d'imidazolium a déjà été rapportée en 1984 dans une étude de Krysinski *et al.* portant sur l'activité antibactérienne de huit dérivés d'imidazolium,¹³¹ ce domaine d'étude restera très peu exploré jusqu'aux années 2000 durant lesquelles les premières études de cytotoxicité seront conduites^{132, 133} et les exemples de dérivés d'imidazolium biologiquement actifs seront multipliés.

Les seules études de cytotoxicité de sels d'imidazolium sur des cellules humaines rapportées à ce jour ont été effectuées sur des cellules cancéreuses. Malheureusement, aucune étude comparative n'a été effectuée sur des cellules saines. La première étude de toxicité d'un liquide ionique, rapportée par Hassoun *et al.* en 2002,¹³² porte sur la toxicité du [Bmim][Cl] sur des macrophages de souris. Les auteurs ont déterminé une valeur de IC₅₀, concentration tuant 50 % des cellules, de 0,75 mg/mL après 24 h d'exposition. En 2004, Stepnowski *et al.* rapportent la première étude de toxicité des sels d'imidazolium envers des cellules humaines.¹³³ Pour cela, les auteurs ont exposé des cellules humaines cancéreuses HeLa à des sels d'imidazolium, possédant différents contre-anions et chaînes latérales, pour une durée de 24 h. Les résultats de ces travaux démontrent une influence du contre-anion et de la longueur des chaînes latérale sur la toxicité. L'ordre de toxicité en fonction du contre-anion, dans le cas d'un cation [Bmim] est [Bmim][BF₄] > [Bmim][Cl] > [Bmim][PF₆] alors que l'ordre de toxicité en fonction de la longueur de la chaîne latérale dans le cas d'un contre-anion BF₄⁻ est [C₁₂mim][BF₄] > [C₄mim][BF₄] > [C₆mim][BF₄].

En 2008, Martinez-Zorzano *et al.* rapportent une étude de la relation structure-activité des sels d'imidazolium sur des cellules humaines de cancer du colon, Caco-2.¹³⁴ Des sels d'imidazolium avec des chaînes latérales de 4 à 10 carbones, et des anion Cl⁻, PF₆⁻, méthysulfate et éthylsulfate ont été testés. Les résultats suggèrent que la toxicité des sels d'imidazolium augmente lorsque la lipophilie du sel augmente. L'anion semble avoir une influence moindre sur la toxicité, alors que le cation imidazolium influence fortement la toxicité. Les auteurs rapportent un ordre de toxicité en fonction de la longueur de la chaîne latérale étant C₁₀ > C₈ > C₆ > C₄, pour des sels de PF₆⁻ et Cl⁻, ce qui diffère de l'ordre rapporté par Stepnowski *et al.* sur des cellules HeLa, avec des sels de BF₄⁻. Cette différence de comportement peut être due aussi bien à la différence des cellules utilisées que des contre-anions étudiés.

1.2.2.5.2 Activité antimicrobienne des sels d'imidazolium

Alors que les travaux portant sur l'activité des sels d'imidazolium sur les cellules humaines sont encore peu nombreux, l'activité antimicrobienne de ces sels est un peu plus

étudiée. L'étude de simples alkylimidazoliums a démontré que l'activité antibiotique de ces sels est similaire à leur activité envers des cellules humaines, autrement dit, leur activité antibiotique est d'autant plus prononcée que la chaîne alkyle est longue (Figure 1.38).¹³⁵⁻¹³⁸ Le mécanisme exact d'action des sels d'imidazolium reste encore inconnu à ce jour, toutefois, il a été suggéré que les sels d'imidazolium agissent comme des détergents, du fait de leur caractère amphiphile et de la dépendance de l'activité biologique envers la longueur de la chaîne carbonée.^{138, 139}



Figure 1.38. Activité des sels chlorure de 1-alkyl-2-méthylimidazolium sur quatre souches bactériennes.¹³⁸

Alors que les premières études sur l'activité biologique des alkylimidazoliums montrent des comportements peu sélectifs envers le type de cellules ou de bactéries, Gram négatives ou Gram positives, des études récentes se sont concentrées sur la fonctionnalisation des imidazoliums en remplaçant les chaînes alkyles par divers groupements, de manière à modifier l'activité antibactérienne de ces composés (Figure 1.39).

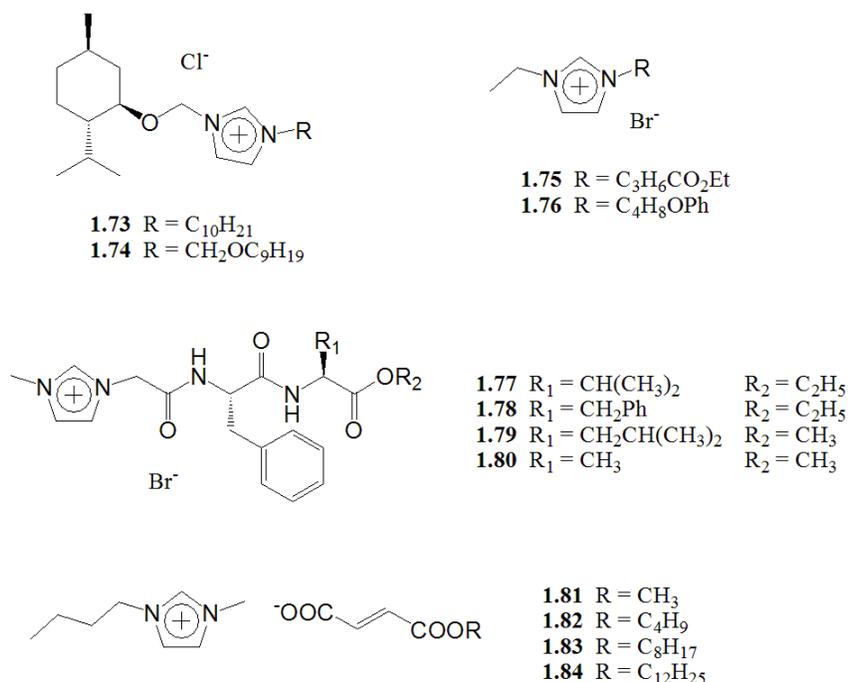


Figure 1.39. Dérivés d'imidazoliums possédant des propriétés antibactériennes.^{136, 140-143}

En 2007, Rogers *et al.* décrivent la synthèse et les propriétés antibactériennes du composé **1.73**, ainsi que plusieurs homologues dont la longueur de la chaîne latérale R varie entre 1 et 12 carbones.¹³⁶ Ces douze sels d'imidazolium, dont la particularité est de posséder une unité (-)-menthol, ont été testés sur douze souches de bactéries et de champignons (fongus). Les résultats de cette étude montrent que l'ajout d'une unité de (-)-menthol n'apporte pas de sélectivité particulière à ces sels d'imidazolium envers un type de microbe. Comme dans le cas de simples alkylimidazoliums, le caractère antimicrobien augmente à mesure que la longueur de la chaîne carbonée augmente. En 2013, Feder-Kubis propose le composé **1.74**, comportant le même nombre de carbones sur sa chaîne latérale que le composé **1.73**, à la différence près qu'un atome d'oxygène est introduit entre le premier et le deuxième carbone de la chaîne latérale.¹⁴⁰ Ces deux composés, testés sur les mêmes douze souches de bactérie et de champignons que dans l'étude de Rogers *et al.*, soulignent que le fait d'introduire un atome d'oxygène dans la chaîne carbonée induit une certaine sélectivité dans le caractère antibactérien du composé **1.74**. Le tableau 1.3 présente une sélection des résultats obtenus par Rogers *et al.* Alors que les composés **1.73** et **1.74** ont des activités identiques sur les bactéries *M. catarrhalis* et *S. epidermidis*, le composé **1.73** présente une activité généralement plus prononcée que le composé **1.74**, avec des valeurs de CMI inférieures d'un facteur 3 à un

facteur 60 par rapport aux CMI du composé **1.74**. Toutefois, le composé **1.74** présente une activité deux fois plus importante que le composé **1.73** envers quatre souches bactériennes et fungus. La sélectivité du composé **1.74** diffère grandement du comportement général des alkylimidazoliums. L'introduction d'un carbone supplémentaire à la chaîne carbonée d'un sel d'imidazolium provoque une augmentation de l'activité sur tous les microorganismes testés, l'introduction d'un atome d'oxygène induit un changement d'activité qui peut être positif, négatif ou nul, dépendamment du microorganisme testé.

| | <i>S. aureus</i> | <i>E. faecium</i> | <i>E. coli</i> | <i>S. marcescens</i> | <i>P. vulgaris</i> | <i>P. aeruginosa</i> | <i>B. subtilis</i> | <i>R. rubra</i> |
|-------------|------------------|-------------------|----------------|----------------------|--------------------|----------------------|--------------------|-----------------|
| 1.73 | 0,5 | 0,5 | 2,4 | 2,4 | 75 | 9,7 | 0,9 | 19 |
| 1.74 | 0,2 | 4,7 | 1,2 | 145 | 37 | 145 | 2,3 | 9 |

CMI en μM .

Tableau 1.3. Valeurs des CMI des composés **1.73** et **1.74** sur différentes bactéries et champignons obtenues par Rogers *et al.*¹⁴⁰

Messali *et al.* ont rapporté les composés **1.75** et **1.76** dont les chaînes latérales contiennent respectivement un groupement ester et un groupement phénoxy.¹⁴¹ Alors que le composé **1.76** est plus efficace que le composé **1.75** sur les bactéries *B. subtilis*, *E. coli* et *Klebsiella sp.*, il est complètement inefficace sur le seul champignon testé, *C. albicans*, contrairement au composé **1.76**.

Un autre cas de sélectivité a été rapporté par Gathergood *et al.* avec l'utilisation des sels d'imidazoliums **1.77** – **1.80** possédant des chaînes latérales dipeptidiques.¹⁴² Les composés **1.77** – **1.80**, testés sur huit souches bactériennes ne présentent aucune activité, à l'exception du composé **1.77** qui est actif sur les bactéries *S. aureus*, *S. epidermidis* et la bactérie résistante MRSA (Methicillin-Resistant *S. aureus*).

Parmi les différentes fonctionnalisations d'imidazoliums introduites par les composés **1.73** – **1.77**, il est remarquable que la fonctionnalisation par une unité (-)-menthol des composés **1.73** et **1.74** permet la plus forte activité antibactérienne. Le tableau 1.4 résume les valeurs de CMI des composés **1.73** – **1.77** sur trois souches bactériennes. Les composés **1.73**

et **1.74** sont 50 à 100 fois plus efficaces que les composés **1.75** et **1.76** contre *E. coli* et *B. subtilis* et 1000 fois plus efficaces que le composé **1.77** contre *S. aureus*.

| | <i>E. coli</i> | <i>B. subtilis</i> | <i>S. aureus</i> |
|-------------|----------------|--------------------|------------------|
| 1.73 | 2,4 | 0,9 | 0,5 |
| 1.74 | 1,2 | 2,3 | 0,2 |
| 1.75 | 170 | 170 | - |
| 1.76 | 40 | 80 | - |
| 1.77 | - | - | 500 |

Tableau 1.4. Comparaison des activités antibactériennes des composé **1.73** – **1.77** sur différentes souches bactériennes. CMI en μM .

La plupart des études portant sur l'activité antimicrobienne des sels d'imidazolium s'intéressent aux modifications du cation imidazolium, à l'instar des exemples décrits précédemment. Ou *et al.* ont choisi de s'intéresser au rôle de l'anion.¹⁴³ Ainsi, les auteurs ont rapporté les composés **1.81** – **1.84** dont la longueur de la chaîne latérale de l'anion fumarate a été variée. Ces composés ont été testés sur trois microorganismes, dont une bactérie Gram négative, une bactérie Gram positive et une levure. Il est intéressant de remarquer que l'activité de ces composés n'augmente pas systématiquement avec l'accroissement de la chaîne carbonée, ce qui diffère grandement des résultats obtenus lors de l'accroissement de la chaîne carbonée du cation imidazolium (Figure 1.40).

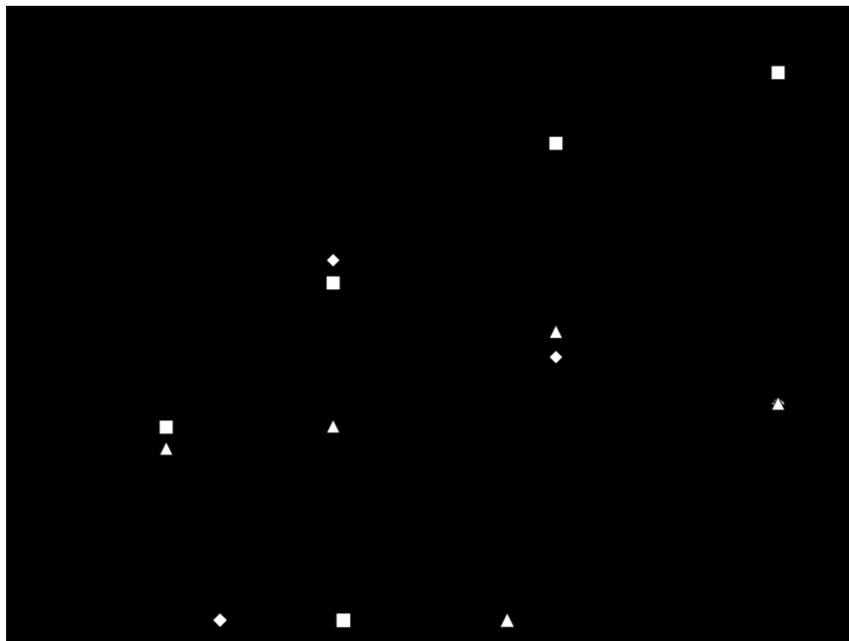


Figure 1.40. Activité des composés **1.81 – 1.84** sur le *E. coli* (Gram négatif), *B. subtilis* (Gram positif) et *S. cerevisiae* (levure). Les microorganismes sont cultivés sur un dépôt d'Agar et l'activité des composés **1.81 – 1.84** est mesurée en fonction du diamètre de la zone d'inhibition.¹⁴³

1.2.3 Conclusions

Les sels d'imidazolium, de par leurs propriétés physico-chimiques, trouvent des applications dans de nombreux domaines. Ils peuvent être utilisés « tel quels » aussi bien pour des applications catalytiques que pour des applications biologiques. Toutefois, le potentiel des liquides ioniques reste à être entièrement découvert, avec la récente classe des liquides ioniques à tâche spécifique. En effet, le couplage d'un noyau imidazolium à un groupement fonctionnel ouvre la voie à une multitude de composés combinant les propriétés des liquides ioniques et les fonctionnalités du groupement choisi.

Dans le domaine de la catalyse, les liquides ioniques à tâche spécifique trouvent principalement leur intérêt dans l'élaboration d'organocatalyseurs et de ligands ioniques, dans le but de pouvoir recycler les entités catalytiques. Cependant, les exemples de catalyseurs ou ligands ioniques efficacement recyclables sont encore rares.

Dans le domaine des applications biologiques, les récents développements dans l'étude de l'activité antimicrobienne des sels d'imidazoliums démontrent que les propriétés de ces sels peuvent être grandement modifiées en fonction de la nature des chaînes latérales et du contre-anion. Alors que les alkylimidazoliums semblent agir selon un mécanisme de détergent, avec une activité grandissante en fonction de l'accroissement des chaînes latérales du cation imidazolium, des modifications plus complexes du cation ou de l'anion permettent une activité sélective de ces sels, ce qui impliquerait des mécanismes d'action plus complexes encore inconnues.

1.3 Objectifs du projet

Le premier objectif de cette thèse est d'explorer les propriétés et les applications de la famille des composés Binol-imidazolium. Ce projet s'inscrit dans la démarche de développement de liquides ioniques à tâche spécifique dans le but d'obtenir un ligand ayant une forte affinité avec un milieu ionique, pouvant catalyser une réaction en solvant ionique et pouvant être recyclé en même temps que le solvant ionique, en fin de réaction. Le Binol a été choisi d'une part pour sa chiralité, ouvrant la voie à la catalyse asymétrique et d'autre part pour la grande diversité de réactions dans laquelle il peut être impliqué. Jusqu'à présent, très peu d'exemples de Binol-imidazolium ont été décrits dans la littérature, dont les composés **1.41** et **1.65** respectivement rapportés par Moreau *et al.*⁴⁰ et Yu *et al* (Figure 1.41).¹²⁴ Le composé **1.41** est le seul exemple de Binol-imidazolium utilisé en tant que ligand. Ce ligand a été utilisé dans une réaction d'éthylation du benzaldéhyde en solvant organique classique, soit le dichlorométhane.

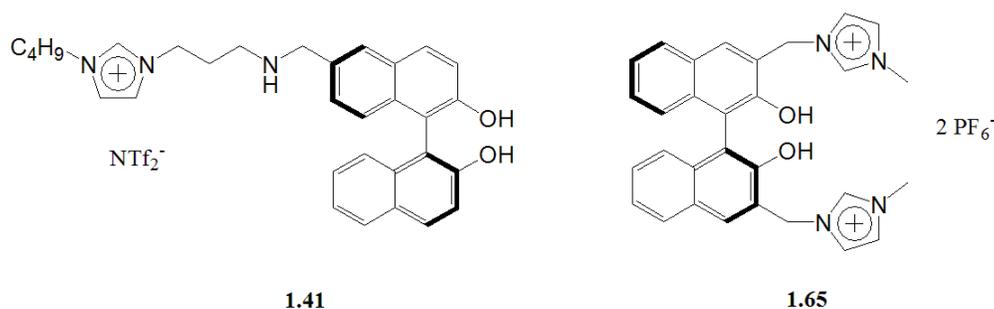


Figure 1.41. Exemples de composés Binol-imidazolium.

Pour ce projet nous nous sommes basés sur la structure du composé **1.65** de Yu *et al.*, soit un noyau Binol lié à une ou plusieurs unités imidazolium par un groupement méthylène. Ce motif a été choisi, car contrairement au composé **1.41** qui comporte un groupement protique amine sur l'espaceur entre le Binol et l'imidazolium, il représente le plus simple composé Binol fonctionnalisé par des cations imidazolium. Différents éléments structuraux liés à la nature de l'imidazolium, comme la longueur de la chaîne alkyle portée par l'imidazolium et la nature du contre-anion, ainsi que le nombre d'unités imidazolium et leurs positions de substitution ont été étudiés. Différents analogues du composé **1.65** comportant une ou deux unités imidazolium, en positions 3,3' ou 6,6' ont été synthétisés. Différentes chaînes alkyles entre un et douze atomes de carbone ont été utilisées comme chaîne latérale des unités imidazolium, en combinaison avec plusieurs contre-anions NTf_2^- , PF_6^- , BF_4^- et TfO^- .

Dans un premier temps, la synthèse des composés Binol-imidazolium sera présentée. Les propriétés thermiques de cette famille de composés, soit la stabilité thermique et la transition vitreuse, seront ensuite présentées, à des fins de caractérisation. Par la suite, les propriétés catalytiques ainsi que la recyclabilité de cette famille de ligands ioniques seront discutées dans le chapitre 3, dans une réaction d'éthylation asymétrique d'aldéhydes aromatiques. La réaction a été effectuée en solvant liquide ionique, le but étant de recycler à la fois le solvant et le ligand.

Le Chapitre 4 s'intéressera aux propriétés ionophores des composés dont les unités imidazolium se trouvent aux positions 3 et 3' sur le noyau Binol. Comme démontré par Yu *et al.*, le composé **1.65** possède des propriétés de complexation des anions. D'autre part, il a récemment été démontré dans notre groupe de recherche que les imidazoliums avaient la propriété de transporter des anions à travers des membranes lipidiques. Notre pari d'utiliser ces sels comme transporteurs d'anions a été fait en se basant sur plusieurs raisonnements :

- a) Les Binols fonctionnalisés avec des unités imidazolium en position 3 et 3' ont une architecture qui se prête bien à l'élaboration de transporteurs d'anions (Figure 1.42). En effet, un transporteur d'anion doit comporter un site de complexation ainsi qu'une architecture hydrophobe pour permettre une diffusion à travers une membrane lipidique. Or, le Binol présente une large partie hydrophobe composée des deux unités naphthalènes.

- b) La présence de deux unités imidazoliums en position 3 et 3', permet de créer un site de complexation, comportant deux unités imidazolium et deux groupements alcool. En augmentant la chaîne carbonée portée par les unités imidazolium, il est possible d'obtenir une deuxième partie hydrophobe, composée par deux chaînes alkyles. Ainsi, il est possible d'obtenir un transporteur de nature Binol-imidazolium, dont le site de complexation est englobé par des noyaux aromatiques d'un côté et des chaînes alkyles de l'autre côté.
- c) Une longueur optimale des chaînes alkyles devrait permettre un transport transmembranaire d'anions.

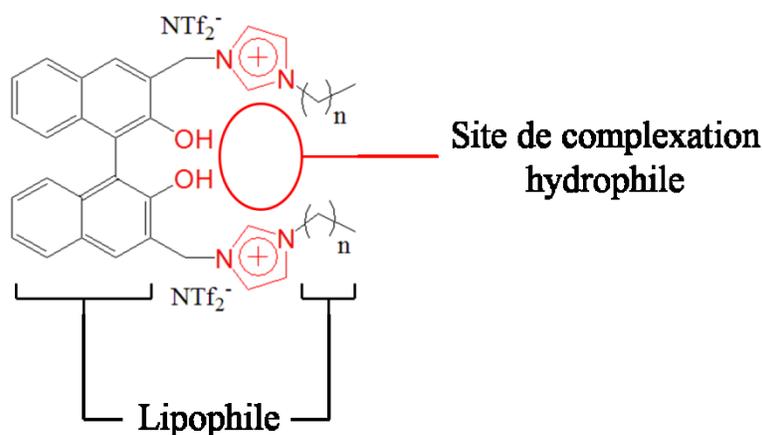


Figure 1.42. Transporteur d'anion basé sur une architecture Binol-imidazolium.

L'importance du nombre d'unités imidazolium et de leur position sur le noyau Binol sera présentée. Une fois la structure du transporteur optimisé, nous présenterons le mécanisme de transport.

Dans une dernière partie, nous nous intéresserons à l'activité biologique de ces composés ayant des propriétés ionophores. Pour cela, les concentrations minimales inhibitrices de ces composés seront déterminées par des tests de croissance de 4 souches bactériennes exposées aux composés ionophores. Deux souches de bactéries Gram négatives, *Escherichia coli* et *Alcaligenes faecalis* ainsi que deux souches de bactéries Gram positives, *Bacillus thuringiensis* et *Listeria seeligeri* seront utilisées. Finalement, la cytotoxicité des composés présentant une activité antibactérienne sera étudiée. Des tests de croissance de cellules de rein humain embryonnaire exposées aux composés ionophore permettront de déterminer une valeur de IC_{50} et de discuter la cytotoxicité de nos composés.

La totalité des résultats présentés dans cette thèse a été obtenue par moi-même. Une partie des résultats de cette thèse a été publiée, ou va être publiée. L'étude concernant la détermination de l'efficacité de transport de chlorure des composés Binol-imidazolium ainsi que les résultats portant les propriétés antibactérienne et la cytotoxicité de ces composés ont été publiés dans *MedChemComm* (M. Vidal, C. R. Elie, S. Campbell, A. Claing, A. R. Schmitzer "Biologically active binaphthol-scaffolded imidazolium salts" *Med. Chem. Commun.*, 2014, DOI: 10.1039/C3MD00293D). Claude-Rosny Elie a contribué à cet article en m'initiant aux études de transport d'anions, Dr Shirley Campbell, du laboratoire de Dr Audrey Claing, m'a formé au travail en milieu stérile sur des cellules humaines. Un article portant sur l'étude du mécanisme de transport, incluant tous les résultats du chapitre 4 est actuellement en préparation (M. Vidal, A. R. Schmitzer "Structure-activity relationship of imidazolium functionalized BINOL transporters"). L'étude thermique des composés Binol-imidazolium ainsi que l'étude de leur propriétés catalytiques sont incluses dans un article soumis à *Organometallics* (M. Vidal, A. R. Schmitzer "Thermophysical Properties of Imidazolium-Functionalized Binols and Their Application in Asymmetric Catalysis" *Organometallics*).

Chapitre 2 Synthèse et caractérisation des Binols-imidazoliums

2.1 Synthèses

2.1.1 Alkylation d'imidazoles

Les étapes d'alkylation de l'imidazole sont décrites dans le schéma 2.1. L'alkylation de l'imidazole est une réaction classique de la synthèse de liquides ioniques. L'imidazole étant faiblement nucléophile, une base est nécessaire pour le déprotoner et le faire réagir avec un bromure d'alkyle. Le méthylimidazole et le butylimidazole étant disponibles commercialement et peu dispendieux nous n'avons synthétisé que les octo-, dodéca- et dodécyl-imidazoles. Cette réaction s'effectue dans le DMF anhydre en présence de NaH. Un excès d'imidazole est utilisé par rapport au bromure d'alkyle pour éviter la formation d'imidazolium et ainsi faciliter la purification de l'alkylimidazole obtenu. L'imidazole étant soluble dans l'eau alors que l'alkylimidazole ne l'est pas, de simples extractions permettent d'isoler l'alkylimidazole pur. Dans le but d'étudier l'influence de l'hydrogène sur le carbone C2 de l'imidazole sur différentes propriétés, nous avons également synthétisé le 1-butyl-2-méthylimidazole en utilisant le même protocole (Schéma 2.1).

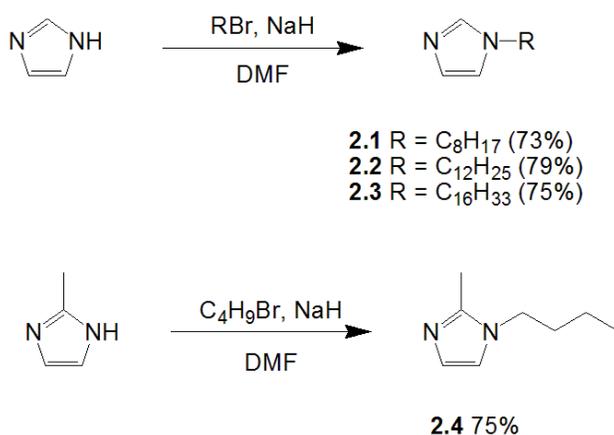


Schéma 2.1. Alkylation d'imidazoles

2.1.2 Synthèses de liquides ioniques

Pour les liquides ioniques, quatre cations et quatre anions ont été utilisés. Les cations utilisés sont le 1-butyl-3-méthylimidazolium (Bmim), 1-butyl-2,3-diméthylimidazolium (Bdmim), *N*-butylpyridinium (Bpy) et *N,N*-butylméthylpyrrolidinium (BmPy). Les anions utilisés sont l'hexafluorophosphate (PF₆⁻), le tétrafluoroborate (BF₄⁻), le triflate (TfO⁻) et l'amidure de trifluorométhylsulfonyl (NTf₂⁻). Le [Bmim][Br] étant disponible commercialement et peu dispendieux, le [Bmim][NTf₂] a été obtenu à partir de [Bmim][Br] commercial, par métathèse d'anions (Schéma 2.2). Les [Bdmim] ont été synthétisés par réaction du 1,2-diméthylimidazole et d'un excès de bromobutane dans l'acétonitrile porté à reflux pendant une nuit. Le fait que l'imidazole soit *N*-alkylé rend l'atome d'azote non-alkylé assez nucléophile pour réagir avec le bromobutane. Après une nuit de reflux, le sel d'imidazolium est formé et l'excès de bromure d'alkyle peut être facilement éliminé par extraction, le bromure d'imidazolium étant soluble dans l'eau. Finalement, un échange du contre-anion est effectué avec le sel voulu. Les sels d'imidazolium avec un contre-anion lipophile tel que BF₄⁻, PF₆⁻, TfO⁻ ou NTf₂⁻ n'étant pas solubles dans l'eau sont extraits au dichlorométhane.

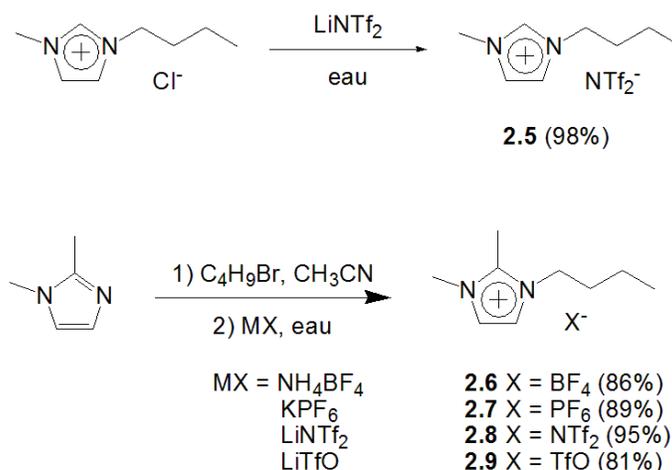


Schéma 2.2. Synthèse d'imidazoliums

La synthèse des liquides ioniques avec les cations [Bpy] et [BmPy] est similaire à la synthèse des sels imidazoliums, la seule différence est que les réactions sont conduites sans solvant. Le *N*-méthylpyrrolidine et la pyridine étant tous les deux liquides, ils jouent les rôles de réactifs et de solvant dans ces réactions (Schéma 2.3).

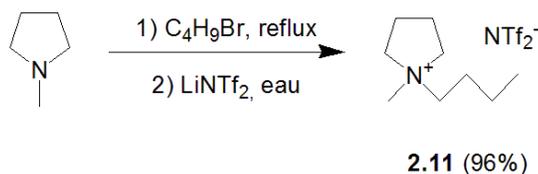
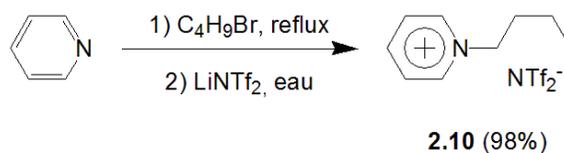


Schéma 2.3. Synthèse des liquides ioniques [Bpy][NTf₂] (**2.10**) et [BmPy][NTf₂] (**2.11**).

La présence d'ions bromure résiduels après les changements de contre-anions peut être gênante lors des réactions de catalyse que nous avons envisagées.⁹⁷ Pour cette raison, tous les liquides ioniques synthétisés ont été purifiés par des lavages à l'eau désionisée jusqu'à ce qu'un test au nitrate d'argent ne révèle plus la présence d'ion bromure dans la phase aqueuse. Pour effectuer ce test, une solution de nitrate d'argent 0,1 M acidifiée avec de l'acide nitrique est ajoutée à une portion de la phase aqueuse (3-5 mL). La présence d'ion bromure est observée par la formation d'un précipité jaunâtre.

2.1.3 Fonctionnalisations du Binol

2.1.3.1 Fonctionnalisation en positions 3 et 3'

Toutes les réactions présentées ici sont les réactions effectuées sur le Binol racémique. Les protocoles utilisés pour la fonctionnalisation du (*S*)-Binol sont identiques et les rendements similaires.

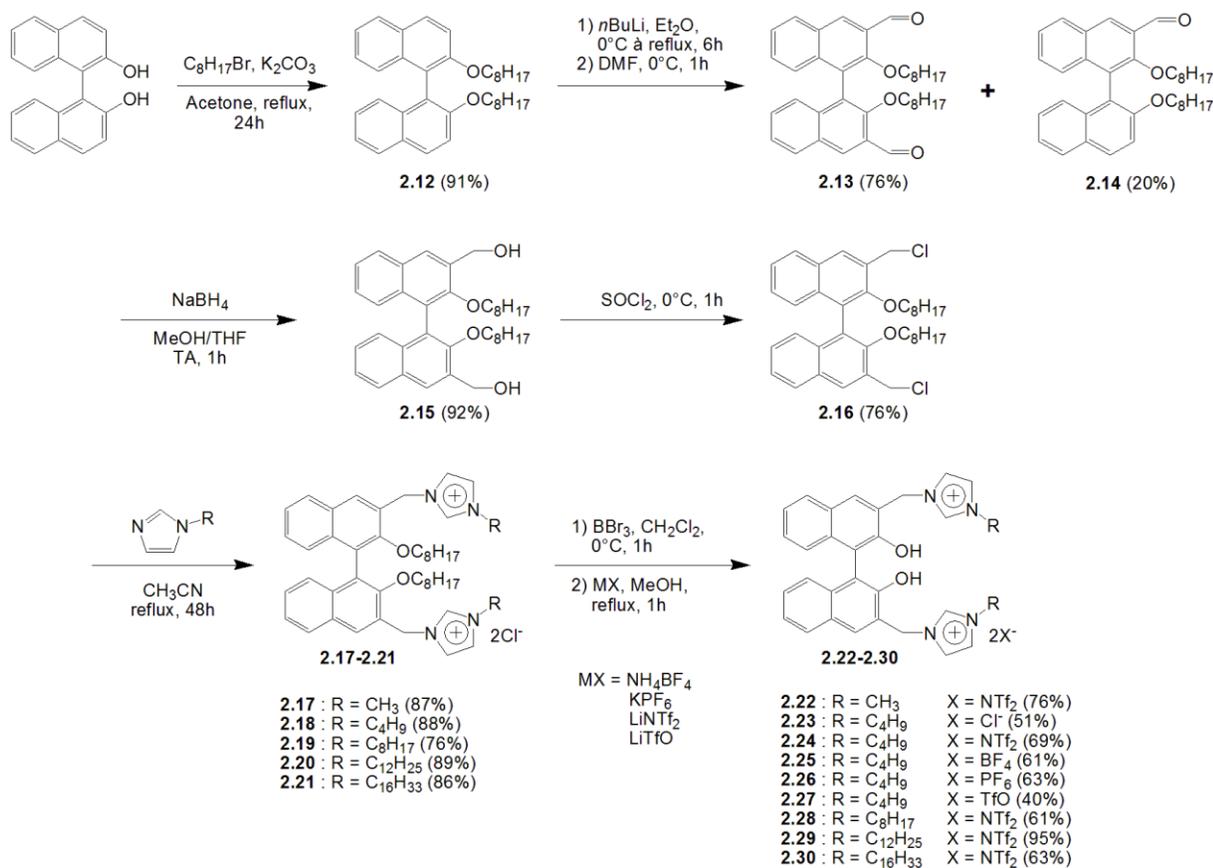


Schéma 2.4. Fonctionnalisation du Binol en positions 3 et 3'.

La fonctionnalisation du Binol en position 3 et 3', décrite dans le schéma 2.4, débute par la protection des fonctions alcool. Un groupement octyle a été choisi pour cette protection au lieu de groupements protecteurs plus classiques comme les groupements méthoxyméthyle (MOM), méthyle ou éthyle, car il permet une bonne solubilité des sels d'imidazoliums dans les solvants organiques lors de l'étape de formation des imidazoliums **2.17 - 2.21**, simplifiant ainsi les procédés de purification et améliorant le rendement des réactions. Le composé **2.12** est formylé pour obtenir le composé **2.13** avec un rendement de 76 %. Cette réaction n'est pas

complète et forme aussi du produit monoformylé **2.14**. Le produit monoformylé **2.14** purifié est conservé pour la synthèse de Binols fonctionnalisés avec une seule unité imidazolium. Après une étape de réduction des aldéhydes par le borohydrure de sodium et une étape de chloration avec le chlorure de thionyle, le composé **2.16** est obtenu. À partir de ce composé, les différents chlorures d'imidazoliums sont obtenus par substitution des chlores avec l'alkyle imidazole correspondant dans l'acétonitrile au reflux. Finalement, les fonctions alcools ont été déprotégées et les contre-anions désirés sont obtenus par métathèse d'anions en utilisant le sel correspondant. Pour la fonctionnalisation des Binols en fonction 3 et 3', cinq différents alkylimidazoles avec des longueurs de chaînes alkyle de 1, 4, 8, 12 et 16 carbones ont été utilisés, ainsi que 4 contre-anions différents, PF_6^- , BF_4^- , TfO^- et NTf_2^- . En plus de ces contre-anions, le composé **2.23** n'a pas subi de métathèse d'anion et a été utilisé avec l'anion chlorure.

2.1.3.2 Fonctionnalisation en position 3

La monofonctionnalisation du Binol en position 3 suit une synthèse similaire à la fonctionnalisation en position 3 et 3' (Schéma 2.5). La seule différence est dans l'étape de formylation du Binol, où un seul équivalent de $n\text{BuLi}$ est utilisé pour obtenir le composé **2.14**. Le composé **2.14** a également été obtenu comme produit secondaire lors de la fonctionnalisation du Binol en position 3 et 3'. Cette voie de synthèse a été utilisée pour synthétiser les composés **2.35** et **2.36**. Le composé **2.35** a été utilisé dans le but d'étudier l'influence du nombre d'unités imidazolium sur les propriétés thermiques et **2.36** a été utilisé pour étudier l'importance des unités imidazoliums pour le transport d'anions.

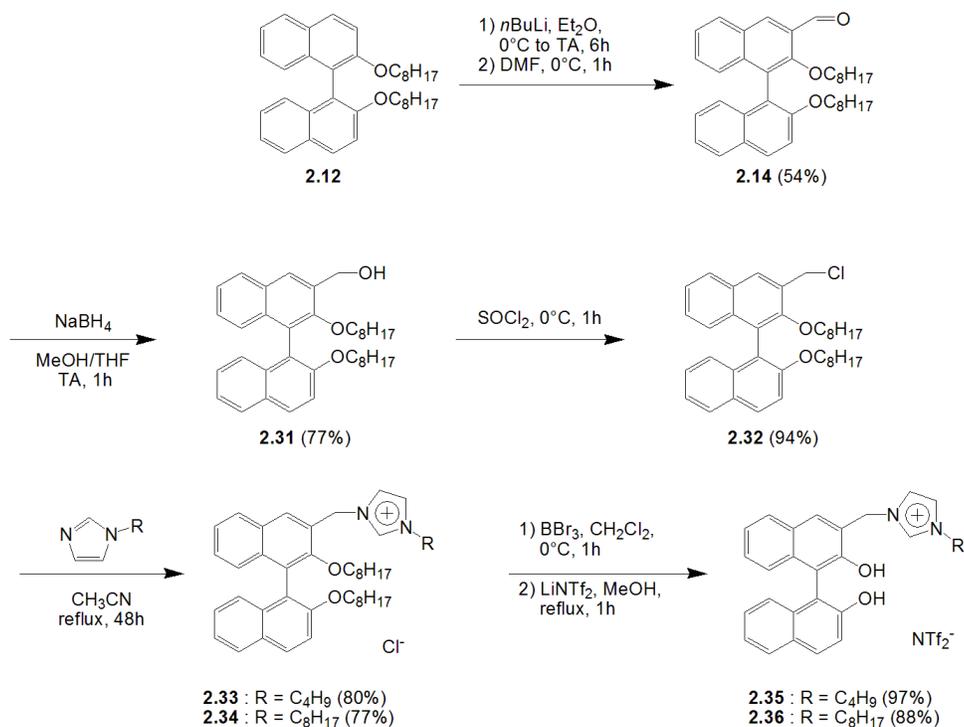


Schéma 2.5. Fonctionnalisation du Binol en position 3.

2.1.3.3 Fonctionnalisation en positions 6 et 6'

La fonctionnalisation du Binol en position 6 et 6' débute par une bromation du Binol en position 6 et 6' (Schéma 2.6). Cette étape nécessite de travailler à -78°C et d'ajouter le dibrome en goutte-à-goutte très lentement afin d'éviter l'augmentation de la température du milieu réactionnel. Un mauvais contrôle de la température lors de cette étape mène à l'obtention d'un mélange inséparable de nombreux Binols bromés à différentes positions. Le dérivé bromé **2.37** est ensuite protégé, puis formylé. L'étape de formylation doit, elle aussi, être effectuée à -78°C. Les ajouts du *n*BuLi et du DMF doivent s'effectuer très lentement pour éviter une augmentation de la température du milieu réactionnel. Tout comme pour la réaction de bromation, un mauvais contrôle de la température entraîne la formation d'un très grand nombre de produits secondaires difficiles à séparer. Les étapes suivantes sont identiques aux étapes de la fonctionnalisation en positions 3 et 3'.

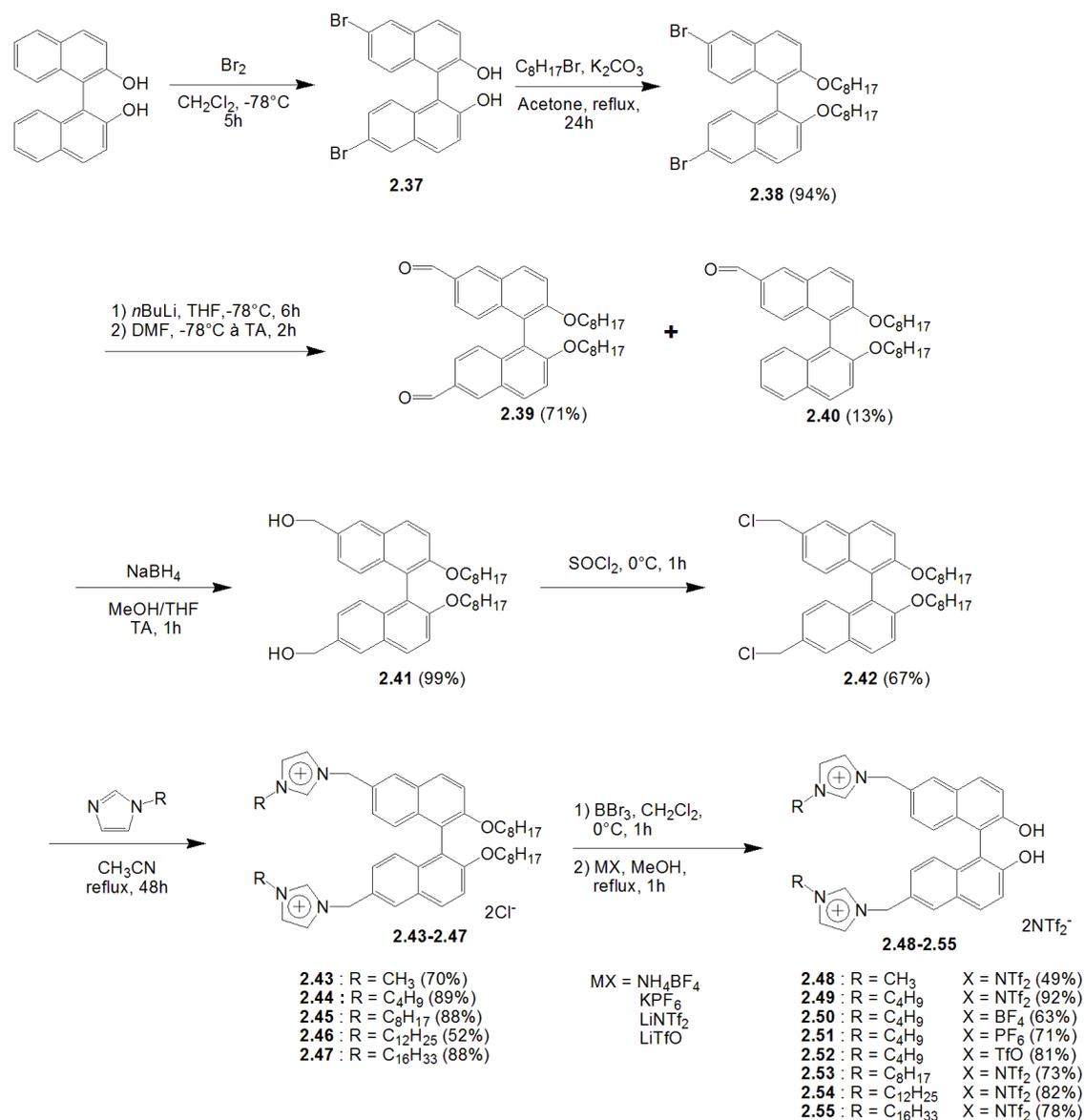


Schéma 2.6. Fonctionnalisation du Binol en positions 6 et 6'.

2.1.3.4 Fonctionnalisation en position 6

Le schéma 2.7 décrit la monofonctionnalisation du Binol en position 6. La monobromation du Binol en position 6 a été décrite par Reider *et al.*¹⁴⁴ Pour bromer le Binol sans avoir un mélange de Binol mono-bromé, di-bromé et non-bromé, il est nécessaire de désactiver un noyau naphтол du Binol par un groupement protecteur électro-attracteur. Le groupement pivalyl est utilisé à cet effet plutôt que le groupement acétyle, car son volume

permet de ne protéger qu'une fonction alcool du Binol. Une fois qu'un des deux naphthols a été désactivé, la bromation sur le deuxième naphthol peut avoir lieu dans des conditions identiques à la di-bromation du Binol. Une fois la bromation effectuée, l'ester est saponifié pour obtenir le composé **2.57** à partir duquel on peut synthétiser l'imidazolium **2.62** en suivant les mêmes étapes de synthèse que précédemment. Cette voie de synthèse n'a été utilisée que pour synthétiser le composé **2.62** dans le but d'étudier l'influence du nombre d'unités imidazolium sur les propriétés thermiques et catalytiques de ces sels.

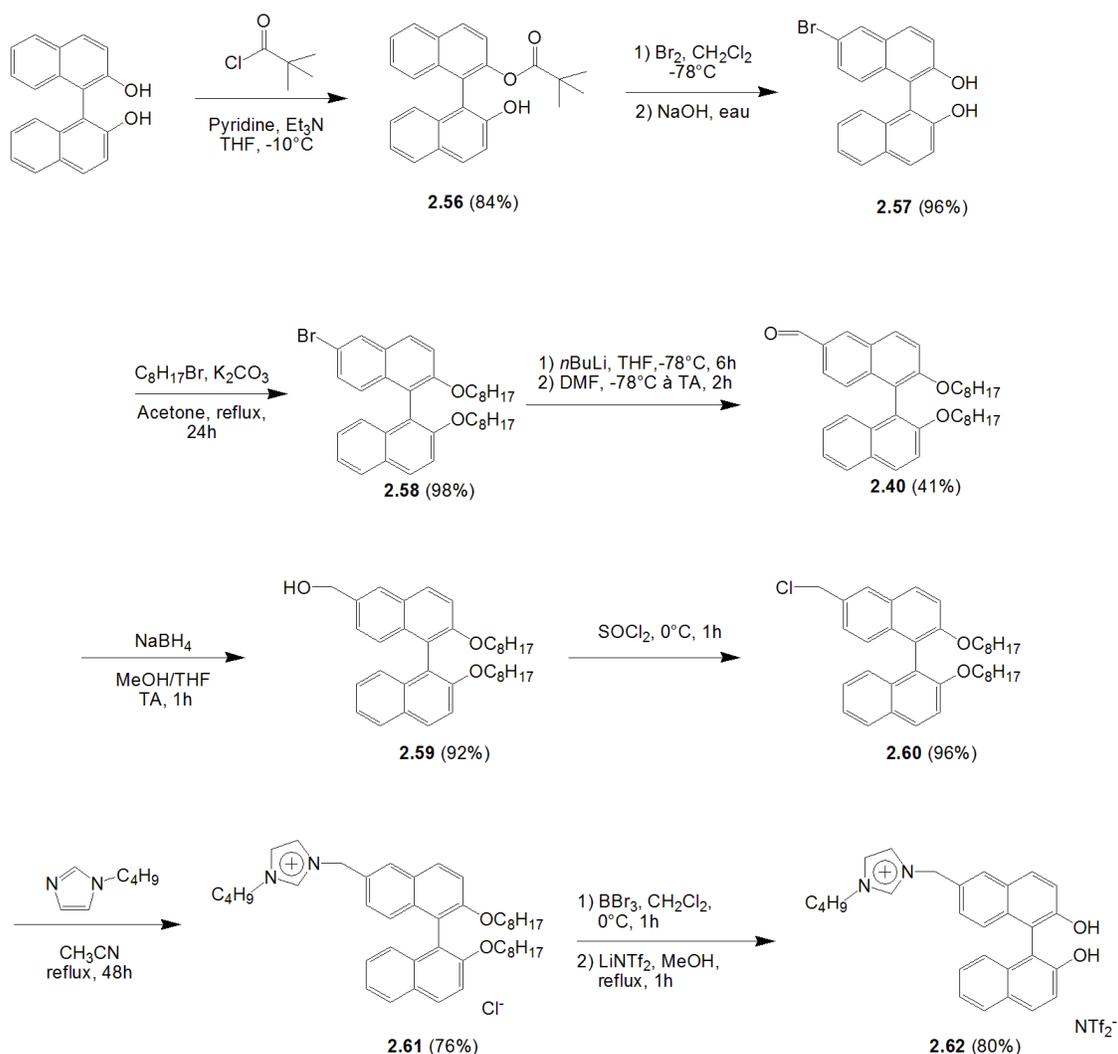


Schéma 2.7. Fonctionnalisation du Binol en position 3.

2.1.3.5 Synthèse des dérivés 2-méthylés

Le proton relativement acide en position C2 ($pK_a \approx 22$)⁶⁴ des sels d'imidazoliums est connu pour être utilisé dans la formation des complexes de carbène *N*-hétérocycliques avec des métaux, dont le zinc.⁹⁷ Comme tous ces sels d'imidazolium ont été désignés et synthétisés pour les étudier dans la catalyse, les composés **2.64** et **2.66**, analogues des composés **2.24** et **2.49** ont été synthétisés en utilisant le 2-méthylimidazole au lieu de l'imidazole (Schéma 2.8). Comme pour les liquides ioniques, tous les ligands ioniques ont été lavés à l'eau désionisée jusqu'à ce que le test au nitrate d'argent ne permette plus de détecter la présence de brome.

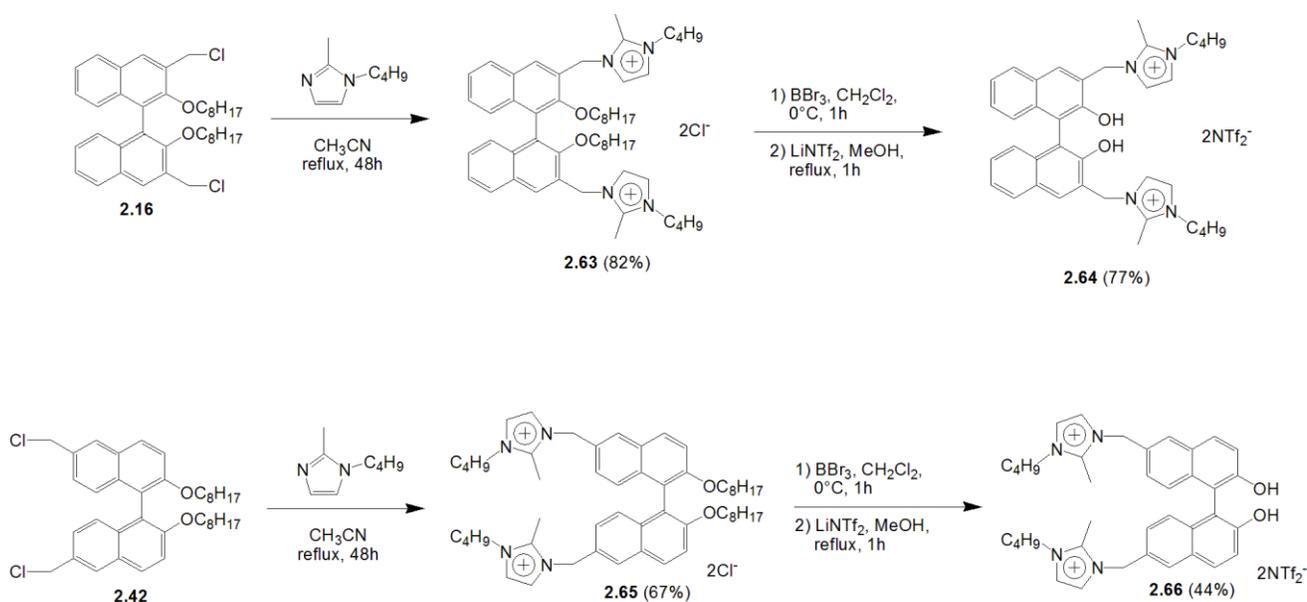


Schéma 2.8. Fonctionnalisation des Binols avec le 1-butyle, 2-méthylimidazole.

2.2 Propriétés Thermiques

2.2.1 Généralités

2.2.1.1 Analyse thermogravimétrique

La stabilité thermique des composés doit être étudiée en premier lieu pour définir la température maximale à laquelle l'étude par DSC peut être effectuée, afin d'éviter une dégradation du composé lors de l'étude de DSC. Les liquides ioniques sont caractérisés par une grande stabilité thermique et par un point fusion en dessous de 100°C. Pour étudier la stabilité thermique des composés, un appareil d'analyse thermogravimétrique est utilisé. Les échantillons sont chauffés jusqu'à 700°C à une vitesse de chauffage de 10°C/minute, sous azote. La variation de la masse de l'échantillon est mesurée grâce à une micro balance présente dans le four, et la température de décomposition T_{d5} , définie comme la température à laquelle l'échantillon a perdu 5 % de sa masse, permet de caractériser la stabilité des composés. La valeur de T_{d5} est couramment utilisée à titre de référence, facilement identifiable.

2.2.1.2 Calorimétrie différentielle à balayage (DSC)

Pour cette étude thermique, les composés utilisés ont été synthétisés à partir de Binol racémique. Deux énantiomères ont les mêmes propriétés chimiques et physiques, dont le point de fusion et la transition vitreuse. Toutefois, un mélange de deux énantiomères aura un point de fusion qui peut être plus haut ou plus bas que le point de fusion des énantiomères purs. Ceci est dû au fait que le point de fusion est une propriété liée à la cristallinité des composés. Ainsi un mélange d'énantiomères ne cristallisera pas de la même façon que les énantiomères purs. Le cas de la transition vitreuse est différent. En effet, la transition vitreuse caractérise la transition entre une phase vitreuse et une phase caoutchouteuse, toutes les deux amorphes, c'est à dire non organisées. Pour un mélange de deux composés avec deux T_g différentes deux cas sont possibles. Si le mélange est hétérogène, le mélange aura deux T_g correspondant aux T_g des deux composés purs. Si le mélange est homogène, la T_g du mélange se trouvera entre les deux T_g des composés purs.¹⁴⁵ Ainsi, dans le cas d'un mélange de deux énantiomères, la

Tg du mélange sera égale à la Tg des énantiomères purs, les deux énantiomères ayant la même Tg. Toutefois, à titre de comparaison, deux composés (**2.30** et **2.55**) ont été étudiés par DSC dans leur forme racémique et chirale, dans le but de s'assurer que les transitions de phases sont identiques dans les deux cas (Voir figures A7.5 et A7.6 et figures A7.18 et A7.19 dans l'annexe 7).

2.2.2 Stabilité thermique

La stabilité des différents Binols fonctionnalisés avec des sels d'imidazoliums a été étudiée en fonction des différentes variables propres à ces composés : nombre et position des unités imidazoliums sur le Binol, longueur des chaînes alkyles et nature du contre-anion. Les résultats sont présentés dans le tableau 2.1, les figures 2.1 à 2.3, la figure 2.4 et les figures dans l'annexe 6.

| Entrée | Composé | Position Imidazolium | Chaîne alkyle | [X] | Td ₅ (°C) |
|--------|-------------|----------------------|---------------------------------|------------------|----------------------|
| 1 | 2.22 | 3,3' | CH ₃ | NTf ₂ | 324 |
| 2 | 2.24 | 3,3' | C ₄ H ₉ | NTf ₂ | 334 |
| 3 | 2.28 | 3,3' | C ₈ H ₁₇ | NTf ₂ | 349 |
| 4 | 2.29 | 3,3' | C ₁₂ H ₂₅ | NTf ₂ | 329 |
| 5 | 2.30 | 3,3' | C ₁₆ H ₃₃ | NTf ₂ | 344 |
| 6 | 2.35 | 3 | C ₄ H ₉ | NTf ₂ | 347 |
| 7 | 2.36 | 3 | C ₈ H ₁₇ | NTf ₂ | 338 |
| 8 | 2.27 | 3,3' | C ₄ H ₉ | TfO | 342 |
| 9 | 2.26 | 3,3' | C ₄ H ₉ | PF ₆ | 283 |
| 10 | 2.25 | 3,3' | C ₄ H ₉ | BF ₄ | 264 |
| 11 | 2.23 | 3,3' | C ₄ H ₉ | Cl | 243 |
| 12 | 2.48 | 6,6' | CH ₃ | NTf ₂ | 331 |
| 13 | 2.49 | 6,6' | C ₄ H ₉ | NTf ₂ | 325 |
| 14 | 2.53 | 6,6' | C ₈ H ₁₇ | NTf ₂ | 358 |
| 15 | 2.54 | 6,6' | C ₁₂ H ₂₅ | NTf ₂ | 336 |
| 16 | 2.55 | 6,6' | C ₁₆ H ₃₃ | NTf ₂ | 321 |
| 17 | 2.62 | 6 | C ₄ H ₉ | NTf ₂ | 323 |
| 18 | 2.52 | 6,6' | C ₄ H ₉ | TfO | 338 |
| 19 | 2.51 | 6,6' | C ₄ H ₉ | PF ₆ | 313 |
| 20 | 2.50 | 6,6' | C ₄ H ₉ | BF ₄ | 263 |

Tableau 2.1. Valeurs des températures de dégradation pour les Binol-imidazoliums

Les figures 2.1, 2.2 et 2.3 représentent les courbes d'analyse thermogravimétrique pour les composés **2.22** à **2.35**, c'est-à-dire pour des Binols fonctionnalisés en positions 3 et 3' ou mono-fonctionnalisés en position 3 pour le composé **2.35** et la figure 2.4 présente un résumé des valeurs de Td_5 en fonction de la position, de la longueur de la chaîne alkyle et du contre-anion. Dans la figure 2.1 il est possible de voir que la longueur de la chaîne carbonée n'affecte pas de façon significative la stabilité des composés. En effet, la température de décomposition varie de 324°C à 349°C selon la longueur de la chaîne alkyle (Entrées 1 à 5, Tableau 2.2). Par contre, la nature du contre-anion est un élément qui influe grandement la stabilité des Binol-imidazoliums (Figure 2.2). L'étude de l'influence de la nature du contre-anion a été effectuée sur les composés possédant des chaînes butyle. La température de décomposition varie de 243°C avec le contre-anion Cl^- à 342°C avec le contre-anion TfO^- (Entrées 2 et 8 à 11, Tableau 2.1). L'ordre de stabilité en fonction du contre-anion est $TfO^- > NTf_2^- > PF_6^- > BF_4^- > Cl^-$, ce qui diffère de l'ordre de stabilité $PF_6^- > NTf_2^- > TfO^- > BF_4^- > Cl^-$ de liquides ioniques reporté par Zhang *et al.* pour des sels d'imidazolium monocationiques.¹⁴⁶ Cette différence pourrait être due à la présence de deux anions sur une même molécule, et à leur positionnement autour des cations imidazolium. Cependant, la tendance générale est conservée, c'est-à-dire, les anions les plus volumineux et ayant la charge la plus délocalisée donnent les composés les plus stables.

La position des unités imidazolium affecte légèrement la stabilité des composés, mais en général les composés fonctionnalisés en position 6 et 6' ont des valeurs de Td_5 proches de celles obtenues avec les composés fonctionnalisés en positions 3 et 3' (Entrées 12 à 20, Tableau 2.1). L'effet de la position des unités imidazoliums n'est pas bien défini : la stabilité thermique peut augmenter ou diminuer légèrement selon la longueur de la chaîne alkyle et le contre-anion (Figure 2.4). Enfin, le nombre d'unités imidazolium n'affecte pas significativement la stabilité des composés, toutefois, cette influence semble variable selon les composés. Alors que le composé **2.49** ($Td_5 = 325^\circ C$) fonctionnalisé en positions 6 et 6' par des butylimidazoliums présente une stabilité légèrement accrue par rapport à son analogue monofonctionnalisé **2.61** ($Td_5 = 323^\circ C$), le composé **2.24** ($Td_5 = 334^\circ C$) fonctionnalisé en positions 3 et 3' par des butylimidazoliums a une stabilité thermique diminuée par rapport à son analogue monofonctionnalisé **2.35** ($Td_5 = 348^\circ C$).

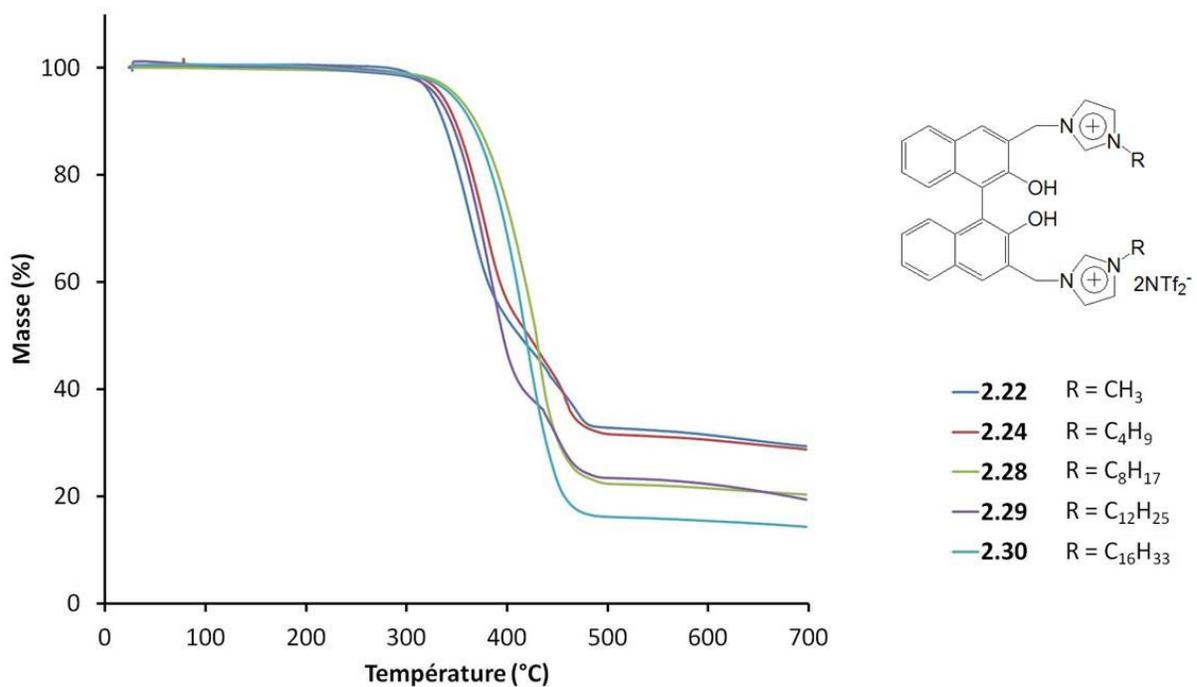


Figure 2.1. Analyse thermogravimétrique. Influence de la longueur de la chaîne alkyle sur les Td₅. **2.22** (CH₃), **2.24** (C₄H₉), **2.28** (C₈H₁₇), **2.29** (C₁₂H₂₅), **2.30** (C₁₆H₃₃).

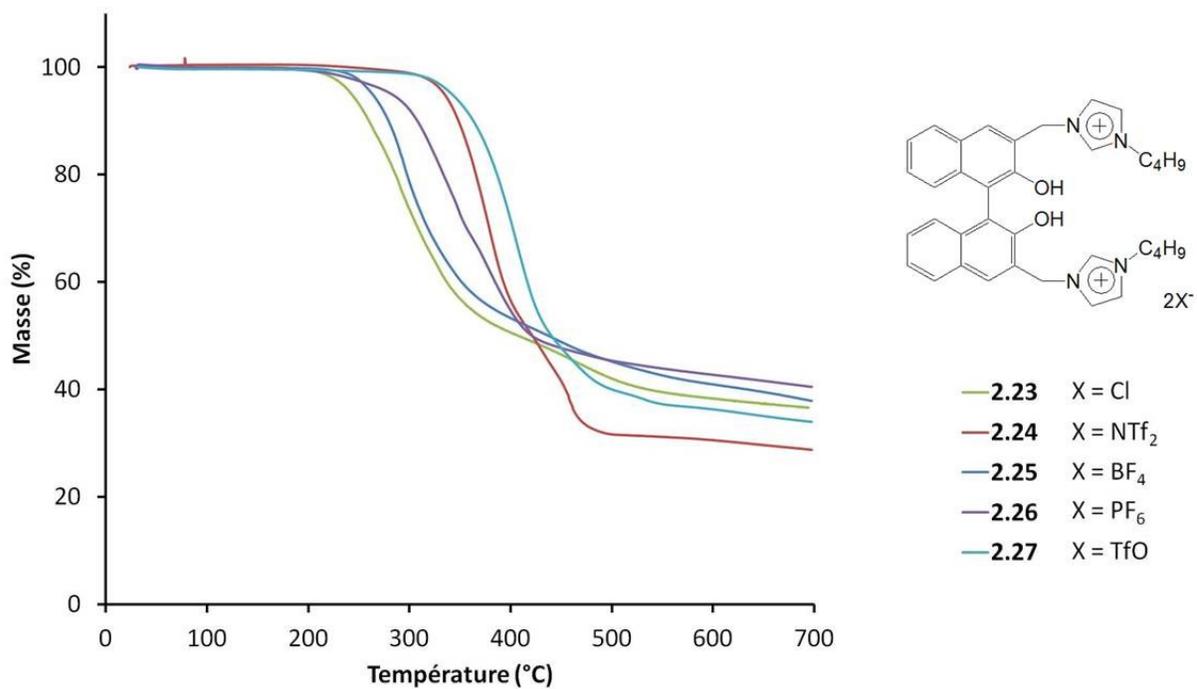


Figure 2.2. Analyse thermogravimétrique. Influence du contre-anion sur la Td₅. **2.23** (Cl⁻), **2.24** (NTf₂⁻), **2.25** (BF₄⁻), **2.26** (PF₆⁻), **2.27** (TfO⁻).

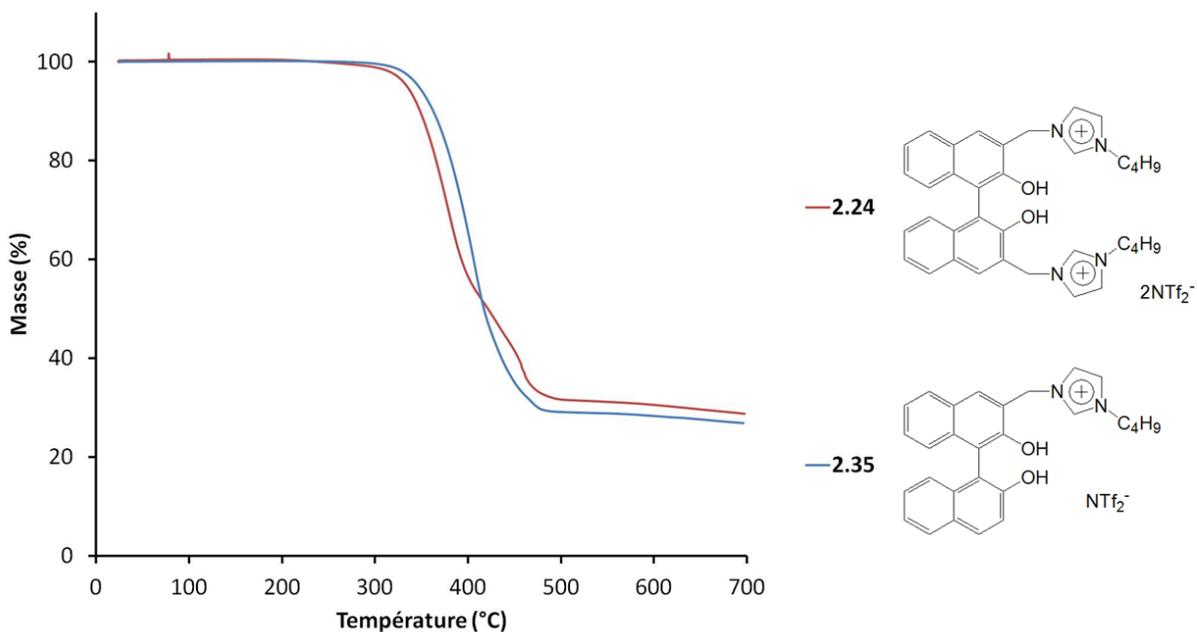


Figure 2.3. Analyse thermogravimétrique. Influence du nombre d'unité imidazolium sur la T_{d5} . **2.24** (deux unités), **2.35** (une unité).

Finalement, tous les composés de la famille des Binol-imidazoliums synthétisés sont stables jusqu'à des températures allant de 320 à 350°C. Ceci représente une stabilité thermique se situant dans la moyenne des liquides ioniques dicationiques précédemment rapportés dans la littérature par Shreeve¹⁴⁷ (des diimidazoliums se décomposant entre 200 et 300°C) et Shirota⁸³ (diimidazoliums se décomposant entre 400 et 500°C). La stabilité thermique relativement faible de nos composés peut être attribuée à la partie Binol de ces composés. En effet, le Binol se dégrade à partir de 200°C (Figure A6.21) et pour des fins de comparaison le [Bmim][NTf₂] se dégrade à 439°C.⁵³

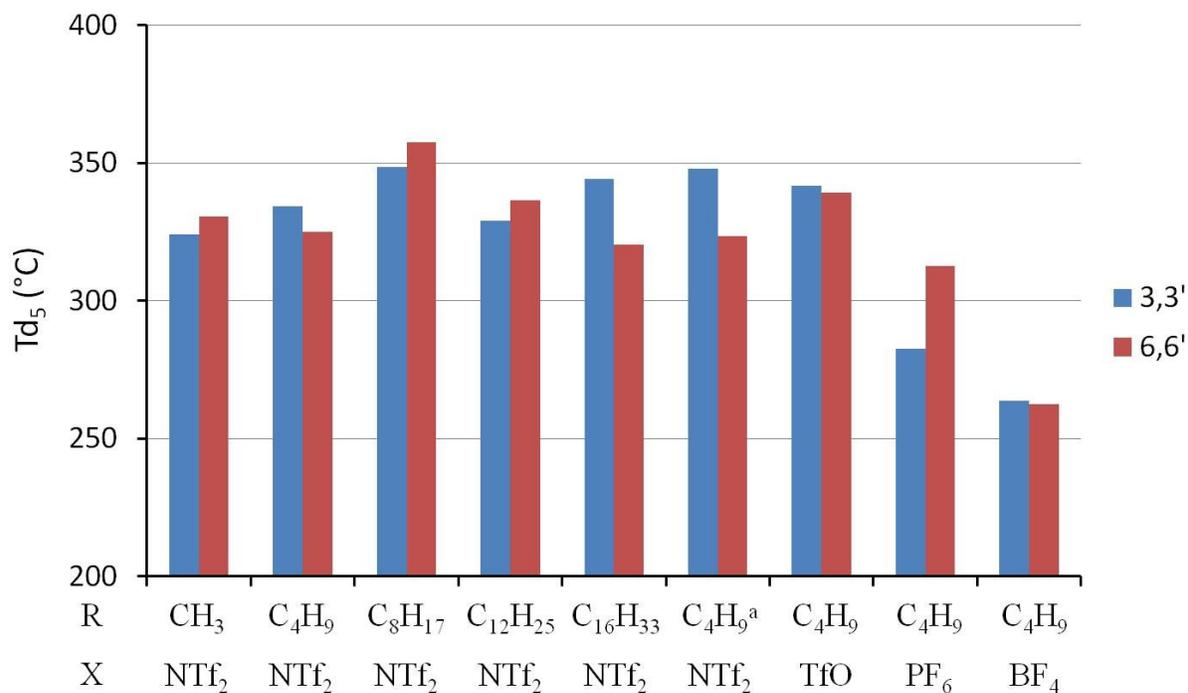


Figure 2.4. Comparaison des Td₅ entre les composés Binol-imidazoliums fonctionnalisés en positions 3 et 3' et les composés Binol-imidazoliums fonctionnalisés en positions 6 et 6' en fonction des chaînes alkyle R et des anions X. a) Les composés sont monofonctionnalisés en positions 3 ou en position 6.

Connaissant la stabilité thermique des Binol-imidazoliums, des expériences de DSC ont été effectuées entre -90°C et 150 à 200°C selon les composés. Alors que toutes les valeurs de Td₅ sont supérieures à 200°C, la dégradation est susceptible de débiter à une température inférieure à la Td₅, comme discuté dans le paragraphe 1.2.1.2. La température à laquelle la dégradation débute est en général difficilement identifiable à cause de la très faible cinétique de dégradation à cette température. L'étude par calorimétrie différentielle à balayage devant être effectuée en dessous de la température de dégradation des composés, le composé avec les Td₅ les plus proches de 200°C, c'est-à-dire les composés avec les contre-anions Cl⁻, BF₄⁻ et PF₆⁻, ont été effectuées soit entre -90°C et 150°C (pour le contre-anion Cl⁻), soit entre -90°C et 180° (pour les contre-anions BF₄⁻ et PF₆⁻).

2.2.3 Transitions de phase

Les transitions de phase ont été étudiées par DSC entre -90°C et 150 à 200°C à une vitesse de $5^{\circ}\text{C}/\text{minute}$. La première constatation que nous pouvons faire en regardant les courbes de DSC (Figures 2.5, 2.6 et 2.7 et figures de l'annexe 7) est que la seule transition de phase visible est une transition vitreuse. En effet, les courbes DSC ne présentent pas le pic caractéristique des points de fusion. La figure 2.5 montre l'effet de la longueur de la chaîne alkyle sur la Tg. Nous pouvons voir que plus la chaîne est longue, plus la Tg diminue. L'effet de la chaîne alkyle sur les propriétés thermiques des liquides ioniques à base d'imidazolium a déjà été étudié dans le cas de sels monocationiques. Zhang *et al.* a démontré que le point de fusion des sels d'imidazoliums monocationiques diminue lorsque la longueur de la chaîne augmente jusqu'à 4 ou 6 carbones, selon l'anion utilisé. Cette diminution est suivie d'un plateau puis la Tg commence à augmenter lorsque la chaîne alkyle dépasse 8 ou 9 carbones, selon l'anion utilisé.³ Des études similaires se sont intéressées à la transition vitreuse des sels d'imidazolium monocationiques. Ainsi Bartsch *et al.* ont étudié l'influence de la chaîne alkyle sur des méthylimidazoliums avec des contre-anions NTf_2^- et PF_6^- . Les résultats obtenus sont similaires à l'étude de Zhang *et al.* mais cette fois-ci pour la Tg au lieu du point de fusion : plus la longueur de la chaîne alkyle augmente, plus la Tg diminue avant d'atteindre un plateau et finir par remonter.¹⁴⁸ Dans le cas des Binols imidazoliums fonctionnalisés en positions 3,3' nous pouvons voir que la Tg diminue lorsque la chaîne alkyle passe de 1 à 12 carbones, puis ne varie plus entre 12 et 16 carbones (Figure 2.5).

| Entrée | Composé | Position Imidazolium | Chaîne alkyle | [X ⁻] | Tg (°C) |
|--------|-------------|----------------------|---------------------------------|-------------------------------|---------|
| 1 | 2.22 | 3,3' | CH ₃ | NTf ₂ ⁻ | 26,1 |
| 2 | 2.24 | 3,3' | C ₄ H ₉ | NTf ₂ ⁻ | 9,3 |
| 3 | 2.28 | 3,3' | C ₈ H ₁₇ | NTf ₂ ⁻ | -3,0 |
| 4 | 2.29 | 3,3' | C ₁₂ H ₂₅ | NTf ₂ ⁻ | -8,9 |
| 5 | 2.30 | 3,3' | C ₁₆ H ₃₃ | NTf ₂ ⁻ | -10,1 |
| 6 | 2.35 | 3 | C ₄ H ₉ | NTf ₂ ⁻ | 11,7 |
| 7 | 2.36 | 3 | C ₈ H ₁₇ | NTf ₂ ⁻ | 5,9 |
| 8 | 2.27 | 3,3' | C ₄ H ₉ | TfO ⁻ | 47,3 |
| 9 | 2.26 | 3,3' | C ₄ H ₉ | PF ₆ ⁻ | 65,7 |
| 10 | 2.25 | 3,3' | C ₄ H ₉ | BF ₄ ⁻ | 89,8 |
| 11 | 2.23 | 3,3' | C ₄ H ₉ | Cl ⁻ | 94,8 |
| 12 | 2.48 | 6,6' | CH ₃ | NTf ₂ ⁻ | 25,5 |
| 13 | 2.49 | 6,6' | C ₄ H ₉ | NTf ₂ ⁻ | 6,9 |
| 14 | 2.53 | 6,6' | C ₈ H ₁₇ | NTf ₂ ⁻ | -2,8 |
| 15 | 2.54 | 6,6' | C ₁₂ H ₂₅ | NTf ₂ ⁻ | -4,0 |
| 16 | 2.55 | 6,6' | C ₁₆ H ₃₃ | NTf ₂ ⁻ | -4,5 |
| 17 | 2.62 | 6 | C ₄ H ₉ | NTf ₂ ⁻ | 24,4 |
| 18 | 2.52 | 6,6' | C ₄ H ₉ | TfO ⁻ | 60,3 |
| 19 | 2.51 | 6,6' | C ₄ H ₉ | PF ₆ ⁻ | 75,7 |
| 20 | 2.50 | 6,6' | C ₄ H ₉ | BF ₄ ⁻ | 127,2 |

Tableau 2.2. Valeur de Tg des différents Binol-imidazoliums

La figure 2.6 montre l'influence du contre-anion sur la Tg. Nous pouvons voir que le contre-anion a une forte influence sur la Tg. Dans le cas des composés possédant un butylimidazolium en positions 3 et 3' la Tg passe de 9,3°C pour le contre-anion NTf₂⁻ à 94,8°C pour le contre-anion Cl⁻, l'ordre des Tg pour les différents anions étant Cl⁻ > BF₄⁻ > PF₆⁻ > TfO⁻ > NTf₂⁻. L'effet du contre-anion sur la Tg et le point de fusion est lié à l'habilité du contre-anion à former des liens hydrogènes, à avoir des interactions électrostatiques avec le cation, sa symétrie et sa rigidité. Les contre-anions volumineux vont avoir des interactions électrostatiques plus faibles avec les cations imidazolium, et de ce fait, vont donner des Tg plus basses.¹⁴⁶ Ainsi, le volume croissant des contre-anions Cl⁻ < BF₄⁻ < PF₆⁻ < TfO⁻ < NTf₂⁻ correspond à l'ordre inverse des Tg.¹⁴⁹ De plus, les contre-anions avec des formes mésomères, tels que TfO⁻ et NTf₂⁻, ont une délocalisation électronique plus prononcée, et donc une habilité à former des liens hydrogènes et des interactions électrostatiques très réduites avec les cations, ce qui se traduit par une diminution de la Tg.¹⁵⁰ Pour cette raison, les composés avec des

anions TfO^- et NTf_2^- ont des T_g plus basses que les composés avec des contre-anions BF_4^- et PF_6^- . L'anion NTf_2^- a une délocalisation électronique plus importante que l'anion TfO^- . De plus, cet anion symétrique est connu pour être flexible au niveau des liaisons N-S-N et avoir deux isomères de conformation *cis* et *trans*.¹⁵¹ La délocalisation électronique ainsi que la flexibilité sont également responsables de la faible T_g des composés ayant un contre-anion NTf_2^- .¹⁵² Ainsi l'anion NTf_2^- permet d'obtenir les plus faibles T_g .

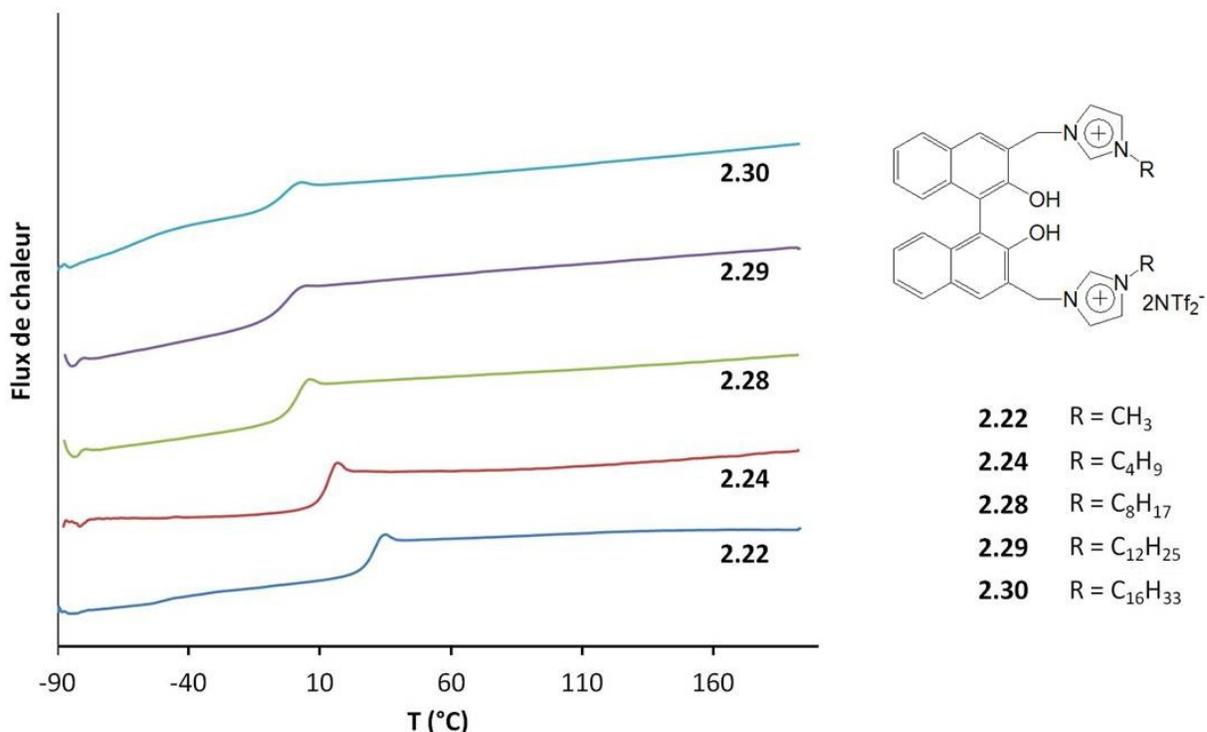


Figure 2.5. Analyse DSC. Influence de la longueur de la chaîne alkyle sur la T_g . **2.22** (CH₃), **2.24** (C₄H₉), **2.28** (C₈H₁₇), **2.29** (C₁₂H₂₅), **2.30** (C₁₆H₃₃).

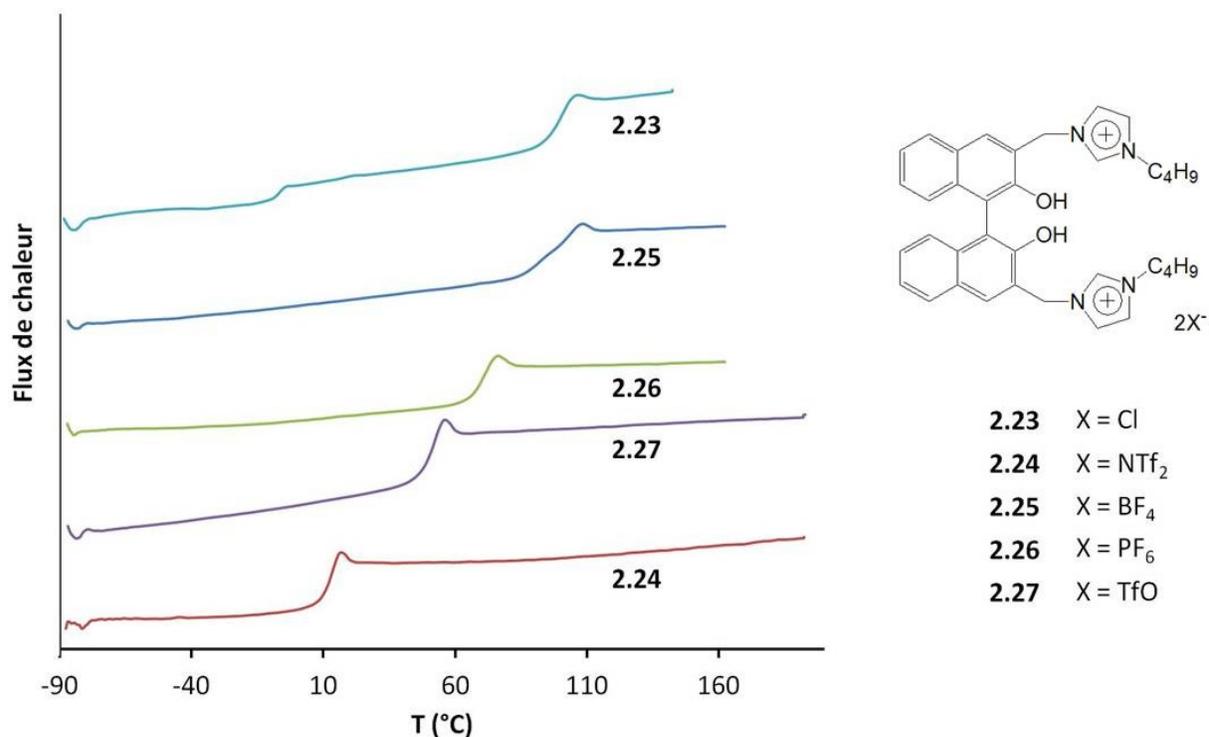


Figure 2.6. Analyse DSC. Influence du contre-anion sur la Tg. **2.23** (Cl⁻), **2.24** (NTf₂⁻), **2.25** (BF₄⁻), **2.26** (PF₆⁻), **2.27** (TfO⁻).

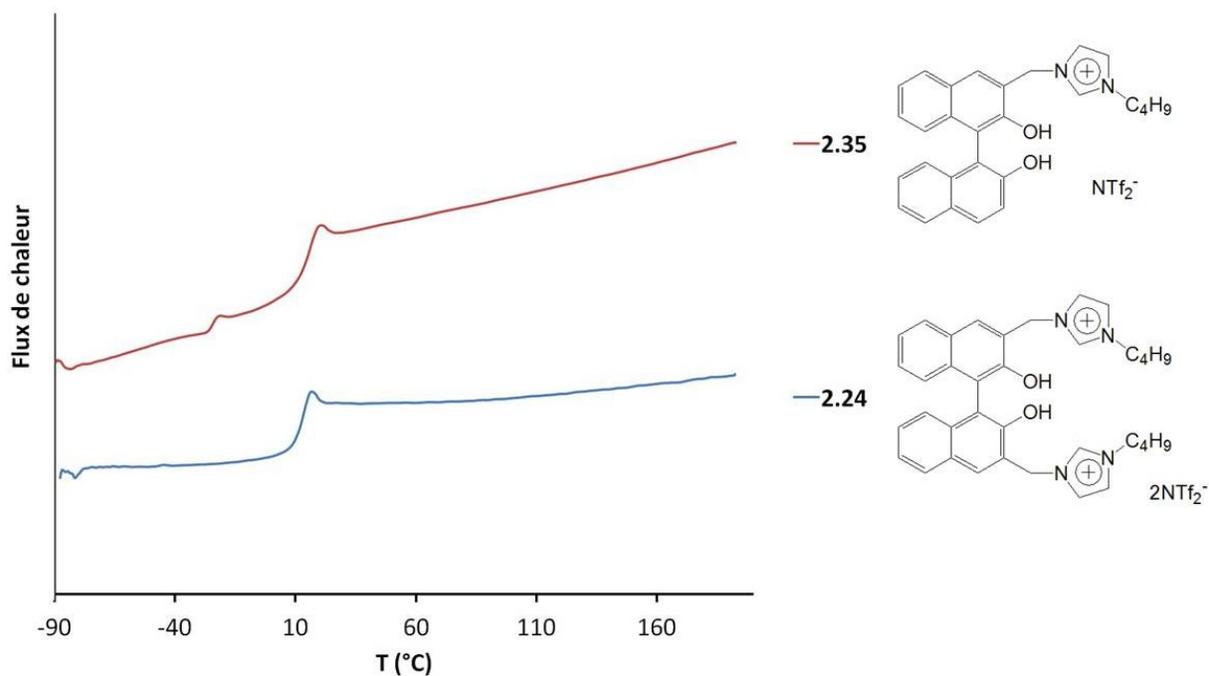


Figure 2.7. Analyse DSC. Influence du nombre d'unités imidazolium sur la Tg. **2.24** (deux unités), **2.35** (une unité).

L'effet du nombre d'unités imidazolium sur la Tg a été étudiée sur les Binol-3-butylimidazolium[NTf₂] **2.35** et Binol-3-octylimidazolium[NTf₂] **2.36** qui sont les analogues monocationiques des Binol-3,3'-butylimidazolium[NTf₂] **2.24** et Binol-3,3'-octylimidazolium[NTf₂] **2.28**. Les liquides ioniques dicationiques ont peu été étudiés à ce jour et les exemples de comparaison entre les sels monocationiques et dicationiques sont très rares. Toutefois, Shirota *et al.* ont effectué une comparaison des Tg des dialkylimidazoliums et leurs homologues dicationiques. Leurs résultats indiquent que les sels dicationiques ont des Tg plus élevées d'environ 20°C que leurs analogues monocationiques, dû à de plus grandes interactions électrostatiques.⁸³ Dans notre cas, nous observons l'effet inverse. En effet, les Tg des composés monocationiques **2.35** et **2.36** sont respectivement de 11,7°C et 5,9°C alors que les Tg des composés dicationiques **2.24** et **2.28** sont respectivement de 9,3°C et -3,0°C. Ceci peut être dû à la géométrie particulière du cœur Binol, comparé à la planarité des sels décrits dans la littérature. Ces résultats ont été confirmés par des études conduites sur des composés fonctionnalisés en positions 6 et 6'. En effet, la Tg du Binol-6,6'-butylimidazolium[NTf₂] **2.49** est de 6,9°C alors que la Tg de son analogue monocationique, le Binol-6-butylimidazolium[NTf₂] **2.62** est de 24,4°C.

De plus, l'étude des composés fonctionnalisés en positions 6 et 6' permet de confirmer tous les résultats obtenus lors de l'étude sur les composés fonctionnalisés en positions 3 et 3'. L'ordre des Tg en fonction du contre-anion BF₄⁻ > PF₆⁻ > TfO⁻ > NTf₂⁻ est le même pour les deux séries de composés, et la Tg est d'autant plus basse que les chaînes alkyle sont longues.

Toutefois, il est intéressant de remarquer qu'en général, les composés avec des cations imidazoliums en position 6 et 6' possèdent des Tg plus élevées que les composés fonctionnalisés en position 3 et 3' à quelques exceptions près. Si nous comparons les composés avec un anion NTf₂⁻, nous pouvons voir que la position des cations imidazoliums n'a pas d'effet significatif si la chaîne alkyle contient entre 1 et 8 carbones (voir Figure 2.8). Par contre, quand la chaîne alkyle est composée de 12 ou 16 carbones, la position des imidazoliums joue un rôle plus significatif. En effet, nous pouvons voir dans la figure 2.8 un écart significatif entre les Tg des composés fonctionnalisés en positions 3 et 3' et les Tg des composés fonctionnalisés en positions 6 et 6'. Cette différence de Tg peut être attribuée à l'encombrement des groupements alcools du Binol pour les composés fonctionnalisés en

position 3 et 3'. Il est connu que les liens hydrogènes influent fortement sur les propriétés thermiques en augmentant leurs T_g et le point de fusion. Les composés avec des cations imidazoliums en positions 3 et 3' ont plus de difficulté à former des ponts hydrogènes intermoléculaires à travers leurs fonctions alcool à cause de l'encombrement apporté par les cations imidazoliums. Cet encombrement augmentant avec la taille des chaînes alkyles, la capacité à former des ponts hydrogène est diminuée pour les composés possédant des chaînes alkyles de 12 et 16 carbones. Au contraire, dans le cas des composés fonctionnalisés en position 6 et 6', les fonctions alcools du Binol ne sont à aucun moment encombrées et les ponts hydrogènes intermoléculaires peuvent se faire librement, d'où une T_g plus élevée.

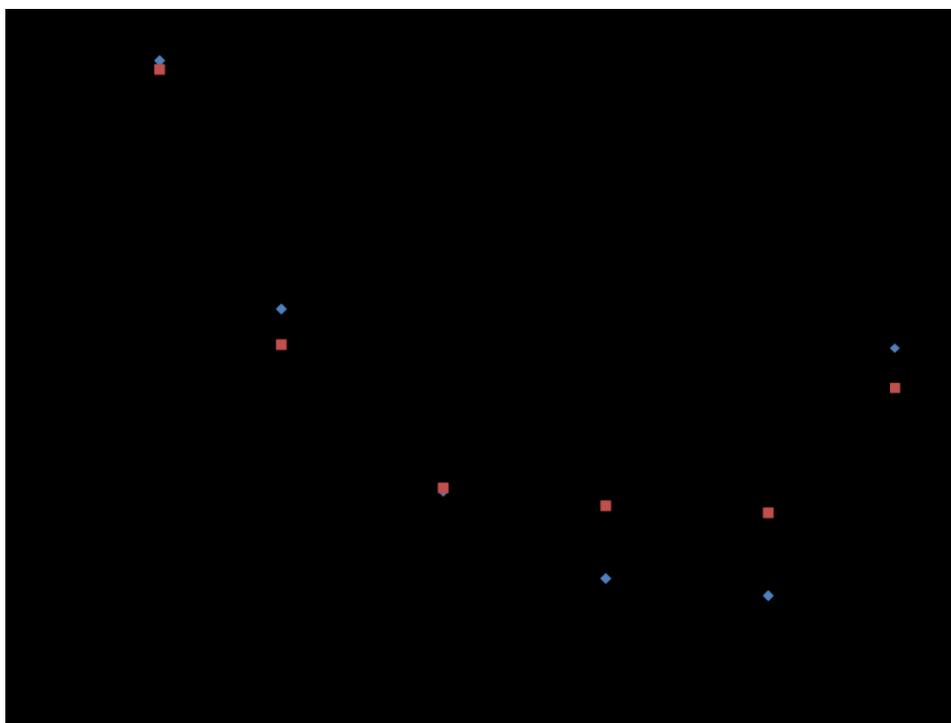


Figure 2.8. Relation entre la température de transition vitreuse et la longueur la chaîne carbonée en fonction de la position des unités imidazolium.

2.3 Conclusion

Une famille de sels d'imidazolium contenant un cœur Binol fonctionnalisé par des cations imidazolium a été synthétisée. Les possibilités de fonctionnalisation du Binol à différentes positions sur les noyaux naphthol permet de synthétiser de nombreux analogues de ces sels en variant le nombre d'unités imidazolium et leur position de substitution. À cela nous pouvons rajouter des variantes propres aux sels d'imidazoliums, à savoir des analogues avec différentes longueurs de chaînes alkyle sur les noyaux imidazolium et différents contre-anions. Cet ensemble de molécules constitue une riche famille de sels d'imidazolium dicationiques, précurseurs de catalyseurs organométalliques.

Avant tout test catalytique, les propriétés thermiques des ces composés ont été étudiées par analyse thermogravimétrique et par calorimétrie différentielle à balayage. La stabilité thermique est principalement influencée par la nature de l'anion, l'ordre de stabilité en fonction de l'anion étant : $\text{TfO}^- > \text{NTf}_2^- > \text{PF}_6^- > \text{BF}_4^- > \text{Cl}^-$. La plupart des ces sels sont stables jusqu'à 320-350°C. Les analyses par DSC ont révélé que ces composés ne cristallisent pas. En effet les courbes de DSC ne présentent qu'une transition vitreuse. Les Tg sont influencées principalement par la nature de l'anion et par la longueur de la chaîne alkyle, alors que le nombre d'unités imidazolium et leurs positions sont des facteurs moins significatifs. Les Tg de cette famille de sels varient entre -10°C et 127°C. L'ordre des Tg en fonction du contre-anion est $\text{Cl}^- > \text{BF}_4^- > \text{PF}_6^- > \text{TfO}^- > \text{NTf}_2^-$. Les chaînes alkyles permettent une diminution de la Tg lorsque la chaîne augmente de 1 à 12 carbones, puis la Tg ne varie plus entre 12 et 16 carbones. Les composés avec deux unités imidazoliums ont des Tg plus basses que les composés mono-fonctionnalisés. Toutes les Tg des composés avec des anions NTf_2^- se situent entre -10°C et 26°C.

La viscosité des liquides ioniques augmentant lorsque la Tg augmente.⁷⁰ Pour cette raison, les composés avec des anions NTf_2^- , dû à leur faible Tg, ont été choisis pour l'étude de la catalyse d'éthylation d'aldéhyde en présence de ces sels, dans le but d'avoir le milieu le moins visqueux et une bonne agitation.

Chapitre 3 Catalyse d'éthylation énantiosélective d'aldéhydes en milieu liquide ionique

3.1 Introduction

L'obtention des alcools chiraux représente un grand centre d'intérêt pour la synthèse de produits naturels ou de composés biologiquement actifs. Une voie importante pour l'obtention d'alcools optiquement actifs est l'alkylation d'aldéhydes. Les premiers travaux rapportés par Seebach *et al.* nécessitaient des quantités stœchiométriques de catalyseurs pour obtenir de bons excès énantiomériques.¹⁵³ Ce n'est qu'à la fin des années 1980 que les premiers exemples d'alkylations énantiosélectives n'utilisant qu'une quantité catalytique d'inducteurs de chiralité furent décrits par Noyori *et al.* en utilisant des aminoalcools chiraux.¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ Depuis, la réaction d'éthylation d'aldéhyde a été largement utilisée pour étudier la réactivité de nouveaux catalyseurs aussi variés que des aminothiols,¹⁵⁷ des aminophénols,¹⁵⁸ des imines,¹⁵⁹ et des sulfonamides.¹⁶⁰ Par conséquent, cette réaction est devenue un test classique pour évaluer le potentiel de nouveaux catalyseurs et inducteurs de chiralité. L'utilisation du Binol en tant que ligand chiral est arrivée au milieu des années 1990, depuis qu'il est possible de séparer facilement ses deux énantiomères,⁴ rendant le Binol énantiomériquement pur plus accessible et moins dispendieux. Ainsi les premiers exemples d'éthylation d'aldéhyde par des complexes de titane ont été décrits par Chan *et al.* en utilisant des complexes Binol-Ti.¹⁶¹ Le Binol, présentant l'intérêt de pouvoir être modifié facilement de manière à faire varier sa solubilité, sa réactivité ou encore l'encombrement du site catalytique, de nombreux dérivés de Binol ont été utilisés pour catalyser l'addition énantiosélective de diéthylzinc sur des aldéhydes (Figure 3.1).¹⁶²⁻¹⁶⁷

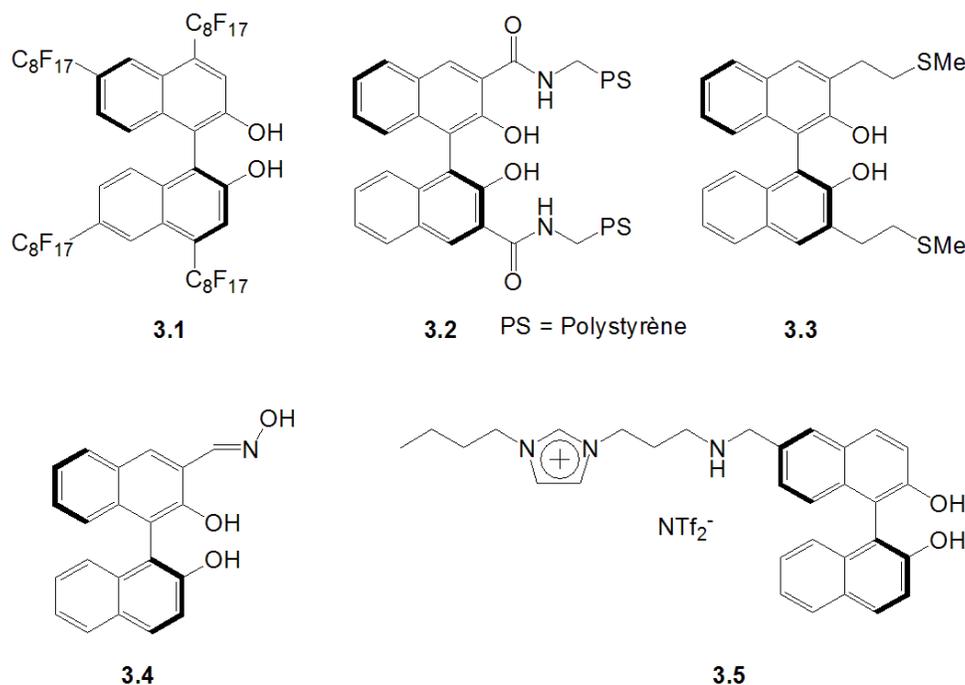


Figure 3.1. Différents exemples de dérivés de (*S*)-Binol utilisés pour catalyser l'addition énantiosélective de diéthylzinc sur des aldéhydes.^{40, 164-167} Le composé **3.5**⁴⁰ est le seul exemple de Binol-imidazolium utilisé pour cette réaction.

Les meilleurs résultats obtenus lors de l'utilisation des ligands **3.1-3.5**, pour l'éthylation du benzaldéhyde sont regroupés dans le tableau 3.1. Les *ee* obtenus varient en de 54 % à 97 %. Il est à noter tous ces exemples de catalyse ont été effectués en solvants organiques classiques, le Binol n'ayant jamais été utilisé en milieu liquide ionique pour la catalyse d'une réaction d'éthylation d'aldéhyde.

| Ligand | Quantité de ligand (mol%) | Solvant | Rendement (%) | ee (%) |
|------------|---------------------------|-----------------------------------|---------------|--------|
| 3.1 | 20 | Perfluoromethyldecalin/ Hexane | 69 | 54 |
| 3.2 | 20 | Dichlorométhane | 93 | 97 |
| 3.3 | 5 | Ether | 95 | 69 |
| 3.4 | 10 | Toluène | 90 | 81 |
| 3.5 | 10 | Dichlorométhane | >99 | 82 |

Tableau 3.1. Meilleurs résultats obtenus pour l'addition énantiosélective de diéthylzinc sur le benzaldéhyde avec 10 mol% de ligand.

Parmi tous ces dérivés de Binol un seul exemple de ligand basé sur une molécule de Binol fonctionnalisé avec une unité imidazolium a été décrit (composé **3.5**, Figure 3.1).⁴⁰ La

présence de l'unité imidazolium permet un recyclage facile du ligand par extraction sélective des produits de la réaction. Cette réaction étant effectuée en solvant organique classique (dichlorométhane), seul le ligand ionique est recyclé. D'autre part, la réaction d'addition de diéthylzinc sur des aldéhydes a déjà été décrite en utilisant un liquide ionique comme solvant.⁹⁷ Cette réaction permet l'obtention d'un alcool sous forme racémique et, contrairement aux réactions d'éthylation des aldéhydes en solvants organiques classiques, ne nécessite pas de catalyseur. Le principal intérêt de cette réaction est de pouvoir recycler le solvant ionique. Finalement, Lombardo *et al.* ont décrit une catalyse d'éthylation d'aldéhyde en milieu liquide ionique par un catalyseur ionique basé sur la proline.¹⁶⁸ Ces travaux constituent le premier exemple de catalyse en milieu liquide ionique où, aussi bien le catalyseur que le solvant ionique, sont recyclés. Alors que le Binol est un ligand très versatile pouvant être utilisé dans de nombreuses réactions, nous nous sommes intéressés à élaborer un système recyclable, liquide ionique/ligand ionique, à base de Binol. Dans ce chapitre, nous allons discuter de l'utilisation des ligands ioniques à base de Binol en catalyse en milieu liquide ionique. Le (*S*)-Binol, étant moins onéreux que le (*R*)-Binol, a été utilisé lors de cette étude. La réaction énantiosélective d'éthylation d'aldéhydes a été utilisée comme exemple (Schéma 3.1). Le but de cette étude est de pouvoir recycler aussi bien le solvant de la réaction, que le ligand.

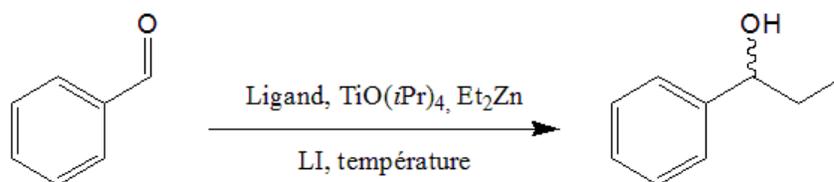
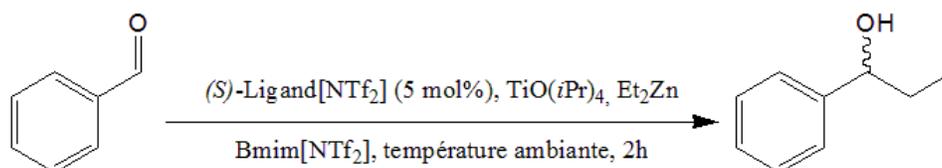


Schéma 3.1. Réaction d'éthylation d'aldéhyde étudiée

3.2 Essais préliminaires sur les Binols fonctionnalisés en positions 3,3' et 6,6'

Deux tests ont été effectués avec les ligands (*S*)-2.24 et (*S*)-2.49, fonctionnalisés par des unités imidazolium en positions 3,3' et 6,6' respectivement. Pour ces tests, le butyl-imidazole a été utilisé pour la fonctionnalisation du Binol. Le solvant liquide ionique

butylméthylimidazolium (Bmim) a été choisi comme solvant, car il est l'un des liquides ioniques les plus couramment utilisés et le contre-anion le [NTf₂] a été choisi, car il permet d'avoir le point de fusion et la viscosité les plus bas.¹⁶⁹ Les réactions ont été conduites à température ambiante pendant 2 heures. Ces essais ont conduit à l'obtention de rendements et d'excès énantiomériques faibles, mais une sélectivité opposée a été observée (Tableau 3.2). Le ligand permet de favoriser l'obtention de l'énantiomère de l'alcool (*R*) ou (*S*) selon la position de substitution des groupements imidazoliums en positions 3 et 3' ou 6 et 6'. Cette inversion de sélectivité sera discutée plus loin. Le composé fonctionnalisé en position 6 et 6' donnant l'excès énantiomérique le plus élevé, a été retenu pour l'optimisation des conditions de la réaction.



| Entrée | Composé | Position du butylimidazolium | Rendement ^a (%) | ee ^b (%) |
|--------|-------------------|------------------------------|----------------------------|---------------------|
| 1 | (<i>S</i>)-2.24 | 3, 3' | 30 | 17 (<i>R</i>) |
| 2 | (<i>S</i>)-2.49 | 6, 6' | 30 | 32 (<i>S</i>) |

^a Rendement isolé.

^b Déterminé par HPLC chirale.

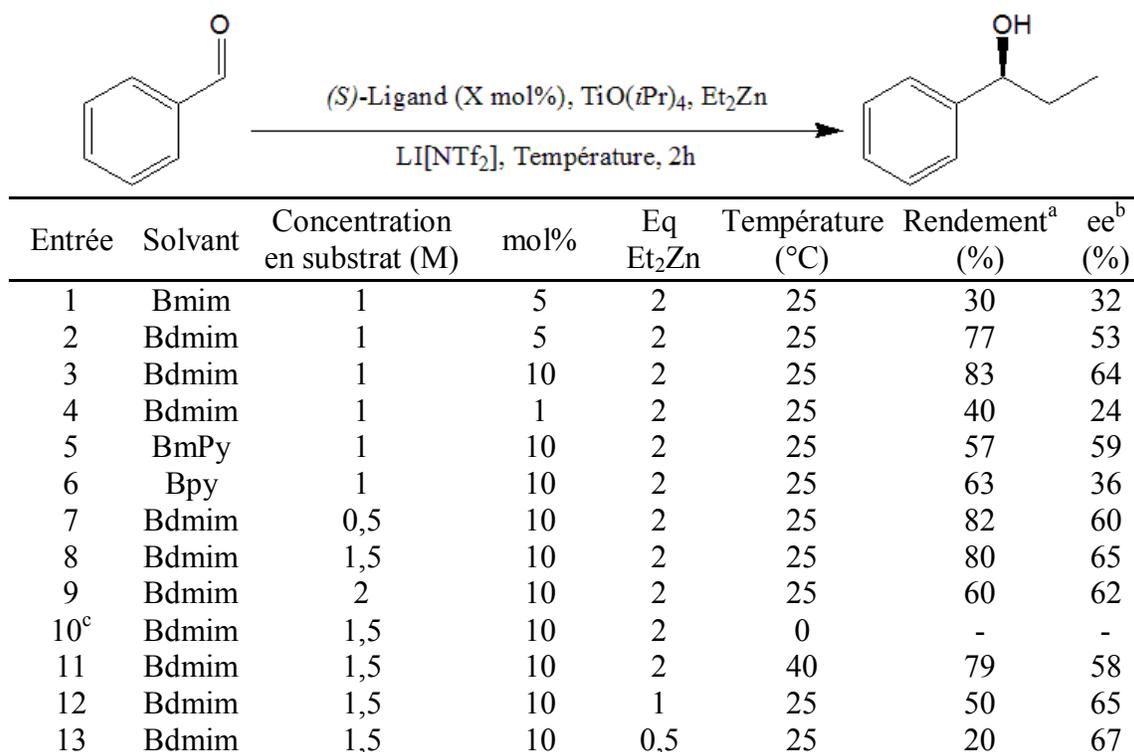
Tableau 3.2. Essais préliminaires de catalyse.

3.3 Optimisation

3.3.1 Optimisation des conditions

Dans le cas des réactions en milieu liquide ionique, le choix du liquide ionique est d'une importance primordiale. En effet, le liquide ionique doit être capable de solubiliser les réactifs et catalyseurs, il doit permettre une récupération aisée des produits de la réaction et doit être lui-même facilement recyclable, et pour finir, il doit être inerte dans les conditions de la réaction. Les [Bmim] ont été décrits comme étant de mauvais solvants pour des réactions impliquant le diéthylzinc.⁹⁷ En effet, l'acidité relative de l'hydrogène porté par le carbone C2 du noyau imidazolium est responsable de la formation d'un carbène et ensuite du complexe

avec le zinc. Le fait de remplacer le [Bmim][NTf₂] par le butyldiméthylimidazolium (Bdmim) [NTf₂] qui ne possède pas de proton acide sur le carbone C2 a permis de grandement améliorer les résultats, le rendement de la réaction passant de 30 % à 77 % et l'excès énantiomérique de 32 % à 53 % (Entrées 1 et 2, Tableau 3.3). Deux autres liquides ioniques inertes en présence de diéthylzinc, butylméthylpyridinium (BmPy) [NTf₂] et butylpyrrolidinium (Bpy) [NTf₂], ont été utilisés, mais ils ont conduit à des rendements et sélectivités plus faibles (Entrées 3, 5 et 6, Tableau 3.3).



^a Rendement isolé.

^b Déterminé par HPLC.

^c La viscosité du milieu réactionnel à cette température n'a pas permis d'avoir une agitation

Tableau 3.3. Optimisation des conditions réactionnelles.

En plus du solvant de réaction, différentes conditions réactionnelles, telles que la quantité de catalyseurs, la concentration du milieu réactionnel, la température et nombre d'équivalents de diéthylzinc ont été étudiées. La durée de la réaction n'a pas été modifiée, car après deux heures de réaction, l'aldéhyde n'était plus détectable par HPLC. Aussi, une quantité d'alcool primaire issu de la réduction de l'aldéhyde se forme au cours de la réaction.

Comme nous pouvions nous y attendre, l'excès énantiomérique augmente avec la quantité de catalyseur (Entrées 2-4, Tableau 3.3), 10 mol% de catalyseur donnant les meilleurs résultats.

La concentration du milieu réactionnel n'a pas une très grande influence sur le rendement et la sélectivité (Entrées 3, 7, 8 et 9, Tableau 3.3). Augmenter la concentration de 0,5 M à 1,5 M n'affecte pas le rendement de façon significative qui passe de 82 % à 80 %, et fait varier l'excès énantiomérique de 60 % à 65 %. Par contre quand le milieu est concentré à 2 M le rendement chute à 60 % et la sélectivité baisse légèrement à 62 %. Cette baisse de sélectivité et de rendement peut être attribuée à une mauvaise agitation. En effet, le milieu réactionnel trop concentré est extrêmement visqueux et l'agitation y est très lente. La réaction d'éthylation d'aldéhyde pouvant s'effectuer en absence de catalyseur,⁹⁷ une grande viscosité et une mauvaise agitation sont responsables d'une mauvaise homogénéisation du milieu. Par conséquent, une portion des molécules de substrat réagit avec du diéthylzinc non complexé au ligand, conduisant à l'obtention du produit racémique. Une concentration de 1,5 M a été choisie pour le reste des expériences ce qui permet d'utiliser le moins de solvant possible, sans affecter les rendements et la sélectivité de la réaction.

L'effet de la température a été étudié en effectuant la réaction à 0°C, à température ambiante et à 40°C. Alors qu'une augmentation de la température diminue la sélectivité (Entrées 10 et 11, Tableau 3.3), une température de 0°C rend le milieu réactionnel beaucoup trop visqueux et empêche l'agitation.

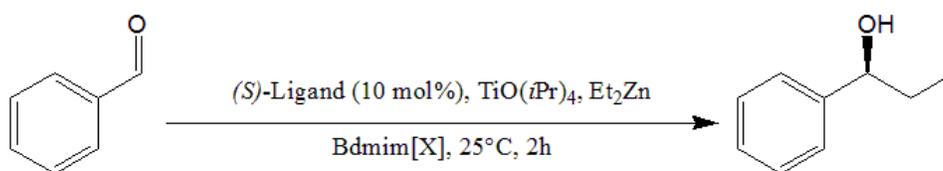
Finalement la quantité de diéthylzinc est le dernier facteur étudié. Dans leur étude de la réaction d'éthylation d'aldéhyde en absence de catalyseur, Law *et al.* avaient remarqué qu'un demi-équivalent de diéthylzinc était suffisant pour obtenir de bons rendements en milieu liquide ionique, alors qu'habituellement en solvant organique classique deux équivalents sont utilisés.⁹⁷ Les mêmes auteurs suggéraient alors qu'en milieu liquide ionique le diéthylzinc était capable de céder ses deux groupements éthyles. Ainsi, dans le but d'étudier l'influence de la quantité de diéthylzinc dans notre système, la réaction a été effectuée avec 1 et 0,5 équivalent de diéthylzinc (Entrées 12 et 13, Tableau 3.3). Nous pouvons voir que la quantité de diéthylzinc a principalement un effet sur le rendement de la réaction. Le rendement diminue en même temps que la quantité de diéthylzinc diminue, passant de 80 % à 20 % quand la quantité de diéthylzinc passe de 2 à 0,5 équivalents. La sélectivité est très faiblement affectée

par la quantité de diéthylzinc, passant de 65 % à 67 % quand la quantité de diéthylzinc passe de 2 à 0,5 équivalents.

Suite à cette optimisation, toutes les réactions ont été effectuées à température ambiante, à une concentration en substrat de 1,5 M avec 10 mol% de ligand et 2 équivalents de diéthylzinc, en utilisant [Bdmim][NTf₂] comme solvant.

3.3.2 Optimisation du ligand

Alors que nous savons que les propriétés thermiques des Binols-imidazoliums dépendent aussi bien du nombre d'unités imidazolium, que de la longueur de la chaîne alkyle ainsi que de la nature du contre-anion utilisé, il fut intéressant d'étudier l'influence que ces paramètres peuvent avoir sur l'activité catalytique des ligands respectifs.



| Entrée | Ligand | [X] | Chaîne alkyle | Position des imidazoliums | Rendement ^a (%) | ee ^b (%) |
|----------------|-----------------|------------------|---------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------|
| 1 | (S)-2.48 | NTf ₂ | CH ₃ | 6, 6' | 67 | 57 (<i>S</i>) |
| 2 | (S)-2.49 | NTf ₂ | C ₄ H ₉ | 6, 6' | 80 | 65 (<i>S</i>) |
| 3 | (S)-2.53 | NTf ₂ | C ₈ H ₁₇ | 6, 6' | 84 | 62 (<i>S</i>) |
| 4 | (S)-2.54 | NTf ₂ | C ₁₂ H ₂₅ | 6, 6' | 83 | 65 (<i>S</i>) |
| 5 | (S)-2.55 | NTf ₂ | C ₁₆ H ₃₃ | 6, 6' | 47 | 60 (<i>S</i>) |
| 6 | (S)-2.51 | PF ₆ | C ₄ H ₉ | 6, 6' | 70 | 5 (<i>S</i>) |
| 7 | (S)-2.50 | BF ₄ | C ₄ H ₉ | 6, 6' | 65 | 8 (<i>S</i>) |
| 8 | (S)-2.52 | TfO | C ₄ H ₉ | 6, 6' | 52 | 38 (<i>S</i>) |
| 9 ^c | (S)-2.66 | NTf ₂ | C ₄ H ₉ | 6, 6' | 51 | 61 (<i>S</i>) |
| 10 | (S)-2.62 | NTf ₂ | C ₄ H ₉ | 6 | 22 | 37 (<i>S</i>) |
| 11 | (S)-2.24 | NTf ₂ | C ₄ H ₉ | 3,3' | 67 | 9 (<i>R</i>) |

^a Rendement isolé

^b Déterminé par HPLC

^c Le 2-méthylimidazole a été utilisé à la place de l'imidazole

Tableau 3.4. Optimisation du ligand

La longueur des chaînes alkyle portées par les unités imidazoliums influence la réactivité du complexe catalytique (Entrées 1-5, Tableau 3.4). Les composés avec des chaînes de 4, 8 et 12 carbones ont des réactivités semblables. Au contraire, une chaîne trop courte (1 carbone) ou trop longue (16 carbones) induit une activité catalytique réduite. Dans le cas du composé méthylé, une viscosité très élevée a été observée. Le composé **(S)-2.49**, plutôt que les composés **(S)-2.53** et **(S)-2.54** qui donnent d'aussi de bons résultats, a été choisi pour la suite de l'optimisation, car les composés **(S)-2.53** et **(S)-2.54** sont partiellement extraits lors de l'extraction du produit de la réaction. En effet, les composés **(S)-2.53** et **(S)-2.54** possèdent de longues chaînes alkyle respectivement de 8 et 12 carbones. Ces longues chaînes en plus du contre-anion lipophile NTf₂⁻ permettent aux composés **(S)-2.53** et **(S)-2.54** d'être partiellement solubles dans les solvants les plus apolaires comme l'hexane, ce qui empêche le recyclage. Le recyclage sera discuté plus en détail à la fin de ce chapitre.

L'étude de l'influence du contre-anion sur l'activité catalytique a été effectuée en utilisant quatre contre-anions couramment utilisés : PF₆⁻, BF₄⁻, NTf₂⁻ et TfO⁻. Dans tous les essais, le ligand et le solvant liquide ionique avaient le même contre-anion, afin d'éviter des échanges d'anion entre le ligand et le solvant de la réaction. Les contre-anions ont une très grande influence sur l'activité du complexe catalytique (Entrées 2, 6-8, Tableau 3.4). Alors que le contre-anion NTf₂⁻ permet d'obtenir un excès énantiomérique de 65 % dans des conditions optimisées, cet excès chute à 38 % lorsque le contre-anion TfO⁻ est utilisé, et l'excès énantiomérique devient négligeable lorsque les contre-anions BF₄⁻ (*ee* = 8 %) et PF₆⁻ (*ee* = 5 %) sont utilisés. Une fois de plus, la viscosité semble être le facteur limitant. Les milieux réactionnels avec un contre-anion autre que NTf₂⁻ avaient une viscosité très élevée pouvant rendre l'agitation extrêmement difficile, comme dans les cas des contre-anions BF₄⁻ et PF₆⁻.

Nous avons vu que la réaction était moins efficace en solvant [Bmim][NTf₂] que [Bdmim][NTf₂] à cause de l'hydrogène relativement acide en position 2 sur l'imidazolium qui permettait la formation d'un complexe de *N*-hétérocyclique (NHC) avec le zinc. Toutefois, le ligand possède lui aussi des groupements imidazoliums avec des hydrogènes acides en position 2. Ces imidazoliums peuvent donc eux aussi inhiber la réaction. Pour le vérifier, le composé **(S)-2.66** comportant deux groupements 2-méthylimidazoliums au lieu des

imidazoliums a été synthétisé. Ce composé ne permet pas une amélioration de la réactivité (Entrée 9, Tableau 3.3). Ce résultat peut s'expliquer d'une part par le fait que la réaction de formation de NHC est assez lente lorsque le contre-anion de l'imidazolium est peu basique, et d'autre part par le fait que le ligand est assez dilué. En effet, l'acidité du proton dépend directement de la basicité du contre-anion et de son pouvoir coordonnant.^{64, 170, 171} Le contre-anion NTf_2^- étant très peu basique et coordonnant, le proton en position 2 de l'imidazolium est donc très peu acide, la réaction de formation de NHC avec le zinc est lente. De plus, la vitesse d'une réaction étant dépendante de la concentration des réactifs, la réaction de formation de NHC sur le ligand est beaucoup plus lente que la même réaction sur le solvant. Ces deux facteurs combinés permettent de négliger la réaction de formation de NHC sur le ligand qui est beaucoup plus lente que la réaction d'éthylation d'aldéhyde. Ainsi le fait de méthyler les groupements imidazoliums des ligands en position 2 ne permet pas d'améliorer la réaction du point de vue de la réactivité et de la sélectivité.

Finalement, un essai a été conduit avec le ligand **(S)-2.62** possédant une seule unité butylimidazolium en position 6 (Entrée 10, Tableau 3.4). La présence d'une seule unité imidazolium défavorise fortement la réaction. Cette fois-ci encore la viscosité du milieu réactionnel semble être liée à la réactivité.

3.3.3 Rationalisation des résultats de l'optimisation

Tout au long de cette optimisation, il a été évident que la viscosité et la qualité de l'agitation et par conséquent l'homogénéisation étaient des facteurs importants pour la réaction d'éthylation d'aldéhyde en milieu liquide ionique en présence d'un ligand ionique. Il est à noter que les résultats les plus faibles furent obtenus lorsque le milieu est plus visqueux. Plusieurs cas de réactions en milieux liquides ioniques avec des activités réduites lorsque la viscosité est élevée ont déjà été rapportés dans la littérature.¹⁷²⁻¹⁷⁶ Dans notre cas, nous pouvons mettre en relation les températures de transition vitreuses des ligands, présentées dans le chapitre 2, et les excès énantiomériques obtenus avec ces mêmes ligands (Figure 3.2). En effet, la viscosité d'un milieu est reliée à sa Tg. Plus, la Tg d'un milieu est élevée, plus sa viscosité est élevée.^{177, 178} Or, la Tg d'un mélange de deux composés possédant leur propre Tg

se trouve entre les deux T_g .¹⁴⁵ Autrement dit, l'ajout des ligands au liquide ionique [Bdmim][NTf₂] augmente la T_g du milieu. Plus la T_g du ligand utilisé est élevée, plus la T_g du milieu est élevée, et par conséquent, le milieu est plus visqueux. Une viscosité trop élevée nuit à la réaction.

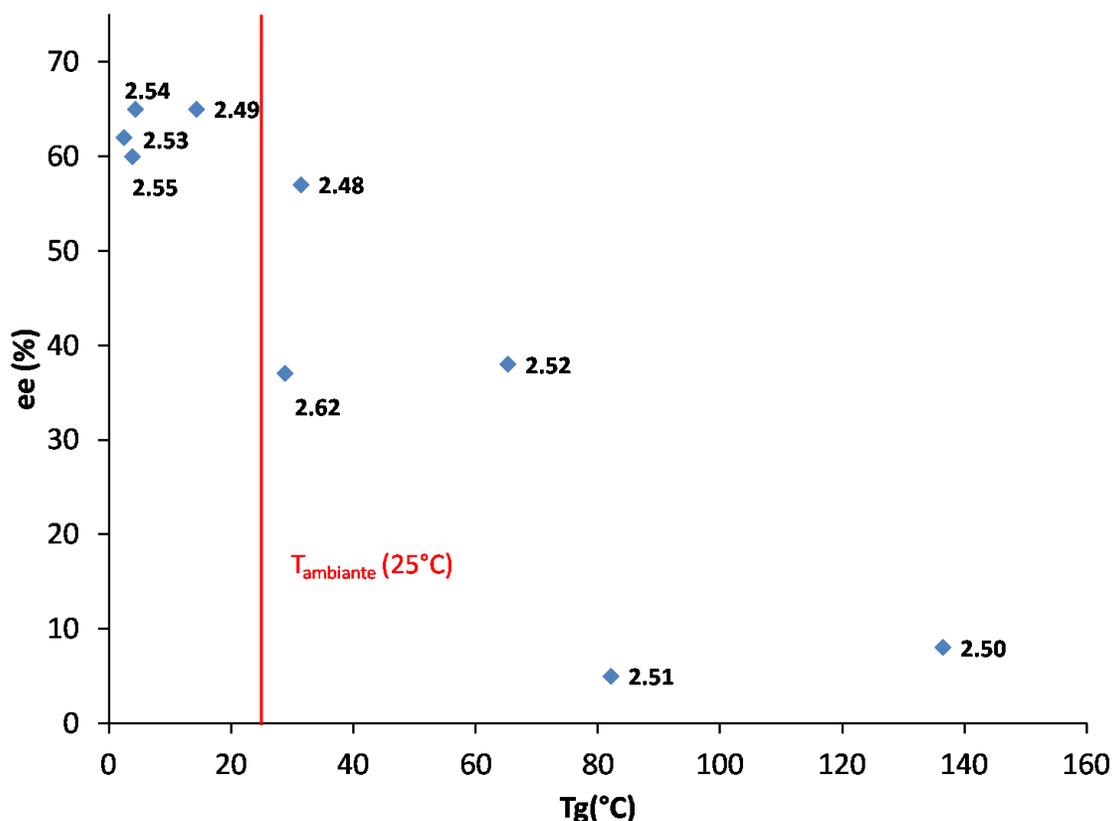


Figure 3.2. Corrélation entre la T_g et l'excès énantiomérique obtenu dans la réaction d'éthylation d'aldéhydes. Lorsque la T_g est au-dessus de la température de réaction (dans ce cas $T_{\text{réaction}} = T_{\text{ambiante}}$), la sélectivité chute.

Cette corrélation est expliquée par le fait que la réaction d'éthylation d'aldéhyde en milieu liquide ionique n'a pas besoin de catalyseur pour se produire, contrairement à la même réaction en solvant classique.⁹⁷ Dans le cas d'une réaction non catalytique, l'éthylation est non énantiosélective. Dans le milieu réactionnel, les deux réactions, catalytique et non catalytique, sont donc en compétition. Dans le cas d'un milieu réactionnel très visqueux, la diffusion est très faible ce qui diminue l'homogénéité du milieu réactionnel. Cette faible homogénéité

implique qu'une partie du diéthylzinc réagira avec le substrat avant d'avoir pu rencontrer le complexe Binol-Ti ce qui diminue la sélectivité de la réaction.

3.3.4 Étude de l'inversion de sélectivité

Nous avons vu lors des premiers essais que le composé **(S)-2.24**, fonctionnalisé en positions 3 et 3' catalysait la réaction d'éthylation avec une sélectivité inversée par rapport au composé **(S)-2.49** fonctionnalisé en positions 6 et 6', (Tableau 3.2). Pour expliquer cette inversion de sélectivité deux hypothèses ont été émises : cette inversion de sélectivité peut être due à un encombrement stérique par les unités butylimidazoliums proches du site catalytique, empêchant une approche adéquate des substrats, d'où un plus faible rendement, un plus faible *e.e.* et une sélectivité inversée. La seconde hypothèse est que le complexe catalytique formé par les composés fonctionnalisés en position 3 et 3' est différent du complexe catalytique obtenu dans les cas des composés fonctionnalisés en position 6 et 6'.

Plusieurs complexes catalytiques Binol-Ti ont été proposés pour la réaction d'éthylation.¹⁷⁹⁻¹⁸¹ Ces complexes sont soit des complexes mononucléaires, soit binucléaires c'est-à-dire faisant intervenir deux atomes de titane (voir Figure 3.3).

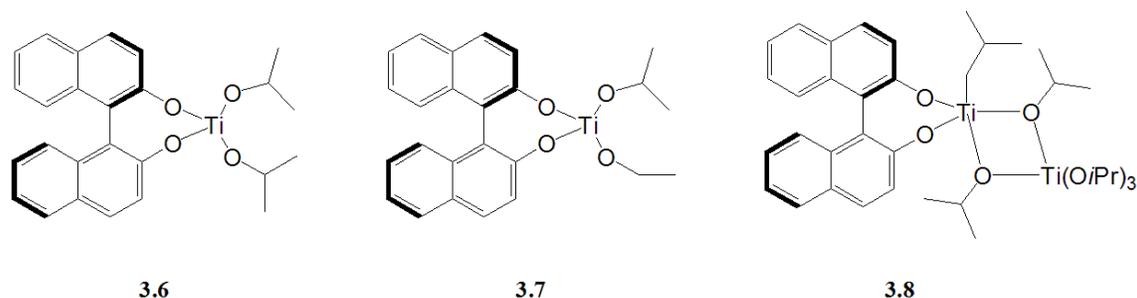


Figure 3.3. Exemples de structures proposées pour le complexe catalytique de la réaction d'éthylation d'aldéhydes.¹⁷⁹

Les composés **(S)-2.22** à **(S)-2.30**, fonctionnalisés en position 3 et 3', ont la particularité d'avoir deux unités imidazoliums proches des deux groupements alcools du Binol. Les imidazoliums ayant la capacité de former des complexes *N*-hétérocycliques avec certains métaux dont le zinc et le titane, il serait possible que les composés 3,3'-Binol-imidazoliums agissent comme des ligands tétradentates, formant ainsi un complexe catalytique

de géométrie différente. Ce complexe catalytique pourrait induire une sélectivité différente. La meilleure façon d'étudier un complexe et sa géométrie est d'effectuer une analyse par diffraction de rayons X. Malheureusement, aucun composé de type Binol-imidazolium et aucun complexe de titane n'a pu être cristallisé.

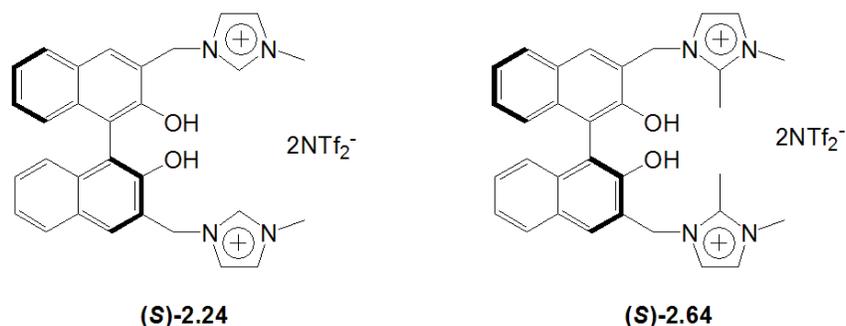
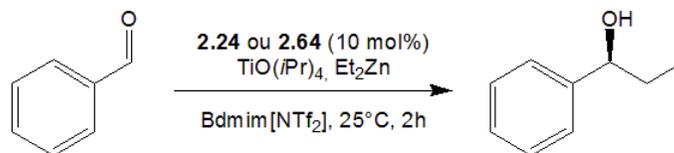


Figure 3.4. Structure des composés **(S)-2.24** et **(S)-2.64**. Le composé **(S)-2.64** ne peut pas former de carbène à cause de l'absence de proton sur le carbone C2 des imidazoliums.

Afin d'étudier la possibilité de la formation d'un complexe de type NHC et son éventuel rôle dans la sélectivité des complexes catalytiques, le composé **(S)-2.64**, un analogue du composé **(S)-2.24**, a été synthétisé en utilisant le 1-butyl-2-méthylimidazole au lieu du butylimidazole (Figure 3.4). L'absence de proton relativement acide H2 sur les unités imidazolium empêchant toute formation de carbène, la catalyse de la réaction d'éthylation d'aldéhyde par le complexe **(S)-2.64-Ti** devrait donner un résultat différent comparé à la catalyse par le complexe **(S)-2.24-Ti** si la formation d'un ligand NHC est impliquée dans la catalyse. Les résultats obtenus pour cette expérience sont regroupés dans le Tableau 3.5. La présence d'un groupement méthyle sur le carbone C2 des unités imidazoliums ne change pas la réactivité du catalyseur. Les deux ligands permettent l'obtention d'un alcool de configuration (*R*). L'inversion de sélectivité entre les composés **(S)-2.24** et **(S)-2.49** n'est donc pas due à un complexe catalytique différent faisant intervenir des carbènes *N*-hétérocycliques. Cette inversion est probablement due à l'encombrement stérique du site catalytique causé par la présence des deux groupements butylimidazolium.



| Entrée | Ligand | Rendement ^a (%) | ee ^b (%) |
|--------|-----------------|----------------------------|---------------------|
| 1 | (S)-2.24 | 67 | 9 (<i>R</i>) |
| 2 | (S)-2.64 | 73 | 7 (<i>R</i>) |

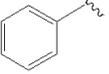
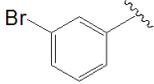
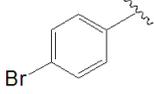
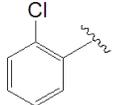
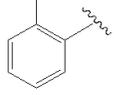
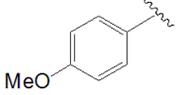
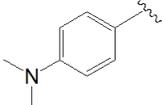
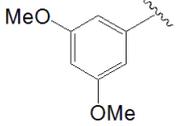
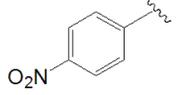
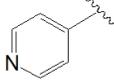
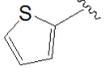
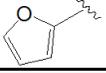
^a Rendement isolé.

^b Déterminé par HPLC

Tableau 3.5. Influence des unités imidazoliums sur le complexe catalytique

3.4 Variabilité des substrats

Le ligand **(S)-2.49** a été utilisé pour l'éthylation de différents aldéhydes pour établir la généralité de ces conditions réactionnelles. Douze aldéhydes aromatiques, dont dix aldéhydes benziliques ainsi que le thenaldéhyde et le furfural, ont été utilisés. (Tableau 3.6). La plupart des rendements obtenus se trouvent entre 62 et 84 % et les excès énantiomériques entre 50 et 71 %, les meilleurs excès énantiomériques étant obtenu dans le cas du 4-bromobenzaldéhyde et du thenaldéhyde avec respectivement des *ee* de 71 % et 70 %. Dans le cas du 4-nitrobenzaldéhyde, un mélange complexe de produits a été obtenu. Il n'a pas été possible de récupérer le produit de réaction (Entrée 9, Tableau 3.6). Dans le cas du 4-pyridinecarboxaldéhyde un faible rendement de 41 % et une sélectivité nulle ont été obtenus (Entrée 10, Tableau 3.6). Ce résultat peut s'expliquer par l'action d'un cycle compétitif d'autocatalyse. En effet, il a déjà été rapporté que les hétérocycles aromatiques azotés peuvent former un complexe entre le zinc et l'atome d'azote dû à son caractère de base de Lewis prononcé.^{182, 183} Il est en général assumé que ce complexe catalytique est la cause de la chute de sélectivité.^{184, 185}

| $\text{R}-\text{CHO} \xrightarrow[\text{Bdmim}[\text{NTf}_2], 25^\circ\text{C}, 2\text{h}]{\text{(S)-2.49 (10 mol\%)} \\ \text{TiO}(\text{iPr})_4, \text{Et}_2\text{Zn}}$ $\text{R}-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{CH}_3$ | | | | |
|---|---|-------------------------------|------------------------|----------------------------|
| Entrée | R | Rendement ^a (%) | ee ^b (%) | Configuration ^c |
| 1 |  | 80 | 65 | (S) |
| 2 |  | 80 | 51 | (S) |
| 3 |  | 84 | 71 | (S) |
| 4 |  | 64 | 46 | (S) |
| 5 |  | 67 | 67 | (S) |
| 6 |  | 81 | 46 | (S) |
| 7 |  | 53 | 48 | (S) |
| 8 |  | 68 | 62 | (S) |
| 9 ^d |  | - | - | - |
| 10 |  | 41 | 0 | - |
| 11 |  | 98 | 70 | (S) |
| 12 |  | 62 | 54 | (S) |

^a Rendement isolé

^b Déterminé par HPLC

^c La configuration des alcools a été déterminée par comparaison avec la littérature.^{160, 168, 186-188}

^d Le produit n'a pas pu être récupéré

Tableau 3.6. Substrats étudiés pour la réaction d'éthylation d'aldéhydes en utilisant les conditions optimisées.

3.5 Recyclage

La possibilité de recycler les liquides ioniques est la raison qui a porté notre intérêt sur l'utilisation des ligands de type Binol-imidazolium en catalyse. En effet, le fait d'avoir un ligand ionique permet d'avoir une solubilité nulle en solvant apolaire et de ce fait permet d'extraire sélectivement les produits de la réaction, par rapport aux solvant et ligand ioniques. Plusieurs méthodes de recyclages ont été testées. Le recyclage doit d'une part permettre l'extraction des produits de réaction, et d'autre part permettre d'éliminer les sels de zinc et de titane de façon à ce qu'il ne reste que le solvant ionique et le ligand. Les résultats du recyclage sont présentés dans le tableau 3.7. L'éther diéthylique est souvent utilisé pour extraire les produits d'une réaction en milieu liquide ionique, car la solubilité des liquides ioniques est faible dans ce solvant.¹⁸⁹⁻¹⁹³ Dans le cas présent, l'éther diéthylique n'a pas permis un recyclage efficace du liquide ionique et du ligand ionique. Le ligand ionique ainsi que le liquide ionique étant légèrement extraits par l'éther, le *ee* passe 62 %, au premier cycle de réaction, à seulement 13 % au troisième cycle. Pour résoudre ce problème, de faibles portions d'hexane ont été ajoutées à l'éther pour diminuer la solubilité des composés ioniques dans le solvant d'extraction. Les espèces ioniques étant toujours faiblement solubles dans un mélange hexane/éther diéthylique 1/1, il s'est avéré que l'hexane pur serait le meilleur solvant pour extraire les produits de la réaction, sans extraire les espèces ioniques. L'hexane permettant d'extraire les produits, pour compléter le recyclage il faut pouvoir éliminer les sels de zinc et de titane. Lors de l'arrêt de la réaction par ajout de quelques gouttes d'eau, il se forme une grande quantité de sels. Une simple filtration du mélange liquide ionique/sels suivie de plusieurs rinçages avec un solvant organique ne permet pas de récupérer la totalité du solvant et du ligand ionique. Pour éliminer la totalité des sels, il faut les solubiliser dans une solution aqueuse acide. Finalement le protocole de recyclage le plus efficace consiste à arrêter la réaction par un ajout d'une solution de H₂SO₄ 1 M jusqu'à dissolution complète des sels, puis à extraire le produit de la réaction à l'hexane. Une fois la totalité du produit extraite, le solvant ionique et le ligand ionique sont extraits avec du dichlorométhane. La phase organique contenant les espèces ioniques est ensuite lavée à l'eau désionisée pour enlever les traces de sel puis évaporée. Finalement le milieu ionique est séché sous vide à 80°C pendant une nuit

avant d'effectuer le cycle catalytique suivant. Ce protocole a permis de recycler le ligand et le solvant ionique trois fois, le *ee* passant de 65 % à 59 % entre le premier et le quatrième cycle.

| Cycle | Méthode de recyclage | | | |
|-------|----------------------|---------------|-------------------|---------------|
| | Hexane | | Et ₂ O | |
| | Rendement (%) | <i>ee</i> (%) | Rendement (%) | <i>ee</i> (%) |
| 1 | 80 | 65 | 79 | 62 |
| 2 | 78 | 62 | 70 | 58 |
| 3 | 79 | 60 | 47 | 13 |
| 4 | 77 | 59 | - | - |

Tableau 3.7. Recyclage du [Bdmim][NTF₂] et du ligand (**S**)-2.49, par extraction avec de l'hexane ou de l'éther, et dissolution des sels par ajout de H₂SO₄ 1M.

3.6 Conclusion

La réaction d'éthylation d'aldéhyde en milieu liquide ionique avec un ligand ionique à base de Binol, ainsi que le recyclage du milieu réactionnel ont été optimisés. Cette réaction constitue le premier exemple de réaction d'éthylation d'aldéhyde faisant intervenir un ligand ionique à base de Binol en solvant liquide ionique. Aussi bien le ligand que le solvant sont recyclés à la fin de la réaction. Les ligands fonctionnalisés en positions 6 et 6' sont les seuls ligands capables de catalyser efficacement cette réaction. L'encombrement du site catalytique des ligands fonctionnalisés en positions 3 et 3' diminue la réactivité du catalyseur et donne une sélectivité inversée par rapport au ligand fonctionnalisé en positions 6 et 6'. La réaction présente certaines limitations inhérentes aux liquides ioniques. En effet, la haute viscosité du milieu liquide ionique empêche d'effectuer les réactions à basse température. De plus dans cette étude un lien entre la transition vitreuse du ligand utilisé et la sélectivité de la réaction a été identifié. Ainsi les ligands (**S**)-2.49, (**S**)-2.53, (**S**)-2.54 et (**S**)-2.55 possédant des transitions vitreuses en dessous de la température ambiante permettent d'obtenir les meilleurs résultats à cette température. Finalement le composé (**S**)-2.49 a été choisi pour effectuer cette réaction grâce à sa meilleure capacité de recyclage, due à ses chaînes alkyles plus courtes qui lui permettent de ne pas être extrait en même temps que le produit de la réaction, lors des étapes de recyclage.

Chapitre 4 : Transport d'anions

4.1 Introduction

Les Binols fonctionnalisés en positions 6 et 6' par des unités imidazolium se sont avérés être des ligands pouvant être utilisés pour la catalyse en milieu liquide ionique. Alors que leurs homologues fonctionnalisés en positions 3 et 3' présentent des propriétés catalytiques moindres en raison d'un encombrement stérique trop important au niveau du site catalytique, ces composés pourraient présenter un intérêt comme transporteurs d'anions (Figure 4.1). En effet, des Binols fonctionnalisés en positions 3 et 3' par des unités méthylimidazolium d'hexafluorophosphate ont déjà été utilisés par Yu *et al.* pour complexer des anions.¹²⁴ De plus, Schmitzer *et al.* ont déjà prouvé que des sels d'imidazoliums ou de benzimidazolium peuvent être utilisés comme transporteurs d'anions, leur efficacité dépendant de la lipophilie induite par les chaînes alkyles et la nature de l'anion.^{129, 194} Ainsi, notre approche pour cette étude a consisté à exploiter les propriétés de complexation des Binols fonctionnalisés par des unités imidazoliums pour étudier une nouvelle famille de transporteurs d'anions. Pour cette étude, le Binol utilisé a été sous forme racémique et tous les sels d'imidazoliums utilisés possèdent un contre-anion NTf₂⁻, ce contre-anion étant le plus favorable au transport d'anion par des sels d'imidazolium.¹²⁹

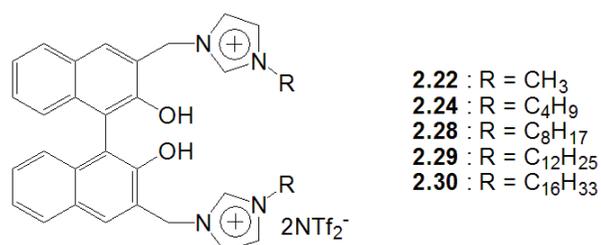


Figure 4.1. Composés Bino-imidazoliums étudiés pour le transport d'anions.

4.1.1 Les liposomes

Deux approches sont généralement utilisées pour étudier le transport d'anions à travers des membranes synthétiques :

- les expériences sur des suspensions de liposomes, qui sont des modèles de membranes cellulaires. Ces expériences permettent d'observer le transport d'anions grâce à des marqueurs fluorescents préalablement incorporés dans les liposomes.
- les expériences sur des bicouches phospholipidiques planaires qui permettent d'observer le transport d'anions par la variation de la conductance de la membrane lors du transport d'anions à travers cette membrane.

L'étude des propriétés de transports des composés Binol-imidazoliums a été effectuée sur des liposomes unilamellaires, car cette méthode ne nécessite qu'un fluorimètre, alors que la méthode des membranes planaires nécessite du matériel bien spécifique.^{195, 196}

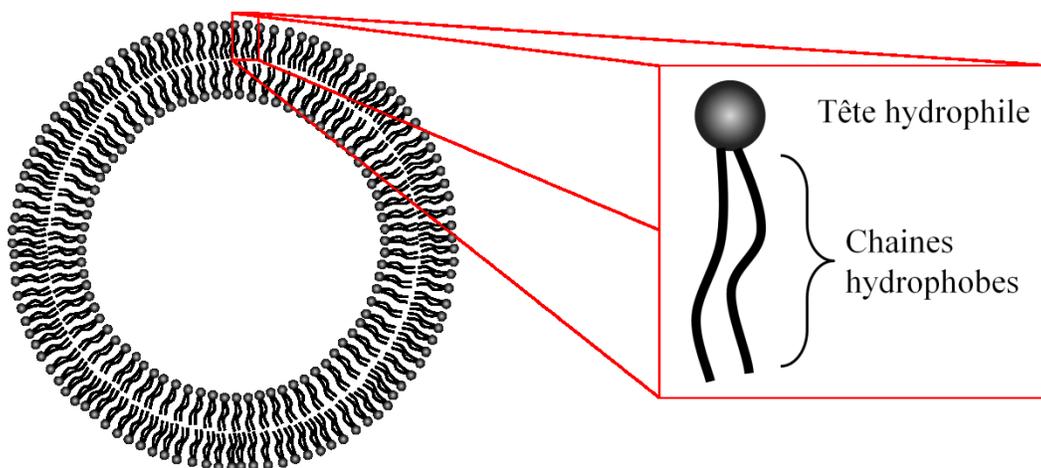


Figure 4.2. Représentation d'un liposome unilamellaire et d'un phospholipide dont il est formé.

Les liposomes sont des vésicules composées de bicouches phospholipidiques permettant de modéliser les membranes cellulaires. Les phospholipides sont des lipides contenant une tête polaire ionique, le phosphate, et deux longues chaînes aliphatiques (Figure 4.2). La présence de deux chaînes aliphatiques est importante pour former des liposomes, les phospholipides avec une seule chaîne aliphatique ne formant que des micelles.¹⁹⁷ En milieu aqueux, les phospholipides vont former une bicouche de manière à ce

que les chaînes aliphatiques minimisent leurs interactions avec l'eau. Cette bicouche va se refermer sur elle-même de manière à former une sphère dont les surfaces intérieures et extérieures sont tapissées de groupements phosphates. Différents phospholipides peuvent être utilisés pour former des liposomes en fonction des membranes que nous souhaitons mimer, possédant différentes épaisseurs et différentes rigidités.

Dans notre étude nous avons utilisé deux phospholipides différents :

- la α -lysophosphatidylcholine issue du jaune d'œuf (EYPC, Egg Yolk Phosphatidylcholine) qui est un phospholipide asymétrique possédant une chaîne alkyle de 16 carbones et une deuxième chaîne de 18 carbones contenant une double liaison, ce qui rend la membrane qu'il forme fluide et donc perméable aux composés ionophores. Pour cette raison, ce phospholipide est couramment utilisé pour faire des études de transport d'anions.
- Le 1,2-dipalmitylphosphatidylcholine (DPPC) qui est un phospholipide symétrique possédant deux chaînes alkyle de 16 carbones. Ce phospholipide présente une transition de phase gel/cristal liquide à 41°C. Le DPPC forme donc des liposomes qui sont rigides en dessous de la température de transition de phase et fluides au-dessus de cette température. Cette transition de phase est utilisée pour différencier les transporteurs mobiles de ceux qui forment des canaux ioniques.^{196, 198-200} En effet, un transporteur mobile verra son taux de diffusion à travers la membrane diminuer lorsque le DPPC est dans son état gel, contrairement à un canal qui, une fois inséré dans la membrane, pourra transporter des anions à la même vitesse, indépendamment de l'état de la membrane. En effectuant des tests de transport en dessus et en dessous de la température de transition de phase du DPPC, il est donc possible de déterminer le mécanisme de transport des composés étudiés.

4.1.2 Sondes fluorescentes

Pour détecter le transport, des sondes fluorescentes sont couramment incorporées dans les liposomes.¹⁹⁶ Il en existe plusieurs avec des propriétés différentes, dans cette étude nous avons utilisé les fluorophores suivants (Figure 4.3) :

- la lucigénine, dont la fluorescence est désactivée par la présence d'ions halogénures, en particulier l'ion chlorure pour lequel elle a une très grande sensibilité.^{201,202}
- la carboxyfluorescéine (CF) qui a la propriété de s'auto-désactiver lorsqu'elle est concentrée.^{203,204}
- le 8-hydroxy-1,3,6-trisulfonate de trisodium-pyrène (HPTS) dont la fluorescence varie en fonction du pH et de sa concentration.²⁰⁵

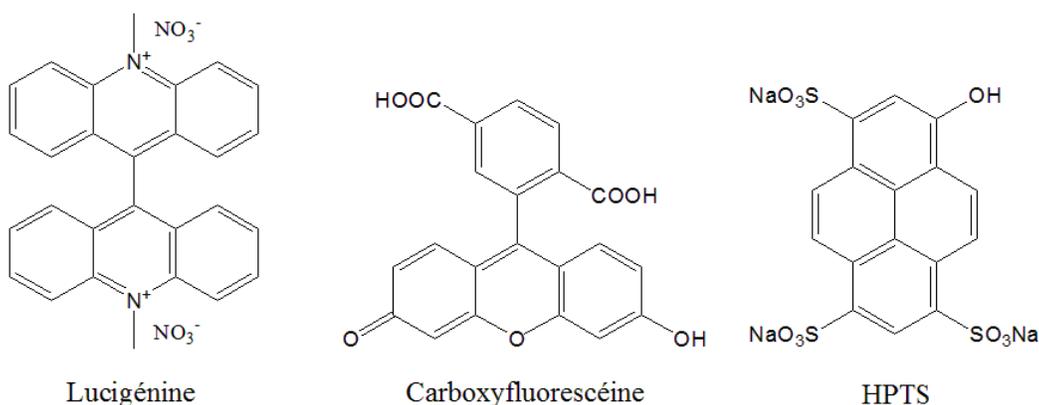


Figure 4.3. Indicateurs fluorescents utilisés lors de cette étude.

Afin d'étudier le transport d'ions chlorure, des liposomes contenant de la lucigénine ont été préparés. Pour cela, une solution de lipide a été évaporée de manière à former un film de lipide sur les parois d'un ballon, puis ce film a été hydraté avec une solution tampon phosphate contenant de la lucigénine et du chlorure de sodium. Les vésicules se forment alors. Pour aider la formation de vésicules, nous avons effectué quelques cycles de gels/dégel, et le mélange ayant été agité au vortex entre chaque cycle. La taille des liposomes fut par la suite uniformisée par des extrusions à travers un filtre de 100 nm. De plus, l'extrusion à travers le filtre de 100 nm permet d'obtenir des liposomes unilamellaires.²⁰⁶ Finalement, les liposomes ont été séparés de la lucigénine non encapsulée, par chromatographie d'exclusion de taille sur une colonne de Sephadex en utilisant comme phase mobile une solution tampon phosphate contenant du chlorure de sodium.

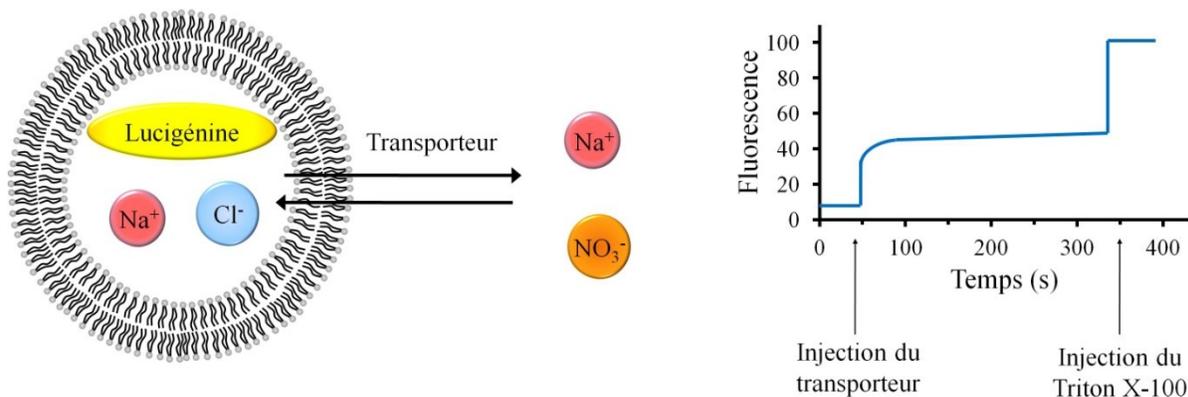


Figure 4.4. Représentation schématique des tests de transport sur des liposomes contenant de la luciférine et représentation du suivi par fluorescence de l'expérience.

Une fois les liposomes formés, une quantité de liposomes est diluée dans un volume de tampon phosphate/ NaNO_3 . À ce stade, le milieu intravésiculaire contient uniquement des ions chlorure, alors que le milieu extravésiculaire contient des ions nitrate avec des traces d'ions chlorure. L'expérience de transport consiste à ajouter une quantité de transporteurs à ce mélange et de suivre la variation de l'intensité de fluorescence de la luciférine. Si le composé injecté transporte des chlorures à travers la membrane des liposomes, une augmentation de la fluorescence de la luciférine est observée à mesure que les ions chlorure sortent des liposomes. À la fin de l'expérience, une quantité de Triton X-100, un détergent, est ajoutée de manière à lyser les liposomes et ainsi obtenir le maximum de fluorescence de la luciférine. Les données peuvent alors être normalisées pour obtenir le pourcentage d'efflux de chlorure (Figure 4.4).

4.2 Transport des ions chlorure

4.2.1 Méthode – Analyse de Hill

L'efficacité d'un transporteur est déterminée par la mesure de son EC_{50} qui est la concentration permettant d'obtenir 50 % de l'efflux maximum des ions chlorure (en général 100 %) après un temps donné. Dans cette étude, le transporteur a été ajouté après 50 secondes et le Triton X-100 a été ajouté après un temps total de 300 secondes, c'est-à-dire après 250 secondes d'activité du transporteur. Nous avons donc déterminé le $\text{EC}_{50,250\text{s}}$ qui représente le

EC₅₀ après 250 secondes d'activité du transporteur. Le EC_{50,250s} est exprimé en mol% de transporteur par rapport aux lipides. Pour déterminer le EC_{50,250s}, une analyse de Hill a été réalisée en utilisant différentes concentrations de transporteur. À partir des données recueillies, l'efflux de chlorure après 250 secondes est représenté sur un graphique en fonction du pourcentage molaire en transporteur. Il est alors possible de déterminer le EC_{50,250s} en utilisant l'équation de Hill (1).²⁰⁷ Les données obtenues expérimentalement ont été ajustées à l'équation suivante à l'aide du logiciel *Origin 8.0* pour déterminer les valeurs de EC_{50,250s}:

$$y = Vmin + (Vmax - Vmin) \frac{x^n}{k^n + x^n} \quad (1)$$

où y est l'efflux de chlorure 250 secondes après ajout du transporteur (%), x est la concentration de transporteur (mol%), $Vmin$ et $Vmax$ sont respectivement les efflux minimal et maximal de chlorure 250 secondes après ajout du transporteur (%), k est le EC_{50,250s} (mol%) et n est le coefficient de Hill (sans unité).

Le coefficient de Hill est très utilisé en biochimie pour déterminer le nombre de sites de liaison d'une enzyme ou pour déterminer le degré de coopérativité entre un ligand et une protéine.^{208, 209} Dans le domaine des études de transporteurs, ce coefficient est utilisé pour déterminer le degré de coopérativité nécessaire pour effectuer le transport.²¹⁰ En général un coefficient de Hill $n \leq 1$ est caractéristique d'un transporteur mobile, alors qu'un coefficient de Hill $n \geq 2$ est souvent interprété comme étant le nombre de monomères impliqués dans la formation d'un canal transmembranaire. Cependant, l'interprétation de ce coefficient est assez délicate, et est encore sujette à discussion. Le coefficient de Hill permettrait d'obtenir le nombre de monomères nécessaires pour former un canal si le monomère est encore en excès, c'est-à-dire si le canal est instable.²¹¹ Au contraire, un canal très stable diminuerait la concentration de monomères inactifs jusqu'à ce qu'elle soit négligeable et aurait un coefficient $n = 1$. Enfin, si un canal était composé d'un assemblage supramoléculaire instable de multimères stables, le coefficient de Hill indiquerait le nombre de multimères mis en jeu, sans dire de quelle nature sont ces multimères.²¹² Dans ce cas, un coefficient de Hill $n = 2$ pourrait aussi bien représenter un canal formé de deux monomères, qu'un canal formé de deux dimères ou trimères.

4.2.2 Résultats

Toutes les courbes présentées dans cette étude sont la moyenne de trois mesures indépendantes. Pour chaque mesure, la fluorescence du transporteur a été soustraite. Toutes les courbes de transport d'ions chlorure dans des liposomes d'EYPC sont présentées en annexe 9. Nous pouvons voir dans les figures 4.5 et 4.6, ainsi que dans le tableau 4.1, que l'efficacité des différents transporteurs dépend fortement de la longueur des chaînes alkyles. L'activité est maximale lorsque la chaîne alkyle comprend 8 carbones, l'ordre d'efficacité en fonction du nombre de carbones étant $C_8 > C_{12} > C_{16} > C_4 > C_1$.

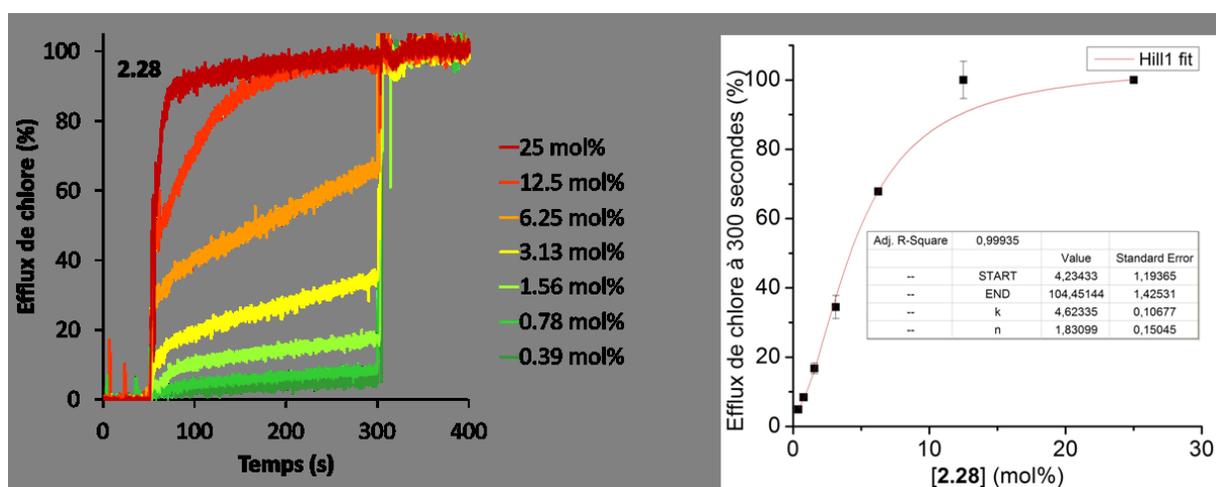


Figure 4.5. Courbe d'efflux de chlorure après ajout de 0,39 – 25 mol% de **2.28**, possédant deux groupements octylimidazolium en positions 3 et 3', et courbe dose-réponse correspondante avec ajustement à l'équation de Hill. La solution intravésiculaire est composée d'un tampon phosphate 10 mM (pH = 6,4), NaCl 100 mM et lucigénine 1 mM. La solution extravésiculaire est composée d'un tampon phosphate 10 mM (pH = 6,4), NaNO₃ 100 mM. Le transporteur est ajouté à 50 secondes et les liposomes sont lysés à 300 secondes par ajout d'une solution de Triton X-100. Toutes les courbes sont la moyenne de trois mesures.

Ce résultat s'explique par l'amphiphilie des molécules. Il a déjà été rapporté dans la littérature qu'il existe un lien entre l'hydrophobie et l'efficacité d'un transporteur.^{194, 213} Les transporteurs d'une même famille vont avoir une efficacité maximale pour une certaine valeur de logP, qui représente le coefficient de partage d'un composé entre l'eau et l'octanol, valeur permettant de quantifier l'hydrophobie de ce composé.²¹⁴ En effet, pour pouvoir traverser une

membrane cellulaire, un composé doit être assez hydrophobe pour pouvoir diffuser à travers l'intérieur hydrophobe de la membrane lipidique. Mais, s'il est trop hydrophobe, ce composé sera confronté, d'une part, à des problèmes de solubilité, et d'autre part, les têtes phosphates des phospholipides agiront comme une barrière pour ce composé.

Dans le cas des Binol-imidazoliums, l'hydrophobie augmente lorsque la taille des chaînes alkyles augmente. Le logP calculé varie de 5,9 pour le composé **2.22** (C₁) à 17,8 pour le composé **2.30** (C₁₆) (Tableau 4.1). Une chaîne de 8 carbones permet au composé d'avoir une efficacité optimale avec un EC_{50,250s} de 4,62 mol% (Entrée 3, Tableau 4.1). Les composés **2.22** (C₁) et **2.24** (C₄) avec les chaînes alkyles les plus courtes ont les activités les plus faibles. En raison de leurs trop faibles activités respectives, il n'a pas été possible de déterminer le EC_{50,250s} de ces composés. Dans le cas du composé **2.22** (C₁), l'efflux maximal de chlorure est de 13,6 % en utilisant 50 mol% de transporteur (Figure 4.6.A). Dans le cas du composé **2.24** (C₄), l'efflux de chlorure atteint 100 % pour 50 mol% en transporteur (Figure 4.6.B). Les données obtenues pour ces deux composés ne permettent pas d'effectuer l'ajustement à l'équation de Hill. Les composés **2.29** (C₁₂) et **2.30** (C₁₆) avec des chaînes alkyles plus longues que 8 carbones ont aussi des activités plus faibles que le composé **2.28** (C₈). Le composé **2.29** (C₁₂), possédant des chaînes dodécyles a un EC_{50,250s} de 9,3 mol% et le composé **2.30** (C₁₆) avec des chaînes hexadécyles a un EC_{50,250s} de 18,1 mol% (Figure 4.6 et entrées 4 et 5, tableau 4.1). En outre, les analyses de Hill effectuées sur les composés **2.28** – **2.30** nous permettent d'établir qu'une certaine coopérativité est nécessaire pour le transport d'ions chlorure. En effet, les composés **2.28** (C₈), **2.29** (C₁₂) et **2.30** (C₁₆) ont des coefficients de Hill respectivement de 1,8, 1,6 et 2,0 ce qui pourrait indiquer qu'un dimère est impliqué dans le transport d'ions chlorure.

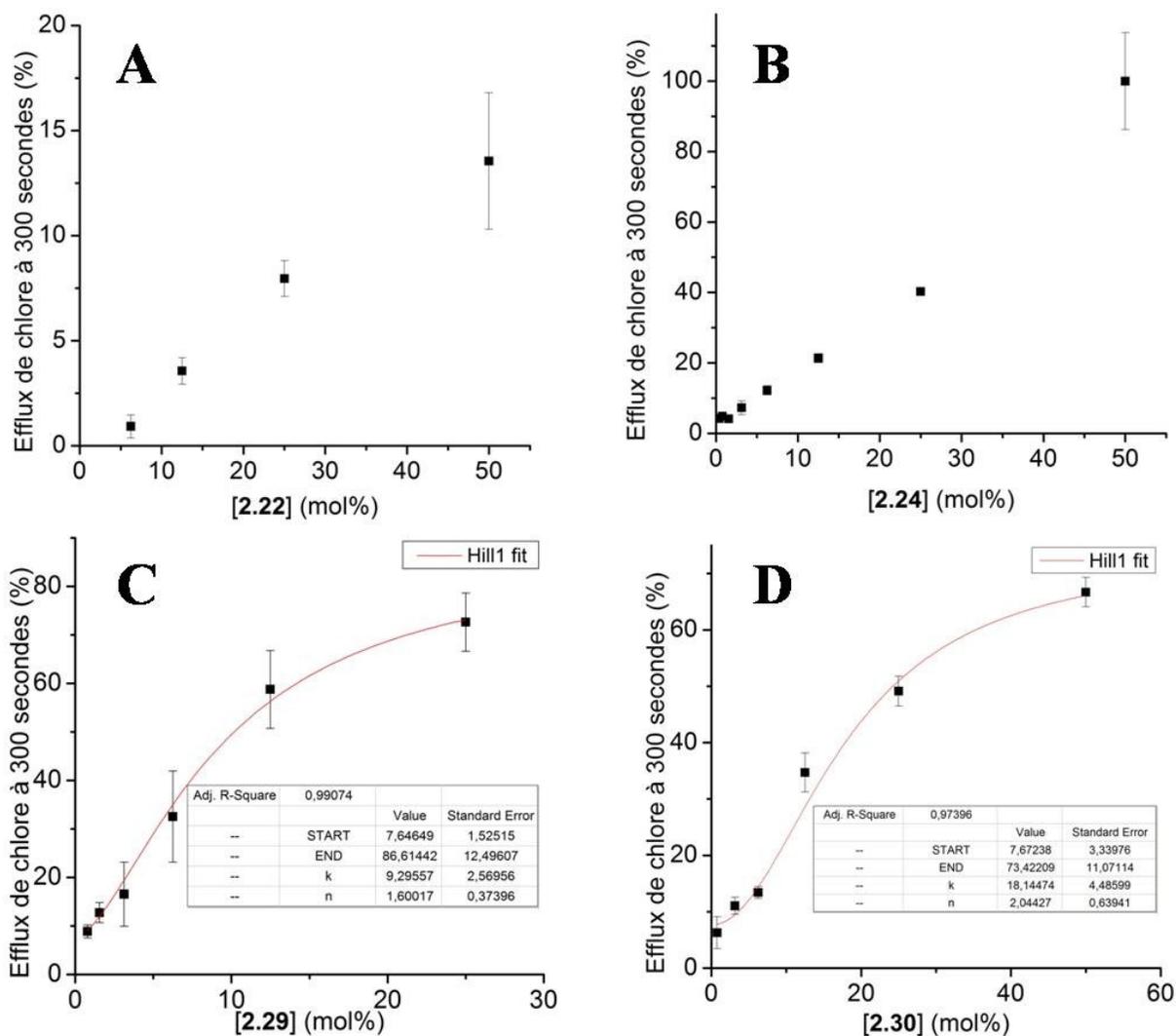


Figure 4.6. Courbes dose-réponse des composés **2.22** (A), **2.24** (B), **2.29** (C) et **2.30** (D). Les données des composés **2.22** et **2.24** n'ont pas pu être ajustées à l'équation de Hill dû à leur faible activité. Chaque point est la moyenne de trois mesures.

4.2.3 Relation structure-activité des Binol-imidazoliums

Les propriétés ionophores des composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30** ont été attribuées à leur structure : des groupements polaires, les alcools et les imidazoliums, qui sont entourés par des groupements apolaires, alkyle et naphthyle, ce qui permet aux composés de pénétrer dans les membranes phospholipidiques et de les traverser ou de se loger dans la région apolaire de ces bicouches. De plus, ces groupements alcools et imidazoliums ont tous les deux la capacité

de complexer des anions. Leur agencement et leur proximité permet de former un site récepteur d'anions dans lequel les groupements imidazoliums et les fonctions alcools agissent de manière coopérative pour complexer des anions. Dans le but d'étudier l'importance de la présence de deux unités imidazolium proche des groupements alcools sur les propriétés de transport, deux analogues du composé **2.28**, **2.36** et **2.53** ont été synthétisés (Figure 4.7).

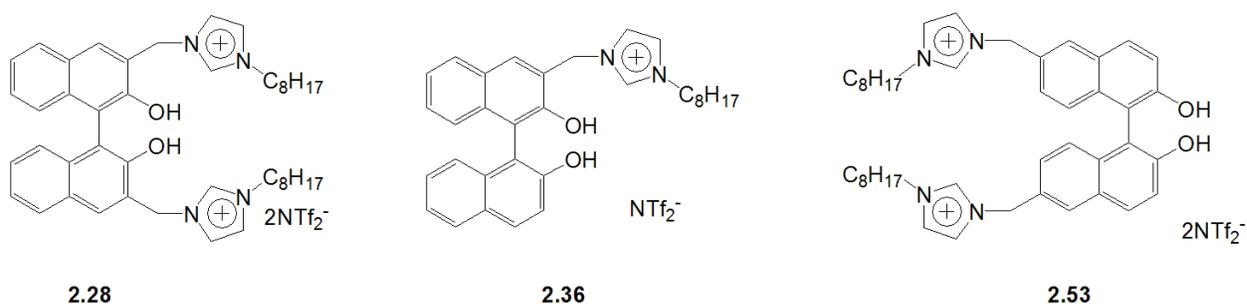


Figure 4.7. Le composé **2.28** et ses analogues monofonctionnalisés **2.36** et fonctionnalisé en position 6,6' **2.53**.

Le composé **2.36** comportant une seule unité imidazolium en position 3 permet d'étudier l'influence du nombre d'unités imidazolium sur les propriétés de transport transmembranaire. Pour ce composé, le site de complexation ne comporte que trois interactions complexantes (deux alcools, un imidazolium) au lieu de quatre. De plus, la présence d'une seule chaîne alkyle imidazolium diminue l'hydrophobie du composé. L'analogue **2.53** comportant deux unités imidazoliums en positions 6, 6' permet d'étudier l'importance de la position des imidazoliums par rapport aux fonctions alcool. Cet analogue propose une répartition différente des parties hydrophiles et hydrophobes par rapport au composé **2.28**. De plus, la complexation des anions ne peut plus s'effectuer par la participation des fonctions imidazolium et alcool en même temps, à cause de la position relative des ces groupements.

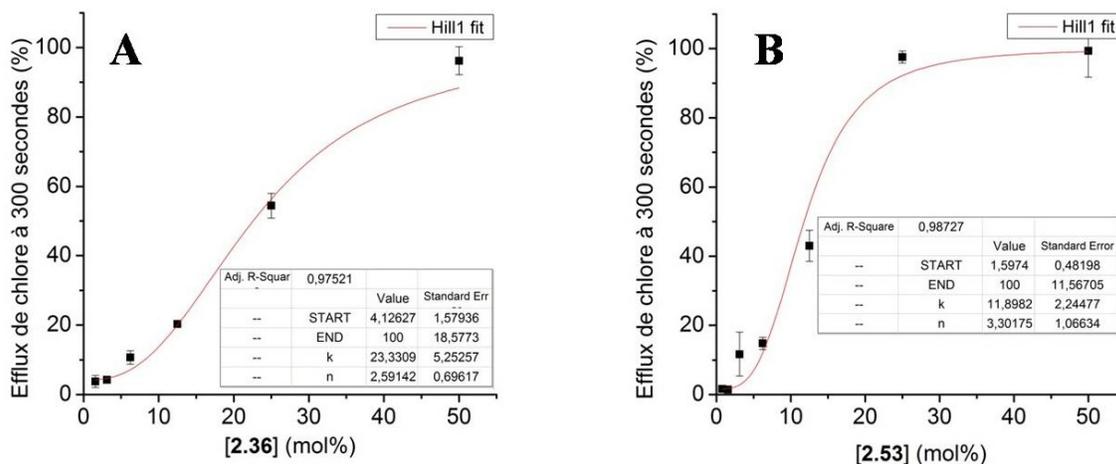


Figure 4.8. Courbes dose-réponse des composés **2.36** (A) et **2.53** (B).

Les études cinétiques de ces deux composés ont été effectuées afin de comparer leurs efficacités au composé **2.28** (Figure 4.8). Le composé **2.36** a un $EC_{50,250s}$ de 23,3 mol% (Entrée 6, Tableaux 4.1), ce qui est cinq fois plus élevé que le $EC_{50,250s}$ du composé **2.28**. La présence d'une seule unité octylimidazolium et d'un seul anion hydrophobe NTf_2^- se traduit par une lipophilie moins accentuée du composé **2.36**, avec un $\log P$ de 8,5. Ceci suggère que le composé **2.36** pénètre plus difficilement dans la membrane lipidique. Le composé **2.53** a un $EC_{50,250s}$ de 11,9 mol% (Entrée 7, Tableau 4.1), ce qui en fait le troisième composé le plus efficace de toute la série étudiée, derrière les composés **2.28** puis **2.29**. Le $\log P$ calculé du composé **2.53** est de 11,8, très proche du $\log P$ calculé du composé **2.28**. Ceci indique également l'importance du positionnement des unités imidazoliums par rapport aux fonctions alcool. Pour cette classe de transporteurs, le transport d'ions chlorure le plus efficace nécessite un positionnement des unités imidazoliums en position 3,3' pour, d'une part, maximiser l'effet complexant des fonctions alcools et, d'autre part, avoir une répartition équilibrée des parties hydrophiles et hydrophobes, où les fonctions hydrophiles sont encapsulées par des parties hydrophobes, chaînes alkyles d'un côté et noyaux aromatiques de l'autre côté. Les coefficients de Hill des composés **2.36** et **2.53** sont élevés, 2,6 et 3,3 respectivement, ce qui indique qu'une plus grande association de ces composés est nécessaire pour transporter des chlorures.

| Entrée | Composé | Chaîne alkyle | Position des imidazoliums | EC _{50,250s} (%mol) | <i>n</i> | logP ^a |
|--------|-------------|---------------------------------|---------------------------|------------------------------|----------|-------------------|
| 1 | 2.22 | CH ₃ | 3,3' | - | - | 5,9 |
| 2 | 2.24 | C ₄ H ₉ | 3,3' | - | - | 8,4 |
| 3 | 2.28 | C ₈ H ₁₇ | 3,3' | 4,62 ± 0,11 | 1,8 | 11,6 |
| 4 | 2.29 | C ₁₂ H ₂₅ | 3,3' | 9,30 ± 2,57 | 1,6 | 14,7 |
| 5 | 2.30 | C ₁₆ H ₃₃ | 3,3' | 18,14 ± 4,49 | 2,0 | 17,8 |
| 6 | 2.36 | C ₈ H ₁₇ | 3 | 23,33 ± 5,25 | 2,6 | 8,5 |
| 7 | 2.53 | C ₈ H ₁₇ | 6,6' | 11,90 ± 2,24 | 3,3 | 11,8 |

^a Calculé avec Hyperchem 8.0

Tableau 4.1. Paramètres déterminés à partir d'une analyse de Hill et logP calculé des composés **2.22**, **2.24**, **2.28**, **2.29**, **2.30**, **2.36** et **2.53**.

4.3 Mécanisme de transport

4.3.1 Études de transport dans des liposomes de DPPC

4.3.1.1 Méthode

Deux mécanismes de transport à travers des bicouches lipidiques sont connus et acceptés dans la littérature. Le transport mobile, qui nécessite une diffusion du transporteur à travers la membrane pour transporter un ion. L'efficacité de ce mécanisme dépend fortement de la rigidité de la membrane. Le deuxième mécanisme possible est le transport à travers un canal. Ce deuxième mécanisme est moins dépendant de la rigidité de la membrane. En effet, les canaux, une fois insérés dans la membrane peuvent transporter les ions indépendamment de la rigidité de la membrane. Dans le but d'étudier le mécanisme de transport, des liposomes de DPPC ont été préparés. Le DPPC présente une transition de phase gel/cristal à 41°C lorsqu'il est pur. Dans le cas de liposomes en suspension dans une solution aqueuse, cette transition se trouve entre 35 et 40°C, et se traduit par une rigidité de la membrane accrue en dessous de 40°C. Ainsi dans le cas d'un transporteur mobile nous nous attendons à une forte diminution de son activité, voir une activité nulle, en dessous de 40°C, car le composé doit diffuser à travers la membrane pour chaque ion qu'il transporte, alors que dans le cas d'un mécanisme de type canal nous nous attendons à avoir une légère diminution d'activité en

dessous de 40°C dû à l'insertion du canal dans la membrane, qui s'effectue plus lentement (Figure 4.9).

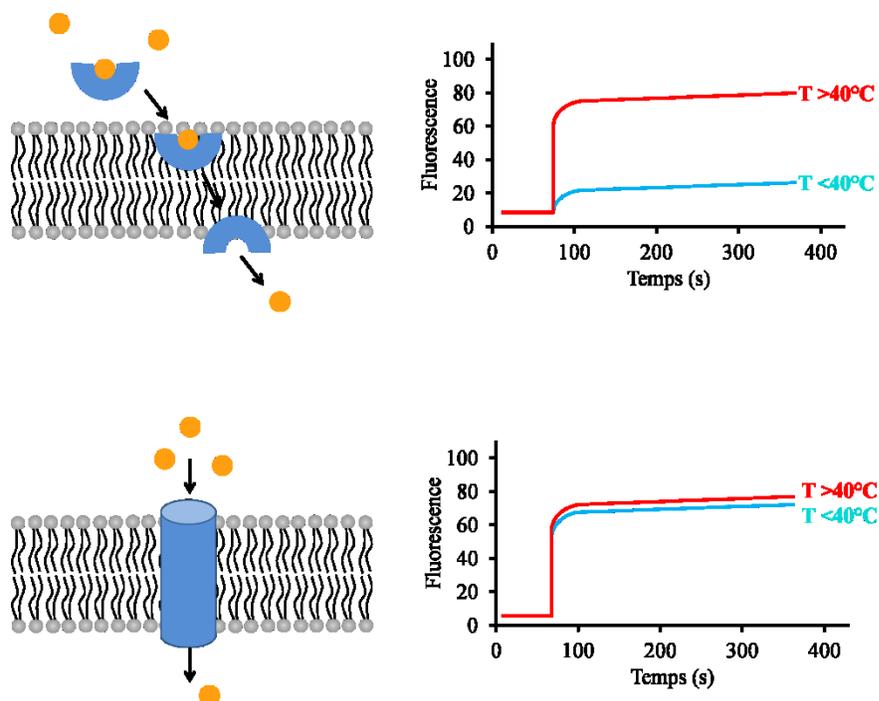


Figure 4.9. Influence de la température sur les différents mécanismes de transport lors des tests au DPPC.

4.3.1.2 Résultats

Dans cette étude l'activité de transport a été suivie à quatre températures différentes : 30, 35, 40 et 45°C. Les concentrations en transporteurs ont été choisies de manière à ce que l'activité des transporteurs soit proche de 100 % à 40°C, ce qui permet d'observer aisément la variation en fonction de la température. Les résultats sont présentés dans les figures 4.10 et 4.11 ainsi que dans l'annexe 10 pour les courbes. Pour les composés **2.22** (C_1) et **2.24** (C_4), le résultat est sans ambiguïté. Les deux composés aux chaînes méthyles et butyles affichent clairement un mécanisme de transporteur mobile avec une activité nulle aux températures de 30 et 35°C et une activité maximale à 40 et 45°C (Figures 4.10 et 4.11 A). Dans le cas des composés **2.28** (C_8), **2.29** (C_{12}) et **2.30** (C_{16}), la différence d'activité en dessous et au-dessus de la température de transition de phase du DPPC est moins marquée. Les trois composés

présentent une habilité à transporter des ions chlorure à 30 et 35°C. Il est à noter que plus la chaîne alkyle est longue, plus la différence d'efficacité de transport entre les expériences à 35 et 40°C est réduite.

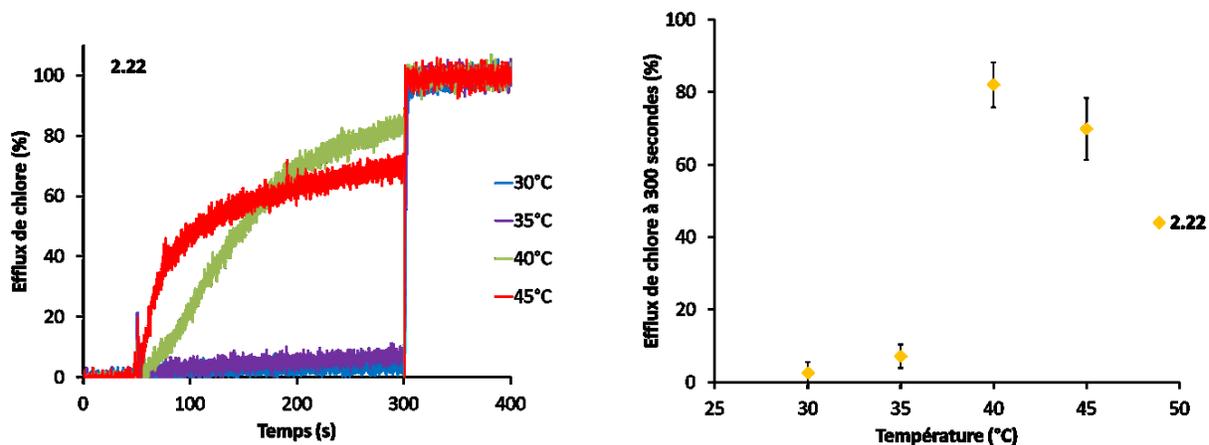


Figure 4.10. Étude de transport dans des liposomes de DPPC. Dépendance de l'activité de **2.22** (C_1) (12,5 mol%) envers la température. Courbe de transport (gauche) et activité maximale en fonction de la température (droite). La solution intravésiculaire est composée d'un tampon phosphate 10 mM (pH = 6,4), NaCl 100 mM et lucigénine 1 mM. La solution extravésiculaire est composée d'un tampon phosphate 10 mM (pH = 6,4), NaNO₃ 100 mM. Le transporteur est ajouté à 50 secondes et les liposomes sont lysés à 300 secondes par ajout d'une solution de Triton X-100. Toutes les courbes sont la moyenne de trois mesures.

Les résultats obtenus avec les expériences de transport à travers des liposomes de DPPC suggèrent que le mécanisme de transport des composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30** dépend de la longueur de la chaîne alkyle. Alors que les composés **2.22** (C_1) et **2.24** (C_4) agissent clairement comme des transporteurs mobiles, dans le cas des composés **2.28** (C_8), **2.29** (C_{12}) et **2.30** (C_{16}), les résultats sont plus mitigés. L'activité de ces composés dépend de la température, mais l'activité en dessous de la température de transition de phase du DPPC est toujours significative. Il est difficile de déterminer clairement si le mécanisme d'action de ces composés est un mécanisme de transporteur mobile, de canal ou si le mécanisme est plus complexe. Les tests au DPPC présentent l'inconvénient de devoir varier la température. En général, l'activité des transporteurs augmente naturellement avec l'augmentation de la température, même dans le cas où le lipide utilisé ne présente pas de transition de phase dans

la gamme de température utilisée. Cette augmentation est due à une augmentation de la vitesse de diffusion des molécules lorsque la température augmente. Dans notre cas, il est difficile de dire si la variation d'activité des composés **2.28** (C_8), **2.29** (C_{12}) et **2.30** (C_{16}) est due à la transition de phase du DPPC, ce qui indiquerait un comportement de transporteur mobile, ou si cette variation d'activité est due uniquement à l'augmentation de la température, ce qui indiquerait un comportement de canal. Dans le but de déterminer le mécanisme de transport des composés **2.28** - **2.30** et de confirmer le mécanisme de transporteur mobile des composés **2.22** et **2.24**, une expérience complémentaire de transport à travers des liposomes d'EYPC/cholestérol a été réalisée.

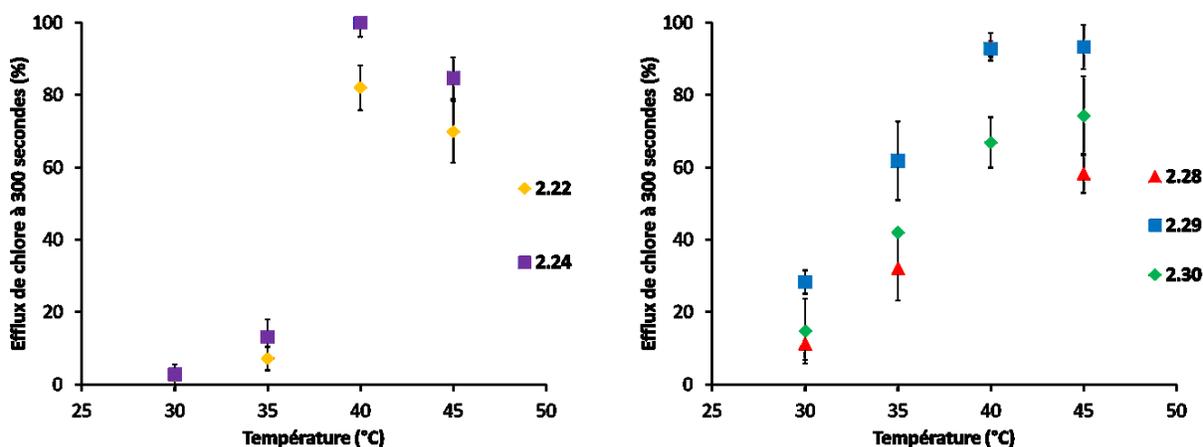


Figure 4.11. Étude de transport dans des liposomes de DPPC. Représentation de l'activité maximale en fonction de la température. Différence de comportements notable entre les composés **2.22** (C_1 , 12,5 mol%) et **2.24** (C_4 , 25 mol%) d'une part et les composés **2.28** (C_8 , 1,25 mol%), **2.29** (C_{12} , 3,13 mol%) et **2.30** (C_{16} , 25 mol%) d'autre part.

4.3.2 Études de transport dans des liposomes d'EYPC/cholestérol

Le cholestérol est connu pour rigidifier les membranes des liposomes lorsqu'il est utilisé dans de grandes proportions.²¹⁵ Ainsi, en comparant l'activité des composés sur un lot de liposomes d'EYPC et un lot de liposomes d'EYPC/cholestérol en proportion 7/3, nous pouvons déterminer le mécanisme de transport de ces composés. Les expériences de transport sur des liposomes d'EYPC/cholestérol présentent l'avantage de pouvoir être effectuées à la même température que les expériences sur les liposomes d'EYPC. Ainsi, la seule variable de l'expérience est la rigidité de la membrane. Pour cette expérience, un lot de liposomes d'EYPC et un lot de liposomes EYPC/cholestérol, tous les deux contenant de la lucigénine ont été préparés. La concentration des deux lots de liposomes était la même, de manière à pouvoir observer les différences de comportement des composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30**.

Les résultats de ces expériences concordent avec les résultats obtenus sur les liposomes de DPPC. Les composés **2.22** et **2.24**, dont les chaînes latérales des groupements imidazolium sont des méthyles et des butyles, présentent une activité fortement réduite dans les liposomes d'EYPC/cholestérol comparée à l'activité dans les liposomes d'EYPC (Figure 4.12). Ce résultat confirme le mécanisme de transporteur mobile des composés **2.22** et **2.24**. Dans le cas des composés **2.28** et **2.29**, l'efficacité du transport dans des liposomes d'EYPC/cholestérol est réduite par rapport aux liposomes d'EYPC, néanmoins les activités sur les liposomes d'EYPC et EYPC/cholestérol restent du même ordre de grandeur. Il est à noter que dans le cas du composé **2.28**, sur la période d'étude de 250 secondes, l'efficacité du transport dans des liposomes d'EYPC/cholestérol semble très proche de l'efficacité du transport dans des liposomes d'EYPC. Toutefois, nous pouvons observer clairement une tendance dans les courbes de transport, qui nous permet d'anticiper une plus grande différence d'efficacité sur le long terme. Le composé **2.30** avec des chaînes hexadécyles présente une activité identique sur les liposomes EYPC et EYPC/cholestérol ce qui confirme le résultat obtenu sur les liposomes de DPPC et soutient l'hypothèse d'un mécanisme de type canal transmembranaire.

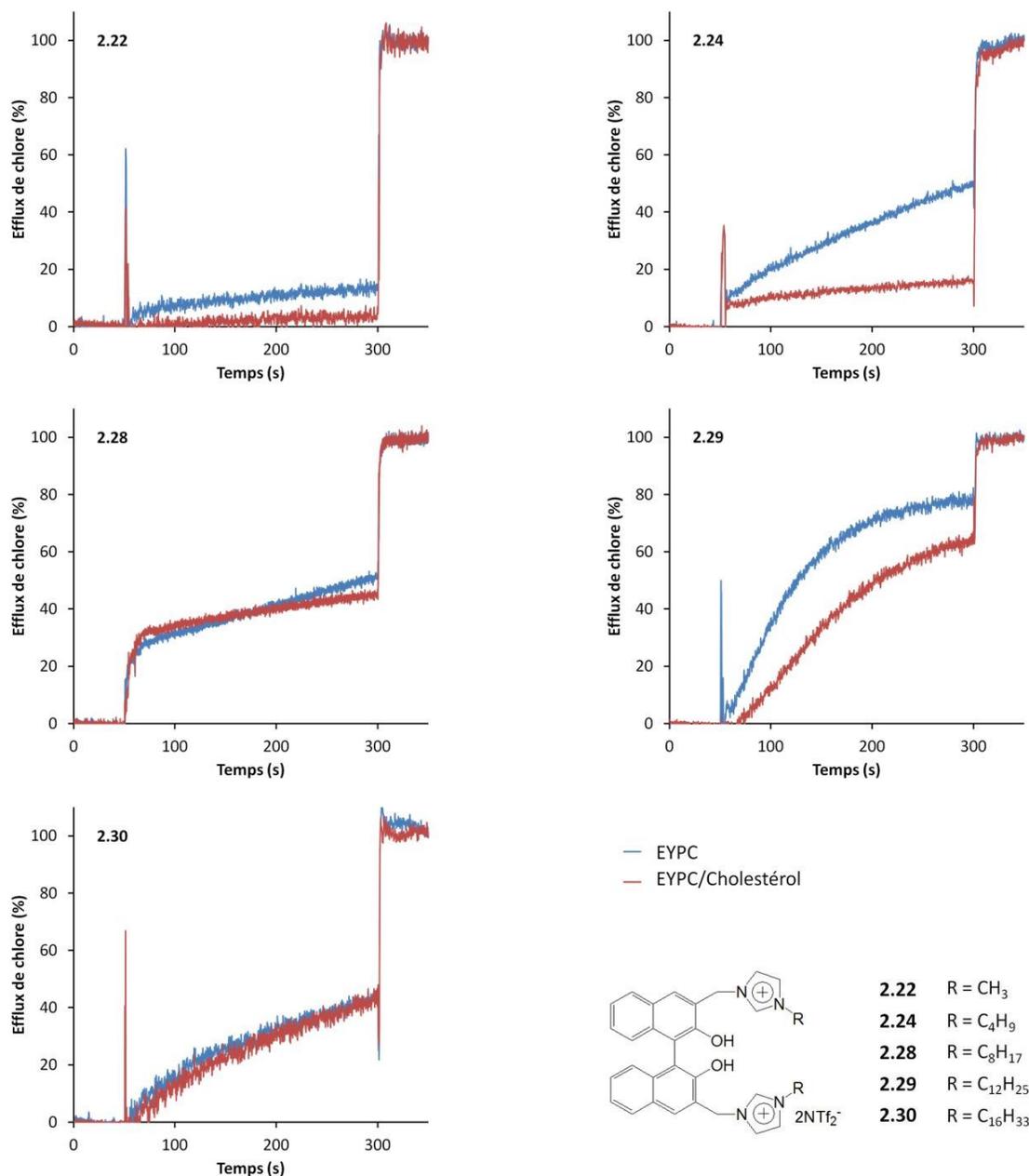


Figure 4.12. Comparaison des activités des composés **2.22** (50 mol%), **2.24** (30 mol%), **2.28** (6,25 mol%), **2.29** (25 mol%) et **2.30** (25 mol%) lors de tests de transport sur des liposomes d'EYPC et des liposomes d'EYPC/cholestérol 7/3. La solution intravésiculaire est composée d'un tampon phosphate 10 mM (pH = 6,4), NaCl 100 mM et lucigénine 1 mM. La solution extravésiculaire est composée d'un tampon phosphate 10 mM (pH = 6,4), NaNO₃ 100 mM. Les transporteurs sont ajoutés à 50 secondes et les liposomes sont lysés à 300 secondes par ajout d'une solution de Triton X-100. Toutes les courbes sont la moyenne de trois mesures.

Ainsi, le mécanisme de transport dépend de la longueur des chaînes carbonées, les composés **2.22** et **2.24** agissant selon un mécanisme de transporteur mobile et le composé **2.30** agissant selon un mécanisme de canal. Ces mécanismes sont clairement identifiés par les expériences sur les liposomes de DPPC, EYPC et EYPC/cholestérol. De plus l'analyse de Hill précédemment effectuée étaye l'hypothèse de formation d'un canal par le composé **2.30** avec un coefficient $n = 2$ pour ce composé. Au contraire, le mécanisme de transport des composés **2.28** et **2.29** avec des longueurs de chaînes intermédiaires (8 et 12 carbones) est plus complexe. Les résultats obtenus pour ces deux composés semblent être des résultats intermédiaires aux résultats des composés **2.22** - **2.24** et **2.30**. Alors que les composés **2.22** et **2.24** présentent une nette perte d'activité dans les liposomes d'EYPC/cholestérol et que le composé **2.30** ne présente aucune perte d'activité sur les liposomes EYPC/cholestérol, les composés **2.28** et **2.29** présentent une faible perte d'activité. Ceci pourrait être dû à la présence des deux mécanismes, transporteur mobile et formation d'un canal transmembranaire. Si l'on compare ces résultats aux expériences de transport dans les liposomes de DPPC, nous pouvons observer le même phénomène de « résultats intermédiaires » : les composés **2.22** et **2.24** ont une activité nulle en dessous de 40°C et une activité maximale au-dessus de 40°C alors que dans le cas des composés **2.28** - **2.30**, l'activité en dessous de 40°C est réduite par rapport à l'activité à 40°C, mais cette réduction est d'autant plus faible que la chaîne carbonée des imidazoliums est longue.

Finalement, nous pouvons conclure que les résultats des expériences sur le DPPC et des expériences sur l'EYPC/cholestérol suggèrent la présence de deux mécanismes de transport différents. Les chaînes alkyles courtes (méthyle et butyle) permettent un mécanisme de transporteur mobile, puis, plus la chaîne alkyle est longue, plus le mécanisme de transport tend vers un mécanisme de type canal. Les chaînes alkyles de 8 et 12 carbones permettent la cohabitation des deux mécanismes alors que des chaînes de 16 carbones donnent un mécanisme strictement de type canal. Le composé **2.30** serait donc le seul composé agissant uniquement comme un canal. Ce résultat rejoint l'analyse de Hill effectuée pour laquelle le composé **2.30** a un coefficient $n = 2$, ce qui suggère la formation d'un dimère ou d'un assemblage de deux multimères. Cette particularité est due à la longueur des chaînes alkyles qui correspondent exactement à la longueur des chaînes alkyles du DPPC et de l'EYPC.

4.3.3 Mécanisme de symport versus mécanisme d'antiport

4.3.3.1 Méthode

Nous savons que les binol-imidazoliums sont capables de transporter des anions chlorure, soit par un mécanisme de transporteur mobile, soit par un mécanisme de canal. Toutefois, le mécanisme de transport des ions chlorure est encore incomplet. En effet, pour transporter un ion d'un côté à l'autre de la membrane, le transporteur doit conserver l'équilibre ionique en utilisant un mécanisme de co-transport. Deux mécanismes de co-transport sont possibles :

- **Symport** : un cation, qui peut être un cation métallique ou un proton, est transporté en même temps que l'anion (Figure 4.13.A)
- **Antiport** : un échange d'anions est effectué entre l'extérieur et l'intérieur des liposomes (Figure 4.13.B).

Pour déterminer le mécanisme de transport, des tests de transport ont été effectués sur des liposomes d'EYPC contenant de la lucigénine dissoute dans une solution tampon phosphate/NaCl. Pour cette expérience, le milieu extérieur des liposomes était constitué d'un tampon phosphate 10 mM (pH = 6,4) contenant différents sels de sodium à une concentration de 100 mM : NaNO_3 , NaHCO_3 et Na_2SO_4 . Ainsi, si le transport du chlorure contenu dans les liposomes n'est pas affecté par le changement d'anions à l'extérieur des liposomes, le mécanisme de transport est un mécanisme de symport. Au contraire, nous sommes en présence d'un mécanisme antiport si le transport du chlorure dépend de l'anion extérieur.

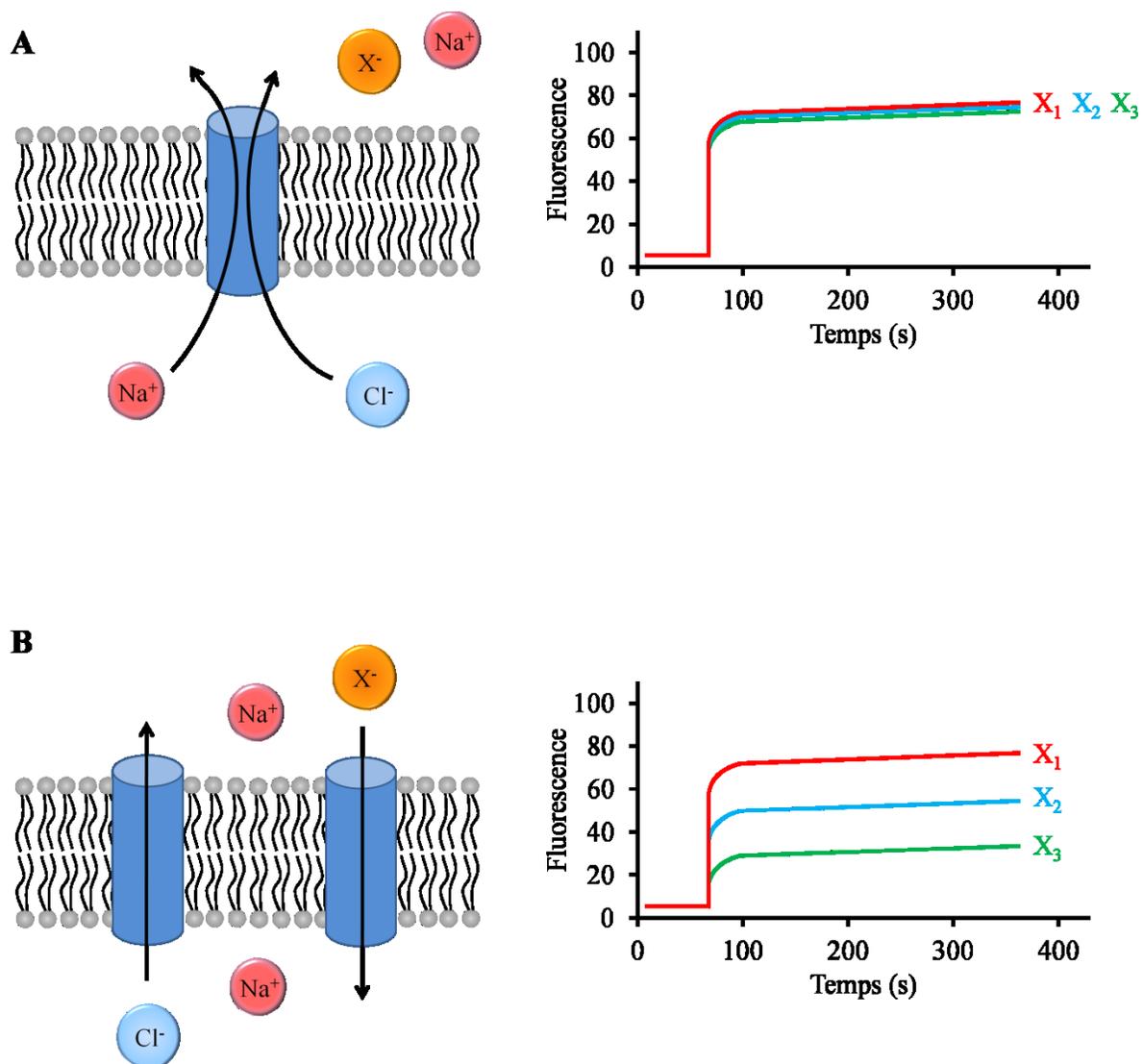


Figure 4.13. Mécanismes de type symport (**A**) et antiport (**B**). Dans le cas d'un mécanisme symport, l'anion du milieu extravésiculaire ne participant pas au transport du chlorure, les courbes de transports sont les mêmes, quel que soit l'anion X^- dans le milieu extravésiculaire. Dans le cas d'un mécanisme antiport, le chlorure intravésiculaire est échangé contre un anion X^- extravésiculaire. Les courbes de transports sont donc différentes selon l'anion X^- utilisé.

4.3.3.2 Résultats

Les résultats sont présentés dans la figure 4.14. L'activité des binol-imidazoliums présente est dépendante de l'anion extravésiculaire utilisé, ce qui appuie l'hypothèse d'un mécanisme antiport. Toutefois, cette dépendance n'est pas la même pour tous les composés. De manière générale, les composés les plus hydrophiles vont favoriser l'antiport des anions les plus hydrophiles, et les composés les moins hydrophiles vont favoriser l'antiport des anions les moins hydrophiles. L'hydrophilie des anions est donnée par leur énergie d'hydratation (ΔG_h). Plus l'énergie d'hydratation est faible, plus l'anion est hydrophile. Les anions utilisés pour cette expérience ont l'ordre d'hydrophilie suivant : $\Delta G_h(\text{SO}_4^{2-}) -1080 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} > \Delta G_h(\text{HCO}_3^-) -335 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1} > \Delta G_h(\text{NO}_3^-) -300 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$.²¹⁶

Le composé **2.22**, qui est le composé le plus hydrophile, présente une activité de transport du chlorure croissante, selon l'ordre d'hydrophilie des anions extravésiculaires $\text{SO}_4^{2-} > \text{HCO}_3^- > \text{NO}_3^-$. Toutefois, pour ce composé possédant les plus faibles propriétés ionophores de toute la série, les différences d'activités selon l'anion extérieur ne sont pas très marquées. Dans le cas du composé **2.24**, qui est un meilleur transporteur que **2.22**, la sélectivité envers l'anion sulfate est très marquée. Cette sélectivité est intéressante, car inhabituelle. En effet, l'anion sulfate étant très hydrophile traverse très difficilement les membranes lipidiques. Peu d'exemples d'antiport $\text{Cl}^-/\text{SO}_4^{2-}$ ont été décrits dans la littérature.²¹⁷ Le composé **2.28**, avec des chaînes octyles, est plus hydrophobe que les composés **2.22** et **2.24**. Cette augmentation d'hydrophobie entraîne un changement de sélectivité, et ainsi le transport de l'ion carbonate se trouve fortement favorisé. Cette préférence pour un mécanisme d'antiport $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ est très intéressante pour une éventuelle application biologique. Le transport d'ion HCO_3^- en général et l'antiport $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ en particulier, ont été identifiés comme des mécanismes primordiaux de régulation de pH et de métabolisation du bicarbonate dans de nombreux organes, tels que les poumons, le cœur, les reins, le cerveau.²¹⁸ Finalement, lorsque les chaînes carbonées sont plus longues, dans le cas des composés **2.29** et **2.30**, le mécanisme de transport est moins sélectif. Le composé **2.30**, le plus hydrophobe de la série, présente toutefois un antiport $\text{Cl}^-/\text{SO}_4^{2-}$ défavorable.

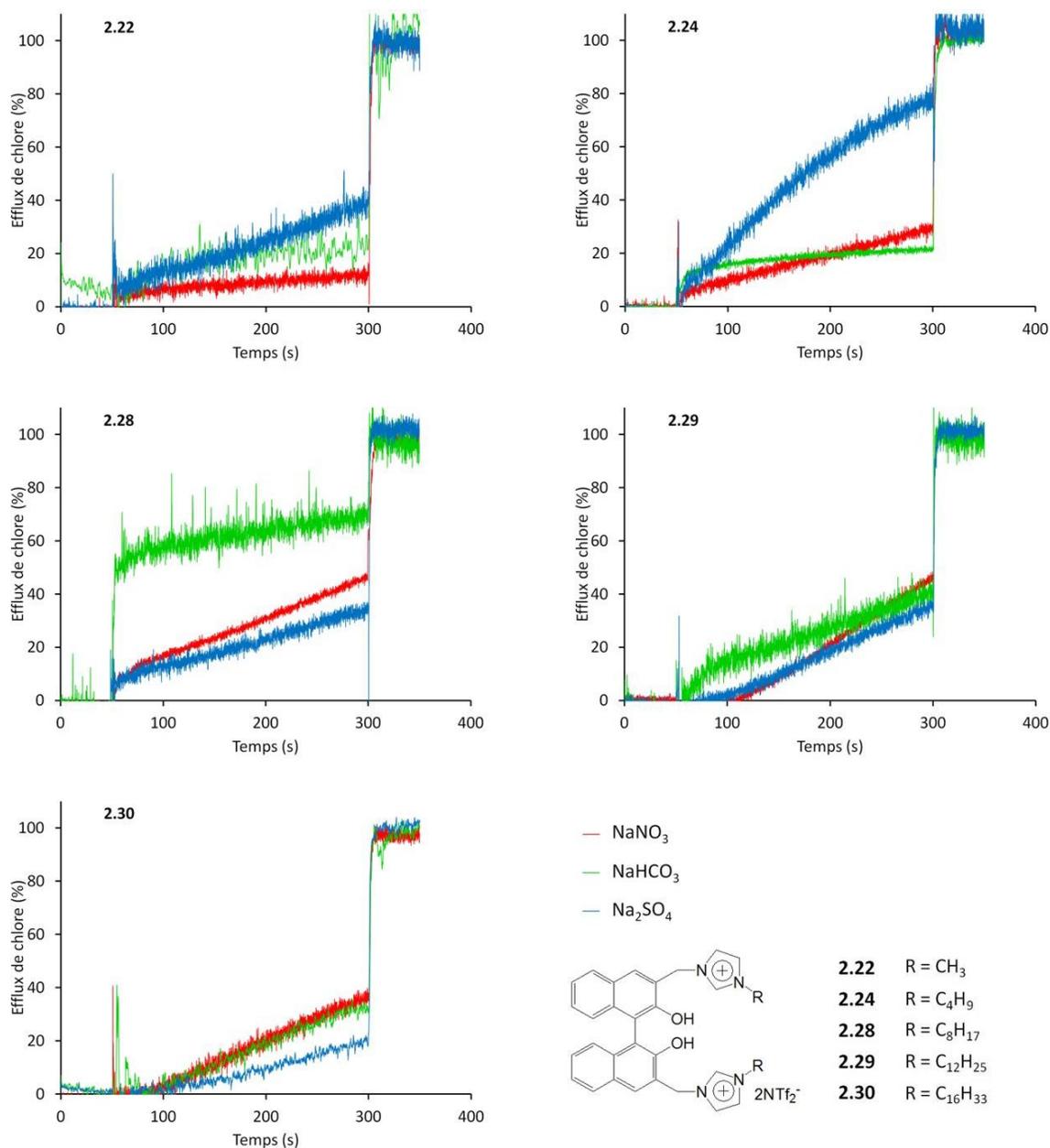


Figure 4.14. Influence de l'anion dans le milieu extravésiculaire sur le transport de chlorure. Les liposomes d'EYPC contiennent une solution de tampon phosphate 10 mM (pH = 6,4), NaCl 100 mM et lucigénine 1 mM. La solution extravésiculaire est composée de NaNO₃ 100 mM ou NaHCO₃ 100 mM ou Na₂SO₄ 100 mM dans un tampon phosphate 10 mM (pH = 6,4). Les concentrations des composés utilisés sont : [2.22] = 50 mol%, [2.24] = 20 mol%, [2.28] = 5 mol%, [2.29] = 10 mol%, [2.30] = 20 mol%. Les transporteurs sont ajoutés à 50 secondes et les liposomes sont lysés à 300 secondes par ajout d'une solution de Triton X-100. Toutes les courbes sont la moyenne de trois mesures.

4.3.4 Transport de la carboxyfluorescéine

La carboxyfluorescéine (CF) est une molécule d'une taille d'environ $6 \text{ \AA} \times 10 \text{ \AA}$ ²¹⁹ qui a la particularité d'auto désactiver sa fluorescence lorsqu'elle est concentrée. La CF existe sous forme de deux isomères de position, la 5- et la 6-carboxyfluorescéine. Les deux composés ont la même propriété d'auto désactivation de la fluorescence. De plus la CF est sensible au pH, elle possède quatre valeurs de pKa distinctes (pKa₁ = 2,4, pKa₂ = 4,2, pKa₃ = 4,9, pKa₄ = 6,7).²²⁰ Dans notre cas, le pH du milieu intra et extravésiculaire était de 7 pour permettre une bonne solubilité de la CF et pour réaliser le suivi en fonction de l'intensité de la fluorescence de la forme déprotonée de la CF en fonction de sa concentration (Figure 4.15).

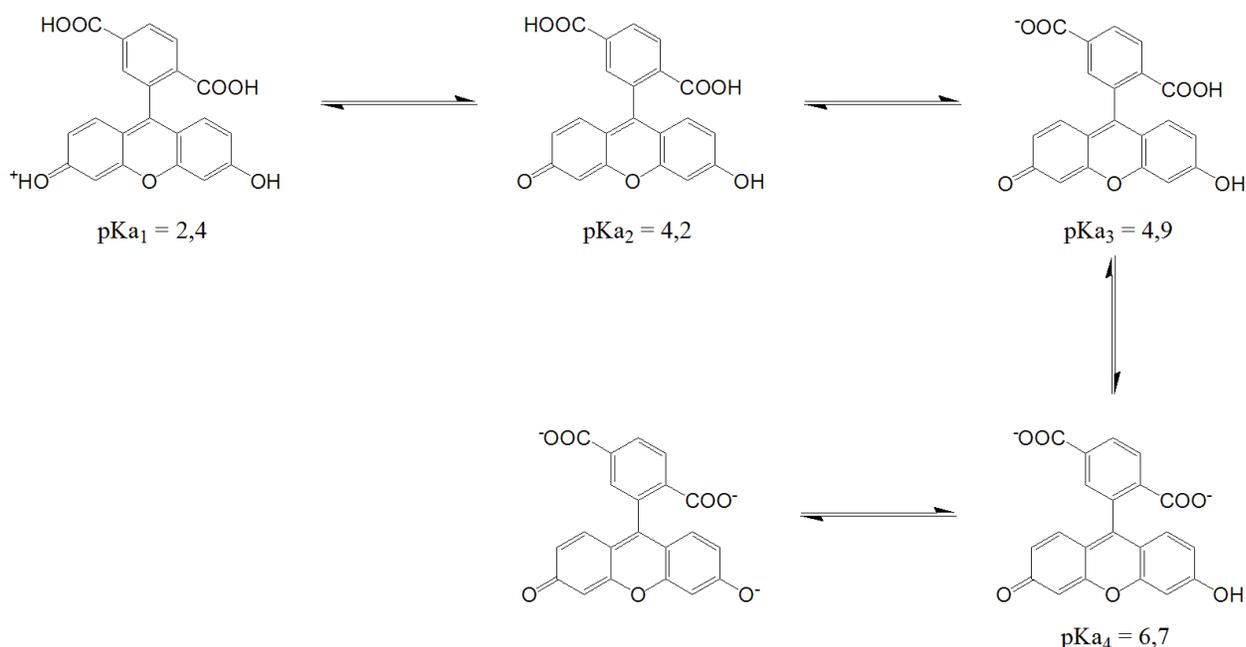


Figure 4.15. Différentes formes protonées et déprotonées de la carboxyfluorescéine.

Ce marqueur fluorescent est souvent utilisé pour étudier le diamètre d'un canal ou pour déterminer si le composé testé lyse les liposomes, notamment dans le cas d'un transporteur mobile, qui n'est pas censé être capable de transporter des composés d'une telle taille.²²¹ La carboxyfluorescéine étant bien plus volumineuse qu'un ion chlorure, nous nous attendons à ce qu'un éventuel transport de la CF soit beaucoup plus lent que le transport d'ions chlorure. Pour cette raison, le premier test de transport de la CF consiste à comparer l'activité de transport de la CF après ajout d'une concentration élevée de transporteur (25 mol%). Les résultats présentés en figure 4.16 montrent que seulement le composé **2.28** possède la capacité

de transporter la CF hors des liposomes. Le composé **2.22**, qui est le composé ayant la plus faible activité ionophore, ne possède aucune activité de transport de la CF si on le compare à l'activité du méthanol. Étonnamment, les composés **2.24**, **2.29** et **2.30** présentent une activité de transport de la CF, même si réduite, par rapport au méthanol. Cette activité peut être expliquée par l'absence de transport de la CF, mais par un co-transport d'ions chlorure et de protons vers l'intérieur des liposomes, augmentant ainsi le pH intravésiculaire et diminuant de ce fait la fluorescence de la CF. La concentration en NaCl est identique, 100 mM, à l'intérieur et à l'extérieur des liposomes. En l'absence de gradient il ne devrait pas y avoir de transport d'ion chlorure. Toutefois, la préparation de la solution intravésiculaire nécessite d'augmenter le pH à 11 à l'aide d'une solution de NaOH 1M dans le but de solubiliser la CF, puis de rééquilibrer le pH à 7 avec une solution de HCl 1M.²²² La CF, lorsque concentrée, ayant tendance à précipiter dès que le pH est en dessous de 7, il est possible que le pH du milieu intravésiculaire soit légèrement plus alcalin que le pH extravésiculaire, dû à la préparation des solutions. Dans le but d'équilibrer le pH de part et d'autre de la membrane lipidique, les composés **2.24**, **2.29** et **2.30** n'étant pas capables de transporter la CF vont transporter des ions chlorure accompagnés de protons vers l'intérieur des liposomes.

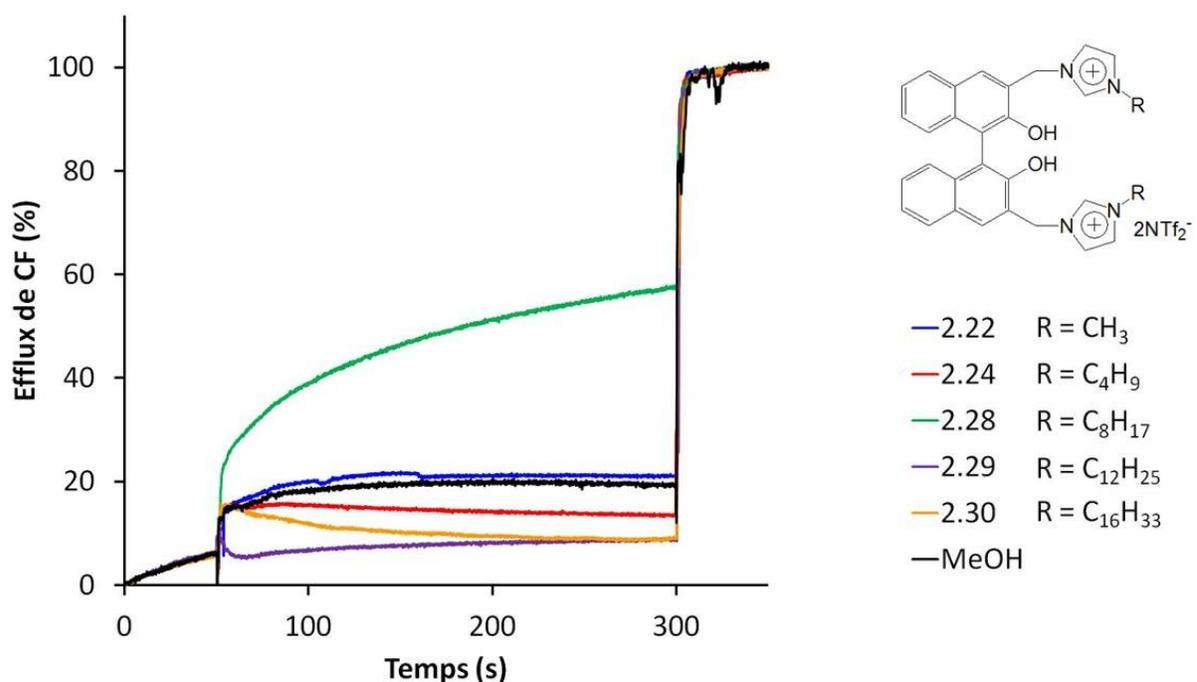


Figure 4.16. Test de transport de la carboxyfluorescéine par ajout de différents composés à une concentration de 25 mol% (par rapport aux lipides). Les liposomes contiennent une solution de tampon HEPES 10 mM (pH = 7), NaCl 100 mM et CF 20 mM. La solution extravésiculaire est composée une solution de tampon HEPES 10 mM (pH = 7) et NaCl 100 mM. Les transporteurs sont ajoutés à 50 secondes et les liposomes sont lysés à 300 secondes par ajout d'une solution de Triton X-100. Toutes les courbes sont la moyenne de trois mesures.

Le composé **2.28** étant le seul composé ayant la propriété de libérer la carboxyfluorescéine, une étude cinétique complète a été réalisée pour déterminer le $EC_{50,250s}$ (Figure 4.17.A), en faisant varier la concentration de **2.28** de 0,1 mol% à 50 mol% (par rapport aux lipides). Nous pouvons remarquer que l'activité du composé **2.28** est en dessous de l'activité du méthanol seul pour les concentrations allant de 0,1 mol% à 6,25 mol%, ce qui suggérerait la présence d'un mécanisme de transport de protons. Si nous regardons plus en détail la variation de l'activité du composé **2.28** en fonction de la concentration utilisée, nous pouvons voir deux phases bien distinctes. Lorsque la concentration passe de 0,1 mol% à 1,56 mol%, l'intensité de la fluorescence diminue (Figure 4.18.A). Lors de cette phase, le composé **2.28** se comporte exclusivement comme un transporteur de HCl pour équilibrer le pH

entre l'intérieur et l'extérieur des liposomes. Lorsque la concentration est augmentée de 1,56 mol% à 50 mol%, l'intensité de la fluorescence augmente (Figure 4.18.B). Lors de cette phase, la carboxyfluorescéine commence à être libérée. Cette libération s'effectue lentement dans un premier temps, pour les concentrations de 3,13 mol% et 6,25 mol%. À ces concentrations, la fluorescence provoquée par la libération lente de la CF compense partiellement l'extinction de fluorescence de la CF intravésiculaire provoquée par l'entrée de protons dans les liposomes. Finalement, pour les concentrations allant de 12,5 à 50 mol%, l'intensité de la fluorescence augmente rapidement, preuve d'une libération rapide de la CF. Les valeurs de fluorescence à 300 secondes pour les concentrations de 1,56 à 50 mol% ont pu être ajustées à l'équation de Hill (Figure 4.17.B). Un $EC_{50,250s}$ de 21,2 mol% et un coefficient de Hill $n = 2,2$ ont été déterminés. Cette libération de CF peut être attribuée à un transport de la CF par le composé **2.28** ou par une lyse de la membrane lipidique lors de l'utilisation de hautes concentrations de **2.28**. L'étude du mécanisme d'antiport précédemment discutée n'appuie pas l'hypothèse d'une lyse de la membrane. En effet, dans le cas d'une lyse de membrane il n'y aurait aucune sélectivité, or le composé **2.28** présente une sélectivité pour l'anion carbonate par rapport aux ions nitrate et sulfate. Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires pour pouvoir confirmer un mécanisme de transport et infirmer un mécanisme de lyse de membrane.

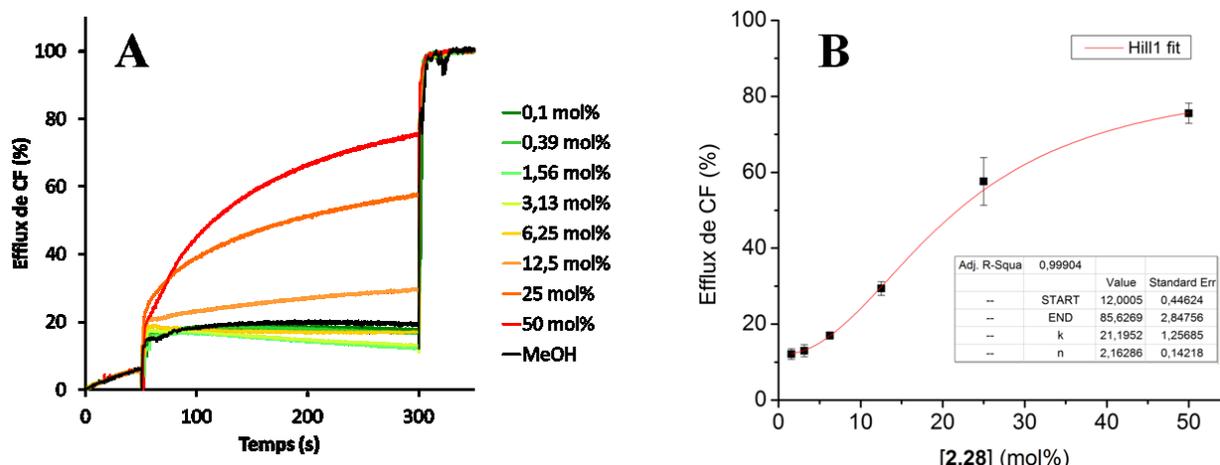


Figure 4.17. (A) Courbe d'efflux de CF après ajout de 0,1 – 50 mol% de **2.28** (C₈). (B) Courbe dose-réponse correspondante avec ajustement à l'équation de Hill. Les données ne sont pas corrigées selon le contrôle au méthanol. La solution intravésiculaire est composée d'un tampon HEPES 10 mM (pH = 7) contenant du NaCl 100 mM et la CF 20 mM. La solution extravésiculaire est composée d'un tampon HEPES 10 mM (pH = 7) contenant du NaCl 100 mM. Le transporteur est ajouté à 50 secondes et les liposomes sont lysés à 300 secondes par ajout d'une solution de Triton X-100. Toutes les courbes sont la moyenne de trois mesures.

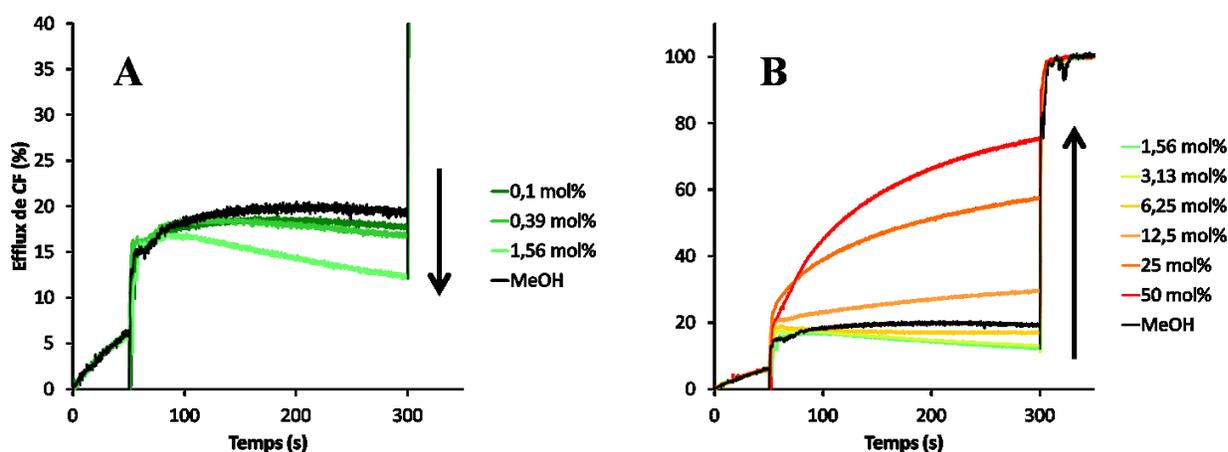


Figure 4.18. Comportement différent de la courbe d'efflux de CF selon la concentration de transporteur **2.28** (C₈) ajouté. (A) L'ajout de **2.28** induit une baisse de la fluorescence. Cette baisse est d'autant plus importante que la concentration en composé **2.28** augmente de 0,1 mol% à 1,56 mol%. (B) Lorsque la concentration de **2.28** augmente de 1,56 mol% à 50 mol%, l'effet inverse est observé : l'intensité de la fluorescence augmente à mesure que la concentration de **2.28** augmente.

4.3.5 Transport de protons – utilisation de la HPTS

4.3.5.1 Méthode

Les expériences de transport de la carboxyfluorescéine suggèrent que les composés sont capables de transporter des protons, ce qui expliquerait la baisse de fluorescence observée après l'ajout des composés **2.24**, **2.29**, **2.30** et **2.28** à de faibles concentrations. Dans le but de vérifier l'hypothèse du transport de protons, la sonde fluorescente HPTS a été utilisée. La HPTS possède un pKa de 7,7.²²³ Ses formes protonée et déprotonée sont excitées respectivement à 403 et 460 nm et émettent toutes les deux à 510 nm (Figure 4.19).²⁰⁰ En suivant simultanément la fluorescence des deux formes il est possible d'observer les variations du pH intravésiculaire et donc de déterminer s'il y a un transport de protons vers l'intérieur ou l'extérieur des liposomes. Si le transport de protons se fait en même temps que le transport de l'anion intravésiculaire, c'est un mécanisme de symport H^+/A^- . Généralement, les données sont représentées sous la forme d'un tracé de I_1/I_0 en fonction du temps, I_1 étant l'intensité de la fluorescence de la forme déprotonée et I_0 l'intensité de la fluorescence de la forme protonée. Une augmentation du rapport I_1/I_0 indique une augmentation du pH intravésiculaire. Pour ces tests, le milieu intravésiculaire est constitué d'une solution tampon phosphate 10 mM (pH = 7) contenant du NaCl 100 mM et la HPTS 0,1 mM, alors que le milieu extravésiculaire est constitué d'une solution tampon phosphate 10 mM (pH = 7) contenant du $NaNO_3$ 100 mM. La quantité de transporteurs utilisée est de 25 mol%. Grâce à cette expérience nous pourrions déterminer si un mécanisme de co-transport de protons a lieu lors du transport du chlorure, en plus du mécanisme antiport entre les anions intra et extravésiculaires révélé par les expériences précédentes.

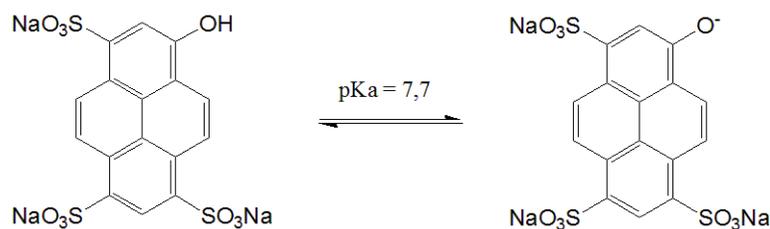


Figure 4.19. Formes protonée et déprotonée de la HPTS

4.3.5.2 Résultats

Les résultats obtenus sont présentés dans la figure 4.20. Après l'ajout des composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30**, toutes les courbes présentent une augmentation du rapport I_1/I_0 , ce qui indique une augmentation de la population de la forme déprotonée et une diminution de la forme protonée de la HPTS. Les composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30** transportent donc des protons vers l'extérieur des liposomes, ce qui se traduit par une augmentation du pH intravésiculaire. Nous avons déterminé précédemment que les composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30** agissent par un mécanisme d'antiport $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$. Les deux mécanismes de symport H^+/Cl^- et antiport $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ sont donc en compétition. Les composés **2.24** (C_4) et **2.28** (C_8) sont les plus efficaces pour ce mécanisme de symport H^+/Cl^- . Les courbes de transport de ces deux composés présentent une augmentation rapide de l'intensité I_1/I_0 suivie d'une lente baisse de l'intensité. Ce comportement a déjà été observé plusieurs fois par Davis *et al.*^{216, 224} Ce comportement est attribué au large gradient initial de chlorure entraînant un symport important de H^+/Cl^- qui est par la suite partiellement compensé par un symport de H^+/NO_3^- vers le milieu intravésiculaire. De plus, nous pouvons constater que l'ordre symport H^+/Cl^- , **2.28** > **2.24** > **2.29** > **2.22** = **2.30** est différent de l'ordre d'antiport $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$, **2.28** > **2.29** > **2.30** > **2.24** > **2.22**, déterminé par l'étude cinétique. Cette différence s'explique par le fait que le symport H^+/Cl^- est en compétition avec l'antiport $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$. Le composé **2.28**, qui est l'antiporteur $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ le plus efficace et le seul composé à transporter la carboxyfluorescéine, serait aussi le symporteur H^+/Cl^- le plus efficace.

Nous avons déterminé précédemment que le composé **2.24** qui est plus hydrophile que le composé **2.28**, présente une forte sélectivité pour le transport d'anions très hydrophiles comme l'anion sulfate (Figure 4.14). Dans le cadre de l'expérience avec l'HPTS l'anion extérieur est l'anion nitrate, ce qui favoriserait le symport H^+/Cl^- par rapport à l'antiport $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$. Le symport H^+/Cl^- est moins favorisé si le transporteur est plus hydrophobe. Ce résultat rejoint les tests d'antiport effectués avec l'anion SO_4^{2-} (Figure 4.14), pour lesquels le transport des anions les plus hydrophiles était défavorisé par les transporteurs les moins hydrophiles. Les résultats de ces expériences montrent que les composés les moins hydrophiles **2.29** et **2.30** favorisent l'antiport $\text{Cl}^-/\text{NO}_3^-$ par rapport au symport de deux espèces très hydrophiles H^+ et Cl^- .

Finalement, cette expérience permet aussi de déterminer que les composés **2.22**, **2.24** et **2.28** - **2.30** ne lysent pas les liposomes. En effet, lors de l'expérience de HPTS, la seule possibilité que la HPTS soit déprotonée est qu'elle soit confinée dans les liposomes pendant que les protons sont transportés à l'extérieur des liposomes. En cas de rupture de la membrane, le pH serait rééquilibré et la HPTS serait reprotonée. L'ajout du Triton X-100 à 300 secondes illustre le phénomène de rupture de la membrane par une baisse brutale du rapport I_1/I_0 jusqu'au niveau initial.

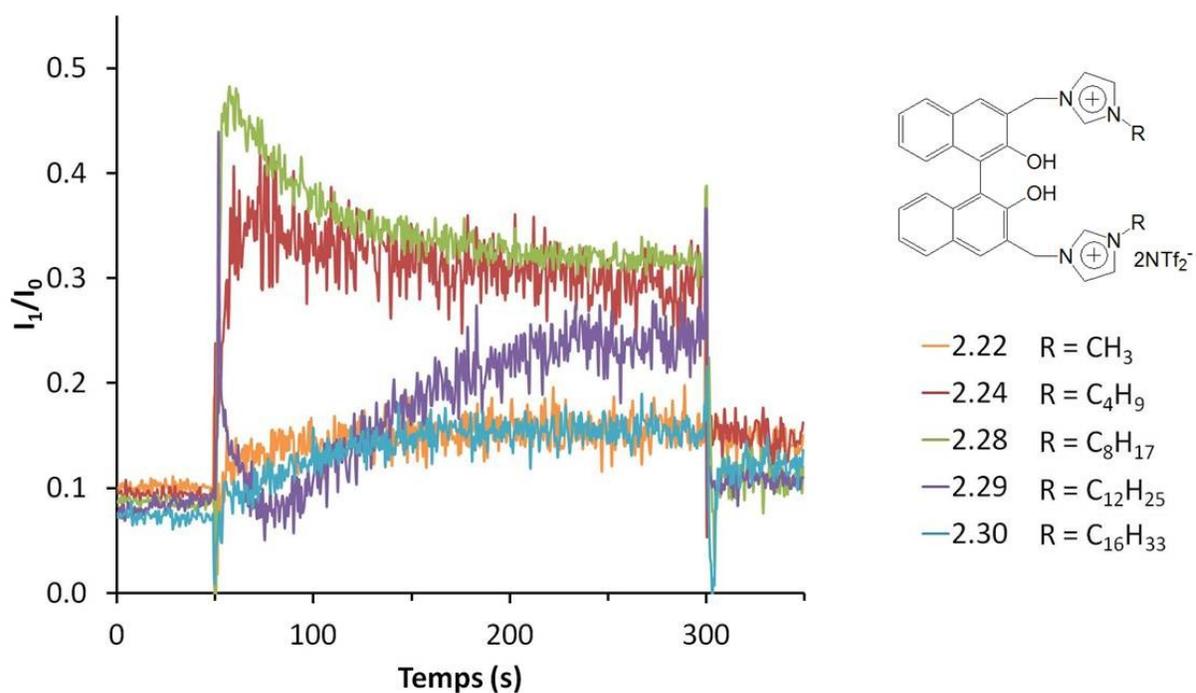


Figure 4.20. Tests de transport avec des liposomes d'EYPC contenant une solution de HPTS 0,1 mM, NaCl 100 mM dans un tampon phosphate 10 mM (pH = 6,4). Le milieu extravésiculaire est composé d'une solution tampon phosphate 10 mM (pH = 6,4) contenant du NaNO₃ 100 mM. 25 mol% de transporteurs sont ajoutés à 50 secondes et les liposomes sont lysés à 300 secondes par ajout d'une solution de Triton X-100. Toutes les courbes sont la moyenne de trois mesures.

4.3.6 Stabilité des liposomes – Étude par diffusion dynamique de la lumière (DLS)

Les tests de transport dans des liposomes ont permis d'établir les propriétés de transport d'anions des Binol-imidazoliums. Dans la série de composés testés, le composé **2.28** possédant des chaînes octyle sur les unités imidazoliums présente les meilleures propriétés de transport : son $EC_{50,250s}$ pour le transport du chlorure est le plus faible et en même temps c'est le seul composé à pouvoir libérer la carboxyfluorescéine des liposomes. Cette libération peut se faire soit par un mécanisme de transport, soit par rupture de la membrane. Cependant, les tests de transport effectués appuient un mécanisme de transport : le composé présente une sélectivité envers le symport Cl^-/HCO_3^- , alors qu'une rupture de la membrane libèrerait les ions chlorure intravésiculaires avec la même efficacité, indépendamment des ions extravésiculaires. De plus, les tests effectués avec la HPTS montrent une augmentation du pH intravésiculaire lors de l'ajout du composé **2.28**, puis un retour au pH initial après la lyse des liposomes par ajout de Triton X-100, ce qui n'est possible que si la membrane lipidique garde son intégrité après l'ajout du composé **2.28**.

Afin de confirmer l'hypothèse de préservation de l'intégrité de la membrane phospholipidique, des tests de diffusion dynamique de la lumière (en anglais Dynamic Light Scattering, DLS) ont été effectués sur des liposomes EYPC en absence et en présence des transporteurs. La technique de DLS permet de calculer la taille des différents objets tels que des agrégats, des particules, des micelles et des liposomes.²²⁵⁻²²⁷ Des liposomes en bon état présentent une distribution de taille monodisperse, c'est-à-dire centrée autour d'une valeur moyenne, qui doit être proche de 100 nm dans notre cas, car les liposomes ont été extrudés à travers un filtre polycarbonate de 100 nm. Au contraire, dans le cas d'une rupture de la membrane des liposomes, nous nous attendons à observer distribution de taille polydisperse, c'est-à-dire centrée autour de différentes valeurs moyennes pouvant représenter un amalgame de liposomes en bon état et de fragments de liposomes de différentes tailles. Pour ce test, des liposomes ne contenant aucune sonde fluorescente ont été préparés. La taille des liposomes a été déterminée 5 minutes après ajout de 4 % de méthanol, ou après l'ajout de 50 mol% des composés **2.22**, **2.24** et **2.28** - **2.30** dissouts dans 4 % de méthanol, ou après l'ajout de Triton X-100. Une quantité très élevée de 50 mol% de composés a été utilisée pour étudier la

stabilité des liposomes. Si les liposomes sont stables après l'ajout d'une telle quantité de transporteurs, nous assumerons qu'ils sont stables en présence des quantités moindres de transporteurs. Les résultats sont présentés dans la figure 4.21 et le tableau 4.2.

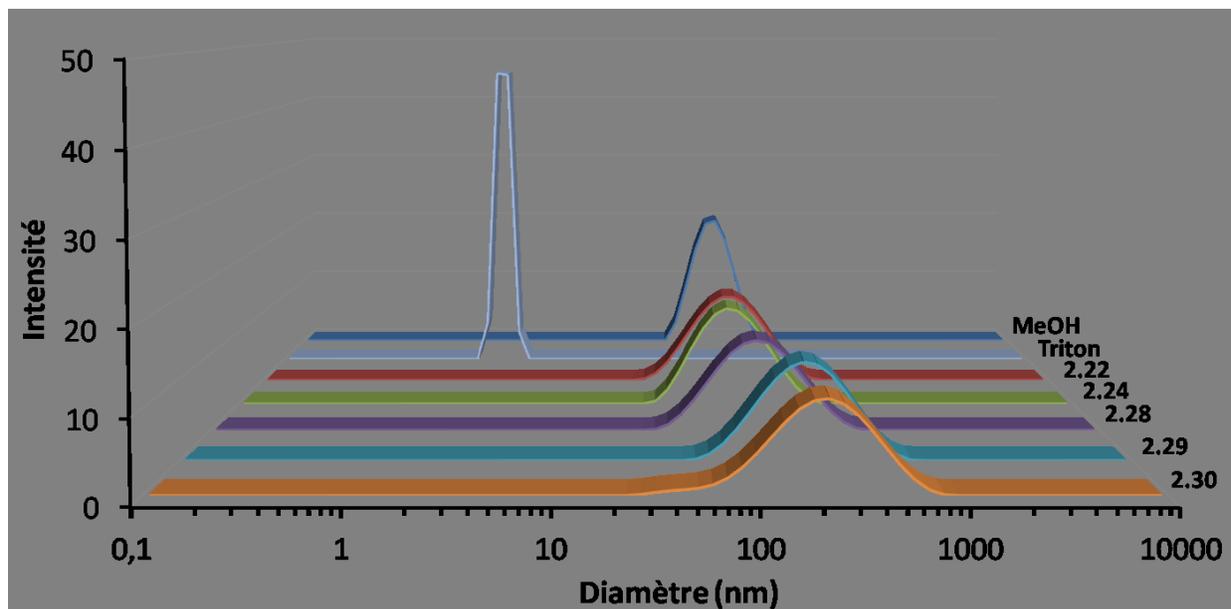


Figure 4.21. Distribution de taille des liposomes d'EYPC après ajout de méthanol, de Triton X-100 ou des composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30** solubilisés dans le méthanol. La concentration finale en méthanol pour tous les composés est de 4 %.

Les tests avec ajout de méthanol et de Triton X-100 servent de références de liposomes en bon état et de liposomes lysés respectivement. Nous pouvons constater que tous les échantillons sont monodisperses, c'est-à-dire qu'ils ne présentent qu'une seule population (Figure 4.21). L'échantillon contenant le méthanol présente une population de liposomes d'environ 141 nm de diamètre en moyenne, alors que l'échantillon contenant le Triton X-100 présente une population d'environ 9 nm de diamètre en moyenne ce qui correspond probablement à des fragments de membranes ou des agrégats de phospholipides (Tableau 4.2). Tous les échantillons contenant les composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30** présentent des populations monodisperses de diamètres moyens supérieurs à 141 nm, qui est notre référence contenant le méthanol. Ceci infirme la possibilité de rupture de la membrane lipidique en présence des molécules testées. Il est intéressant de remarquer que le diamètre des liposomes augmente avec la longueur de chaînes alkyle portées par les unités imidazoliums. Cette augmentation de taille n'est que de 10 % pour les composés **2.22** et **2.24** qui agissent comme

des transporteurs mobiles, elle passe à 40 % pour le composé **2.28** qui agirait aussi bien selon un mécanisme de transporteur mobile, que selon un mécanisme de canal. Les deux composés avec les chaînes les plus longues, **2.29** et **2.30** provoquent une très importante augmentation de volume de 160 à 180 %. Cette forte augmentation de la taille des liposomes peut être expliquée par la formation d'un canal transmembranaire. Les composés **2.29** et **2.30** s'insèrent de façon stable dans la membrane. Le fait que les composés soient utilisés en quantité très importante de 50 mol% provoque un gonflement d'autant plus important du volume des liposomes.

| | Groupement alkyle | Diamètre moyen des liposomes (nm) | Variation du diamètre (%) |
|-------------|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| MeOH | - | 141 ± 6 | - |
| Triton | - | 9 ± 2 | -93 |
| 2.22 | CH ₃ | 154 ± 13 | 10 |
| 2.24 | C ₄ H ₉ | 153 ± 13 | 9 |
| 2.28 | C ₈ H ₁₇ | 197 ± 15 | 40 |
| 2.29 | C ₁₂ H ₂₅ | 364 ± 36 | 159 |
| 2.30 | C ₁₆ H ₃₃ | 395 ± 45 | 181 |

Tableau 4.2. Taille des liposomes observés par DLS après ajout de méthanol, Triton X-100 ou 50 mol% de transporteur.

4.4 Proposition de mécanismes de transport

A la lumière des résultats des différents tests de transport transmembranaire effectués, les données accumulées nous permettent de proposer deux types de mécanismes en présence des composés **2.22** à **2.30**. La possibilité de destruction de l'intégrité de la membrane des liposomes et lyse des liposomes peut être exclue grâce aux résultats des tests de sélectivité d'anions, des tests avec la HPTS et des mesures de la taille des liposomes par DLS. Le mécanisme utilisé par le transporteur dépend principalement de la taille des chaînes alkyle portées par les unités imidazoliums. Selon les résultats des tests dans des liposomes de DPPC et des liposomes d'EYPC/cholestérol, les composés **2.22** et **2.24**, possédant respectivement des chaînes méthyle et butyle agissent comme transporteurs mobiles, les composés **2.28** et **2.29** avec des chaînes octyle et dodécyle agissent aussi bien comme transporteurs mobiles que

comme canal transmembranaire, et le composé **2.30**, comportant des chaînes hexadécyle, agit exclusivement comme un canal ionique. Le composé **2.30** est le seul à agir strictement comme un canal, en plus d'être le seul composé à avoir un coefficient de Hill $n = 2$, qui est en général attribué à la formation d'un canal.

4.4.1 Mécanisme de transport mobile

Le mécanisme de transport mobile utilisé par les composés **2.22**, **2.24**, **2.28** et **2.29** impliquerait qu'une seule unité Binol-imidazolium complexe un anion à l'aide d'interactions anion-cation avec les unités imidazoliums et de ponts hydrogènes avec les fonctions alcool (Figure 4.22.A). Le transport à travers une membrane lipidique nécessite de masquer le centre polaire constitué par les fonctions alcool, les unités imidazolium et l'anion complexé. Alors que les noyaux naphthyle permettent d'exposer une large surface hydrophobe d'un côté du complexe, et que les anions hydrophobes NTf_2^- permettent de rendre les groupements imidazoliums plus hydrophobes, les chaînes alkyles, grâce à leur flexibilité peuvent s'arranger de manière à masquer au maximum le centre polaire de la molécule et ainsi permettre la traversée de la membrane (Figure 4.22.B). Le composé **2.22** possédant des groupements méthyle sur les unités imidazoliums n'a pas la capacité de masquer correctement le centre polaire du complexe, d'où sa faible activité pour tous les tests effectués et la nécessité d'utiliser de très grandes quantités (25 mol% ou 50 mol%) pour pouvoir détecter une activité significative. La capacité à masquer le centre polaire augmente avec la longueur de la chaîne alkyle.

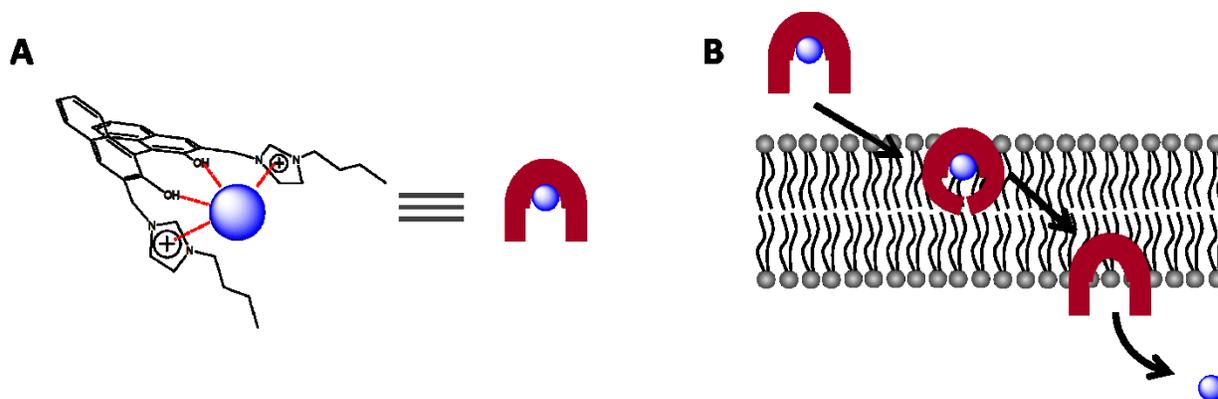


Figure 4.22. Proposition de mécanisme de transport mobile d'un anion à travers une membrane phospholipidique. A) Représentation schématique de la complexation d'un anion par un Binol-imidazolium. B) Représentation schématique du mécanisme de transport mobile.

4.4.2 Mécanisme de canal ionique

Le mécanisme de formation d'un canal ionique ferait intervenir un assemblage de deux molécules ou de deux multimères, comme le suggèrent les coefficients de Hill obtenus (Tableau 4.1). La longueur des chaînes alkyle est le facteur déterminant pour la capacité de transporteur à former des canaux. En effet, un canal doit idéalement traverser la membrane sur toute sa longueur pour être efficace. Si nous comparons la longueur des chaînes alkyles des composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30** à la longueur des chaînes alkyles de l'EYPC nous pouvons voir que seul le composé **2.30** a des dimensions comparables à celles de l'EYPC (Figure 4.23). Un assemblage d'un dimère de **2.30** à l'intérieur de la membrane phospholipidique permettrait à ce dimère de traverser cette membrane d'un bout à l'autre, ses parties polaires (les imidazoliums) pouvant d'insérer entre les têtes polaires des phospholipides (Figure 4.24). Ainsi, le fait que le composé **2.30** soit le seul à pouvoir traverser complètement la membrane par la formation d'un dimère explique le fait que ce composé soit le seul à agir exclusivement comme un canal transmembranaire.

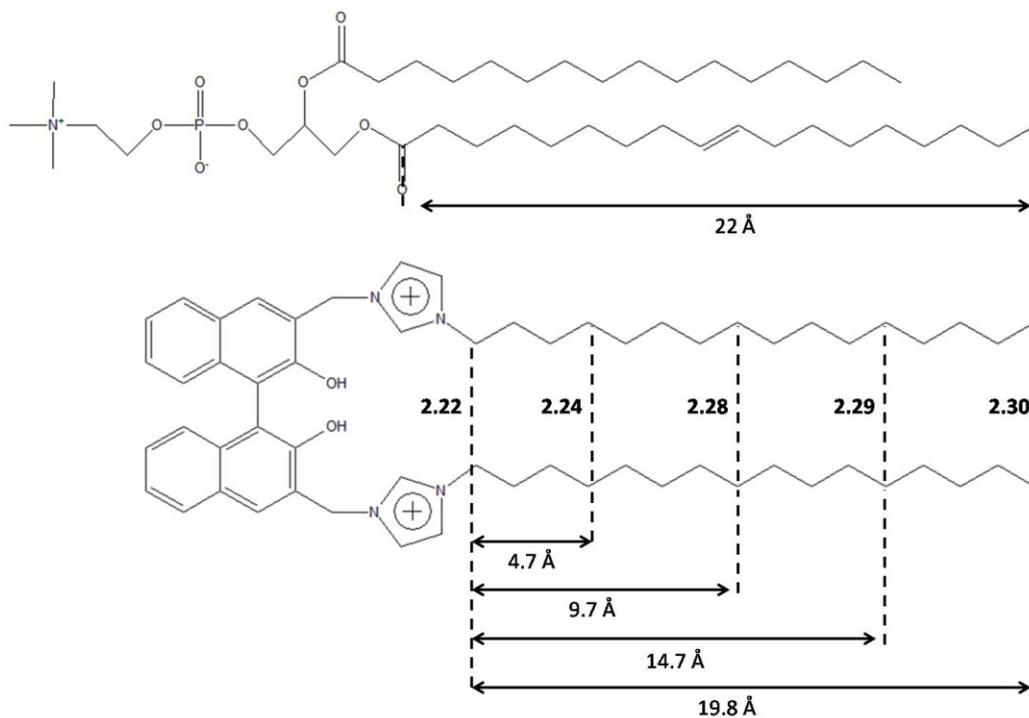


Figure 4.23. Structures du EYPC et des composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30** avec dimensions de leurs chaînes alkyles.

Les canaux transmembranaires seraient donc composés d'un assemblage de deux molécules, ou multimères de molécules. Les composés s'inséreraient dans la membrane phospholipidique de manière à ce que les chaînes alkyle soient en contact avec les chaînes alkyle des phospholipides et les têtes composées des unités Binol et imidazoliums se trouveraient orientés vers l'extérieur de la bicouche. Alors que les composés se retrouvent répartis aléatoirement à l'intérieur de la membrane, des composés vont se retrouver statistiquement alignés en dimères, formant un canal transmembranaire (Figure 4.24). Cette proposition d'assemblage permet d'expliquer l'ordre d'efficacité des transporteurs **2.28** > **2.29** > **2.30** (Tableau 4.1). En effet, alors que le composé **2.30** est le seul à traverser complètement la membrane et à agir uniquement comme un canal, il est le composé le moins efficace des trois composés pouvant former des canaux. La longueur des chaînes alkyles qui est en apparence un avantage pour former un canal en permettant d'atteindre les dimensions nécessaires à traverser la membrane, est le principal inconvénient de ce composé. En effet, les chaînes alkyles sont apolaires et ne permettent pas à l'anion de traverser cette barrière hydrophobe. Ainsi, la distance à parcourir par l'anion entre deux sites polaires est d'autant

plus grande que les chaînes alkyles sont longues. En somme, le composé **2.30** s'assemble en un canal hydrophobe, donc défavorable au transport d'anions. Si les chaînes alkyles portées par les unités imidazoliums sont plus courtes, le dimère formé sera plus court. La présence des contre-anions NTf_2^- lipophiles permettrait aux unités Binol et imidazolium de se positionner plus vers l'intérieur de la membrane et la distance à parcourir entre deux sites polaires est plus courte, augmentant de ce fait l'efficacité du transport. Dans cette logique le composé **2.28** est le plus efficace des composés formant des canaux, ce qui résulte également de l'étude cinétique effectuée. L'importance de la distance entre deux unités polaires pour le transport d'ions par des canaux a déjà été étudiée par Voyer *et al.* dans le cadre de canaux cationiques transportant des ions sodium.²²⁸ Il a été déterminé que l'efficacité du transport augmente lorsque la distance entre deux unités polaires diminue, une tendance que nous retrouvons également dans notre étude.

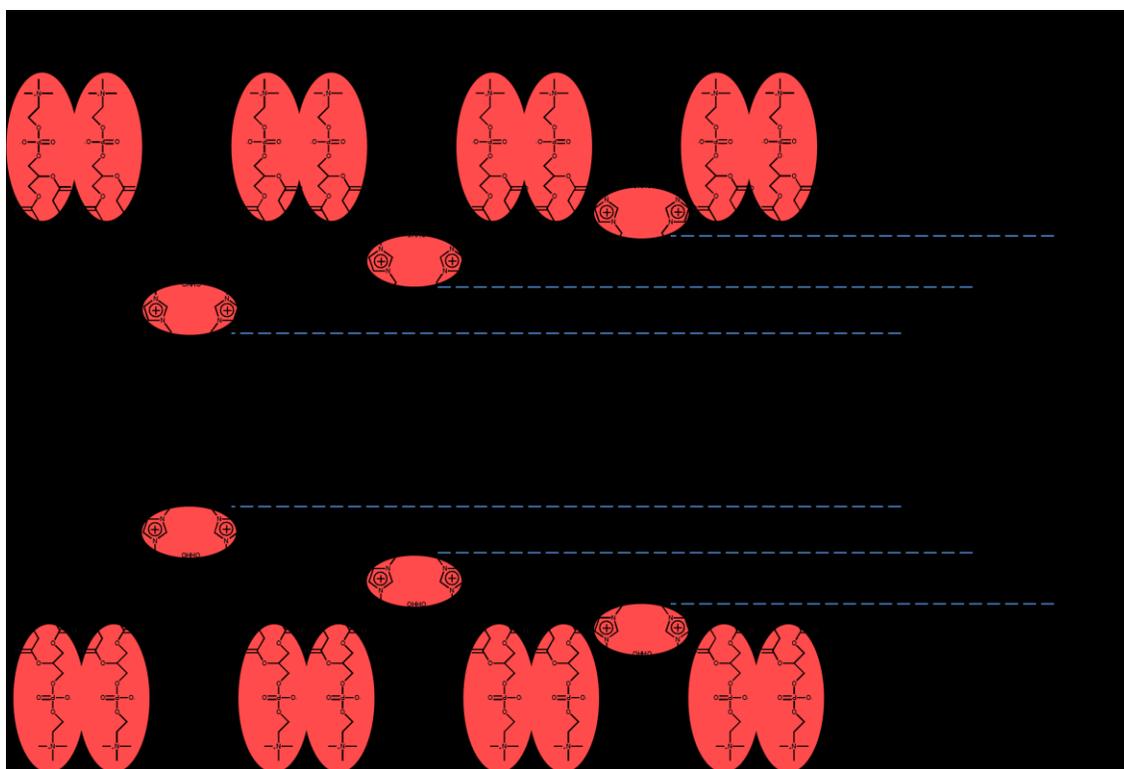


Figure 4.24. Représentation de dimères de composés **2.28** – **2.30** insérés dans une membrane phospholipidique. En rouge les parties polaires pouvant stabiliser un anion sont représentées. Les distances approximatives à parcourir entre deux sites polaires sont indiquées. Les ions NTf_2^- ne sont pas représentés dans un but de clarté.

Ce qui reste toutefois inconnu dans cette proposition de mécanisme de transport est la nature des dimères formant les canaux. Le canal peut être composé simplement de deux molécules. Dans cette hypothèse, la configuration du Binol avec son angle dièdre d'environ 90° est un élément déterminant qui permet d'empêcher un empilement compact des phospholipides autour de lui, ouvrant à une brèche par laquelle peuvent pénétrer les anions. Le canal peut aussi être composé d'un assemblage de deux multimères, ces multimères étant un agencement de composés formant un pore par lequel peuvent passer les ions.

Le mécanisme de canal ionique impliquerait un mécanisme dans lequel l'anion « saute » d'un site polaire à un autre. Il est possible que les têtes polaires des phospholipides jouent un rôle dans ce mécanisme, notamment dans le cas des canaux qui ne traversent pas la membrane de part en part (Figure 4.25). L'anion s'approcherait de la tête polaire du phospholipide qui comporte un groupement ammonium, puis cet anion traverserait la membrane en passant par les deux Binol-imidazoliums avant de ressortir par une autre tête polaire. Toutefois, comme nous l'avons vu avec les études de transport sur liposomes de DPPC et d'EYPC/Cholestérol, le composé **2.28** agit probablement selon les deux mécanismes de transporteurs mobiles et de canal. Ainsi, un mécanisme intermédiaire pourrait impliquer la formation d'un canal, par le composé **2.28**, se désorganisant par la suite en plusieurs transporteurs mobiles.

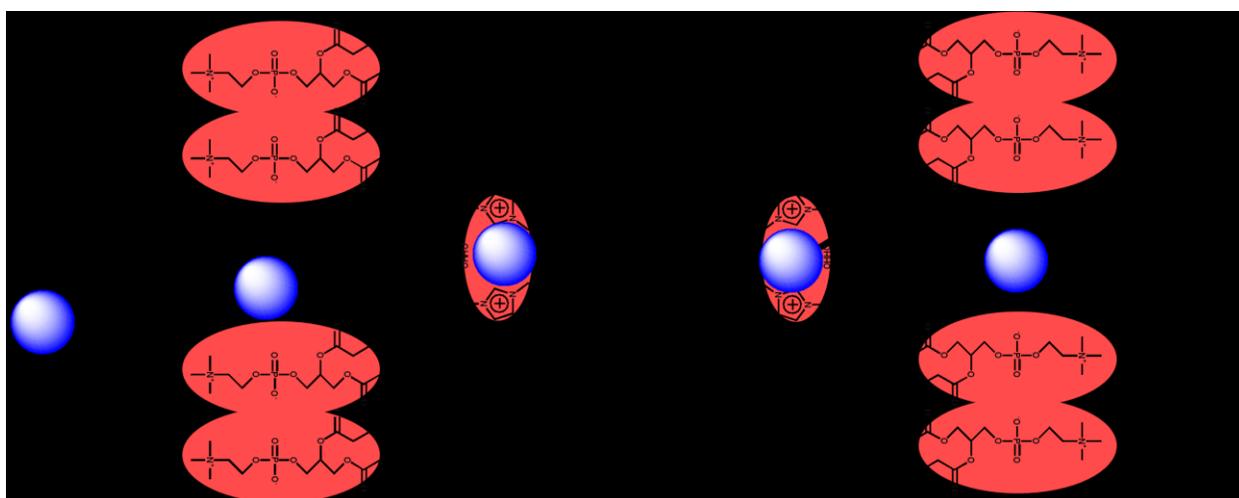


Figure 4.25. Proposition de mécanisme de canal ionique par le composé **2.28**. L'anion est représenté en bleu, les parties polaires pouvant stabiliser un anion sont représentées en rouge.

4.5 Conclusion

Les Binols fonctionnalisés avec des unités imidazoliums se sont révélés être des transporteurs d'anions. L'efficacité de ces composés dépend aussi bien de la position et du nombre d'unités imidazoliums, que de la longueur des chaînes alkyle portées par ces imidazoliums. Une analyse de Hill a permis de déterminer que le composé le plus efficace est le composé **2.28**, comportant deux unités octylimidazolium en position 3 et 3' avec un $EC_{50,250s}$ de 4,62 mol%. Des tests de transport sur des liposomes constitués de DPPC et des liposomes d'EYPC/cholestérol ont permis d'établir que le mécanisme de transport de ces composés dépend de la longueur de chaînes alkyle. Les composés **2.22** et **2.24** comportant des chaînes méthyle et butyle respectivement agissent comme transporteurs mobiles, alors que le composé **2.30** possédant des chaînes hexadécyle se comporte comme un canal ionique. Les composés **2.28** et **2.29** comportant respectivement des chaînes octyle et dodécyle agissent selon les deux mécanismes de transport mobile et de type canal. Des tests de transport avec différents anions extravésiculaires ont permis de prouver que ces composés agissent par un mécanisme d'antiport. La sélectivité de ce mécanisme dépend de l'hydrophilie du transporteur. Les composés **2.22** et **2.24** favorisent un antiport Cl^-/SO_4^{2-} , le composé **2.28** favorise un antiport Cl^-/HCO_3^- , le composé **2.29** n'affiche pas de sélectivité et le composé **2.30** défavorise l'antiport Cl^-/SO_4^{2-} . Parallèlement à ce mécanisme d'antiport, un mécanisme de symport de H^+/Cl^- vers l'extérieur des liposomes est utilisé par ces composés pour transporter des ions chlorure, comme cela a été révélé par des tests dans des liposomes contenant de la HPTS.

Finalement, le composé **2.28** est le seul composé à avoir la capacité de transporter des objets plus volumineux tels que la carboxyfluorescéine. L'hypothèse de libération de la carboxyfluorescéine par rupture de la membrane a pu être écartée par les résultats obtenus avec les tests avec la HPTS, les résultats de sélectivité d'anions dans le mécanisme de symport, ainsi que par la mesure du diamètre des liposomes après l'ajout de transporteurs aux liposomes, suivi par DLS.

La propriété ionophore des composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30** a été prouvée sur des liposomes, dont la membrane est très simple. La propriété ionophore étant très recherchée

dans le cadre de l'élaboration de composés biologiquement actifs, nous nous sommes par la suite intéressés à l'activité biologique des composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30**. Ces composés ont-ils la propriété de s'insérer dans des membranes de bactéries et de cellules de mammifères, bien plus complexes que de simples membranes de liposomes ?

Chapitre 5 : Activité biologique

5.1 Introduction

Les composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30** ont démontré une habilité à transporter des anions à travers des bicouches phospholipidiques. Le composé **2.28** en particulier présente l'efficacité de transport la plus élevée parmi toute la série de composés, en plus d'être l'unique composé à pouvoir faciliter le transport de molécules plus volumineuses, telles que la carboxyfluorescéine. Le transport des anions étant impliqué dans de nombreux mécanismes biologiques, nous nous sommes intéressés à l'activité de ces composés sur des systèmes biologiques, tels que des bactéries et des cellules de mammifères. L'étude de nos composés dans des cellules vivantes diffère grandement de l'étude sur des liposomes de par la complexité des systèmes étudiés. En effet, les liposomes sont les modèles des cellules les plus simples. Leur membrane est simplement constituée d'une bicouche de phospholipide, très souvent constituée d'un seul type de phospholipide. Au contraire, les systèmes naturels comportent des membranes complexes et diversifiées (Figure 5.1).

5.1.1 Différentes familles de cellules

Les cellules peuvent être classifiées en deux grandes familles :

- **Procaryotes** : Les procaryotes sont des organismes unicellulaires n'ayant pas de noyau. Le matériel génétique est donc directement contenu dans le cytoplasme. La paroi des procaryotes peut être composée de plusieurs membranes. La famille des procaryotes comporte les bactéries et les archées. Dans cette étude, nous nous intéressons uniquement aux bactéries.
- **Eucaryotes** : Les eucaryotes sont des cellules comportant des organites. La paroi des eucaryotes est composée d'une seule membrane, et les organites possèdent leur propre membrane. Parmi ces organites, le noyau contient le matériel génétique. La famille des eucaryotes comporte des organismes unicellulaires tels que les champignons, ainsi que les organismes pluricellulaires tels que les animaux et les plantes.

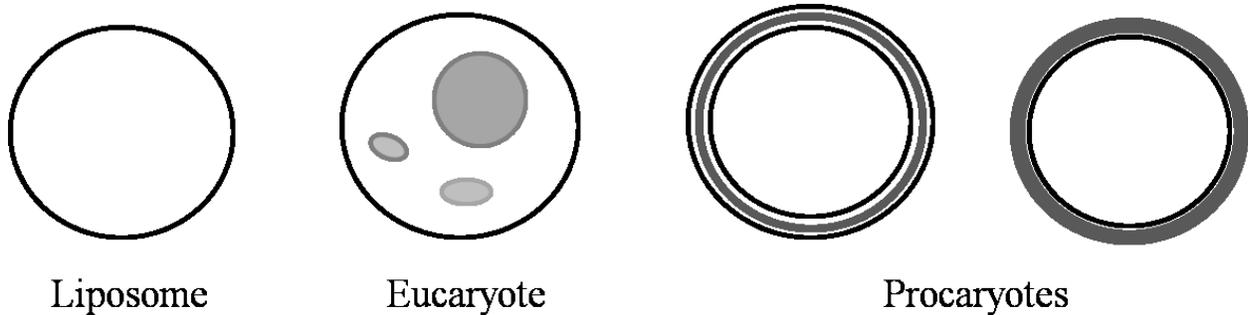


Figure 5.1. Représentation des différents systèmes utilisés lors de cette étude.

5.1.2 Différentes membranes cellulaires

5.1.2.1 Les membranes bactériennes

Les bactéries sont regroupées en deux familles, les Gram négatifs et les Gram positifs, définis selon leur réaction au test de Gram.²²⁹ Les membranes des Gram positifs et des Gram négatifs sont très différentes.²³⁰ En partant du centre et en allant vers l'extérieur, la membrane des Gram négatifs comporte une membrane plasmique, une fine couche de peptidoglycane puis une membrane extérieure, alors que la membrane des Gram positifs comporte une membrane plasmique suivie d'une couche épaisse de peptidoglycane (Figure 5.2). La membrane plasmique est une bicouche phospholipidique qui mesure entre 5,5 et 7 nm.^{231, 232} Le peptidoglycane est un polymère constitué de glucides et de peptides qui forme une membrane rigide octroyant leur forme aux bactéries.^{233, 234} Ce polymère est structuré en un assemblage de brins linéaires, formés d'une alternance d'acide *N*-acétylmuramique et de *N*-acétylglucosamine, reliés entre eux par des peptides.²³⁵ Le peptidoglycane en monocouche ou multicouche constitue la différence majeure entre les Gram négatifs et les Gram positifs. Dans le cas des Gram négatifs le peptidoglycane est principalement sous forme de monocouche, est lié à la membrane extérieure par des lipoprotéines et mesure entre 1 et 7 nm d'épaisseur.²³⁶ Dans le cas des Gram positifs, le peptidoglycane est sous forme de multicouche, est lié à la membrane plasmique par des acides lipotéichoïques et mesure entre 20 et 80 nm d'épaisseur.²³³ La paroi extérieure des Gram négatifs constitue une autre différence majeure par rapport aux Gram positifs, étant très différente de la membrane plasmique et en étant asymétrique.^{230, 237} Alors que le feuillet intérieur de la membrane est constitué de

phospholipides, à l'instar de la membrane plasmique, le feuillet extérieur est principalement composé de lipopolysaccharides, puis de phospholipides et de protéines.^{233, 237} L'épaisseur de la bicouche hydrophobe est de 4,7 à 8 nm,^{231, 232} néanmoins, cette épaisseur varie beaucoup selon la composition en protéines de la membrane.²³⁸ La membrane extérieure est reconnue comme étant une paroi imperméable aux composés lipophiles,²³⁹ conférant aux Gram négatifs une résistance élevée aux antibiotiques lipophiles et aux antibiotiques volumineux, tel la vancomycine.

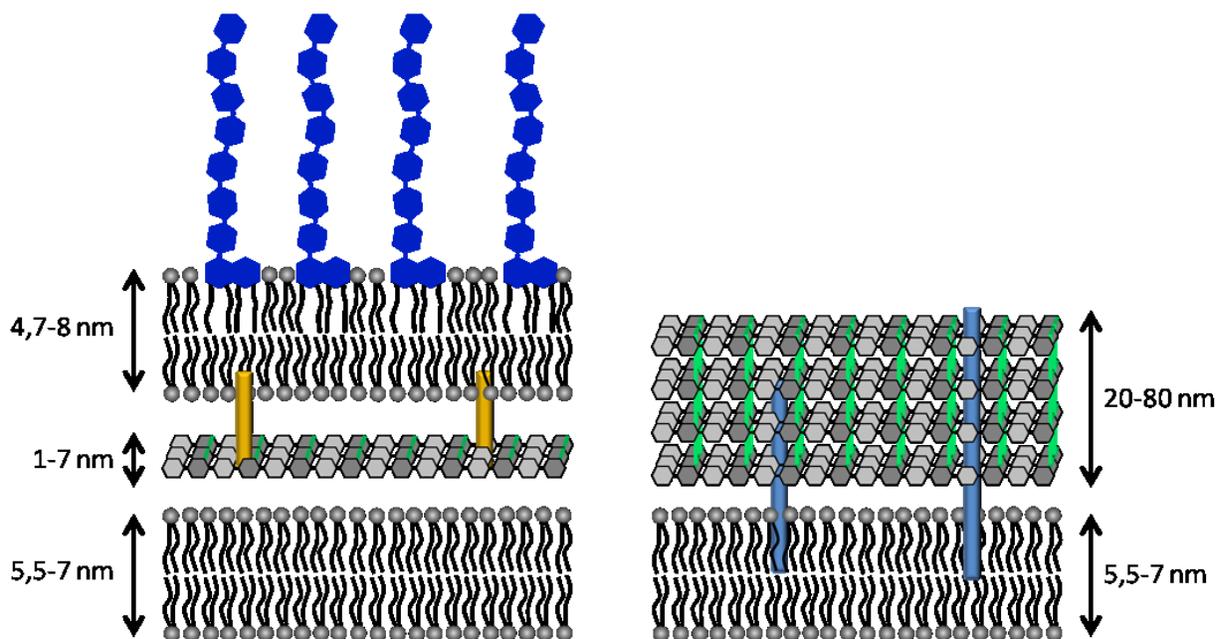


Figure 5.2. Représentations simplifiées des membranes de Gram négatif (gauche) et Gram positif (droite), incluant les dimères d'acide *N*-acétylmuramique et de *N*-acétylglucosamine () et les peptides composant le peptidoglycane (), les acides lipotéichoïques (), les lipoprotéines () et les lipopolysaccharides ().

5.1.2.2 Les membranes des cellules de mammifère

La membrane des cellules de mammifères, contrairement aux bactéries, ne comporte qu'une bicouche lipidique. Cette bicouche est asymétrique, le feuillet intérieur étant composé d'un mélange de phospholipides, principalement la phosphatidylsérine et la phosphatidyléthanolamine, alors que le feuillet extérieur est principalement composé de

sphingolipides et de cholestérol.²⁴⁰ L'épaisseur de la membrane plasmique d'une cellule de mammifère varie entre 7,5 et 9 nm (Figure 5.3).²⁴¹

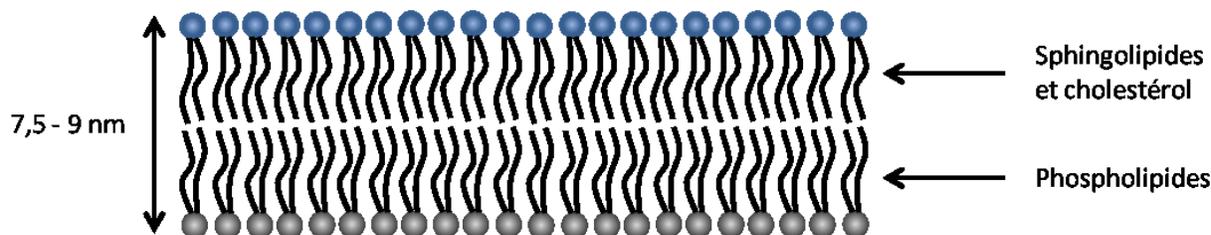


Figure 5.3. Représentation de la bicouche lipidique d'une cellule de mammifère.

5.2 Étude de l'activité antibiotique

5.2.1 Méthode

L'activité antibiotique est déterminée par la mesure de la concentration minimale inhibitrice (CMI) d'un composé sur une lignée cellulaire. La CMI est définie comme étant la plus faible concentration de composé inhibant complètement la croissance des bactéries sur une période de 24 h.²⁴² La CMI a été déterminée par des tests de croissance, effectués dans des plaques de 96 puits, en présence de diverses concentrations des composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30**. Les bactéries ont été cultivées pendant 24 h dans un milieu LB (Luria-Bertani) à 37°C.²⁴³ Le milieu LB est un milieu contenant les nutriments nécessaires à la croissance des bactéries : du chlorure de sodium, des peptides et des extraits de levures contenant les vitamines et oligoéléments. La croissance des bactéries a été suivie par la mesure de la densité optique du milieu à 600 nm (DO_{600}). La mesure de la densité optique s'apparente à une mesure d'absorbance, toutefois contrairement à cette dernière, la densité optique ne mesure pas l'absorbance de la longueur d'onde à 600 nm en tant que telle, mais est plutôt due à la diffraction de la lumière par les bactéries, objets micrométriques,²⁴⁴ en suspensions.²⁴⁵ Les composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30** ont été solubilisés dans du méthanol pour cette étude. Afin de limiter l'effet du méthanol sur la croissance des bactéries, le volume final de méthanol dans le milieu de croissance a été limité à 5 %. Une mesure de contrôle effectuée lors de chaque test a permis de déterminer qu'un volume de 5 % de méthanol n'a pas d'influence significative sur la croissance des différentes bactéries. Les mesures ont été prises aux temps 0, 2, 4, 8 et 24 h.

Pour cette étude, nous nous sommes limités à des bactéries de niveau 1 non pathogènes, ne nécessitant pas de mesure de confinement particulière. Quatre souches ont été utilisées dont deux Gram positifs, *Bacillus thuringiensis* (HD73) et *Listeria seeligeri* (ATCC 35967), ainsi que deux Gram négatifs, *Escherichia coli* (DH5 α) et *Alcaligenes faecalis* (ATCC 8750). Les composés ont été testés jusqu'à une concentration maximale de 100 μ M, car au-delà de cette concentration des problèmes de solubilité surviennent.

5.2.2 Résultats

D'après les résultats présentés dans le tableau 5.1 (Figures en annexe 11), l'activité dépend fortement du type de membrane cellulaire sur lesquelles les composés ont été testés. Ainsi les Gram négatifs sont complètement insensibles aux composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30**. De plus, comme nous pouvions nous y attendre après l'étude de transport sur des liposomes, l'activité des composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30** dépend de la longueur des chaînes alkyles. Le composé **2.28** présente la plus grande efficacité contre les Gram positifs étudiés, *B. thuringiensis* et *L. seeligeri* avec des CMI des 4 et 3 μ M respectivement (Figure 5.4 et entrée 3 du tableau 5.1). Les composés **2.24** et **2.29** affichent une activité similaire sur la *L. seeligeri* avec des CMI de 30 et 25 μ M respectivement. Toutefois **2.24** est inactif sur *B. thuringiensis* alors que **2.29** présente une CMI de 100 μ M sur cette même bactérie. Finalement l'ordre d'activité des composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30** sur les Gram positifs étudiés est **2.28 > 2.29 > 2.24 > 2.22 = 2.30**.

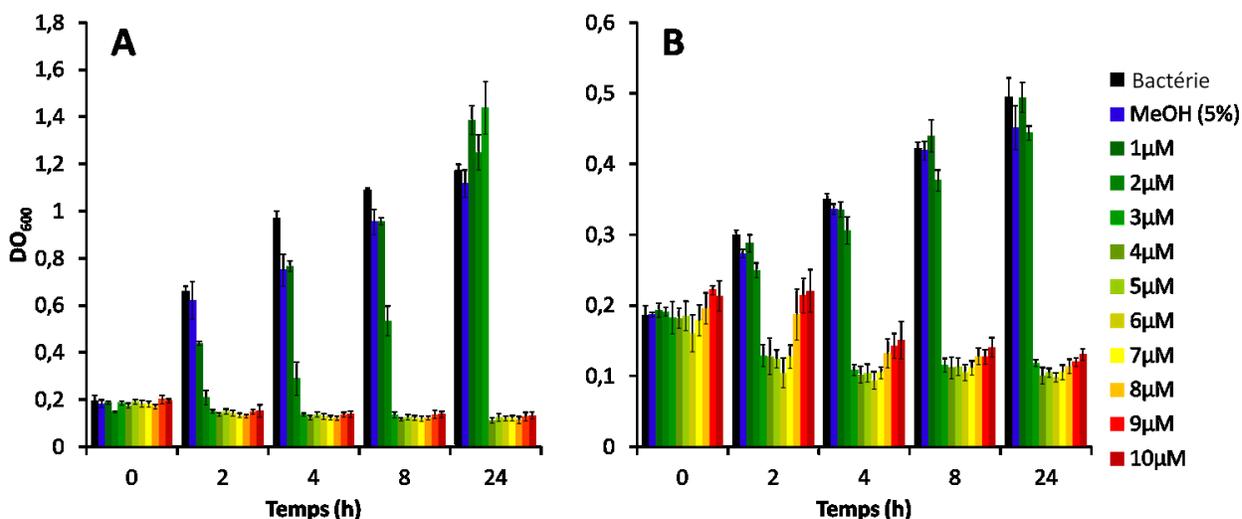


Figure 5.4. Activité antibactérienne du composé **2.28** sur les bactéries *B. thuringiensis* (A) et *L. seeligeri* (B). La croissance des bactéries non traitées (noir) et traitées avec 5 % de MeOH (bleu) sont représentées à titre de comparaison.

Nous pouvons remarquer que le composé **2.28** est le composé le plus actif de la série avec des CMI nettement inférieures aux CMI obtenues avec les composés **2.24** et **2.29**. Ces résultats peuvent être mis en relation avec l'étude de transport d'anions discutée précédemment. Le composé **2.28** est le transporteur de chlore le plus efficace, il est aussi l'unique composé testé à pouvoir transporter des composés de taille nanométrique selon le test de transport de la carboxyfluorescéine. Ainsi, le transporteur le plus efficace, **2.28**, est aussi le composé ayant l'activité antibiotique la plus prononcée, ce qui appuie l'hypothèse selon laquelle l'activité de transport et l'activité antibiotique sont liées. Toutefois, l'ordre d'activité sur les Gram positifs étudiés est différent de l'ordre d'activité de transport d'ions chlorure **2.28** > **2.29** > **2.30** > **2.24** > **2.22**. Alors que lors de l'étude de transport d'ions chlorure nous n'avons pas pu déterminer de EC_{50,250s} pour les composés **2.22** et **2.24** dus à leur trop faible activité, le composé **2.24** présente une CMI sur la *L. seeligeri* et le composé **2.30** ne présente pas de CMI, alors que **2.30** est un meilleur transporteur de chlore que **2.24**.

Cependant, la différence entre les membranes des liposomes et les membranes bactériennes peuvent expliquer ces résultats contradictoires en apparence. En effet, alors que les membranes des liposomes sont de simples bicouches lipidiques, la membrane des Gram positifs possède une épaisse couche de peptidoglycane parcourue par une grande quantité

d'acides lipotéichoïques. Les acides lipotéichoïques sont des polymères zwitterioniques,²⁴⁶ faisant du peptidoglycane un milieu polaire difficile à traverser pour un composé fortement lipophile comme le composé **2.30**. Ce même raisonnement permet d'expliquer l'activité antibiotique similaire entre les composés **2.24** et **2.29** alors que leurs activités ionophores sont plus distinctes.

| Entrée | Composé | CMI (μM) | | | |
|--------|-------------|-----------------------------|--------------------|-------------------------|---------------------|
| | | Gram négatif | | Gram positif | |
| | | <i>E. coli</i> DH5 α | <i>A. faecalis</i> | <i>B. thuringiensis</i> | <i>L. seeligeri</i> |
| 1 | 2.22 | > 100 | > 100 | > 100 | > 100 |
| 2 | 2.24 | > 100 | > 100 | > 100 | 30 |
| 3 | 2.28 | > 100 | > 100 | 4 | 3 |
| 4 | 2.29 | > 100 | > 100 | 100 | 25 |
| 5 | 2.30 | > 100 | > 100 | > 100 | > 100 |

Tableau 5.1. Valeurs des CMI des composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30** (μM). Aucune activité n'a été détectée sur les Gram négatifs. Les composés **2.22** et **2.30** n'affichent aucune activité antibactérienne.

Les bactéries Gram négatives utilisées lors de cette étude sont complètement résistantes aux composés testés. La membrane extérieure constituée en grande partie des lipopolysaccharides est un élément essentiel de la résistance des Gram négatifs. Toutefois, il est connu que des pompes à efflux formées par des protéines participent à la résistance de ces bactéries aux antibiotiques, en évacuant les corps étrangers de la bactérie.²⁴⁷ Les pompes à efflux sont considérées comme étant aussi importantes que la membrane, dans le mécanisme de défense des Gram négatifs.²⁴⁸ Par exemple, la pompe à efflux AcrB (codée par le gène *tolC*) de l'*E. coli* peut extraire des substrats aussi variés que des antibiotiques, détergent et solvants de la bactérie.²⁴⁹

Ainsi, il a été démontré qu'une membrane extérieure endommagée causait une plus grande sensibilité de l'*E. coli* aux antibiotiques,^{250, 251} ce qui prouve que la membrane extérieure est un élément déterminant pour la résistance aux antibiotiques. D'autre part, il a déjà été démontré que des mutants dont les pompes à efflux sont déficientes sont plus sensibles aux antibiotiques. Ainsi la souche de *Salmonella typhimurium* SH7616 dont la pompe à efflux AcrAB est déficiente affiche une sensibilité accrue aux β -lactames,²⁵² et la

souche d'*E. coli* SK037 dont la pompe AcrAB est déficiente devient sensible au méthotrexate.²⁵³ Ces résultats démontrent que la membrane extérieure des Gram négatifs possède malgré tout une faible perméabilité aux composés les plus lipophiles et les plus volumineux. Ainsi une pompe à efflux est nécessaire pour compléter le mécanisme de résistance des Gram négatifs.

Afin de déterminer si la résistance des Gram négatifs aux composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30** est uniquement due à une incapacité de ces composés à traverser la membrane extérieure, nous avons effectué un test de croissance sur une souche d'*E. coli* SK037 exposée à différentes concentrations de composé **2.28** sur une période de 24 h (Figure 5.5). Nous pouvons voir que la souche SK037 dont la pompe à efflux AcrAB est déficiente est sensible au composé **2.28**. En effet, le composé **2.28** présente une CMI de 25 μM pour la souche SK037 alors qu'il est complètement inefficace sur la souche *E. coli* DH5 α . Cette expérience nous permet de conclure que le composé **2.28** est capable de s'insérer dans les membranes des Gram négatifs et de les traverser, mais il est évacué par les pompes à efflux.

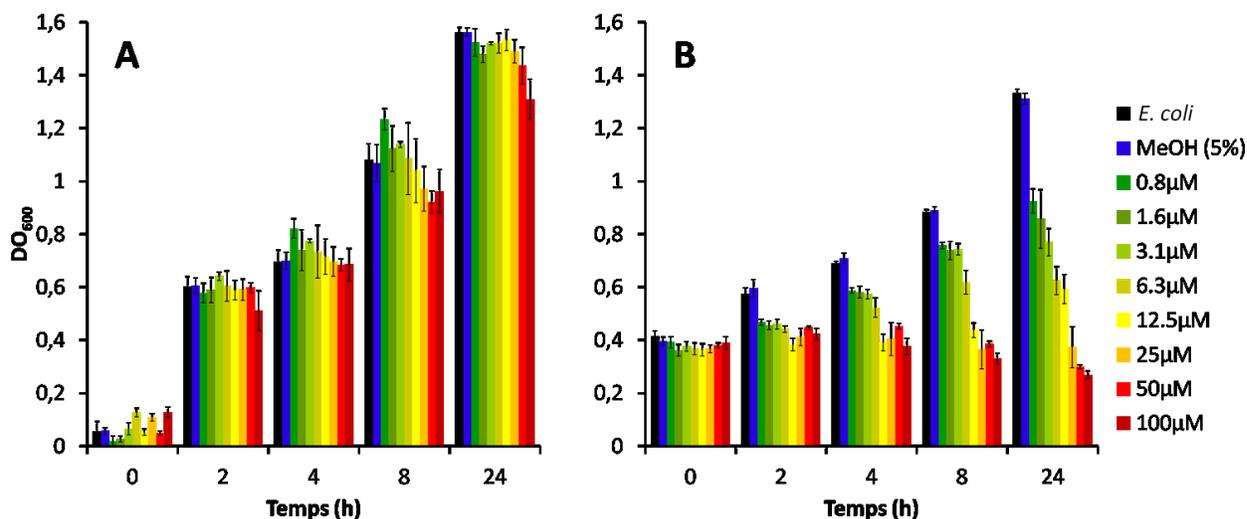


Figure 5.5. Activité antibactérienne du composé **2.28** sur les souches d'*E. coli* DH5 α (A) et SK037 (B).

Le composé **2.28**, comportant deux unités octylimidazoliums, est le composé le plus efficace de la série avec des CMI de 3 μM et 4 μM contre respectivement la *L. seeligeri* et *B. thuringiensis*. Ces valeurs de CMI contre des Gram positifs sont 200 à 500 fois plus faibles que les CMI obtenues à partir de simples 1-octyl-3-méthylimidazoliums contre divers Gram

négatifs.^{138, 139, 254} Suite à cette étude, il est important d'étudier la cytotoxicité des composés présentant une activité antibactérienne.

5.3 Cytotoxicité

5.3.1 Méthode

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour déterminer la toxicité d'un composé, parmi lesquelles les tests de prolifération et les tests d'hémolyse :

- Les tests de prolifération permettent de déterminer la toxicité des composés sur des cellules proliférantes telles que des cellules de rein ou de poumons, par exemple.
- Les tests d'hémolyse permettent de déterminer la toxicité sur des cellules d'hémoglobine.

Dans notre cas, nous avons utilisé des tests de prolifération sur des cellules de rein embryonnaire humain HEK293T. La cytotoxicité est définie par la mesure du IC_{50} des composés, le IC_{50} étant la concentration inhibant 50 % de la croissance des cellules.²⁵⁵ Dans le but de pouvoir directement comparer l'activité des composés **2.24**, **2.28** et **2.29** sur les cellules HEK293T à leur activité antibactérienne, nous avons conduit les tests de cytotoxicité dans des conditions similaires à la détermination des CMI, c'est à dire dans des plaques de 96 puits à 37°C sur une période de 24 h en présence de différentes concentrations des composés **2.24**, **2.28** et **2.29**. Les principales différences sont inhérentes à la nature des cellules humaines, à savoir un milieu de croissance adapté et l'utilisation d'un incubateur avec atmosphère contrôlée contenant 5 % de CO₂. Le milieu de croissance utilisé, le DMEM (Dulbecco's modified Eagle's Medium), est un milieu très utilisé pour la croissance de cellules de mammifère, qui contient du glucose, des acides aminés, différentes vitamines et différents sels.

La croissance de la population de cellules de mammifère ne peut pas être contrôlée par la mesure d'une densité optique comme c'est le cas pour les bactéries, car les cellules de mammifère forment une matrice, constituée de principalement de glycoprotéines et de protéines, leur permettant d'adhérer aux parois des puits.²⁵⁶ Pour déterminer la viabilité des

où y est la viabilité (%), A_1 est la viabilité minimale (%), A_2 est la viabilité maximale (%), p est la pente au point d'inflexion de la courbe, x est la concentration de composé (μM), et x_0 est le EC_{50} (μM).

5.3.2 Résultats

Les composés **2.24**, **2.28** et **2.29** étant les seuls composés à avoir présenté une activité antibactérienne sur les bactéries utilisées, nous nous sommes intéressés uniquement à la cytotoxicité de ces composés. Nous pouvons voir dans la figure 5.7 que le composé **2.24** présente une courbe dose-réponse différente des composés **2.28** et **2.29**. En effet, alors que les courbes dose-réponse des composés **2.28** et **2.29** présentent, comme on pourrait s'y attendre, des plateaux à 100 % et 0 % de viabilité, le composé **2.24** présente une courbe dose-réponse dont la viabilité varie entre 50 et 100 %. Dans le cas du composé **2.24**, nous parlerons de IC_{50} relatif,²⁵⁵ c'est-à-dire que cette valeur représente la quantité de composés nécessaire à l'obtention de 50 % de l'effet maximal de ce composé, l'effet maximal ne permettant pas d'atteindre 0 % de viabilité.

Étonnamment, l'ordre de toxicité **2.29** > **2.28** >> **2.24** est différent de l'ordre d'activité antibactérienne. Alors que le composé **2.28** est nettement plus toxique que les composés **2.29** et **2.24** lors des tests de transport et lors des tests sur les bactéries Gram positives, le composé **2.29**, avec un IC_{50} de $9,2 \pm 2,3 \mu\text{M}$, est plus toxique que le composé **2.28** dont le IC_{50} est de $11,7 \pm 1,8 \mu\text{M}$ sur les cellules HEK293T (Entrées 2 et 3, Tableau 5.2). Cette inversion de l'ordre de toxicité entre les composés **2.29** et **2.28** est probablement due à une particularité de la membrane des cellules de mammifère. Il est connu que l'épaisseur des membranes affecte l'activité des canaux ioniques.²⁵⁸ La membrane d'une cellule de mammifère est plus épaisse qu'une membrane plasmique bactérienne, or le composé **2.29** possède des chaînes alkyles plus longues que le composé **2.28**. Une hypothèse pouvant expliquer cet ordre d'activité sur les cellules HEK293T est que la taille du composé **2.29** est plus adaptée à des membranes plus épaisses. Une autre hypothèse implique le caractère lipophile de la membrane cellulaire. Les membranes de cellules de mammifère contiennent une grande quantité de protéines hydrophobes.²⁴¹ Le composé **2.29**, plus hydrophobe que le composé **2.28**, aurait plus

de facilité à s'insérer dans une membrane contenant des protéines hydrophobes. Inversement, ce composé serait pénalisé par rapport au composé **2.28** pour s'insérer dans une membrane de Gram positif contenant une grande quantité d'acides lipotéichoïques très polaires. Toutefois, ces valeurs d'IC₅₀ sont proches, les cytotoxicités des composés **2.28** et **2.29** sont équivalentes. Le composé **2.24**, quant à lui est bien moins toxique avec un IC₅₀ relatif de 23,8 ± 2 μM (Entrée 1, Tableau 5.2), ce qui est en accord avec les résultats obtenus lors des tests de transport d'anions et des tests d'activité antibactérienne.

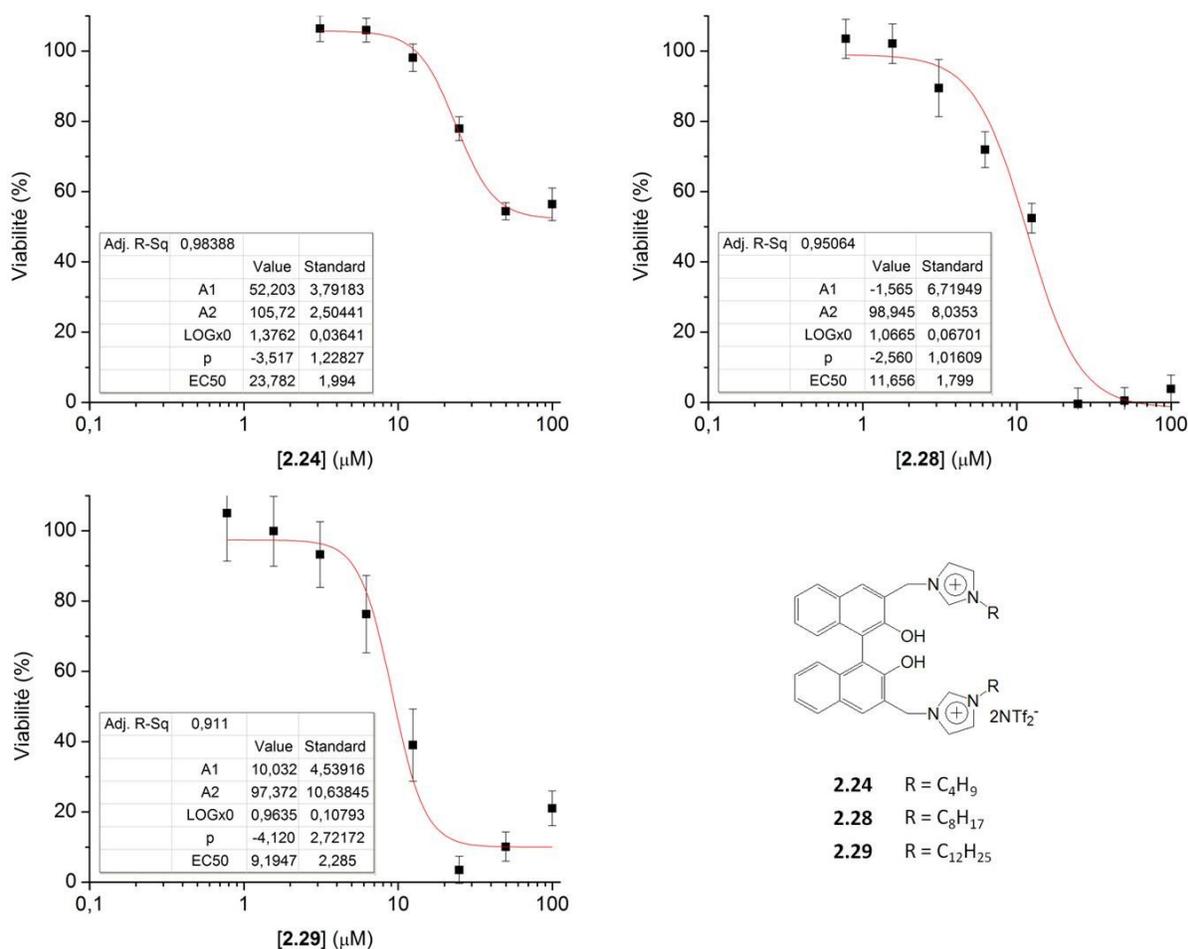


Figure 5.7. Courbes de viabilité des cellules HEK293T après 24 heures d'exposition aux composés **2.24**, **2.28** et **2.29** à des concentrations allant de 0,78 μM à 100 μM. Chaque point est la moyenne de trois mesures indépendantes.

Il est intéressant de remarquer que 90 % des cellules HEK293T survivent à 24 h d'exposition de 3,1 μM du composé **2.28**, la CMI du composé **2.28** sur la *L. seeligeri* étant de 3 μM. Dans le cas du composé **2.24**, la CMI contre la *L. seeligeri* est de 30 μM, ce qui

représente une viabilité d'environ 60 % sur les cellules HEK293T. Au contraire le composé **2.29** ne présente aucune sélectivité. En effet, sa CMI sur la *L. seeligeri* est de 25 μM , ce qui est suffisant pour tuer 100 % des cellules HEK293T au bout 24 h. Nous pouvons calculer l'indice de sélectivité IS en divisant le EC_{50} par la CMI (Tableau 5.2).²⁵⁹ Le composé **2.24** n'ayant qu'un IC_{50} relatif, il est impossible de déterminer un indice de sélectivité. Nous pouvons voir que seul le composé **2.28** présente une sélectivité envers les bactéries. En effet, le composé **2.29** a un $\text{IS} < 1$ envers les deux Gram négatifs utilisés, ce qui indique que la cytotoxicité est plus importante que l'effet antibactérien. L'indice de sélectivité du composé **2.28** est de 2,9 envers *B. thuringiensis* et de 3,9 envers *L. seeligeri*, ce qui est comparable aux indices de sélectivité de composés de type 1,2-éthylènediamines envers la bactérie *M. tuberculosis* décrits par Protopopova *et al.*²⁶⁰ Toutefois ces indices de sélectivité sont faibles comparés à d'autres composés présentant des indices de sélectivité de 10,²⁵⁹ et allant jusqu'à l'ordre des centaines.^{261, 262}

| Entrée | Composé | CMI_{Bt} (μM) | CMI_{Ls} (μM) | IC_{50} (μM) | $\text{IS}_{\text{Bt}}^{\text{a}}$ | $\text{IS}_{\text{Ls}}^{\text{a}}$ |
|--------|-------------|--|--|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| 1 | 2.24 | > 100 | 30 | $23,8 \pm 2^{\text{b}}$ | - | - |
| 2 | 2.28 | 4 | 3 | $11,7 \pm 1,8$ | 2,9 | 3,9 |
| 3 | 2.29 | 100 | 25 | $9,2 \pm 2,3$ | 0,09 | 0,4 |

^a $\text{IS} = \text{IC}_{50}/\text{CMI}$

^b IC_{50} relatif

Tableau 5.2. Valeurs de CMI, IC_{50} et IS des composés **2.24**, **2.28** et **2.29**. Seul le composé **2.28** présente un $\text{IS} > 1$.

5.4 Conclusion

Les composés **2.22**, **2.24**, **2.28**, **2.29** et **2.30** ont été testés sur quatre souches bactériennes et sur des cellules de rein embryonnaire humain sur des durées d'exposition de 24 h. Seuls les composés **2.24**, **2.28** et **2.29** ont présenté une activité antibactérienne sur les deux Gram négatifs utilisés, *L. seeligeri* et *B. thuringiensis*, l'ordre d'activité étant **2.28** > **2.29** > **2.24** > **2.22** = **2.30**. Le composé **2.28** est le composé le plus efficace, avec un CMI de 3 μM contre la *L. seeligeri* et de 4 μM contre la *B. thuringiensis*. Une comparaison de l'activité de **2.28** sur les souches d'*E. coli* DH5 α et SK037, nous a permis de déterminer que le composé **2.28** était capable de traverser la membrane des Gram négatifs mais que son inactivité contre ces bactéries était due à un mécanisme de défense des Gram négatifs faisant intervenir des pompes à efflux. La cytotoxicité des composés **2.24**, **2.28** et **2.29** a été étudiée sur des cellules de rein humain embryonnaire. L'ordre de cytotoxicité est **2.29** > **2.28** >> **2.24**. Le composé **2.24** présente la particularité de ne pas tuer plus de 50 % des cellules, même à haute concentration. Les composés **2.28** et **2.29** ont des cytotoxicités proches, leur IC₅₀ étant respectivement de $11,7 \pm 1,8 \mu\text{M}$ et $9,2 \pm 2,3 \mu\text{M}$. Toutefois, seul le composé **2.28** présente une sélectivité envers les bactéries avec des indices de sélectivité de 2,9 et 3,9 respectivement envers *B. thuringiensis* et *L. seeligeri*.

Chapitre 6 : Conclusions et perspectives

6.1 Retour sur les résultats

Lors de ces études nous nous sommes intéressés aux propriétés et applications des composés basés sur un cœur Binol fonctionnalisé avec des cations imidazolium. Le Binol a été choisi pour ses propriétés en tant que ligand pour des applications catalytiques, alors que le motif imidazolium a été choisi pour sa compatibilité avec les liquides ioniques et pour donner ainsi une propriété de recyclabilité au Binol. Ces composés forment une famille dont les propriétés physico-chimiques dépendent du nombre et de la position des unités imidazolium, ainsi que de la longueur de la chaîne alkyle portée par les unités imidazolium et du contre-anion.

Dans un premier temps, les propriétés thermiques des composés Binol-imidazoliums ont été étudiées. La stabilité thermique de ces sels est principalement influencée par l'anion, l'ordre de stabilité en fonction de l'anion étant : $\text{TfO}^- > \text{NTf}_2^- > \text{PF}_6^- > \text{BF}_4^- > \text{Cl}^-$. La température de dégradation des Binols fonctionnalisés en position 3 et 3' par des unités butylimidazolium varie entre 243°C, pour un contre-anion chlorure, et 334°C pour un contre-anion NTf_2^- . Les composés ayant un contre-anion NTf_2^- se décomposent entre 320 et 350°C, dépendamment du nombre et de la position des unités imidazolium et de la longueur des chaînes alkyles.

Par la suite, l'étude des transitions de phase par DSC a permis d'établir que ces composés présentent une transition vitreuse, mais ne présentent pas de point de fusion. Les températures de transition vitreuse, T_g , des composés étudiés varient entre -10°C et 127°C. Le contre-anion a une forte influence sur la T_g , l'ordre des T_g en fonction du contre-anion est $\text{Cl}^- > \text{BF}_4^- > \text{PF}_6^- > \text{TfO}^- > \text{NTf}_2^-$. La T_g dépend aussi de la longueur des chaînes alkyle et du nombre d'unités imidazolium. En effet, la T_g diminue lorsque la chaîne alkyle est augmentée de 1 à 12 carbones, de plus les composés comportant deux unités imidazoliums ont des T_g plus basses que leurs homologues monocationiques. Les T_g des composés comportant des contre-anions NTf_2^- utilisés dans le reste de l'étude varient entre -10 et 26°C.

Les composés Binol-imidazoliums ont ensuite été utilisés en tant que ligands dans la réaction de catalyse énantiosélective d'éthylation d'aldéhydes en utilisant des liquides ioniques comme solvants. Seuls les composés fonctionnalisés en positions 6 et 6' se sont avérés efficaces pour cette application, les composés fonctionnalisés en positions 3 et 3' étant probablement trop encombrés au niveau du site catalytique pour permettre une approche adéquate des substrats. L'optimisation du ligand a permis de déterminer que les ligands optimaux devaient être fonctionnalisés en positions 6 et 6' par des unités butylimidazolium ayant des contre-anions NTf₂⁻. La plupart des rendements obtenus dans les conditions optimisées se trouvent entre 62 et 84 % et les excès énantiomériques entre 50 et 71 %. Les principales limitations de cette réaction sont dues à la viscosité élevée du milieu réactionnel et au fait que la réaction d'éthylation d'aldéhyde en liquide ionique est possible en l'absence de catalyseur. La compétition entre la réaction catalytique et non catalytique est probablement en partie responsable de la modeste sélectivité observée. Finalement, des conditions de recyclage ont été mises au point permettant de recycler aussi bien le ligand ionique que le solvant liquide ionique. Cette réaction est le premier exemple de catalyse d'éthylation d'aldéhyde dont le ligand à base de Binol et le solvant liquide ionique sont recyclés.

Alors que les composés fonctionnalisés en position 3 et 3' ont démontré une faible efficacité en tant que ligand pour la catalyse d'éthylation d'aldéhyde, ils se sont avérés être des transporteurs d'anion efficaces. L'activité de ces transporteurs dépend de la longueur de la chaîne alkyle, l'ordre d'efficacité de transport, déterminée par une analyse de Hill, est C₈ > C₁₂ > C₁₆ > C₄ > C₁. Le composé **2.28**, comportant deux unités octylimidazolium en position 3 et 3' a un EC_{50,250s} de 4,62 mol%. Les diverses méthodes utilisées pour l'étude du mécanisme de transport de ces composés suggèrent que le mécanisme de transport dépend de la longueur de la chaîne alkyle. Ainsi, les composés **2.22** et **2.24**, possédant des chaînes de 1 et 4 carbones, agissent selon un mécanisme de transporteur mobile, le composé **2.30**, possédant une chaîne de 16 carbones, agit selon un mécanisme de canal ionique, alors que les composés **2.28** et **2.29**, possédant des chaînes de 8 et 12 carbones, agissent probablement selon les deux mécanismes, transporteur mobile et canal. De plus, des tests de transport avec différents anions extravésiculaires ont permis de prouver que ces composés agissent par un mécanisme d'antiport. Finalement, le composé **2.28**, en plus d'être le composé le plus efficace,

est le seul composé à posséder la capacité de transporter des composés de taille nanométrique telle que la carboxyfluorescéine.

Suite à l'étude des propriétés de transport des composés Binol-imidazolium, nous avons étudié la capacité de ces composés à traverser des membranes naturelles et à présenter une activité biologique. Dans un premier temps, les composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30** ont été testés sur quatre souches bactériennes, deux Gram négatifs et deux Gram positifs. Il s'est avéré que les Binol-imidazoliums sont actifs uniquement contre les Gram positifs. L'ordre d'activité antibactérienne est **2.28** > **2.29** > **2.24** > **2.22** = **2.30**, les composés **2.22** et **2.30** étant inactifs sur toutes les souches bactériennes testées. Le composé **2.28** présente une CMI de 3 μM contre la *L. seeligeri* et 4 μM contre la *B. thuringiensis*. Une étude comparative de l'activité du composé **2.28** sur deux souches de *E. coli*, SK037 et DH5 α , nous a permis de conclure que ce composé est capable de traverser les parois des Gram négatifs. L'inactivité du composé **2.28** contre les Gram négatifs est due aux pompes à efflux de ces bactéries qui éliminent le composé dès qu'il pénètre dans la bactérie. Pour finir, la cytotoxicité des composés **2.24**, **2.28** et **2.29**, possédant une activité antibactérienne, a été étudiée par des tests de croissance de cellules de reins humains embryonnaires. L'ordre de cytotoxicité est **2.29** > **2.28** >> **2.24**. La cytotoxicité des composés **2.28** et **2.29** est proche, leurs IC₅₀ respectifs étant de $11,7 \pm 1,8 \mu\text{M}$ et $9,2 \pm 2,3 \mu\text{M}$. Cependant, seul le composé **2.28** présente une sélectivité envers les bactéries avec des indices de sélectivité de 2,9 et 3,9 respectivement envers *B. thuringiensis* et *L. seeligeri*. Le cas du composé **2.24** présente la particularité de ne pas tuer plus de 50 % des cellules, même à haute concentration.

6.2 Perspectives

6.2.1 En catalyse

Le Binol étant un ligand utilisé pour catalyser de nombreuses réactions, les Binol-imidazoliums fonctionnalisés en positions 6 et 6' pourraient être utilisés pour d'autres réactions. Notamment, il sera intéressant d'utiliser ces ligands dans des réactions catalysées

nécessairement par un métal, ce qui évitera la compétition entre une réaction non catalytique et une réaction catalytique et de ce fait augmentera leur sélectivité.

Par exemple, la réaction d'Alder-ène est connue pour devoir être effectuée à haute température, en général entre 150 et 300°C.²⁶³ Toutefois, un catalyseur acide de Lewis permet d'effectuer cette réaction à des températures en dessous de la température ambiante.²⁶⁴ Cette réaction s'effectue entre un alcène possédant un hydrogène allylique, et un énophile, qui est un composé contenant une liaison multiple (Figure 6.1). La réaction d'Alder-ène énantiosélective a déjà été catalysée par des complexes Binol-Al³¹ et Binol-Ti.²⁶⁵ Cette réaction a très peu été étudiée en milieu liquide ionique, toutefois, un exemple rapporte une réactivité accrue en milieu liquide ionique.²⁶⁶ Du fait de l'absence de réaction non catalytique à température ambiante et la possibilité d'une réactivité accrue en milieu liquide ionique, la catalyse de la réaction d'Alder-ène par les Binol-imidazoliums devra être étudiée.

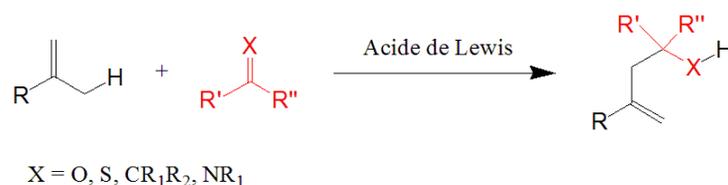


Figure 6.1. Alder-ène réaction.

Les ligands Binol-imidazoliums pourraient également être utilisés pour catalyser des réactions péricycliques impliquant des substrats peu réactifs, nécessitant la présence d'un catalyseur. Par exemple, la réaction de Diels-Alder impliquant des 2-phosphono -2-alcénoates est connue pour nécessiter des températures élevées (Figure 6.2.A).²⁶⁷ L'ajout d'un acide de Lewis permet d'effectuer la réaction de Diels-Alder à température ambiante avec des diènes de types 2-phosphono -2-alcénoates, même quand ceux-ci ne sont pas réactifs aux reflux du toluène.²⁶⁸ La cycloaddition [3+2] est un autre exemple de réaction péricyclique pouvant bénéficier d'une catalyse par un acide de Lewis lors de l'utilisation de substrats peu réactifs. Par exemple, les carbonyles ne sont pas assez réactifs pour réagir selon une cycloaddition [3+2] avec les alkoxyoxazoles (Figure 6.2.B). Un catalyseur acide de Lewis est nécessaire pour promouvoir la réaction.²⁶⁹ Le Binol a déjà été utilisé comme ligand pour catalyser des réactions péricycliques de Diels-Alder ou de cycloaddition [3+2].⁵

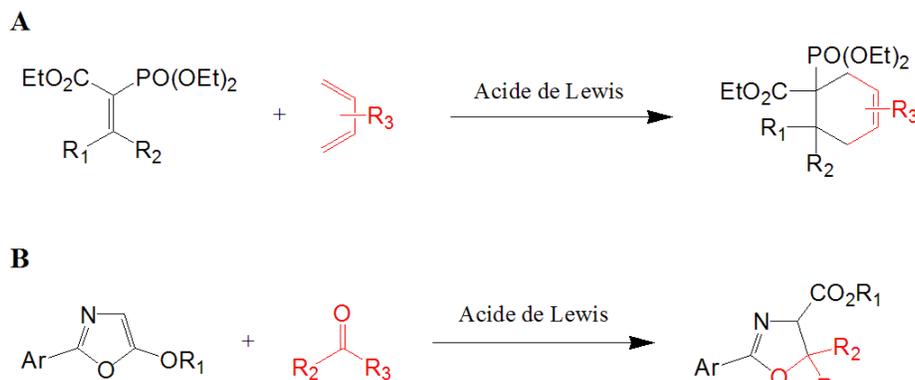


Figure 6.2. Réaction de Diels-Alder (A) et de cycloaddition [3+2] (B) nécessitant un catalyseur acide de Lewis.

6.2.2 En transport transmembranaire

L'étude du transport d'anions à travers des bicouches lipidiques sera complétée par des expériences sur des bicouches planaires. Lors de ces expériences, deux compartiments contenant la même solution saline sont séparés par une paroi possédant un orifice d'environ 100 μm de diamètre obstrué par une bicouche lipidique (Figure 6.3). Après application d'un potentiel électrique de part et d'autre de la membrane, le transport d'ions est observé par la mesure du courant électrique traversant la membrane. Cette méthode permet d'étudier le transport d'ion après application d'un potentiel électrique de part et d'autre d'une membrane planaire. Cette étude permettra d'une part de confirmer les mécanismes de transport observés par les études sur les liposomes, et d'autre part, d'obtenir des informations quant à la stabilité des canaux et d'estimer leur diamètre.²¹⁰

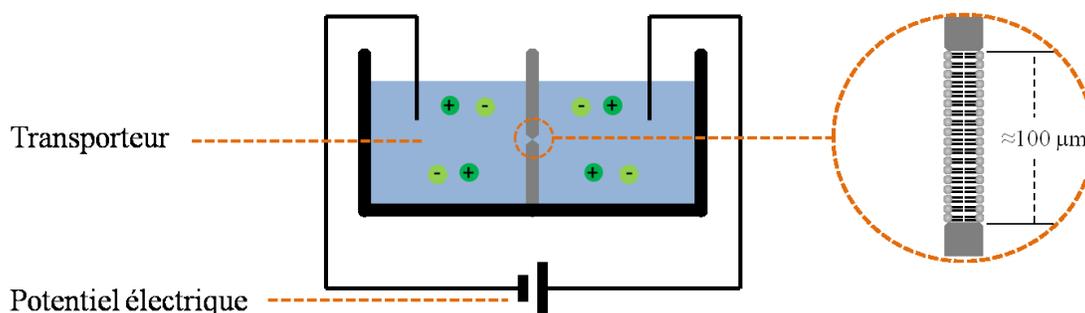


Figure 6.3. Représentation schématique d'une expérience de transport à travers une membrane planaire.

Ces travaux ont été entrepris par Audrey Hebert pendant son stage d'été 2013, suite au prêt du matériel nécessaire par le professeur Louis Cuccia. Cette technique encore très récente dans notre groupe demande beaucoup d'apprentissage et de mise au point des conditions opérationnelles. Pour ces raisons, seulement des résultats préliminaires ont été obtenus à ce jour, car ils demandent des expériences contrôle supplémentaires. Ces résultats ont cependant permis de confirmer le mécanisme de canal du composé **2.28**. La figure 6.4 représente le résultat obtenu pour ce composé. La formation de plateaux de même intensité est typique d'un canal ionique. La formation de deux canaux en même temps est représentée par un incrément dans l'intensité du plateau. De nombreuses expériences doivent encore être effectuées avec cette méthode pour approfondir l'étude mécanistique des transporteurs **2.22**, **2.24** et **2.28** - **2.30**. Par exemple, il est possible d'étudier la dépendance du mécanisme en fonction de la concentration en transporteur ou du voltage appliqué.



Figure 6.4. Signal courant-temps obtenu après ajout du composé **2.28** (concentration finale 10 μM) dans un des compartiments et application d'un potentiel de 50 mV.

6.2.3 Pour le développement d'applications biologiques

L'étude de l'activité biologique sera complétée par des tests sur un plus grand nombre de bactéries, notamment sur des bactéries résistantes, dans le but d'étudier le spectre d'activité des composés **2.22**, **2.24** et **2.28** - **2.30**. Les bactéries Gram positives résistantes sont responsables d'un nombre croissant d'infections en milieu hospitalier.²⁷⁰ Les composés Binoimidazolium étant actifs contre les Gram positifs, il sera intéressant de tester ces composés sur des souches résistantes, parmi lesquelles nous pouvons citer le *Staphylococcus aureus* résistant à la *méticilline* (SARM, ou MRSA en anglais), la famille des entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) ou encore le *Clostridium difficile*. Le *C. difficile*, en particulier, serait une cible intéressante de par sa récente émergence et résistance à de multiples antibiotiques.²⁷¹ De plus, les champignons étant responsables de nombreuses infections nosocomiales, l'activité

antifongique devra être aussi étudiée. Les alkyylimidazolium ayant déjà démontré leur efficacité contre des souches de champignons,²⁷² il sera intéressant d'étudier le potentiel antifongique des composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30**. Enfin, la suite de ces travaux portera sur l'optimisation des composés. En effet, dans la présente étude, les composés testés sur des systèmes biologiques peuvent être optimisés de manière à accroître leur biocompatibilité. Une voie à explorer est l'utilisation d'anions organiques biocompatibles. Une large gamme d'anions organiques tels que le lactate, méthanesulfonate, benzoate, etc. est disponible pour l'élaboration de liquides ioniques. D'autre part, il a déjà été démontré que des liquides ioniques avec un anion lactate présentaient des propriétés antibiotiques.²⁷³ Les propriétés des analogues des composés **2.22**, **2.24** et **2.28 - 2.30** devront être étudiées dans un premier temps, de manière à déterminer quel contre-anion est le plus favorable pour obtenir des bonnes activités antimicrobiennes.

Pour ce qui est de la cytotoxicité, plusieurs tests doivent être encore effectués. Nous nous sommes intéressés à la toxicité sur des cellules de rein, il serait intéressant d'étudier la toxicité de ces composés sur d'autres organes vitaux tels que le foie ou le poumon. De plus, l'étude d'hémolyse est nécessaire pour déterminer la toxicité sur l'hémoglobine.

Partie expérimentale

Généralités

Tous les réactifs ont été fournis par Sigma-Aldrich et ont été utilisés sans purification préalable. Les solvants ont été fournis par Fisher Scientific ou EMD et sont qualité ACS ou HPLC. Les solvants anhydres ont été séchés et désoxygénés par le système de solvants Glass Contour. Les réactions anhydres ont été conduites sous une atmosphère d'azote en utilisant de la verrerie séchée à la flamme. Les chromatographies sur couche mince ont été effectuées sur des plaques de verre recouvertes de gel de silice F₂₅₄, et révélées par UV, solution de KMnO₄ et solution de 2,4-dinitrophénylhydrazine. Les chromatographies sur colonne de silice ont été effectuées selon la méthode de Still en utilisant la silice de type 230-400 mesh (Silicycle).²⁷⁴

Les spectres RMN ont été enregistrés sur des appareils Bruker AMX-300 (300 et 75 MHz), ARX-400 (400 et 101 MHz), AV-300 (300 et 75 MHz) et AV-400 (400 et 101 MHz) et sont calibrés par rapport au signal du solvant résiduel non deutéré.²⁷⁵ Les constantes de couplage sont données en Hertz (Hz) et les déplacements chimiques en ppm (δ). Les données sont présentées comme suit : déplacement chimique, multiplicité (br = large, s = singulet, d = doublet, dd = doublet de doublets, dt = doublet de triplets, ddd = doublet de doublet de doublets, t = triplet, q = quadruplet, quin = quintuplet, sxt = sextuplet, m = multiplet), constante de couplage, intégration. Les spectres de masse ont été enregistrés sur un spectromètre TSQ Quantum Ultra (Thermo Scientific).

Les courbes d'analyse thermogravimétrique ont été enregistrées sur des appareils Thermal Analysis TGA 2950 et Q500. Les courbes de DSC ont été enregistrées sur des appareils Thermal Analysis Q1000 et Q2000.

Les chromatographies analytiques en phase liquide (HPLC) ont été effectuées sur appareil Agilent 1200 muni d'un détecteur UV. Les données sont reportées comme suit : type de colonne, composition de l'éluant, débit, temps de rétention.

Les études de fluorimétrie ont été effectuées sur un spectrophotomètre Varian Cary Eclipse équipé avec un contrôle de température. Les expériences de diffusion dynamique de la

lumière (DLS) ont été effectuées sur un appareil Malvern DLS ZetasizerNano ZS équipé d'un laser He-Ne 633 nm de 4 mW.

Les tests d'activité antibactérienne ont été effectués sur une lectrice à plaque Fluostar Optima. Les bactéries *Escherichia coli* (DH5a et SK037) et *Bacillus thuringiensis* (HD73) ont été fournies par le groupe du professeur J. Pelletier. Les bactéries *Listeria seeligeri* (ATCC 35967) et *Alcaligenes faecalis* (ATCC 8750) ont été fournies par le laboratoire d'enseignement du Département de microbiologie de l'Université de Montréal. Les tests de cytotoxicité ont été effectués sur une lectrice à plaques Wallac 1420 Victor². Les cellules HEK293T ont été fournies par le groupe du professeur A. Claing. Les cellules ont été cultivées dans le milieu de croissance Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM, Wisent N°319-005-CL) avec un ajout de 10 % de sérum fœtal de veau (FBS, Wisent N°080-150).

Protocoles expérimentaux

Tous les protocoles expérimentaux ainsi que la caractérisation des molécules synthétisées sont présentés en annexe. Cette partie est entièrement rédigée en anglais.

Annexes

Annexe 1: Synthèse et caractérisation

1-Octylimidazole (2.1). Under nitrogen atmosphere, a solution of imidazole (4 g, 59 mmol) in dry DMF (25 mL) was added dropwise to a suspension of NaH (1.56 g, 65 mmol) in dry DMF (25 mL). The mixture was stirred at room temperature for 2 h, before adding 1-bromooctane (7.2 mL, 41.6 mmol) dropwise. The mixture was stirred at room temperature overnight, then 80 mL of water was added. After extraction with dichloromethane (2×50 mL), the organic phase is dried over magnesium sulfate and the volatiles were evaporated to give 7.77 g of a colorless liquid. Yield : 73 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.81 - 0.91 (m, 3H), 1.16 - 1.35 (m, 10H), 1.75 (br. s., 2H), 3.90 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.44 (s, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 14.05, 22.60, 26.54, 29.03, 29.09, 31.08, 31.71, 47.05, 118.77, 129.30, 137.05. ESI-MS : *m/z* [M+H]⁺ (C₁₁H₂₀N₂) calcd : 181.1699, found : 181.1693.

1-Dodecylimidazole (2.2). Based on the procedure of synthesis of **2.1**, starting for 1.0 g (14.6 mmol) of imidazole. 2.72 g of a colorless liquid were obtained. Yield : 79 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.88 (t, *J*=7.2 Hz, 3H), 1.12 - 1.37 (m, 18H), 1.65 - 1.83 (m, 2H), 3.91 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 6.89 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.45 (s, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 14.06, 22.63, 26.50, 29.02, 29.27, 29.38, 29.46, 29.54, 29.65, 31.03, 31.84, 46.99, 118.79, 129.38, 137.10. ESI-MS : *m/z* [M+H]⁺ (C₁₅H₂₉N₂) calcd : 233.2325, found : 233.2325.

1-Hexadecylimidazole (2.3). Based on the procedure of synthesis of **2.1**, starting for 1.0 g (14.6 mmol) of imidazole. 3.22 g of a colorless liquid were obtained. Yield : 75 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.61 - 0.95 (m, 3H), 1.21 (m, 26H), 1.55 - 1.79 (m, 2H), 3.86 (t, *J*=7.0 Hz, 2H), 6.84 (br. s., 1H), 6.99 (br. s., 1H), 7.40 (br. s., 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 14.06, 22.64, 26.50, 29.03, 29.32, 29.39, 29.48, 29.56, 29.60 (2C), 29.62, 29.65, 29.66, 31.04, 31.88, 46.95, 118.66, 129.24, 136.96. ESI-MS : *m/z* [M+H]⁺ (C₁₉H₃₇N₂) calcd : 293.2951, found : 293.2953.

1-Butyl-2-methylimidazole (2.4). Based on the procedure of synthesis of **2.1**, starting for 0.8 g (9.7 mmol) of 2-methylimidazole. 1.01 g of a colorless liquid were obtained. Yield : 75 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.98 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.36 (sxt, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.73 (quin, $J=7.3$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 3.93 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 6.85 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=1.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 11.15, 12.70, 19.41, 32.48, 45.44, 119.45, 125.11, 144.24. ESI-MS : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_2$) calcd : 139.12297, found : 139.1229. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Na}$) calcd : 161.10492, found : 161.1042.

1-Butyl 3-methylimidazolium bis-(trifluoromethylsulfonyl)amide (2.5). To a solution of $[\text{Bmim}][\text{Br}]$ (2 g, 9.2 mmol) in water (10 mL) was added a solution of LiNTf_2 (7.4 g, 27.5 mmol) in water (10 mL). The mixture was stirred for 30 minutes and extracted with 10 mL of dichloromethane. The organic phase was washed with deionised water until no trace of bromide was detected with a silver nitrate test. After drying and evaporation of the organic phase, 3.8 g of a colorless liquid was obtained. Yield : 98 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.01 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.40 (sxt, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.90 (quin, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 4.23 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 8.89 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 12.29, 19.02, 31.66, 35.02, 49.19, 119.82, 122.23, 123.52, 136.15. ESI-MS : m/z $[\text{M}]^+$ ($\text{C}_8\text{H}_{15}\text{N}_2$) calcd : 139.1230, found : 139.1232.

1-Butyl-2,3-dimethylimidazolium tetrafluoroborate (2.6). A solution of 1,2-dimethylimidazole (2 g, 21 mmol) and bromobutane (4.4 mL, 42 mmol) in acetonitrile (50 mL) was stirred at reflux for 24 h. After evaporation of acetonitrile, 50 mL of deionised water were added. The aqueous phase was extracted three times with 20 mL of dichloromethane, treated with ammonium tetrafluoroborate (6.3 g, 60 mmol) and stirred for 1 h. The aqueous medium was extracted with dichloromethane (2×20 mL), and the combined organic phases were washed ten times with 10 mL of deionised water in order to remove any trace of bromide anion. The dichloromethane phase was dried over magnesium sulfate and the volatiles were evaporated, after which the 4.3 g of imidazolium salt were obtained as a colorless liquid. Yield : 86 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.02 (t, $J=7.5$ Hz, 3H) 1.41 (sxt, $J=7.5$ Hz, 2H) 1.83 (quin, $J=7.5$ Hz, 2H) 2.64 (s, 3H) 3.84 (s, 3H) 4.17 (t,

$J=7.4$ Hz, 2H) 7.47 (d, $J=2.2$ Hz, 1H) 7.51 (d, $J=2.2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 7.99, 12.44, 19.12, 31.38, 33.94, 47.82, 120.72, 122.17, 144.45. ESI-MS : m/z $[\text{M}^*]^+$ ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_2$) calcd : 153.1386, found : 153.1380.

1-Butyl-2,3-dimethyliimidazolium hexafluorophosphate (2.7). Based on the procedure of synthesis of **2.6**, using potassium hexafluorophosphate (11 g, 60 mmol) for the anion metathesis step. 5.6 g of a colorless liquid were obtained. Yield : 89 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.01 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.41 (sxt, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.82 (quin, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.15 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.43 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=2.2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 7.98, 12.45, 19.10, 31.33, 33.93, 47.83, 120.68, 122.13, 144.42. ESI-MS : m/z $[\text{M}^*]^+$ ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_2$) calcd : 153.1386, found : 153.1385.

1-Butyl-2,3-dimethyliimidazolium bis-(trifluoromethylsulfonyl)amide (2.8). Based on the procedure of synthesis of **2.6**, using lithium bis-(trifluoromethylsulfonyl)amide (17 g, 60 mmol) for the anion metathesis step. 8.6 g of a colorless liquid were obtained. Yield : 95 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.02 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.41 (sxt, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.83 (quin, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.16 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=2.2$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=2.2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.05, 12.41, 19.13, 31.37, 33.97, 47.86, 119.82, 120.75, 122.20, 144.38. ESI-MS : m/z $[\text{M}^*]^+$ ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_2$) calcd : 153.1386, found : 153.1382.

1-Butyl-2,3-dimethyliimidazolium triflate (2.9). Based on the procedure of synthesis of **2.6**, using lithium triflate (9.4 g, 60 mmol) for the anion metathesis step. 5.1 g of a colorless liquid were obtained. Yield : 81 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.02 (t, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.43 (sxt, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.83 (quin, $J=7.5$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.17 (t, $J=7.4$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J=2.2$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 8.11, 12.45, 19.13, 31.38, 34.00, 47.00, 120.76, 120.25, 122.20, 144.42. ESI-MS : m/z $[\text{M}^*]^+$ ($\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_2$) calcd : 153.1386, found : 153.1380.

***N*-Butylpyridinium bis-(trifluoromethylsulfonyl)amide (2.10).** A solution of pyridine (1.6 mL, 20 mmol) and bromobutane (4.3 mL, 40 mmol) was stirred at reflux for 24 h. After cooling to room temperature, the mixture was treated with 50 mL of deionised water. The aqueous phase was extracted three times with dichloromethane. A solution of LiNTf₂ (17.2 g, 60 mmol) in deionised water (20 mL) was added to the aqueous phase which was stirred for 30 minutes, and extracted with dichloromethane (2×20 mL). The organic phase was washed ten times with 10 mL of deionised water to remove any trace of bromide anion. After evaporation of the volatiles, 8.16 g of a colorless liquid were obtained. Yield : 98 % ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.04 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.45 (sxt, *J*=7.5 Hz, 2H), 2.04 (quin, *J*=7.6 Hz, 2H), 4.66 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 8.13 (t, *J*=6.5 Hz, 2H), 8.62 (t, *J*=7.7 Hz, 1H), 9.00 (d, *J*=6.1 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 12.30, 19.00, 32.98, 61.56, 119.81, 128.13, 144.51, 145.46. ESI-MS : m/z [M*]⁺ (C₉H₁₄N) calcd : 136.1121, found : 136.1117.

***N*-Butylmethylpyrrolidinium bis-(trifluoromethylsulfonyl)amide (2.11).** A solution of *N*-methylpyrrolidine (2.1 mL, 20 mmol) and bromobutane (4.3 mL, 40 mmol) was stirred at reflux for 24 h. After cooling to room temperature, 50 mL of deionised water were added. The aqueous phase was extracted three times with dichloromethane, then a solution of LiNTf₂ (17.2 g, 60 mmol) in deionised water (20 mL) was added to the aqueous phase and the solution was stirred for 30 minutes. After extraction with dichloromethane the organic phase was washed ten times with 10 mL of deionised water in order to remove any trace of bromide anion. After evaporation of the dichloromethane, 8.11 g of a colorless liquid were obtained. Yield : 96 % ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 1.04 (t, *J*=7.3 Hz, 3H), 1.45 (sxt, *J*=7.5 Hz, 2H), 1.74 - 1.91 (m, 2H), 2.18 - 2.36 (m, 4H), 3.08 (s, 3H), 3.31 - 3.43 (m, 2H), 3.46 - 3.72 (m, 4H). ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 12.47, 19.39, 21.16, 25.30, 47.47, 64.04, 64.14, 119.83. ESI-MS : m/z [M*]⁺ (C₉H₂₀N) calcd : 142.1590, found : 142.1589.

2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene (2.12). To a solution of 1,1'-binaphthol (5.0 g, 17.5 mmol) in acetone (180 mL), potassium carbonate (12 g, 87.3 mmol) and bromooctane (15.2 mL, 87.3 mmol) were added. The mixture was stirred at reflux for 24 h. After evaporation of the volatiles under reduced pressure, the residue was partitioned between 100 mL of

dichloromethane and 100 mL of water. The phases were separated. The organic phase was washed twice with 100 mL of saturated NaHCO₃ solution and once with 100 mL of water, dried and evaporated under reduced pressure. Excess bromooctane was removed by distillation under vacuum (78°C, 9 mmHg). The yellow oil was then submitted to silica chromatography column with Hexane/ethyl acetate 99:1 as eluting agent (R_f = 0.24). 8.12 g of a yellow oil were obtained. Yield : 91 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.86 (t, *J*=7.3 Hz, 6H), 0.88 - 0.94 (m, 4H), 0.94 - 1.05 (m, 8H), 1.05 - 1.15 (m, 4H), 1.17 - 1.28 (m, 4H), 1.33 - 1.44 (m, 4H), 3.85 - 4.00 (m, 4H), 7.12 - 7.17 (m, 2H), 7.17 - 7.23 (m, 2H), 7.30 (ddd, *J*=8.1, 6.5, 1.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.84 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.92 (d, *J*=9.0 Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 14.25, 22.80, 25.75, 29.25 (2C), 29.56, 31.84, 69.94, 116.04, 120.89, 123.51, 125.65, 126.13, 127.90, 129.14, 129.40, 134.40, 154.69. ESI-MS : *m/z* [M+Na]⁺ (C₃₆H₄₆NaO₂) calcd : 533.33900, found : 533.34051. [M+H]⁺ (C₃₆H₄₇O₂) calcd : 511.3571, found : 511.3582.

3,3'-dicarbaldehyde-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene (2.13). Under nitrogen atmosphere, to a solution of diether **2.12** (5.9 g, 11.6 mmol) and TMEDA (8.7 mL, 58 mmol) in dry Et₂O (120 mL) at 0°C was treated with *n*BuLi (23 mL, 50 mmol, 2.0 M in hexane) dropwise, heated at reflux for 5 h, cooled at 0°C, treated with 4 mL of dry DMF dropwise (60.7 mmol), stirred for 30 min at 0°C and poured into HCl/ice water. The solution was extracted three times with 100 mL of dichloromethane. The combined organic phases were washed with 100 mL of saturated NaHCO₃ solution and 100 mL of water. After removing the volatiles *in vacuo*, the resulting oil was purified on a silica gel chromatography column using hexane/ethyl acetate 95:5 as eluting agent to give 5 g of yellow oil (R_f = 0.46, AcOEt/Hex 1/9). Yield : 76 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.69 - 0.81 (m, 4H), 0.80 - 0.87 (m, 10H), 0.89 - 0.98 (m, 4H), 0.98 - 1.08 (m, 4H), 1.12 - 1.32 (m, 8H), 3.45 (dt, *J*=9.1, 6.5 Hz, 2H), 3.77 (dt, *J*=9.0, 6.2 Hz, 2H), 7.21 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.38 (ddd, *J*=8.3, 6.9, 1.3 Hz, 2H), 7.47 (td, *J*=7.5, 1.1 Hz, 2H), 8.05 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 8.60 (s, 2H), 10.56 (s, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 14.08, 22.56, 25.44, 28.86, 29.01, 29.73, 31.61, 76.39, 125.45, 125.70, 125.84, 128.95, 129.36, 129.88, 130.43, 131.58, 137.08, 156.31, 190.12. ESI-MS : *m/z* [M+Na]⁺ (C₃₈H₄₆NaO₄) calcd : 589.3288, found : 589.3292. [M+H]⁺ (C₃₈H₄₇O₄) calcd : 567.3469, found : 567.3464.

3,3'-Dihydroxymethyl-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene (2.15). A stirred solution of dicarbaldehyde **2.13** (5 g, 8.8 mmol) in 60 mL of THF/MeOH 1:1 at room temperature was treated with sodium borohydride (1.33 g, 35.3 mmol). After 1 h of stirring, 60 mL of water were added to the mixture, which was stirred for 30 more minutes. The mixture was then extracted twice with 60 mL of dichloromethane. The organic phase was dried over magnesium sulfate and the volatiles were removed *in vacuo* to give a pale yellow oil. The oil was purified by chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate 9:1 as eluting agent to give 4.62 g of a pale yellow oil ($R_f = 0.33$, AcOEt/Hex 2/8). Yield : 92 %. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.60 - 0.91 (m, 14H), 0.95 - 1.13 (m, 8H), 1.13 - 1.29 (m, 8H), 2.51 (br. s., 2H), 3.25 (dt, $J=9.1$, 6.8 Hz, 2H), 3.57 (dt, $J=9.1$, 6.4 Hz, 2H), 4.81 - 4.90 (m, 2H), 5.03 (d, $J=13.2$ Hz, 2H), 7.16 - 7.21 (m, 2H), 7.22 - 7.27 (m, 2H), 7.39 (ddd, $J=8.1$, 6.6, 1.4 Hz, 2H), 7.88 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 7.96 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 14.17, 22.67, 25.47, 29.00, 29.13, 30.06, 31.76, 62.46, 73.75, 124.52, 124.91, 125.80, 126.35, 128.04, 128.09, 130.56, 134.00, 134.39, 154.35. ESI-MS : m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{NaO}_4$) calcd : 593.3601, found : 593.3588. $[\text{M}+\text{NH}_4]^+$ ($\text{C}_{38}\text{H}_{54}\text{NO}_4$) calcd : 588.4047, found : 588.4031.

3,3'-Di-(chloromethyl)-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene (2.16). Under nitrogen atmosphere, a solution of diol **2.15** (2.21 g, 3.9 mmol) in thionyl chloride (20 mL) was cooled to 0°C , treated with a few drops of dry DMF and stirred 1 h at 0°C . The volatile were removed under reduced pressure. The resulting oil was dissolved in 20 mL of dichloromethane, washed with 20 mL of a saturated NaHCO_3 solution and with 20 mL of water. After removal of the volatiles *in vacuo*, the resulting oil was purified by chromatography on silica gel using hexane/ethyl acetate 99:1 as eluting agent giving 1.79 g of pale yellow oil ($R_f = 0.21$). Yield : 76 %. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.58 - 0.72 (m, 2H), 0.73 - 0.91 (m, 12H), 0.94 - 1.13 (m, 8H), 1.14 - 1.29 (m, 8H), 3.25 (dt, $J=9.0$, 6.77 Hz, 2H), 3.65 (dt, $J=9.0$, 6.4 Hz, 2H), 4.82 - 4.88 (m, 2H), 4.93 - 5.01 (m, 2H), 7.16 - 7.23 (m, 2H), 7.23 - 7.31 (m, 2H), 7.41 (ddd, $J=8.1$, 6.8, 1.2 Hz, 2H), 7.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 8.08 (s, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 14.25, 22.76, 25.50, 29.09, 29.21, 29.97, 31.84, 42.27, 74.39, 125.17 (2C), 125.91, 127.04, 128.23, 130.46, 130.87, 131.43, 134.55, 154.26. ESI-MS : m/z $[\text{M}+\text{Ag}]^+$ ($\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{AgCl}_2\text{O}_2$) calcd : 713.2077, found : 713.2107.

3-Formyl-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene (2.14). Under nitrogen atmosphere, a solution of diether **2.12** (3.69 g, 7.2 mmol) in dry Et₂O (80 mL) at 0°C was treated dropwise with *n*BuLi (5.4 mL, 8.7 mmol, 1.6 M in hexane). The solution was allowed to warm to room temperature, stirred for 10 hours, cooled at 0°C, treated dropwise with 1.7 mL of dry DMF (21.7 mmol), stirred for 30 minutes at 0°C and poured into HCl/ice water. The solution was extracted three times with 100 mL of dichloromethane. The combined organic phases were washed with 100 mL of saturated NaHCO₃ solution and 100 mL of water. After removing the volatiles *in vacuo*, the resulting oil was purified by silica gel chromatography using hexane/ethyl acetate 99:1 as eluting agent to give 2.11 g of yellow oil (*R_f* = 0.62, AcOEt/Hex 1/9). Yield : 54 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.67 - 0.84 (m, 2H), 0.84 - 1.17 (m, 20H), 1.20 - 1.33 (m, 6H), 1.39 - 1.52 (m, 2H), 3.59 - 3.71 (m, 2H), 3.96 - 4.12 (m, 2H), 7.20 - 7.24 (m, 1H), 7.30 (d, *J*=1.1 Hz, 2H), 7.31 - 7.40 (m, 2H), 7.42 - 7.49 (m, 2H), 7.91 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 8.04 (dd, *J*=8.3, 6.3 Hz, 2H), 8.59 (s, 1H), 10.64 (s, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 14.13, 14.17, 22.66, 22.69, 25.46, 25.70, 29.03, 29.05, 29.12 (2C), 29.32, 29.82, 31.70, 31.72, 69.24, 75.65, 114.69, 118.65, 123.67, 125.06, 125.49, 125.91, 126.74, 126.78, 128.04, 128.76, 128.79, 129.08, 129.88, 130.07, 130.20, 130.40, 134.01, 137.48, 154.65, 156.14, 191.22. ESI-MS : *m/z* [M+H]⁺ (C₃₇H₄₇O₃) calcd : 539.3520, found : 539.3533.

3-Hydroxymethyl-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene (2.31). A solution of aldehyde **2.14** (1.29 g, 2.4 mmol) in 20 mL of THF/MeOH 1:1 at room temperature was treated with sodium borohydride (182 mg, 4.8 mmol) and stirred for 1 h. 20 mL of water were added to the mixture which was stirred for 30 minutes. The mixture was extracted twice with 20 mL of dichloromethane. The volatiles were removed *in vacuo* to give an oil, which purified by silica gel chromatography using hexane/ethyl acetate 9:1 as eluting agent to give 994 mg of a pale yellow oil (*R_f* = 0.38). Yield : 77 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.74 - 0.88 (m, 2H), 0.88 - 1.21 (m, 20H), 1.22 - 1.36 (m, 6H), 1.43 - 1.55 (m, 2H), 2.75 (s, 1H), 3.53 - 3.63 (m, 2H), 3.96 - 4.13 (m, 2H), 5.01 (q, *J*=13.2 Hz, 2H), 7.22 - 7.32 (m, 4H), 7.33 - 7.44 (m, 2H), 7.47 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 7.90 (d, *J*=8.2 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.01 (d, *J*=9.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 13.74 (2C), 22.33 (2C), 25.12, 25.33, 28.70, 28.73, 28.79 (2C), 29.00, 29.76, 31.39 (2C), 62.48, 68.93, 73.07, 114.50, 119.43, 123.20, 124.31, 124.62, 125.07,

125.26, 125.49, 126.22, 127.11, 127.52 (2C), 128.73, 129.35, 130.26, 133.55, 133.61, 133.80, 153.73, 154.25. ESI-MS : m/z $[M+Na]^+$ ($C_{37}H_{48}NaO_3$) calcd : 563.3496, found : 563.3512.

3-Chloromethyl-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene (2.32). Under nitrogen atmosphere, a solution of alcohol **2.31** (994 mg, 1.84 mmol) in thionyl chloride (5 mL) at 0°C was treated with a few drops of dry DMF. After 1 hour of stirring at 0°C, the volatiles were removed under reduced pressure and the resulting oil was dissolved in 5 mL of dichloromethane. The organic phase was washed with 5 mL of a saturated $NaHCO_3$ solution and 5 mL of water. After removing the volatiles *in vacuo*, the resulting oil was purified by silica gel chromatography using hexane/ethyl acetate 99:1 as eluting agent giving 963 mg of a yellow oil ($R_f = 0.20$). Yield : 94 %. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.68 - 0.84 (m, 2H), 0.85 - 1.39 (m, 26H), 1.40 - 1.50 (m, 2H), 3.46 - 3.64 (m, 2H), 3.94 - 4.10 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 7.13 - 7.31 (m, 4H), 7.32 - 7.48 (m, 3H), 7.89 (dd, $J=8.1, 2.93$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.06 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 14.12, 14.14, 22.67, 25.43, 25.66, 29.03, 29.10 (2C), 29.12, 29.13, 29.34, 29.92, 31.40, 31.72, 42.45, 69.38, 73.84, 114.97, 119.72, 123.55, 124.76, 125.38, 125.49, 125.65, 126.37, 126.59, 127.88, 127.93, 129.06, 129.73, 130.03, 130.40, 130.91, 134.11, 134.44, 153.86, 154.64. ESI-MS : m/z $[M+H]^+$ ($C_{37}H_{48}ClO_2$) calcd : 559.33373, found : 559.33314. $[M+NH_4]^+$ ($C_{37}H_{51}ClNO_2$) calcd : 576.3603, found : 576.3601.

6,6'-Dibromo-1,1'-binaphthol (2.37). To a solution of Binol (2.86 g, 10 mmol) in dichloromethane (100 mL) at -78°C was added a solution of dibromide (1.1 mL, 22 mmol) and dichloromethane (4 mL) dropwise. After 4 hours of stirring with temperature allowed to warm to room temperature, 30 mL of saturated sodium bisulfite are added and the mixture is stirred for another 30 minutes. The phases are separated and the organic phase washed two times with 30 mL of sodium bisulfite and two times with distilled water. The product is used in the next step without further purifications.

6,6'-Dibromo-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene (2.38). To a solution of 6,6'-dibromo-1,1'-binaphthol obtained previously in acetone (100 mL) was added potassium carbonate (5.6 g, 40 mmol) and bromooctane (7 mL, 40 mmol). The mixture was stirred at reflux for 24 h. After

evaporation of acetone under vacuum, 50 mL of dichloromethane and 50 mL of water were added. The solution was washed twice with 50 mL saturated NaHCO₃ solution and once with 50 mL water. The organic phase was dried and evaporated under reduced pressure. Excess of bromooctane was removed by distillation under vacuum (78°C, 9 mmHg). The yellow oil was then submitted to silica chromatography column with hexane/ethyl acetate 99:1 as eluting agent. 6.3 g of pale yellow amorphous powder is obtained ($R_f = 0.6$, AcOEt/Hex 1/9). Yield over two steps: 94 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.79 – 0.93 (m, 10H), 0.94 – 1.15 (m, 12H), 1.18 – 1.29 (m, 4H), 1.32 – 1.46 (m, 4H), 3.92 (tdd, $J=15.5, 9.2, 6.3$ Hz, 4H), 6.97 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.22 – 7.29 (m, 3H), 7.40 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.83 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.99 (d, $J=1.7$ Hz, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 14.27, 22.80, 25.79, 29.23, 29.29, 29.44, 31.86, 69.69, 116.55, 117.36, 119.92, 127.26, 128.51, 129.57, 129.89, 130.33, 132.71, 154.90. ESI-MS : m/z [M+H]⁺ (C₃₆H₄₅Br₂O₂) calcd : 667.1781, found : 667.1751.

6,6'-Dicarbaldehyde-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene (2.39). Under nitrogen atmosphere, 3.1 g of (2.38) (4.66 mmol) were dissolved in dry THF (50 mL). The solution was cooled at -78°C and 4.7 mL of *n*BuLi (2.0 M in hexane, 9.3 mmol) were added dropwise. After 6 hours of stirring at -78°C, 1 mL of dry DMF was added dropwise (14.5 mmol) and the mixture was stirred for 1 more hour at -78°C. The mixture was then poured into HCl/ice water and extracted three times with 50 mL of dichloromethane. The combined organic phases were washed once with 50 mL of saturated NaHCO₃ solution and once with 50 mL water. After removing the solvent under vacuo, the obtained oil was purified by silica chromatography column with hexane/ethyl acetate 95:5 as eluting agent to give 1.87 g of a pale yellow oil ($R_f = 0.14$). Yield : 71 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.4 (t, $J=7.2$ Hz, 6H), 0.86 – 0.95 (m, 4H), 0.95 – 1.02 (m, 8H), 1.02 – 1.11 (m, 4H), 1.13 – 1.24 (m, 4H), 1.35 – 1.49 (m, 4H), 3.90 – 4.07 (m, 4H), 7.20 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.69 (dd, $J=8.8, 1.7$ Hz, 2H), 8.12 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 8.36 (d, $J=1.5$ Hz, 2H), 10.09 (s, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 14.17, 22.70, 25.70, 29.09, 29.19, 29.22, 31.72, 69.24, 115.65, 119.79, 123.32, 126.17, 128.06, 131.54, 132.23, 135.09, 137.42, 157.29, 192.01. ESI-MS : m/z [M+Na]⁺ (C₃₈H₄₆NaO₄) calcd : 589.3288, found : 589.3313.

6,6'-Dihydroxymethyl-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene (2.41). To a stirred solution of (2.39) (1.87 g, 3.3 mmol) in 30 mL of THF/MeOH 1:1 at room temperature was added sodium borohydride (0.5 g, 13.2 mmol). After 1 h of stirring, 30 mL of water were added and the mixture was stirred for 30 more minutes. The mixture was then extracted twice with 30 mL of dichloromethane and the solvent was removed under reduced pressure to give an oil. The oil was purified by silica chromatography column with hexane/ethyl acetate 9:1 as eluting agent to give 1.88 g of a pale yellow oil ($R_f = 0.6$, AcOEt/Hex 5/5). Yield : >99 %. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.88 (t, $J=7.2$ Hz, 6H) 0.91 – 1.00 (m, 4H) 1.00 – 1.08 (m, 8H) 1.09 – 1.17 (m, 4H) 1.18 – 1.31 (m, 4H) 1.35 – 1.49 (m, 4H) 2.82 (br. S., 2H) 3.85 – 4.00 (m, 4H) 4.67 – 4.74 (m, 4H) 7.09 – 7.19 (m, 4H) 7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 2H) 7.79 (s, 2H) 7.88 (d, $J=9.2$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 14.19, 22.74, 25.73, 29.21, 29.25, 29.47, 31.80, 65.44, 69.83, 116.12, 120.67, 125.66, 125.77, 125.97, 129.14, 133.81, 135.78, 154.74. ESI-MS : m/z $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{38}\text{H}_{50}\text{NaO}_4$) calcd : 593.3601, found : 593.3360. $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{38}\text{H}_{51}\text{O}_4$) calcd : 571.3782, found : 571.3773.

6,6'-Dichloromethyl-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene (2.42). Under nitrogen atmosphere, a solution of (2.41) (1.88 g, 3.3 mmol) in thionyl chloride (20 mL) was stirred at 0°C and few drops of dry DMF were added. After 1 hour of stirring at 0°C , thionyl chloride was removed under reduced pressure and the resulting oil was redissolved in 20 mL of dichloromethane. The organic phase was washed with 20 mL of a saturated NaHCO_3 solution and with 20 mL water. After removing the solvent in vacuum the resulting oil was purified by silica chromatography column with hexane/ethyl acetate 99:1 as eluting agent giving 1.34 g of pale yellow oil ($R_f = 0.21$). Yield : 67 %. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0.83 – 0.90 (m, 6H), 0.91 – 0.99 (m, 4H), 1.00 – 1.16 (m, 8H), 1.18 – 1.29 (m, 4H), 1.42 (m, 4H), 3.88 – 4.03 (m, 4H), 4.72 (s, 4H), 7.11 – 7.18 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.20 – 7.25 (dd, $J=8.5$, 1.8 Hz, 2H), 7.43 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.85 (d, $J=1.1$ Hz, 2H), 7.92 (d, $J=9.2$ Hz, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) δ 14.23, 22.77, 25.76, 29.21, 29.25, 29.45, 31.82, 46.90, 69.67, 116.06, 120.39, 126.31, 126.66, 127.75, 128.87, 129.37, 132.30, 134.03, 155.23. ESI-MS : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{Cl}_2\text{O}_2$) calcd : 607.3104, found : 607.3099.

(2.56). To a solution of Binol (2 g, 7 mmol) in THF (20 mL) at 0°C was added triethylamine (1.4 mL, 10 mmol), pyridine (0.2 mL, 0.25 mmol) and pyvaloy chloride (0.95 mL, 7.7 mmol). The reaction mixture was stirred overnight then quenched with 20 mL of water. After adjusting the pH to 1 with HCl 6 N, the solution is extracted with dichloromethane (2×20 mL). The organic phase is washed once with 20 mL HCl 1 N and once with 20 mL of water. After evaporation of dichloromethane, the product was purified on silica chromatography column with hexane/ethyl acetate 80:20 as eluant giving 2.17 g of an off white amorphous solid. Yield : 84 %. The NMR spectra are in accordance with the literature.¹⁴⁴

(2.57). To a solution of compound **2.56** (2.17 g, 5.9 mmol) in dichloromethane (50 mL) at -78°C was added a solution of dibromide (0.6 mL, 11.8 mmol) and dichloromethane (0.6 mL) dropwise. After 4 hours of stirring with temperature allowed to warm to room temperature, 50 mL of saturated sodium bisulfite are added and the mixture is stirred for another 30 minutes. The phases are separated and the organic phase washed two times with 20 mL of sodium bisulfite and two times with distilled water. After evaporation of dichloromethane, 20 mL of THF and 20 mL of NaOH 5 N are added and the mixture is refluxed for 2 hours. The solution is then acidified to pH = 1 with HCl 5 N and then extracted with dichloromethane (2×20 mL). The organic phase is washed with 20 mL of distilled water, dried and evaporated. The product was purified on silica chromatography column with hexane/ethyl acetate 70:20 as eluant giving 2.1 g of an off white amorphous solid. Yield : 96 %. The NMR spectra are in accordance with the literature.¹⁴⁴

6-Bromo-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene (2.58). To a solution of **(2.57)** (2.1 g, 5.6 mmol) in acetone (50 mL) was added potassium carbonate (3 g, 22 mmol) and bromooctane (3.8 mL, 22 mmol). The mixture was stirred at reflux for 24 h. After evaporation of acetone under vacuum, 25 mL of dichloromethane and 25 mL of water were added. The solution was washed twice with 25 mL saturated NaHCO₃ solution and once with 25 mL water. The organic phase was dried and evaporated under reduced pressure. Excess of bromooctane was removed by distillation under vacuum (78°C, 9 mmHg). The yellow oil was then submitted to silica chromatography column with hexane/ethyl acetate 99:1 as eluting agent ($R_f = 0.43$,

AcOEt/Hex 5/95). 3.25 g of a pale yellow oil are obtained. Yield : 98 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.77 - 1.16 (m, 20H), 1.18 - 1.35 (m, 6H), 1.35 - 1.48 (m, 4H), 3.86 - 4.03 (m, 4H), 7.05 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.18 - 7.29 (m, 2H), 7.33 (t, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.43 (t, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.86 (t, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.02 (d, $J=1.8$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14.13, 14.15, 22.68, 22.69, 25.61, 25.71, 29.10, 29.13, 29.15, 29.20, 29.35, 29.41, 31.71, 31.76, 69.67, 69.71, 115.60, 116.74, 117.18, 119.88, 120.96, 123.47, 125.23, 126.20, 127.46, 127.87, 128.12, 129.21, 129.28, 129.31, 129.70, 130.29, 132.78, 134.09, 154.51, 154.87. ESI-MS : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{36}\text{H}_{46}\text{BrO}_2$) calcd : 589.2676, found : 589.2671.

6-Formyl-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene (2.40). Under nitrogen atmosphere, 3.3 g of (**2.58**) (5.5 mmol) were dissolved in dry THF (50 mL). The solution was cooled at -78°C and 3 mL of *n*BuLi (2.0 M in hexane, 6 mmol) were added dropwise. After 6 hours of stirring at -78°C , 0.5 mL of dry DMF was added dropwise (7 mmol) and the mixture was stirred for 1 more hour at -78°C . The mixture was then poured into HCl/ice water and extracted three times with 50 mL of dichloromethane. The combined organic phases were washed once with 50 mL of saturated NaHCO_3 solution and once with 50 mL water. After removing the solvent under vacuo, the obtained oil was purified by silica chromatography column with hexane/ethyl acetate 95:5 as eluting agent to give 1.22 g of a pale yellow oil ($R_f = 0.43$). Yield : 41 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.81 - 1.16 (m, 22H), 1.17 - 1.30 (m, 4H), 1.35 - 1.50 (m, 4H), 3.89 - 4.09 (m, 4H), 7.12 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.20 - 7.27 (m, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 1H), 7.43 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=8.9, 1.6$ Hz, 1H), 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.97 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=1.3$ Hz, 1H), 10.12 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 13.74, 22.26, 22.28, 25.19, 25.28, 28.68, 28.70, 28.73, 28.76, 28.82, 28.98, 31.30, 68.93, 69.19, 115.06, 115.52, 120.54, 122.65, 123.12, 124.65, 125.88, 126.18, 127.57, 127.61, 128.82, 129.09, 130.63, 131.68, 133.56, 134.53, 137.27, 154.09, 156.96, 191.72. ESI-MS : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{37}\text{H}_{47}\text{O}_3$) calcd : 539.3520, found : 539.3512. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{37}\text{H}_{46}\text{NaO}_3$) calcd : 561.3339, found : 561.3339.

6-Hydroxymethyl-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene (2.59). To a stirred solution of (**2.40**) (1.22 g, 2.3 mmol) in 20 mL of THF/MeOH 1:1 at room temperature was added sodium borohydride (174 mg, 4.6 mmol). After 1 h of stirring, 20 mL of water were added and the mixture was stirred for 30 more minutes. The mixture was then extracted twice with 20 mL of dichloromethane and the solvent was removed under reduced pressure to give an oil. The oil was purified by silica chromatography column with hexane/ethyl acetate 9:1 as eluting agent to give 1.13 g of a pale yellow oil ($R_f = 0.35$). Yield : 92 %. ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 0.76 - 1.12 (m, 22H), 1.13 - 1.27 (m, 4H), 1.31 - 1.44 (m, 4H), 1.67 (br. s., 2H), 3.82 - 3.99 (m, 4H), 4.76 (s, 2H), 7.07 - 7.21 (m, 4H), 7.28 (ddd, $J=8.1, 6.6, 1.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J=1.1$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=0.9$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.83 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=4.3$ Hz, 1H), 7.91 (d, $J=4.5$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 13.98, 22.53, 25.48, 25.51, 28.97, 28.99, 29.04, 29.25, 31.57, 31.59, 65.47, 69.60, 69.64, 115.71, 115.97, 120.43, 120.58, 123.26, 125.26, 125.38, 125.56, 125.92, 127.66, 128.86, 128.91, 128.94, 129.10, 133.66, 134.05, 135.54, 154.39, 154.58. ESI-MS : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{37}\text{H}_{49}\text{O}_3$) calcd : 541.36762, found : 541.3678. $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ($\text{C}_{37}\text{H}_{48}\text{NaO}_3$) calcd : 563.3496, found : 563.3493.

6-Chloromethyl-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene (2.60). Under nitrogen atmosphere, a solution of (**2.59**) (1.13 g, 2.1 mmol) in thionyl chloride (10 mL) was stirred at 0°C and few drops of dry DMF were added. After 1 hour of stirring at 0°C , thionyl chloride was removed under reduced pressure and the resulting oil was redissolved in 20 mL of dichloromethane. The organic phase was washed with 20 mL of a saturated NaHCO_3 solution and with 20 mL water. After removing the solvent in vacuum the resulting oil was purified by silica chromatography column with hexane/ethyl acetate 99:1 as eluting agent giving 1.12 g of pale yellow oil ($R_f = 0.2$). Yield : 96 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.84 - 1.16 (m, 22H), 1.19 - 1.28 (m, 4H), 1.41 (d, $J=2.6$ Hz, 4H), 3.87 - 4.03 (m, 4H), 4.74 (s, 2H), 7.11 - 7.19 (m, 2H), 7.19 - 7.27 (m, 2H), 7.29 - 7.35 (m, 1H), 7.43 (dd, $J=9.0, 6.1$ Hz, 2H), 7.83 - 7.89 (m, 2H), 7.94 (t, $J=8.4$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14.14, 22.67, 25.61, 25.65, 29.10, 29.12, 29.15, 29.36, 29.39, 30.97, 31.70, 31.72, 46.90, 69.65, 69.75, 115.74, 116.15, 120.30, 120.72, 123.42, 125.36, 126.10, 126.36, 126.47, 127.63, 127.81, 128.80, 129.12, 129.16,

129.21, 132.12, 134.02, 134.13, 154.52, 155.15. ESI-MS : m/z $[M+H]^+$ ($C_{37}H_{48}ClO_2$) calcd : 559.3337, found : 559.3310.

3,3'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-methyl-ium)-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene-

dichloride (2.17). Dichloride **2.16** (0.5 g, 0.8 mmol) was dissolved in 8 mL of acetonitrile, treated with 1-methylimidazole (0.33 mL, 4.1 mmol) and stirred under reflux for 24 h. After cooling to room temperature the volatiles were evaporated and the crude residue was purified by silica gel chromatography using dichloromethane/methanol 95:5 as eluting agent giving 535 mg of a dark brown brown oil ($R_f = 0.1$, DCM/MeOH 9/1). Yield : 87 %. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.54 - 0.65 (m, 4H), 0.66 - 0.76 (m, 4H), 0.84 - 0.89 (m, 6H), 0.89 - 1.11 (m, 12H), 1.14 - 1.26 (m, 4H), 3.25 - 3.31 (m, 2H), 3.50 (dt, $J=8.9, 6.8$ Hz, 2H), 3.98 (s, 6H), 5.68 (s, 4H), 7.15 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.36 (ddd, $J=8.4, 7.0, 1.3$ Hz, 2H), 7.50 (ddd, $J=8.1, 7.0, 1.1$ Hz, 2H), 7.67 (d, $J=1.8$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J=2.0$ Hz, 2H), 8.02 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 8.17 (s, 2H), 9.17 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 14.44, 23.63, 26.31, 29.87, 30.16, 30.81, 32.82, 36.66, 50.70, 74.91, 123.96, 125.19, 126.24, 126.62, 126.92, 128.74, 128.83, 129.72, 131.92, 132.58, 136.06, 138.00, 154.92. ESI-MS : m/z $[M]^{2+}$ ($C_{46}H_{60}N_4O_2$) calcd : 350.7369, found : 350.7377.

3,3'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-butyl-ium)-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene-

dichloride (2.18). Based on the procedure for the synthesis of **2.17**, using 3 g (5 mmol) of dichloride **2.16** and 1-butylimidazole (3.3 mL, 25 mmol). 3.8 g of a brown oil were obtained. Yield : 88 %. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.49 - 0.63 (m, 4H), 0.64 - 0.75 (m, 4H), 0.78 - 1.10 (m, 22H), 1.12 - 1.27 (m, 6H), 1.29 - 1.45 (m, 4H), 1.79 - 1.94 (m, 4H), 3.26 - 3.37 (m, 2H), 3.43 - 3.53 (m, 2H), 4.29 (t, $J=7.2$ Hz, 4H), 5.61 - 5.78 (m, 4H), 7.14 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.29 - 7.38 (m, 2H), 7.44 - 7.53 (m, 2H), 7.69 - 7.73 (m, 2H), 7.74 - 7.80 (m, 2H), 8.03 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 8.24 (s, 2H), 9.27 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 13.83, 14.47, 20.46, 23.63, 26.31, 29.88, 30.19, 30.87, 32.81, 33.28, 50.77, 50.90, 74.78, 123.97, 124.01, 126.24, 126.59, 126.87, 128.64, 128.81, 129.74, 131.90, 132.92, 136.06, 137.49, 154.96. ESI-MS : m/z $[M]^{2+}$ ($C_{52}H_{72}N_4O_2$) calcd : 392.2822, found : 392.2834.

3,3'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-octyl-ium)-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene-dichloride (2.19). Based on the procedure for the synthesis of **2.17**, using 3 g (5 mmol) of dichloride **2.16** and 1-octylimidazole (4.5 g, 25 mmol). 3.7 g of a yellow oil were obtained. Yield : 76 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.37 - 0.64 (m, 8H), 0.67 - 0.86 (m, 18H), 0.87 - 0.98 (m, 4H), 0.99 - 1.35 (m, 26H), 1.78 - 1.92 (m, 4H), 2.99 - 3.09 (m, 2H), 3.18 - 3.29 (m, 2H), 4.28 (t, *J*=7.4 Hz, 4H), 5.59 (d, *J*=14.1 Hz, 2H), 6.03 (d, *J*=14.1 Hz, 2H), 7.12 (d, *J*=8.5 Hz, 2H), 7.20 - 7.28 (m, 2H), 7.31 - 7.38 (m, 2H), 7.54 (br. s., 4H), 7.87 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 8.30 (s, 2H), 10.90 (br. s., 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 14.00, 14.03, 22.49, 22.52, 25.12, 26.31, 28.70, 28.93, 28.96, 29.01, 29.69, 30.41, 31.57, 31.63, 49.21, 50.14, 74.34, 122.19 (2C), 124.71, 125.35, 125.70, 126.98, 127.86, 128.74, 130.34, 132.21, 134.54, 137.50, 153.56. ESI-MS : m/z [M]²⁺ (C₆₀H₈₈N₄O₂) calcd : 448.3448, found : 448.3452.

3,3'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-dodecyl-ium)-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene-dichloride (2.20). Based on the procedure for the synthesis of **2.17**, using 0.6 g (1 mmol) of dichloride **2.16** and 1-dodecylimidazole (1.2 g, 5 mmol). 960 mg of a yellow oil were obtained. Yield : 89 %. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.54 - 0.65 (m, 4H), 0.66 - 0.77 (m, 4H), 0.84 - 0.96 (m, 16H), 0.99 - 1.10 (m, 4H), 1.13 - 1.39 (m, 44H), 1.88 (t, *J*=6.8 Hz, 4H), 3.30 - 3.36 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 4.26 (t, *J*=7.2 Hz, 4H), 5.69 (q, *J*=12.8 Hz, 4H), 7.14 (d, *J*=8.6 Hz, 2H), 7.35 (t, *J*=7.7 Hz, 2H), 7.49 (t, *J*=8.1 Hz, 2H), 7.71 (d, *J*=2.0 Hz, 2H), 7.75 (d, *J*=1.8 Hz, 2H), 8.02 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 8.19 - 8.22 (m, 2H), 9.22 (s, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 14.46, 14.49, 23.69, 23.73, 26.38, 27.32, 29.96, 30.17, 30.26, 30.47, 30.57, 30.69, 30.74, 30.76, 30.92, 31.34, 32.88, 33.06, 50.93, 51.02, 74.75, 123.99, 124.01, 126.24, 126.63, 126.94, 128.56, 128.85, 129.74, 131.90, 132.95, 136.10, 137.21, 154.92. ESI-MS : m/z [M]²⁺ (C₆₈H₁₀₄N₄O₂) calcd : 504.4074, found : 504.4090.

3,3'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-hexadecyl-ium)-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene-dichloride (2.21). Based on the procedure for the synthesis of **2.17**, using 0.5 g (0.8 mmol) of dichloride **2.16** and 1-hexadecylimidazole (1.2 g, 4.1 mmol). 820 mg of a yellow oil were obtained. Yield : 86 %. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.54 - 0.65 (m, 4H), 0.66 - 0.77 (m, 4H), 0.83 - 1.00 (m, 16H), 1.00 - 1.11 (m, 4H), 1.14 - 1.38 (m, 60H), 1.80 - 1.96 (m, 4H), 3.27

- 3.38 (m, 2H), 3.42 - 3.53 (m, 2H), 4.26 (t, $J=7.2$ Hz, 4H), 5.69 (q, $J=12.3$ Hz, 4H), 7.14 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.35 (ddd, $J=8.4, 7.0, 1.3$ Hz, 2H), 7.50 (ddd, $J=8.2, 7.0, 1.0$ Hz, 2H), 7.69 - 7.73 (m, 2H), 7.74 - 7.78 (m, 2H), 8.02 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 8.21 (s, 2H), 9.22 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 14.47, 14.52, 23.69, 23.74, 26.38, 27.32, 29.97, 30.17, 30.26, 30.47, 30.58, 30.70, 30.76 (2C), 30.80, 30.92 (3C), 31.34, 32.88, 33.08, 50.00, 50.93, 51.03, 74.77, 123.99, 124.01, 126.25, 126.63, 126.94, 128.56, 128.86, 129.75, 131.91, 132.96, 136.10, 137.37, 154.93. ESI-MS : m/z $[\text{M}]^{2+}$ ($\text{C}_{76}\text{H}_{120}\text{N}_4\text{O}_2$) calcd : 560.4700, found : 560.4728.

3,3'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-2''-methyl-3''-butyl-ium)-2,2'-dioctoxy-1,1'-

binaphthalene-dichloride (2.63). Based on the procedure for the synthesis of **2.17**, using 0.6 g (1 mmol) of dichloride **2.16** and 1-butyl-2-methylimidazole (690 mg, 5 mmol). 728 mg of a yellow oil were obtained. Yield : 82 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.58 - 0.77 (m, 8H), 0.85 - 1.12 (m, 20H), 1.16 - 1.29 (m, 8H), 1.44 (sxt, $J=7.5$ Hz, 4H), 1.82 - 1.91 (m, 4H), 2.80 (s, 6H), 3.28 - 3.38 (m, 2H), 3.53 - 3.62 (m, 2H), 4.26 (t, $J=7.4$ Hz, 4H), 5.66 (s, 4H), 7.17 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.38 (ddd, $J=8.4, 7.0, 1.1$ Hz, 2H), 7.47 - 7.56 (m, 2H), 7.64 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 7.71 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 7.94 - 8.04 (m, 4H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 10.28, 14.07, 14.59, 20.76, 23.80, 26.47, 30.07, 30.34, 31.04, 32.98, 33.09, 47.67, 61.57, 75.12, 122.98, 123.25, 126.49, 126.76, 127.10, 128.74, 128.92, 129.78, 131.67, 132.09, 135.97, 145.84, 154.94. ESI-MS : m/z $[\text{M}]^{2+}$ ($\text{C}_{54}\text{H}_{76}\text{N}_4\text{O}_2$) calcd : 406.2979, found : 406.2982.

3-(Imidazol-1''-ylmethyl-3''-butyl-ium)-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene-chloride (2.33).

Based on the procedure for the synthesis of **2.17**, using 0.4 g (0.7 mmol) of chloride **2.32** and 1-butylimidazole (0.26 mL, 2 mmol). 380 mg of a brown oil were obtained. Yield : 80 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.55 - 0.66 (m, 2H), 0.74 - 1.01 (m, 19H), 1.01 - 1.16 (m, 6H), 1.17 - 1.43 (m, 8H), 1.85 (quin, $J=7.3$ Hz, 2H), 3.43 - 3.57 (m, 2H), 3.90 - 3.99 (m, 1H), 4.05 - 4.13 (m, 1H), 4.24 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.55 - 5.72 (m, 2H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.19 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.25 - 7.35 (m, 2H), 7.44 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J=8.7, 1.7$ Hz, 2H), 7.89 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 9.11 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 10.85,

11.53, 17.53, 20.77, 23.54, 23.93, 27.13, 27.17, 27.30, 27.32, 27.51, 28.04, 29.89, 29.92, 30.34, 47.79, 48.49, 67.03, 71.64, 112.68, 116.87, 120.84, 121.03, 121.77, 122.84, 123.58, 123.68, 124.41, 124.72, 125.09, 125.25, 126.37, 126.43, 127.74, 128.56, 128.94, 132.17, 133.41, 151.86, 152.97. ESI-MS : m/z $[M^*]^+$ ($C_{44}H_{59}N_2O_2$) calcd : 647.4588, found : 647.4571.

3-(Imidazol-1''-ylmethyl-3''-octyl-ium)-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene-chloride (2.34).

Based on the procedure for the synthesis of **2.17**, using 0.4 g (0.7 mmol) of chloride **2.32** and 1-octylimidazole (0.36 g, 2 mmol). 400 mg of a brown oil were obtained. Yield : 77 %. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.55 - 0.71 (m, 2H), 0.77 - 1.44 (m, 41H), 1.87 (t, $J=6.9$ Hz, 2H), 3.44 - 3.60 (m, 2H), 3.96 (dt, $J=9.3, 6.4$ Hz, 1H), 4.10 (dt, $J=9.3, 5.9$ Hz, 1H), 4.25 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.56 - 5.77 (m, 2H), 6.97 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J=8.2, 7.0$ Hz, 1H), 7.24 - 7.34 (m, 2H), 7.44 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.70 (dd, $J=13.3, 1.7$ Hz, 2H), 7.90 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 9.15 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 12.69, 12.72, 12.74, 21.92, 21.93, 21.95, 24.71, 25.08, 25.53, 28.32, 28.35, 28.38, 28.45, 28.47, 28.51, 28.67, 29.22, 29.58, 31.06, 31.11, 31.17, 49.24, 49.69, 68.18, 72.80, 113.85, 118.08, 122.03, 122.18, 122.92, 124.04, 124.69, 124.82, 125.47, 125.87, 126.26, 126.37, 127.53, 127.62, 128.87, 129.71, 130.08, 130.17, 133.31, 134.55, 135.68, 153.05, 154.11. ESI-MS : m/z $[M^*]^+$ ($C_{48}H_{67}N_2O_2$) calcd : 703.5197, found : 703.5193.

6,6'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-methyl-ium)-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene-

dichloride (2.43). Based on the procedure for the synthesis of **2.17**, using 0.5 g (0.8 mmol) of dichloride **2.42** and 1-methylimidazole (0.3 mL, 4 mmol). 430 mg of a brown oil were obtained. Yield : 70 %. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.88 (t, $J=7.2$ Hz, 6H), 0.92 - 1.16 (m, 16H), 1.19 - 1.30 (m, 4H), 1.32 - 1.47 (m, 4H), 3.93 (s, 6H), 3.94 - 4.04 (m, 4H), 5.54 (s, 4H), 7.05 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.24 (dd, $J=8.8, 1.8$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J=1.7$ Hz, 2H), 7.65 (t, $J=1.7$ Hz, 2H), 8.05 (s, 2H), 8.07 (m, 2H), 9.13 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 14.51, 23.67, 26.81, 30.13, 30.23, 30.42, 32.79, 36.64, 54.17, 70.31, 117.15,

120.97, 123.61, 125.20, 126.89, 127.49, 129.82, 130.01, 130.31, 130.89, 135.38, 137.90, 156.78. ESI-MS : m/z $[M]^{2+}$ ($C_{46}H_{60}N_4O_2$) calcd : 350.2353, found : 350.2366.

6,6'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-butyl-ium)-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene-

dichloride (2.44). Based on the procedure for the synthesis of **2.17**, using 2.5 g (4 mmol) of dichloride **2.42** and 1-butylimidazole (2.6 mL, 20 mmol). 3 g of a brown oil were obtained. Yield : 89 %. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.87 (t, $J=7.2$ Hz, 6H), 0.96 (t, $J=7.4$ Hz, 10H), 1.00 - 1.07 (m, 8H), 1.08 - 1.16 (m, 4H), 1.16 - 1.28 (m, 4H), 1.28 - 1.45 (m, 8H), 1.80 - 1.91 (m, 4H), 3.91 - 4.06 (m, 4H), 4.21 (t, $J=7.3$ Hz, 4H), 5.52 (s, 4H), 7.06 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.21 (dd, $J=8.8, 1.83$ Hz, 2H), 7.57 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J=1.7$ Hz, 4H), 8.00 (d, $J=1.3$ Hz, 2H), 8.05 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 9.16 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ 13.77, 14.51, 20.42, 23.67, 26.79, 30.13, 30.22, 30.41, 32.79, 33.04, 50.70, 54.20, 70.29, 117.14, 120.96, 123.75, 123.99, 126.84, 127.51, 129.80, 130.04, 130.31, 130.88, 135.38, 137.23, 156.76. ESI-MS : m/z $[M]^{2+}$ ($C_{52}H_{72}N_4O_2$) calcd : 398.2822, found : 398.2831.

6,6'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-octyl-ium)-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene-

dichloride (2.45). Based on the procedure for the synthesis of **2.17**, using 0.8 g (1.3 mmol) of dichloride **2.42** and 1-octylimidazole (1.2 g, 6.5 mmol). 1.1 g of a brown oil were obtained. Yield : 88 %. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.79 - 0.92 (m, 12H), 0.92 - 1.16 (m, 16H), 1.18 - 1.48 (m, 30H), 1.78 - 1.95 (m, 4H), 3.91 - 4.06 (m, 4H), 4.22 (t, $J=7.2$ Hz, 4H), 5.55 (s, 4H), 7.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.67 (s, 4H), 8.01 - 8.11 (m, 4H), 9.24 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 14.43, 14.51, 23.62, 23.68, 26.80, 27.22, 29.97, 30.13, 30.16, 30.22, 30.41, 31.05, 32.79, 50.98, 54.22, 70.30, 117.16, 120.99, 123.80, 123.99, 126.76, 127.54, 129.75, 130.06, 130.33, 130.88, 135.40, 137.24, 156.78. ESI-MS : m/z $[M]^{2+}$ ($C_{60}H_{88}N_4O_2$) calcd : 448.3448, found : 448.3457.

6,6'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-dodecyl-ium)-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene-

dichloride (2.46). Based on the procedure for the synthesis of **2.17**, using 0.5 g (0.8 mmol) of dichloride **2.42** and 1-dodecylimidazole (0.95 g, 4 mmol). 447 mg of a brown oil were obtained. Yield : 52 %. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.81 - 0.92 (m, 12H), 0.93 - 1.16 (m,

16H), 1.20 - 1.35 (m, 40H), 1.39 (d, $J=7.0$ Hz, 4H), 1.87 (br. quin, $J=7.0$ Hz, 4H), 3.98 (sxt, $J=7.5$ Hz, 4H), 4.21 (t, $J=7.2$ Hz, 4H), 5.52 (s, 4H), 7.08 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.19 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.56 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.66 (s, 4H), 8.00 (s, 2H), 8.04 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 9.15 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 14.45, 14.48, 23.69, 23.72, 26.81, 27.22, 30.00, 30.13, 30.23, 30.41, 30.44, 30.50, 30.56, 30.69, 31.02, 32.82, 33.05, 50.98, 54.28, 70.32, 117.21, 121.05, 123.83, 123.98, 126.69, 127.60, 129.69, 130.00, 130.36, 130.86, 135.43, 156.84. ESI-MS : m/z $[\text{M}]^{2+}$ ($\text{C}_{68}\text{H}_{104}\text{N}_4\text{O}_2$) calcd : 504.4074, found : 504.4094.

6,6'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-hexadecyl-ium)-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene-dichloride (2.47). Based on the procedure for the synthesis of **2.17**, using 0.5 g (0.8 mmol) of dichloride **2.42** and 1-hexadecylimidazole (1.2 g, 4 mmol). 840 mg of a brown oil were obtained. Yield : 88 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.83 (dt, $J=11.3, 7.0$ Hz, 12H), 0.94 - 1.11 (m, 20H), 1.12 - 1.30 (m, 52H), 1.33 - 1.46 (m, 4H), 1.62 - 1.75 (m, 4H), 3.90 (t, $J=6.6$ Hz, 4H), 3.96 - 4.12 (m, 4H), 5.46 (d, $J=14.3$ Hz, 2H), 5.57 (d, $J=14.1$ Hz, 2H), 6.58 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.82 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.13 (s, 2H), 7.36 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.92 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.99 (s, 2H), 10.83 (br. s., 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14.24, 22.78, 22.81, 25.75, 26.43, 29.11, 29.23, 29.25, 29.43, 29.49, 29.51, 29.64, 29.74, 29.79, 29.83, 30.35, 31.80, 32.05, 50.24, 50.25, 53.48, 69.72, 116.27, 119.88, 121.92, 122.12, 126.29, 126.81, 128.08, 128.78, 128.88, 129.78, 134.22, 137.66, 155.59. ESI-MS : m/z $[\text{M}]^{2+}$ ($\text{C}_{76}\text{H}_{120}\text{N}_4\text{O}_2$) calcd : 504.4711, found : 560.4700.

6-imidazol-(1''-ylmethyl-3''-butyl)-ium-2,2'-dioctoxy-1,1'-binaphthalene chloride (2.61). Based on the procedure for the synthesis of **2.17**, using 1.12 g (2 mmol) of chloride **2.60** and 1-butylylimidazole (0.5 mL, 4 mmol). 1.0 g of a brown oil was obtained. Yield : 76 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.83 - 1.17 (m, 25H), 1.17 - 1.47 (m, 10H), 1.86 (quin, $J=7.5$ Hz, 2H), 3.86 - 4.07 (m, 4H), 4.21 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 5.53 (s, 2H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.18 - 7.24 (m, 1H), 7.29 (t, $J=7.4$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.57 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.87 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 8.05 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 9.15 (s, 1H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 13.73, 14.48, 14.51, 20.46, 23.73, 26.84, 26.86, 30.18, 30.20, 30.27, 30.29, 30.50, 30.53, 32.83, 32.86,

33.06, 50.75, 54.37, 70.39, 70.51, 116.60, 117.38, 121.05, 121.79, 123.87, 124.01, 124.49, 126.03, 126.60, 127.10, 127.93, 129.10, 129.70, 129.86, 130.39, 130.54, 130.62, 130.81, 135.39, 135.63, 137.26, 155.89, 156.89. ESI-MS : m/z $[M^*]^+$ ($C_{44}H_{59}N_2O_2$) calcd : 647.4571, found : 647.4571.

6,6'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-2''-methyl-3''-butyl-ium)-2,2'-dioctoxy-1,1'-

binaphthalene-dichloride (2.65). Based on the procedure for the synthesis of **2.17**, using 0.5 g (0.8 mmol) of dichloride **2.42** and 1-butyl-2-methylimidazole (550 mg, 4 mmol). 470 mg of a brown oil were obtained. Yield : 67 %. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.79 - 1.16 (m, 26H), 1.17 - 1.46 (m, 14H), 1.73 - 1.88 (m, 4H), 2.68 (s, 6H), 3.89 - 4.04 (m, 4H), 4.16 (t, $J=7.5$ Hz, 4H), 5.49 (s, 4H), 7.02 - 7.09 (m, 2H), 7.09 - 7.17 (m, 2H), 7.50 - 7.61 (m, 6H), 7.85 (s, 2H), 8.01 (d, $J=9.0$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 10.13, 13.99, 14.62, 20.73, 23.86, 26.97, 30.30, 30.40, 30.57, 32.88, 32.98, 53.01, 70.52, 117.43, 121.24, 122.86, 123.07, 126.48, 127.77, 128.96, 129.94, 130.53, 130.91, 135.47, 145.80, 156.94. ESI-MS : m/z $[M]^{2+}$ ($C_{54}H_{76}N_4O_2$) calcd : 406.2979, found : 406.2993.

3,3'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-methyl-ium)-1,1'-bi-2-naphthol-di[bis-

(trifluoromethanesulfonyl)imide] (2.22). Under nitrogen atmosphere, a solution of bis-imidazolium **2.17** (535 mg, 0.7 mmol) in dry dichloromethane (7 mL) at 0°C treated with boron tribromide (0.2 mL, 2.1 mmol) dropwise. After 1 hour of stirring at 0°C, excess of boron tribromide was quenched by adding a few drops of methanol, followed by 7 mL of water. The organic phase was separated. The volatiles were evaporated. The crude residue was dissolved in 7 mL of methanol, treated with excess of $LiNTf_2$ (1 g, 3.5 mmol) in 7 mL of water, heated at reflux for 1 h, cooled to room temperature, and extracted with dichloromethane (3×7 mL). The combined organic phases were washed ten times with 7 mL of deionised water to remove any trace of chloride anion. The organic phase was dried over $MgSO_4$ and the volatiles were evaporated. The residue was purified by chromatography on silica gel using dichloromethane/methanol 95:5 as eluant giving 554 mg of a brown amorphous solid ($R_f = 0.1$, DCM/MeOH 9/1). Yield : 76 %. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 3.90 (s, 6H), 5.62 (s, 4H), 6.92 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.23 (ddd, $J=8.4, 7.0, 1.1$ Hz, 2H), 7.30 -

7.37 (m, 2H), 7.51 (t, $J=1.7$ Hz, 2H), 7.66 (t, $J=1.7$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 8.17 (s, 2H), 8.91 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 35.15, 49.65, 113.63, 119.83, 122.64, 122.99, 123.34, 123.74, 123.80, 127.31, 128.37, 128.86, 131.89, 134.81, 136.73, 151.79. ESI-MS : m/z $[\text{M}]^{2+}$ ($\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2$) calcd : 238.6116, found : 238.6122.

3,3'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-butyl-ium)-1,1'-bi-2-naphthol-dichloride (2.23). Based on the procedure for the synthesis of **2.22**, using 0.7 g (0.8 mmol) of bis-imidazolium **2.18**. No anion metathesis step were performed. 260 mg of a black amorphous solid were obtained. Yield : 51 %. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 7H), 1.33 (sxt, $J=7.5$ Hz, 5H), 1.85 (quin, $J=7.5$ Hz, 4H), 4.25 (t, $J=7.2$ Hz, 4H), 5.69 (s, 4H), 6.90 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.21 (t, $J=7.7$ Hz, 2H), 7.28 - 7.38 (m, 2H), 7.67 (s, 2H), 7.74 (s, 2H), 7.96 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 8.25 (s, 2H), 9.20 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 13.86, 20.45, 33.24, 50.80, 51.25, 115.23, 123.64, 124.22, 124.63, 125.11, 125.19, 128.69, 129.83, 130.32, 133.39, 136.23, 137.74, 153.33. ESI-MS : m/z $[\text{M}]^{2+}$ ($\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2$) calcd : 280.1570, found : 280.1569.

3,3'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-butyl-ium)-1,1'-bi-2-naphthol-di[bis-(trifluoromethanesulfonyl)imide] (2.24). Based on the procedure for the synthesis of **2.22**, using 2 g (2.3 mmol) of bis-imidazolium **2.18**. 1.8 g of a brown thick oil were obtained. Yield : 69 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.91 (t, $J=7.3$ Hz, 6H), 1.31 (d, $J=7.7$ Hz, 4H), 1.83 (s, 4H), 4.19 (t, $J=7.3$ Hz, 4H), 5.57 - 5.69 (m, 4H), 6.89 (d, $J=8.2$ Hz, 2H), 7.20 - 7.26 (m, 2H), 7.32 - 7.38 (m, 2H), 7.61 (t, $J=1.8$ Hz, 2H), 7.68 (t, $J=1.8$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 8.16 (s, 2H), 9.01 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 13.67, 20.34, 33.11, 50.65, 51.20, 113.66, 119.82, 122.12, 122.73, 123.01, 123.71, 127.28, 128.34, 128.85, 131.87, 134.82, 136.12, 138.31, 151.86. ESI-MS : m/z $[\text{M}]^{2+}$ ($\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2$) calcd : 280.1570, found : 280.1581. $[\text{M}+2\text{Na}]^{2+}$ ($\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{Na}_2\text{O}_2$) calcd : 303.1468, found : 303.1459.

3,3'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-butyl-ium)-1,1'-bi-2-naphthol-di[tetrafluoroborate] (2.25). Based on the procedure for the synthesis of **2.22**, using 0.8 g (0.9 mmol) of bis-imidazolium **2.18** and NH_4BF_4 (470 mg, 4.5 mmol) for the anion metathesis. 404 mg of a brown amorphous solid were obtained. Yield : 61 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.92 (t,

$J=7.4$ Hz, 6H), 1.32 (sxt, $J=7.5$ Hz, 4H), 1.85 (quin, $J=7.5$ Hz, 4H), 4.25 (t, $J=7.2$ Hz, 4H), 5.61 - 5.74 (m, 4H), 6.89 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.23 (ddd, $J=8.4, 6.9, 1.2$ Hz, 2H), 7.35 (td, $J=7.5, 1.1$ Hz, 2H), 7.67 (t, $J=1.8$ Hz, 2H), 7.74 (t, $J=1.8$ Hz, 2H), 7.96 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 8.22 (s, 2H), 9.17 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 13.78, 20.36, 33.17, 50.65, 51.14, 115.05, 123.49, 124.09, 124.50, 125.00, 125.07, 128.58, 129.71, 130.18, 133.27, 136.14, 137.62, 153.28. ESI-MS : m/z $[\text{M}]^{2+}$ ($\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2$) calcd : 280.1570, found : 280.1570.

3,3'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-butyl-ium)-1,1'-bi-2-naphthol-

di[hexafluorophosphate] (2.26). Based on the procedure for the synthesis of **2.22**, using 0.8 g (0.9 mmol) of bis-imidazolium **2.18** and KPF_6 (828 mg, 4.5 mmol) for the anion metathesis. 480 mg of a brown amorphous solid were obtained. Yield : 63 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.89 (t, $J=7.5$ Hz, 6H), 1.31 (sxt, $J=7.3$ Hz, 4H), 1.76 - 1.88 (m, 4H), 4.19 (t, $J=7.2$ Hz, 4H), 5.56 - 5.67 (m, 4H), 6.89 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.22 (ddd, $J=8.4, 7.0, 1.2$ Hz, 2H), 7.34 (ddd, $J=8.1, 6.9, 1.1$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J=1.9$ Hz, 2H), 7.66 (t, $J=1.8$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 8.18 (s, 2H), 8.96 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 11.94, 18.59, 31.33, 48.87, 49.39, 113.24, 121.70, 122.29, 122.69, 123.29, 123.33, 126.88, 128.00, 128.46, 131.51, 134.42, 135.74, 151.52. ESI-MS : m/z $[\text{M}]^{2+}$ ($\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2$) calcd : 280.1570, found : 280.1569. ESI-MS : m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ ($\text{C}_{36}\text{H}_{41}\text{N}_4\text{O}_2$) calcd : 561.3224, found : 561.3239.

3,3'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-butyl-ium)-1,1'-bi-2-naphthol-di[triflate] (2.27).

Based on the procedure for the synthesis of **2.22**, using 0.5 g (0.6 mmol) of bis-imidazolium **2.18** and LiTfO (468 mg, 3 mmol) for the anion metathesis. 206 mg of a brown amorphous solid were obtained. Yield : 40 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.92 (t, $J=7.3$ Hz, 6H), 1.31 (sxt, $J=7.5$ Hz, 4H), 1.83 (quin, $J=7.3$ Hz, 4H), 4.20 (t, $J=7.2$ Hz, 4H), 5.57 - 5.71 (m, 4H), 6.89 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.23 (ddd, $J=8.4, 7.0, 1.3$ Hz, 2H), 7.35 (td, $J=7.5, 1.0$ Hz, 2H), 7.62 (t, $J=1.7$ Hz, 2H), 7.70 (t, $J=1.7$ Hz, 2H), 7.95 (d, $J=8.1$ Hz, 2H), 8.18 (s, 2H), 9.04 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 13.70, 20.36, 33.13, 50.63, 51.19, 115.05, 120.21, 123.48, 124.10, 124.45, 125.05, 125.10, 128.62, 129.71, 130.21, 133.23, 136.20, 137.58, 153.29. ESI-MS : m/z $[\text{M}]^{2+}$ ($\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2$) calcd : 280.1570, found : 280.1566. ESI-MS : m/z $[\text{M}+2\text{Na}]^{2+}$ ($\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{Na}_2\text{O}_2$) calcd : 303.1468, found : 303.1480.

3,3'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-octyl-ium)-1,1'-bi-2-naphthol-di[bis-(trifluoromethanesulfonyl)imide] (2.28). Based on the procedure for the synthesis of **2.22**, using 3.7 g (3.8 mmol) of bis-imidazolium **2.19**. 2.6 g of a brown oil were obtained. Yield : 61 %. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.90 (t, *J*=6.4 Hz, 6H), 1.22 - 1.40 (m, 20H), 1.81 - 1.95 (m, 4H), 4.22 (t, *J*=7.3 Hz, 4H), 5.59 - 5.74 (m, 4H), 6.93 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.25 (t, *J*=7.8 Hz, 2H), 7.37 (t, *J*=7.6 Hz, 2H), 7.6 (br. s., 2H), 7.70 (br. s., 2H), 7.97 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 8.19 (br. s., 2H), 9.03 (br. s., 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 12.65, 21.86, 25.42, 28.22, 28.35, 29.43, 31.09, 49.18, 49.40, 113.30, 119.46, 121.75, 122.35, 122.69, 123.33, 123.36, 126.90, 127.99, 128.48, 131.47, 134.42, 135.67, 151.48. ESI-MS : *m/z* [M]²⁺ (C₄₄H₅₆N₄O₂) calcd : 336.7212, found : 336.7222.

3,3'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-dodecyl-ium)-1,1'-bi-2-naphthol-di[bis-(trifluoromethanesulfonyl)imide] (2.29). Based on the procedure for the synthesis of **2.22**, using 960 mg (0.9 mmol) of bis-imidazolium **2.20**. 1.2 g of a brown oil were obtained. Yield : 95 %. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.89 (t, *J*=6.9 Hz, 6H), 1.21 - 1.39 (m, 36H), 1.77 - 1.95 (m, 4H), 4.19 (t, *J*=7.3 Hz, 4H), 5.64 (dd, *J*=30.8, 14.3 Hz, 4H), 6.89 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.23 (s, 2H), 7.29 - 7.46 (m, 2H), 7.62 (t, *J*=1.7 Hz, 2H), 7.69 (t, *J*=1.7 Hz, 2H), 7.94 (d, *J*=8.3 Hz, 2H), 8.15 (s, 2H), 9.02 (s, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 12.66, 21.95, 25.43, 28.27, 28.67, 28.69, 28.86, 28.93 (2C), 29.43, 31.27, 49.17, 49.40, 113.31, 119.44, 121.76, 122.37, 122.70, 123.34 (2C), 126.89, 127.95, 128.47, 131.40, 134.42, 135.71, 151.44. ESI-MS : *m/z* [M]²⁺ (C₅₂H₇₂N₄O₂) calcd : 392.2822, found : 392.2833.

3,3'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-hexadecyl-ium)-1,1'-bi-2-naphthol-di[bis-(trifluoromethanesulfonyl)imide] (2.30). Based on the procedure for the synthesis of **2.22**, using 820 mg (0.7 mmol) of bis-imidazolium **2.21**. 640 mg of a brown oil were obtained. Yield : 63 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.81 - 0.91 (m, 6H), 1.14 - 1.34 (m, 52H), 1.70 - 1.89 (m, 4H), 4.11 (t, *J*=7.1 Hz, 4H), 5.55 (q, *J*=14.1 Hz, 4H), 5.88 - 6.17 (br. s., 2H), 6.97 (d, *J*=8.4 Hz, 2H), 7.22 (s, 2H), 7.24 - 7.29 (m, 2H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.91 (d, *J*=8.1 Hz, 2H), 8.14 (s, 2H), 8.86 (br. s., 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 13.75, 22.32, 25.73, 28.51, 28.95, 28.99, 29.12, 29.23, 29.29 (2C), 29.33 (2C), 29.74, 31.55 (2C), 49.62,

49.82, 111.81, 119.30, 121.32, 121.63, 122.82, 123.58, 124.43, 128.05, 128.54, 128.66, 132.62, 133.82, 135.38, 150.40. ESI-MS : m/z $[M]^{2+}$ ($C_{60}H_{88}N_4O_2$) calcd : 448.3448, found : 448.3467.

3,3'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-2''-methyl-3''-butyl-ium)-1,1'-bi-2-naphthol-di[bis-(trifluoromethanesulfonyl)imide] (2.64). Based on the procedure for the synthesis of **2.22**, using 728 mg (0.8 mmol) of bis-imidazolium **2.63**. 706 mg of a brown oil were obtained. Yield : 77 %. 1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.93 (t, $J=7.4$ Hz, 6H), 1.33 (sxt, $J=7.5$ Hz, 4H), 1.78 (quin, $J=7.5$ Hz, 4H), 2.76 (s, 6H), 4.14 (t, $J=7.4$ Hz, 4H), 5.45 - 5.61 (m, 4H), 6.91 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.20 (td, $J=7.6$, 1.3 Hz, 2H), 7.33 (dt, $J=8.0$, 1.1 Hz, 2H), 7.44 - 7.49 (m, 4H), 7.95 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 8.08 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 10.14, 13.91, 20.49, 32.79, 49.31, 49.89, 114.97, 121.29, 122.32, 122.81, 124.46, 125.11 (2C), 128.67, 129.83, 130.26, 132.91, 135.98, 145.74, 153.28. ESI-MS : m/z $[M]^{2+}$ ($C_{38}H_{44}N_4O_2$) calcd : 294.1727, found : 294.1740.

3-(Imidazol-1''-ylmethyl-3''-butyl-ium)-1,1'-bi-2-naphthol-bis-(trifluoromethanesulfonyl)imide (2.35). Based on the procedure for the synthesis of **2.22**, using 380 mg (0.56 mmol) of imidazolium **2.33**. 380 mg of a brown oil were obtained. Yield : 97 %. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.93 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.31 (sxt, $J=7.5$ Hz, 3H), 1.83 (quin, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.18 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 5.62 (s, 2H), 6.94 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.18 (td, $J=7.6$, 1.1 Hz, 1H), 7.21 - 7.31 (m, 2H), 7.31 - 7.37 (m, 2H), 7.60 (t, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.69 (t, $J=1.7$ Hz, 1H), 7.88 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.92 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 9.01 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 12.28, 18.96, 31.70, 49.23, 49.93, 112.52, 116.20, 117.95, 119.84, 122.04, 122.60, 122.70, 122.74, 123.45, 123.74, 124.46, 126.23, 126.81, 127.93, 128.02, 128.65, 129.16, 130.26, 130.73, 134.40, 134.87, 136.16, 150.77, 153.66. ESI-MS : m/z $[M]^+$ ($C_{28}H_{27}N_2O_2$) calcd : 423.2067, found : 423.2071.

3-(Imidazol-1''-ylmethyl-3''-octyl-ium)-1,1'-bi-2-naphthol-bis-

(trifluoromethanesulfonyl)imide (2.36). Based on the procedure for the synthesis of **2.22**, using 400 mg (0.54 mmol) of imidazolium **2.34**. 360 mg of a brown oil were obtained. Yield : 88 %. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.82 - 0.93 (m, 3H), 1.21 - 1.37 (m, 10H), 1.77 - 1.90 (m, 2H), 4.17 (t, *J*=7.2 Hz, 2H), 5.62 (s, 2H), 6.95 (d, *J*=8.4 Hz, 1H), 7.02 (d, *J*=8.3 Hz, 1H), 7.14 - 7.20 (m, 1H), 7.21 - 7.36 (m, 4H), 7.56 - 7.61 (m, 1H), 7.66 - 7.70 (m, 1H), 7.88 (d, *J*=8.1 Hz, 1H), 7.92 (d, *J*=7.9 Hz, 1H), 7.96 (d, *J*=9.0 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 9.01 (s, 1H). ¹³C NMR (75 MHz, CD₃OD) δ 14.40, 23.63, 27.19, 29.99, 30.12, 31.14, 32.87, 50.88, 51.27, 113.92, 117.62, 119.38, 121.29, 123.41, 123.46, 124.04, 124.15, 124.86, 125.17, 125.88, 127.64, 128.21, 129.35, 129.43, 130.08, 130.57, 131.68, 132.10, 135.80, 136.27, 137.39, 152.15, 155.07. ESI-MS : *m/z* [M*]⁺ (C₃₂H₃₅N₂O₂) calcd : 479.2693, found : 479.2705.

6,6'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-methyl-ium)-1,1'-bi-2-naphthol-di[bis-

(trifluoromethanesulfonyl)imide] (2.48). Based on the procedure for the synthesis of **2.22**, using 430 mg (0.56 mmol) of bis-imidazolium **2.43**. 285 mg of a brown amorphous solid were obtained. Yield : 49 %. ¹H NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 3.81 (s, 6H), 5.37 (s, 4H), 7.04 (d, *J*=8.8 Hz, 2H), 7.13 (dd, *J*=8.6, 1.7 Hz, 2H), 7.32 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.39 - 7.44 (m, 2H), 7.45 - 7.50 (m, 2H), 7.87 - 7.97 (m, 4H), 8.75 (s, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 35.09, 52.89, 114.88, 118.84, 119.80, 122.21, 123.74, 125.51, 125.74, 127.70, 128.48, 128.67, 129.55, 134.50, 136.40, 153.97. ESI-MS : *m/z* [M]²⁺ (C₃₀H₂₈N₄O₂) calcd : 238.1101, found : 238.1105.

6,6'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-butyl-ium)-1,1'-bi-2-naphthol-di[bis-

(trifluoromethanesulfonyl)imide] (2.49). Based on the procedure for the synthesis of **2.22**, using 1.3 g (1.5 mmol) of bis-imidazolium **2.44**. 1.55 g of a brown oil were obtained. Yield : 92 %. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ 0.92 (t, *J*=7.3 Hz, 6H), 1.30 (sxt, *J*=7.5 Hz, 4H), 1.79 (quin, *J*=7.5 Hz, 4H), 4.11 (t, *J*=7.4 Hz, 4H), 5.38 (s, 4H), 7.07 (d, *J*=8.60 Hz, 2H), 7.14 (dd, *J*=8.8, 1.6 Hz, 2H), 7.34 (d, *J*=9.0 Hz, 2H), 7.48 (t, *J*=1.7 Hz, 2H), 7.50 (t, *J*=1.6 Hz, 2H), 7.88 - 7.95 (m, 4H), 8.86 (s, 2H). ¹³C NMR (101 MHz, CD₃OD) δ 11.90, 18.63, 31.20, 48.96, 52.55, 114.50, 118.45, 119.43, 121.97, 122.18, 125.14, 125.37, 127.41, 128.11, 128.30,

129.24, 134.10, 135.22, 153.55. ESI-MS : m/z $[M]^{2+}$ ($C_{36}H_{40}N_4O_2$) calcd : 280.1570, found : 280.1574.

6,6'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-butyl-ium)-1,1'-bi-2-naphthol-di[tetrafluoroborate]

(2.50). Based on the procedure for the synthesis of **2.22**, using 0.6 g (0.7 mmol) of bis-imidazolium **2.44** and NH_4BF_4 (370 mg, 3.5 mmol) for the anion metathesis step. 320 mg of a brown amorphous solid were obtained. Yield : 63 %. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.95 (t, $J=7.3$ Hz, 6H), 1.34 (sxt, $J=7.7$ Hz, 4H), 1.84 (quin, $J=7.4$ Hz, 4H), 4.17 (t, $J=7.3$ Hz, 4H), 5.46 (s, 4H), 7.05 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.17 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.59 (s, 4H), 7.92 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.95 (s, 2H), 8.99 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 13.67, 20.41, 32.99, 50.67, 54.29, 116.28, 120.26, 123.71, 123.90, 126.86, 127.13, 129.24, 129.85, 130.06, 130.93, 135.87, 155.38. ESI-MS : m/z $[M]^{2+}$ ($C_{36}H_{40}N_4O_2$) calcd : 280.1570, found : 280.1562.

6,6'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-butyl-ium)-1,1'-bi-2-naphthol-

di[hexafluorophosphate] (2.51). Based on the procedure for the synthesis of **2.22**, using 0.5 g (0.6 mmol) of bis-imidazolium **2.44** and KPF_6 (550 mg, 3 mmol) for the anion metathesis step. 360 mg of a brown amorphous solid were obtained. Yield : 71 %. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.93 (t, $J=7.4$ Hz, 6H), 1.20 - 1.38 (m, 4H), 1.80 (quin, $J=7.5$ Hz, 4H), 4.13 (t, $J=7.3$ Hz, 4H), 5.40 (s, 4H), 7.03 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.14 (dd, $J=8.7, 1.6$ Hz, 2H), 7.32 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.45 - 7.55 (m, 4H), 7.91 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.93 (br. s., 2H), 8.89 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 13.66, 20.39, 32.93, 50.67, 54.25, 116.25, 120.20, 123.64, 123.88, 126.93, 127.09, 129.22, 129.89, 130.04, 131.01, 135.83, 136.98, 155.31. ESI-MS : m/z $[M]^{2+}$ ($C_{36}H_{40}N_4O_2$) calcd : 280.1570, found : 280.1562.

6,6'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-butyl-ium)-1,1'-bi-2-naphthol-di[triflate] (2.52).

Based on the procedure for the synthesis of **2.22**, using 0.5 g (0.6 mmol) of bis-imidazolium **2.44** and $LiTfO$ (470 mg, 3 mmol) for the anion metathesis step. 421 mg of a brown amorphous solid were obtained. Yield : 81 %. 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.93 (t, $J=7.3$ Hz, 6H), 1.32 (sxt, $J=7.5$ Hz, 4H), 1.81 (quin, $J=7.5$ Hz, 4H), 4.15 (t, $J=7.3$ Hz, 4H), 5.43 (s, 4H), 7.04 (d,

$J=8.8$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J=8.7$, 1.9 Hz, 2H), 7.33 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.52 - 7.58 (m, 4H), 7.91 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.94 (d, $J=1.3$ Hz, 2H), 8.97 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 13.65, 20.38, 32.96, 50.68, 54.26, 116.26, 120.20, 123.34, 123.70, 123.91, 126.91, 127.10, 129.26, 129.88, 130.05, 130.99, 135.83, 137.05, 155.30. ESI-MS : m/z $[\text{M}]^{2+}$ ($\text{C}_{36}\text{H}_{40}\text{N}_4\text{O}_2$) calcd : 280.1578, found : 280.1562.

6,6'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-octyl-ium)-1,1'-bi-2-naphthol-di[bis-

(trifluoromethanesulfonyl)imide] (2.53). Based on the procedure for the synthesis of **2.22**, using 1.1 g (1.1 mmol) of bis-imidazolium **2.45**. 986 mg of a brown oil were obtained. Yield : 73 %. ^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 0.79 – 0.90 (m, 6H), 1.14 – 1.39 (m, 20H), 1.72 – 1.93 (m, 4H), 4.13 (t, $J=7.3$ Hz, 4H), 5.41 (s, 4H), 7.00 – 7.08 (m, 2H), 7.10 – 7.19 (m, 2H), 7.28 – 7.37 (m, 2H), 7.47 – 7.55 (m, 4H), 7.86 – 7.97 (m, 4H), 8.90 (s, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CD_3OD) δ 14.50, 23.71, 27.26, 30.01, 30.22, 31.08, 32.87, 51.10, 54.41, 116.35, 120.31, 121.31, 123.83, 124.04, 127.02, 127.26, 129.34, 130.00, 130.20, 131.17, 135.97, 137.04, 155.41. ESI-MS : m/z $[\text{M}]^{2+}$ ($\text{C}_{44}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_2$) calcd : 336.2196, found : 336.2188.

6,6'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-dodecyl-ium)-1,1'-bi-2-naphthol-di[bis-

(trifluoromethanesulfonyl)imide] (2.54). Based on the procedure for the synthesis of **2.22**, using 247 mg (.4 mmol) of bis-imidazolium **2.46**. 460 mg of a brown oil were obtained. Yield : 82 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.89 (t, $J=6.9$ Hz, 6H), 1.18 - 1.38 (m, 36H), 1.77 - 1.89 (m, 4H), 4.14 (t, $J=7.3$ Hz, 4H), 5.43 (s, 4H), 7.07 (br. d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J=8.8$, 1.6 Hz, 2H), 7.34 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.51 - 7.60 (m, 4H), 7.88 - 7.96 (m, 4H), 8.95 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 12.69, 21.96, 25.43, 28.21, 28.67, 28.70, 28.79, 28.92, 28.93, 29.24, 31.28, 49.21, 52.56, 114.53, 118.48, 119.44, 121.99, 122.18, 125.11, 125.42, 127.43, 128.11, 128.30, 129.23, 134.11, 135.22, 153.58. ESI-MS : m/z $[\text{M}]^{2+}$ ($\text{C}_{52}\text{H}_{72}\text{N}_4\text{O}_2$) calcd : 392.2822, found : 392.2835.

6,6'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-3''-hexadecyl-ium)-1,1'-bi-2-naphthol-di[bis-

(trifluoromethanesulfonyl)imide] (2.55). Based on the procedure for the synthesis of **2.22**, using 840 mg (.7 mmol) of bis-imidazolium **2.47**. 791 mg of a brown oil were obtained.

Yield : 78 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.89 (t, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.18 - 1.36 (m, 50H), 1.76 - 1.93 (m, 4H), 4.14 (t, $J=7.4$ Hz, 4H), 5.43 (s, 4H), 7.08 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.15 (dd, $J=8.8, 1.6$ Hz, 2H), 7.34 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.55 (dd, $J=5.2, 1.7$ Hz, 4H), 7.88 - 7.96 (m, 4H), 8.93 (s, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 14.08, 22.66, 26.08, 28.82, 29.29, 29.34, 29.46, 29.57, 29.64, 29.68, 29.92, 31.90, 50.15, 53.27, 112.28, 118.06, 120.57, 121.25, 122.33, 125.87, 126.62, 127.55, 128.92, 129.17, 131.09, 133.85, 134.89, 153.28. ESI-MS : m/z $[\text{M}]^{2+}$ ($\text{C}_{60}\text{H}_{88}\text{N}_4\text{O}_2$) calcd : 448.3448, found : 448.3457.

6-imidazol-(1''-ylmethyl-3''-butyl)-ium-1,1'-bi-2-naphthol bis-(trifluoromethylsulfonyl)amide (2.62). Based on the procedure for the synthesis of **2.22**, using 1 g (1.5 mmol) of imidazolium **2.61**. 0.86 g of a brown amorphous solid were obtained. Yield : 80 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 0.93 (t, $J=7.3$ Hz, 3H), 1.29 (sxt, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.76 (quin, $J=7.5$ Hz, 2H), 4.05 (t, $J=7.3$ Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 7.00 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.07 - 7.15 (m, 3H), 7.19 - 7.26 (m, 1H), 7.30 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.82 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.84 - 7.93 (m, 3H), 8.79 (s, 1H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ 11.91, 18.62, 31.16, 48.91, 52.52, 114.15, 114.99, 117.46, 118.51, 119.48, 121.90, 122.09, 122.23, 123.83, 125.07, 125.57, 125.60, 127.34, 127.41, 128.09, 128.31, 128.61, 129.06, 129.13, 133.92, 134.19, 135.01, 152.46, 153.50. ESI-MS : m/z $[\text{M}^*]^+$ ($\text{C}_{28}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_2$) calcd : 423.2086, found : 423.2076.

6,6'-Bis(imidazol-1''-ylmethyl-2''-methyl-3''-butyl-ium)-1,1'-bi-2-naphthol-di[bis-(trifluoromethanesulfonyl)imide] (2.66). Based on the procedure for the synthesis of **2.22**, using 470 mg (0.54 mmol) of bis-imidazolium **2.65**. 273 mg of a brown oil were obtained. Yield : 44 %. ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 1.00 (t, $J=7.3$ Hz, 6H), 1.40 (sxt, $J=7.5$ Hz, 4H), 1.82 (quin, $J=7.5$ Hz, 4H), 2.67 (s, 6H), 4.15 (t, $J=7.4$ Hz, 4H), 5.45 (s, 4H), 7.06 - 7.15 (m, 4H), 7.36 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 7.53 (d, $J=2.2$ Hz, 2H), 7.83 (s, 2H), 7.93 (d, $J=8.8$ Hz, 2H). ^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD) δ ppm 8.55, 12.41, 19.16, 31.25, 47.94, 51.51, 114.88, 118.86, 119.84, 121.18, 121.40, 125.09, 125.77, 127.60, 127.67, 128.68, 129.50, 134.34, 144.13, 153.88. ESI-MS : m/z $[\text{M}]^{2+}$ ($\text{C}_{38}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_2$) calcd : 294.1727, found : 294.1736.

Annexe 2 : Études thermiques

Thermal stability. The thermal stability was studied by a dynamic heating regime under nitrogen atmosphere. Samples between 5 and 10 mg were heated from 30 to 700°C at a rate of 10°C/min. The decomposition temperature Td_5 was determined as the temperature at which 5 % of the initial mass was lost.

Phase transitions : Phase transitions were studied by differential scanning calorimetry (DSC). The calorimeter was calibrated using an indium sample. Experiments were performed under constant atmospheric pressure and nitrogen atmosphere. The samples, between 5 and 25 mg were heated in an aluminium pan at a rate of 5°C/min between -90°C and 150-200°C, depending on the sample. An empty sample pan was used as reference.

Annexe 3 : Catalyse

Typical procedure for aldehyde ethylation. A solution of ligand (0.15 mmol) in [Bdmim][NTf₂] (1 mL) was dried *in vacuo* at 80°C for 2 hours, and then put under nitrogen atmosphere. After cooling down to room temperature, Ti(O*i*Pr)₄ (1.65 mmol) was added to the solution and the mixture was stirred at room temperature for 30 minutes. Diethylzinc (3 mmol) was then added to the orange solution and the mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. To the resulting black solution freshly distilled aldehyde (1.5 mmol) was added dropwise and the solution was stirred for 2 hours at room temperature. The reaction mixture was quenched with a few drops of water and extracted with Et₂O (5×3 mL). The combined organic phases were evaporated. The residue was purified by silica gel chromatography (hexane/ethyl acetate 9:1) to afford secondary alcohol.

(S)-1-Phenyl-1-propanol (Entry 1, Table 3.6). Yield : 80 %. ee : 65 %. Chiracel OD, *i*PrOH/Hex 5:95, 1 mL/min. *t*_R = 8.8 min (*R*), *t*_R = 10.3 min (*S*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.84 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 1.61 - 1.81 (m, 2H), 1.89 (s, 1H), 4.51 (t, *J*=7.0 Hz, 1H), 7.17 - 7.23 (m, 1H), 7.24 - 7.29 (m, 4H).

(S)-1-(3'-Bromophenyl)-1-propanol (Entry 2, Table 3.6). Yield : 80 %. ee: 51 %. Chiralpak AD, *i*PrOH/Hex 1:99, 0.3 mL/min. *t*_R = 37.0 min (*R*), *t*_R = 40.6 min (*S*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.92 (t, *J*=7.4 Hz, 3H), 1.67 - 1.89 (m, 3H), 4.58 (t, *J*=6.5 Hz, 1H), 7.18 - 7.28 (m, 2H), 7.40 (dt, *J*=7.7, 1.6 Hz, 1H), 7.51 (t, *J*=1.7 Hz, 1H).

(S)-1-(4'-Bromophenyl)-1-propanol (Entry 3, Table 3.6). Yield : 84 %. ee: 71 %. Chiracel OD, *i*PrOH/Hex 1:99, 0.25 mL/min. *t*_R = 96.6 min (*S*), *t*_R = 100.7 min (*R*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, *J*=7.5 Hz, 3H), 1.63 - 1.86 (m, 2H), 2.15 (s, 1H), 4.56 (br. s., 1H), 7.16 - 7.26 (m, 2H), 7.44 - 7.51 (m, 2H).

(S)-1-(2'-Chlorophenyl)-1-propanol (Entry 4, Table 3.6). Yield : 64 %. ee: 46 %. Chiracel OD, *i*PrOH/Hex 1:99, 0.5 mL/min. *t*_R = 16.1 min (*R*), *t*_R = 17.1 min (*S*). ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 0.98 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.64 - 1.89 (m, 2H), 2.30 (s, 1H), 5.05 (dd, $J=7.5$, 5.0 Hz, 1H), 7.12 - 7.23 (m, 1H), 7.24 - 7.38 (m, 2H), 7.52 (dd, $J=7.7$, 1.7 Hz, 1H).

(S)-1-(2'-Methylphenyl)-1-propanol (Entry 5, Table 3.6). Yield : 67 %. ee: 67 %. Chiracel AD, *i*PrOH/Hex 0.5:95.5, 0.5 mL/min. $t_R = 89.8$ min (*R*), $t_R = 93.3$ min (*S*). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.67 - 1.85 (m, 3H), 2.34 (s, 3H), 4.87 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 7.10 - 7.29 (m, 3H), 7.46 (d, $J=7.31$ Hz, 1H).

(S)-1-(4'-Methoxyphenyl)-1-propanol (Entry 6, Table 3.6). Yield : 81 %. ee: 46 %. Chiracel OD, *i*PrOH/Hex 2:98, 1 mL/min. $t_R = 21.5$ min (*R*), $t_R = 23.6$ min (*S*). ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.59 - 1.88 (m, 2H), 2.26 (br. s., 1H), 3.78 (s, 3H), 4.50 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 6.82 - 6.89 (m, 2H), 7.19 - 7.27 (m, 2H).

(S)-1-(4'-Dimethylaminoophenyl)-1-propanol (Entry 7, Table 3.6). Yield : 53 %. ee: 48 %. Chiralcel OD, *i*PrOH/Hex 5:95, 1 mL/min. $t_R = 14.8$ min (*R*), $t_R = 16.5$ min (*S*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.66 - 1.91 (m, 3H), 2.95 (s, 6H), 4.50 (t, $J=6.8$ Hz, 1H), 6.75 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J=8.6$ Hz, 2H).

(S)-1-(3',5'-Dimethoxyphenyl)-1-propanol (Entry 8, Table 3.6). Yield : 68 %. ee: 62 %. Chiracel OD, *i*PrOH/Hex 5:95, 1 mL/min. $t_R = 15.1$ min (*R*), $t_R = 22.2$ min (*S*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.91 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.63 - 1.89 (m, 2H), 2.18 (s, 1H), 3.69 - 3.82 (m, 6H), 4.49 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 6.32 - 6.40 (m, 1H), 6.48 (d, $J=2.2$ Hz, 2H).

1-(4'-Pyridyl)-1-propanol (Entry 10, Table 3.6). Yield : 41 %. ee : 0 %. Chiracel AD-H, *i*PrOH/Hex 1:99, 1 mL/min. $t_R = 129.7$ min (*R*), $t_R = 142.5$ min (*S*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (t, $J=7.4$ Hz, 3H) 1.76 (quin, $J=7.1$ Hz, 2H) 4.40 (br. s., 1H) 4.65 (t, $J=6.2$ Hz, 1H) 7.33 (br. s., 2H) 8.47 (br. s., 2H).

(S)-1-(2'-Thienyl)-1-propanol (Entry 11, Table 3.6). Yield : 98 %. ee : 70 %. Chiracel OD, *i*PrOH/Hex 1:99, 0.7 mL/min. $t_R = 35.6$ min (*R*), $t_R = 40.1$ min (*S*). ¹H NMR (400 MHz,

CDCl₃) δ 0.95 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.77 - 1.97 (m, 2H), 2.42 (br. s., 1H), 4.80 (t, $J=6.7$ Hz, 1H), 6.93 - 6.98 (m, 2H), 7.21 - 7.26 (m, 1H).

(S)-1-(2'-Furyl)-1-propanol (Entry 12, Table 3.6). Yield : 62 %. ee : 54 %. Chiracel OD, *i*PrOH/Hex 1:99, 1.5 mL/min. $t_R = 14.7$ min (*R*), $t_R = 16.1$ min (*S*). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.77 - 1.95 (m, 2H), 2.00 (br. s., 1H), 4.59 (t, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.23 (br. s., 1H), 6.32 (br. s., 1H), 7.37 (s, 1H).

Recycling procedure. To recycle the ligand **(S)-2.49** and the ionic liquid Bdmim[NTf₂], the reaction was quenched with 1M sulfuric acid until complete dissolution of the salts and the product was extracted with hexane (10 \times 3 mL). The organic layers were removed with a Pasteur pipette. After extraction of the product, the ionic liquid and the ligand were extracted with dichloromethane (2 \times 3 mL) and the combined dichloromethane phases were washed with deionised water (5 \times 3 mL). After removing the volatiles under reduced pressure, the ionic liquid solution was dried by heating at 80°C under vacuum overnight. After drying, the mixture was reloaded with substrate.

Annexe 4 : Tests de transport dans des liposomes

Preparation of EYPC large unilamellar vesicles (LUVs) for lucigenin based assays. A lipid film was formed by evaporating a chloroform solution containing 50 mg of EYPC under reduced pressure at 25°C. The lipid film was dried under vacuum at room temperature for at least 2 hours, hydrated with 1 mL of a 2 mM lucigenin solution containing NaCl (100 mM), and sodium phosphate salt (10 mM, pH = 6.4), and the resulting suspension was subjected to 8 freeze/thaw cycles (1 cycle = 1 minute at -78°C followed by 1 minute at 35°C). The mixture was vortexed for 1 minute after every cycle to accelerate the hydration. The solution was extruded through a 100 nm polycarbonate membrane 21 times until transparent and run over a Sephadex G-25 column to remove extravesicular lucigenin dye, using an eluant containing 100 mM NaCl and 10 mM sodium phosphate. The isolated liposome solution after gel filtration was diluted to a volume of 10.4 mL with the eluant. The stock solution was 6.25 mM in lipid, assuming all EYPC was incorporated into the liposomes.

Chloride transport assays with EYPC LUVs. The temperature was set to 37°C. A 20 µL aliquot of the stock solution of EYPC LUVs was added to a 2.5 mL gently stirred thermostated buffer solution containing 10 mM sodium phosphate (pH = 6.4), and 100 mM MX (MX = NaNO₃, NaHCO₃, Na₂SO₄). Lucigenin fluorescence was monitored by excitation at $\lambda_{\text{ex}} = 372$ nm and the emission was recorded at $\lambda_{\text{em}} = 503$ nm. At $t = 50$ s, 100 µL of solution of transporter at different concentrations in MeOH were added, and at $t = 300$ s, 100 µL of a Triton X-100 20% solution were added in order to lyse the liposomes and the maximum chloride efflux was recorded at $t = 350$ s. Experiments were repeated in triplicate and all traces reported were the average of the three trials.

Preparation of DPPC LUVs for lucigenin based assays. The preparation of DPPC LUVs is based on the protocol of the preparation of EYPC LUVs described above, including the following modifications. The lipid film was formed by evaporating a chloroform solution containing 25 mg of DPPC under reduced pressure at 25°C. The 8 freeze/thaw cycles were conducted at 0°C and 45°C.

Chloride transport assays with DPPC LUVs. The chloride transport with DPPC LUVs is based on the procedure of chloride transport through EYPC LUVs described above, including the following modifications. The temperature was set to 30, 35, 40 and 45°C.

Preparation of EYPC/Cholesterol 7/3 LUVs for lucigenin based assays. The preparation of EYPC/Cholesterol 7/3 LUVs is based on the protocol of the preparation of EYPC LUVs described above, including the following modifications. The lipid film was formed by evaporating a chloroform solution containing 50 mg of EYPC and 10.8 mg of cholesterol under reduced pressure at 25°C.

Chloride transport assays with EYPC/Cholesterol 7/3 LUVs. The chloride transport with EYPC/Cholesterol 7/3 LUVs is based on the procedure of chloride transport through EYPC LUVs described above.

Preparation of EYPC (LUVs) for carboxyfluorescein based assays.

The preparation of EYPC LUVs for CF transport assays is based on the protocol described above, including the following modifications. Internal buffer : 20 mM CF, 100 mM NaCl, 10 mM HEPES, pH = 7. External buffer : 100 mM NaCl, 10 mM HEPES, pH = 7.

Carboxyfluorescein transport assays with EYPC LUVs. The CF transport through EYPC LUVs is based on the procedure of chloride transport through EYPC LUVs described above, including the following modifications. A 10 μ L aliquot of the stock solution of EYPC LUVs were added to a 3 mL gently stirred thermostated external buffer solution. The carboxyfluorescein fluorescence was monitored by excitation at $\lambda_{\text{ex}} = 497$ nm and the emission was recorded at $\lambda_{\text{em}} = 520$ nm.

Preparation of EYPC LUVs for HPTS based assays. The preparation of EYPC LUVs for HPTS based assays is based on the protocol described above, including the following modifications. Internal buffer : 0.1 mM HPTS, 100 mM NaCl, 10 mM sodium phosphate, pH = 6.4. External buffer : 100 mM NaCl, 10 mM sodium phosphate, pH = 6.4.

HPTS assays with EYPC LUVs. The CF transport through EYPC LUVs is based on the procedure of chloride transport through EYPC LUVs described above, including the following

modifications. The HPTS fluorescence was monitored by excitation at $\lambda_{\text{ex}} = 403$ nm and $\lambda_{\text{ex}} = 460$ nm and the emission was recorded at $\lambda_{\text{em}} = 510$ nm.

Dynamic light scattering. Liposomes were prepared as previously described, the only difference is the absence of fluorescent dye. Each sample contains a suspension of liposomes in phosphate buffer (10 mM, pH = 6.4) containing 100 mM of NaCl and a lipid concentration of 0.05 μM . Measurements were taken 5 minutes after addition of solutions of compounds **2.22**, **2.24** and **2.28 - 2.30** in methanol. The final concentration of methanol was 4 % v/v, and the final concentration of compounds **2.22**, **2.24** and **2.28 - 2.30** was 50 mol% compared to lipid concentration. Samples for control experiments were prepared by addition of methanol or Triton X-100 20 %. Measurements were conducted in a backscattering mode (173°C) and detected by an avalanche photodiode. Experiments were repeated 3 times at 37°C. Each trial consisted of 3 runs lasting 15 seconds per run.

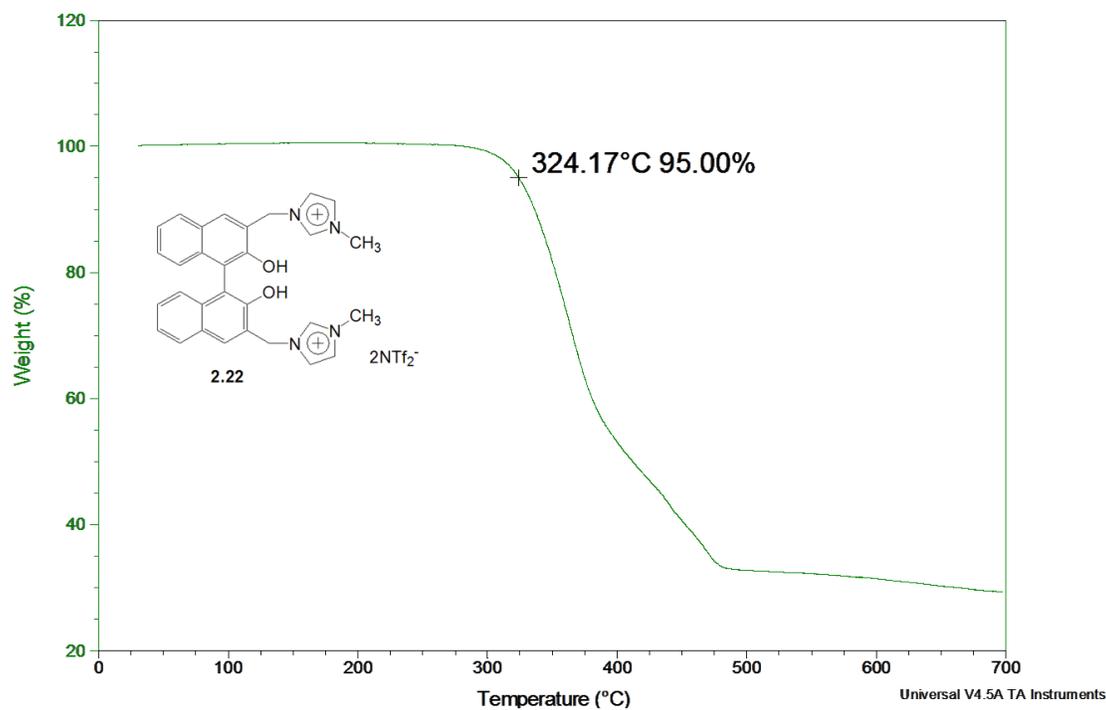
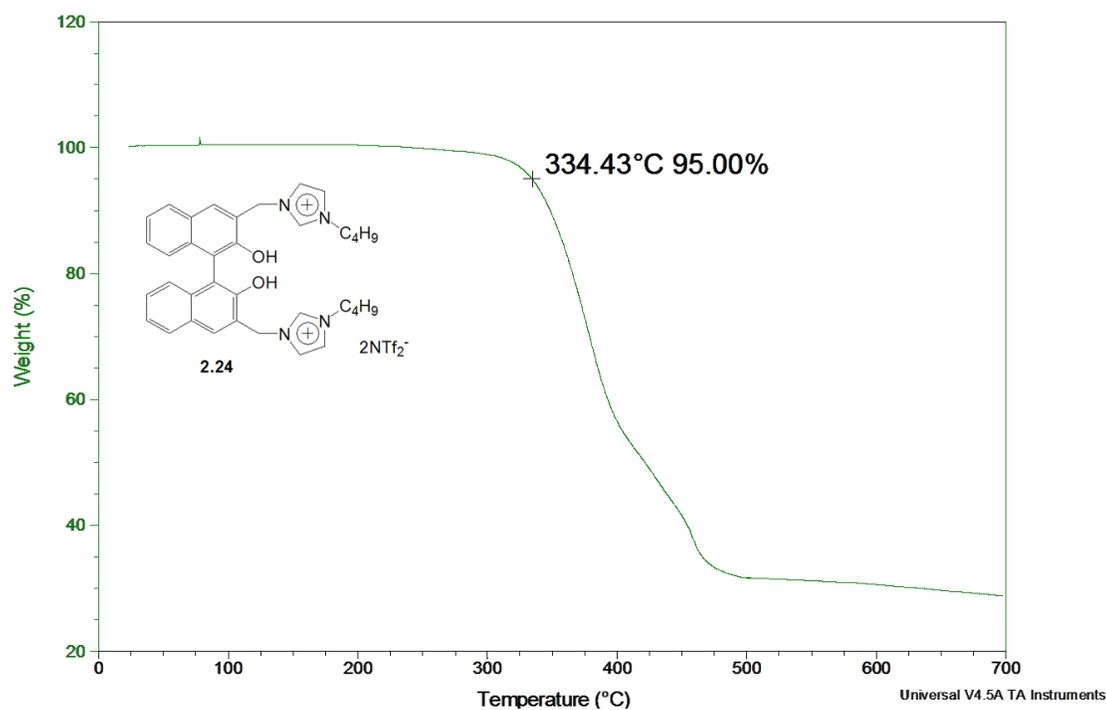
Annexe 5 : Activité biologique

Minimal inhibitory concentration (MIC) determination. Luria Bertani (LB) medium (5 mL) was inoculated with *Escherichia coli* (DH5 α and SK037 strains), *Bacillus thuringiensis* (HD73 strain), *Listeria seeligeri* (ATCC 35967) or *Alcaligenes faecalis* (ATCC 8750). The precultures were grown overnight at 37°C under stirring, and resuspended in 75 mL of a fresh LB medium. The cultures were grown at 37°C until the OD₆₀₀ = 0.4-0.5 and diluted in fresh LB medium until OD₆₀₀ = 0.1-0.2. Assays were performed in 96-well culture plates. Each well was filled with 190 μ L bacterial culture and 10 μ L deionised water, MeOH or compounds in methanol solution, as the final volume in each well was 200 μ L and the concentration in methanol max 5%. The plates were shaken in an thermostated incubator at 37°C and the OD₆₀₀ was monitored at t = 0 h, 2 h, 4 h, 8 h and 24 h. Every experiment was performed in triplicate on independent bacterial cultures. The MICs were determined as the minimal concentration of compound at which no bacterial growth was detected.

Cytotoxicity. Every experiment was repeated in triplicate. Assays were performed in 96-well culture plates. Each well was filled with 100 μ L of DMEM growth media containing ten thousands cells (HEK293T). Cells were allowed to adhere during one hour in the incubator at 37°C with 5 % CO₂ after which 50 μ L of culture media containing 0.3 % MeOH and the compounds at different concentrations were added. The plates were incubated for 24 hours (the final MeOH concentration in the wells was 0.1 %). The negative controle was prepared in three wells by adding 50 μ L of growth media containing 0.3 % MeOH to the 100 μ L of growth media containing HEK293T cells. The positive controle was prepared in three wells containing only 150 μ L of growth. After 24h of incubation at 37°C with 5 % CO₂, 15 μ L of a 5 mg/mL MTT solution was added to each well and the plates were incubated for an additional 4 h. 100 μ L of DMSO were added to dissolve the purple MTT formazan precipitate and the absorbance at 530 nm was measured with a plate reader. The percentage of cell viability was calculated as $[(At-A_0)/(Ac-A_0)] \times 100$ % where At is the mean absorbance of wells treated with compounds **2.24**, **2.28**, **2.29** and **2.30**, Ac is the mean absorbance of untreated cells and A₀ is

the mean absorbance of wells containing only the growth medium. IC₅₀ values were calculated using the software *Origin 8.0*.

Annexe 6 : TGA

Figure A6.1. Détermination de la température de dégradation (Td_5) du composé 2.22.Figure A6.2. Détermination de la température de dégradation (Td_5) du composé 2.24.

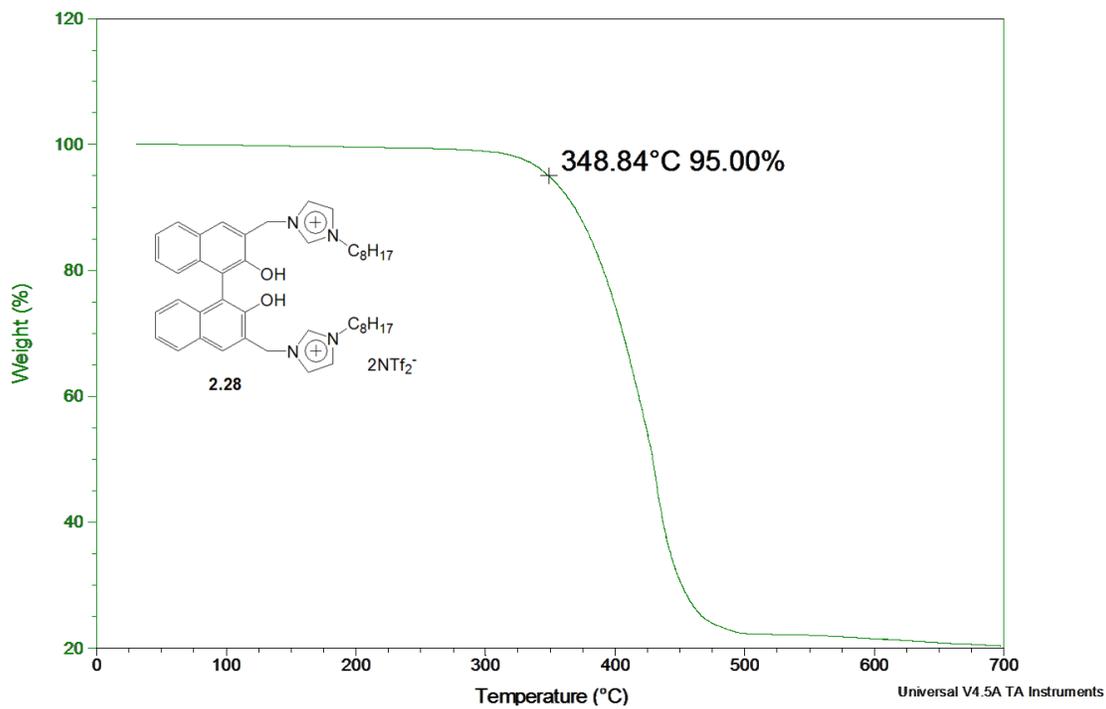


Figure A6.3. Détermination de la température de dégradation (T_{d5}) du composé 2.28.

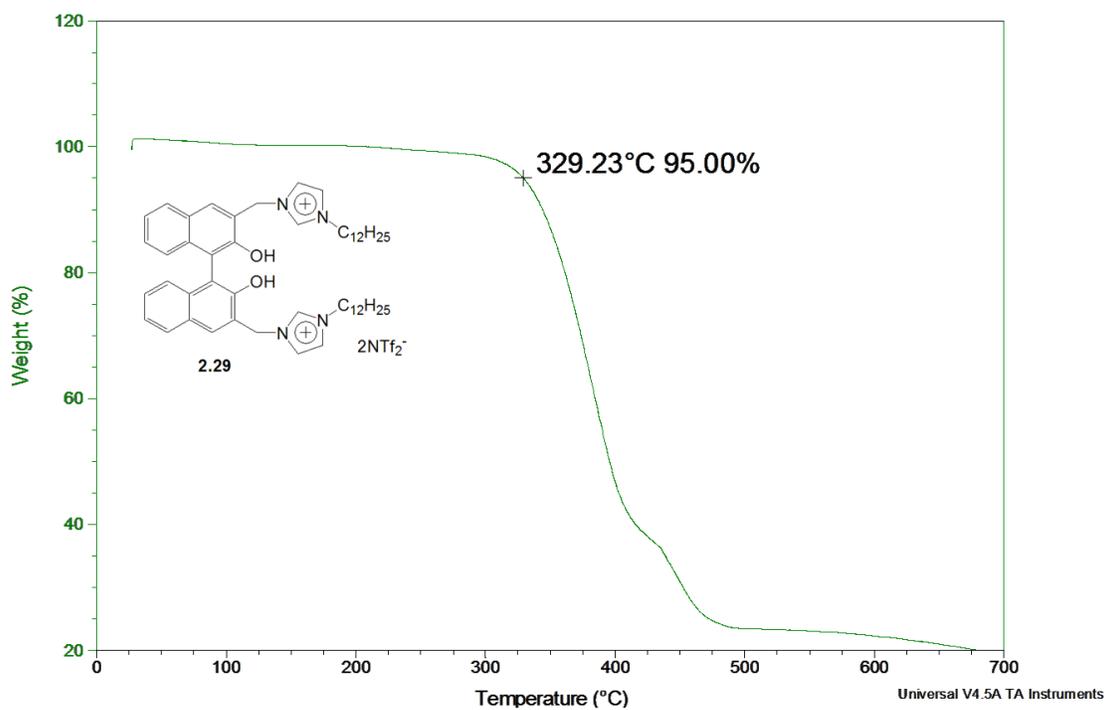


Figure A6.4. Détermination de la température de dégradation (T_{d5}) du composé 2.29.

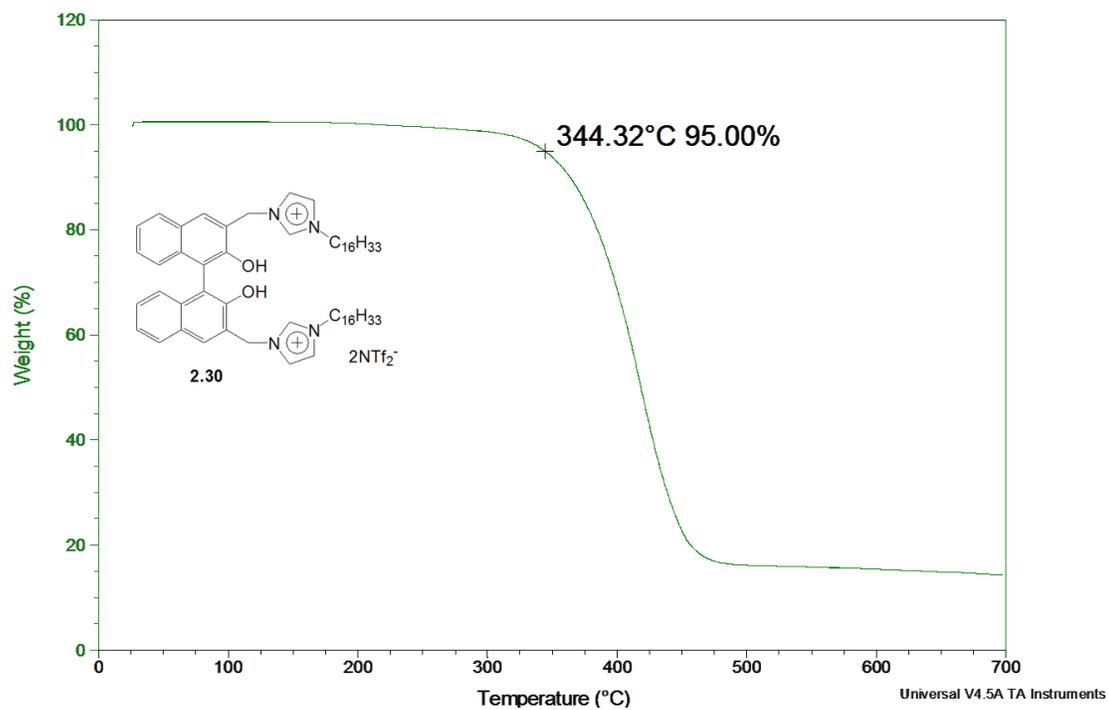


Figure A6.5. Détermination de la température de dégradation (T_{d5}) du composé 2.30.

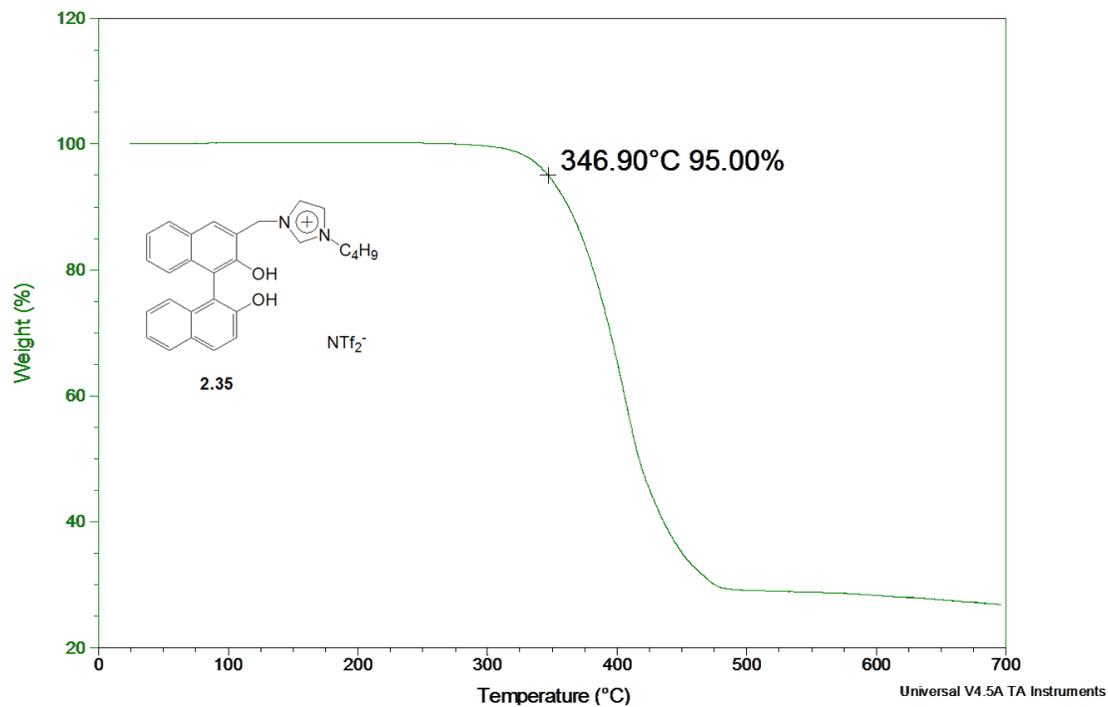


Figure A6.6. Détermination de la température de dégradation (T_{d5}) du composé 2.35.

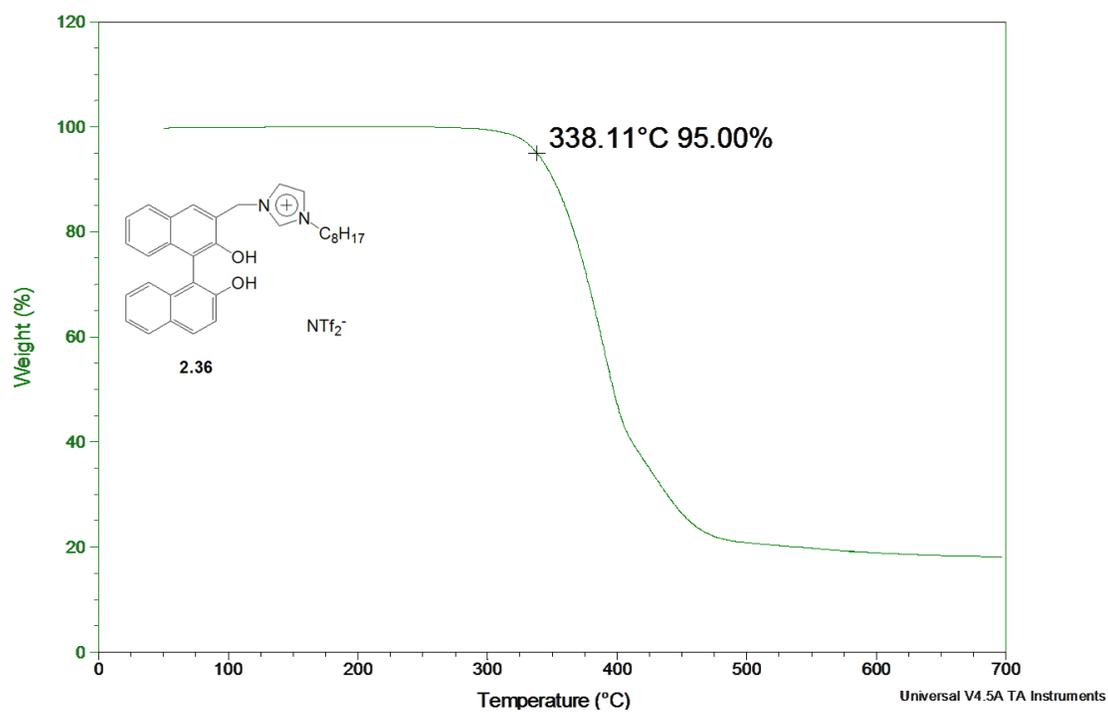


Figure A6.7. Détermination de la température de dégradation (T_{d5}) du composé 2.36.

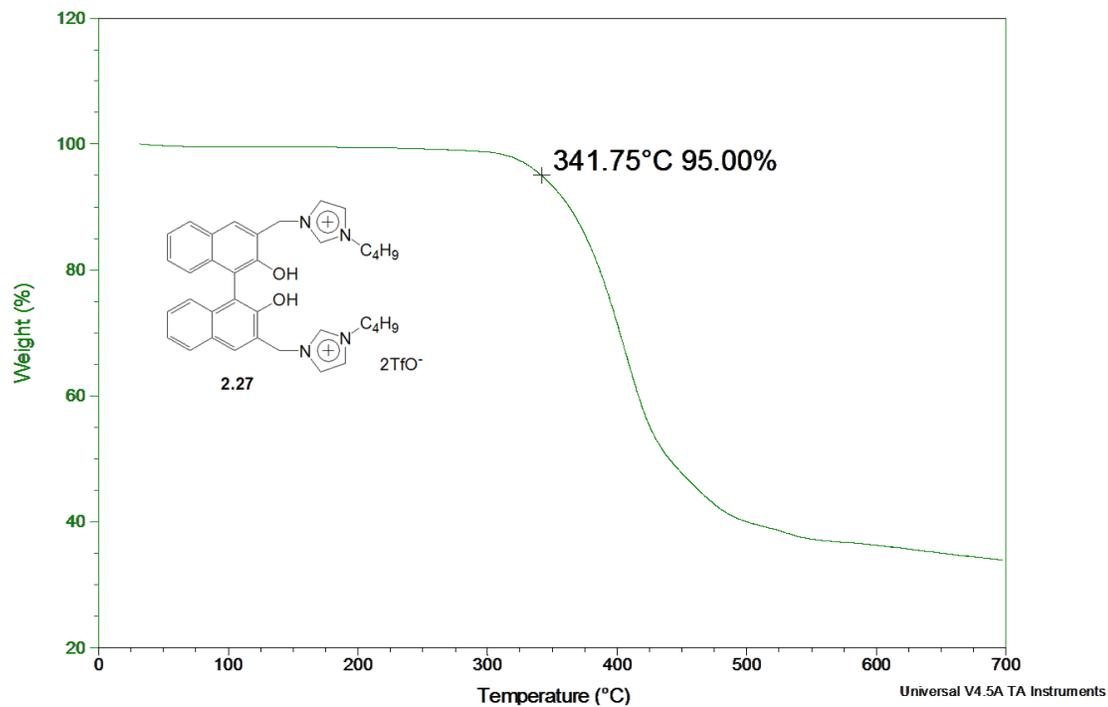


Figure A6.8. Détermination de la température de dégradation (T_{d5}) du composé 2.27.

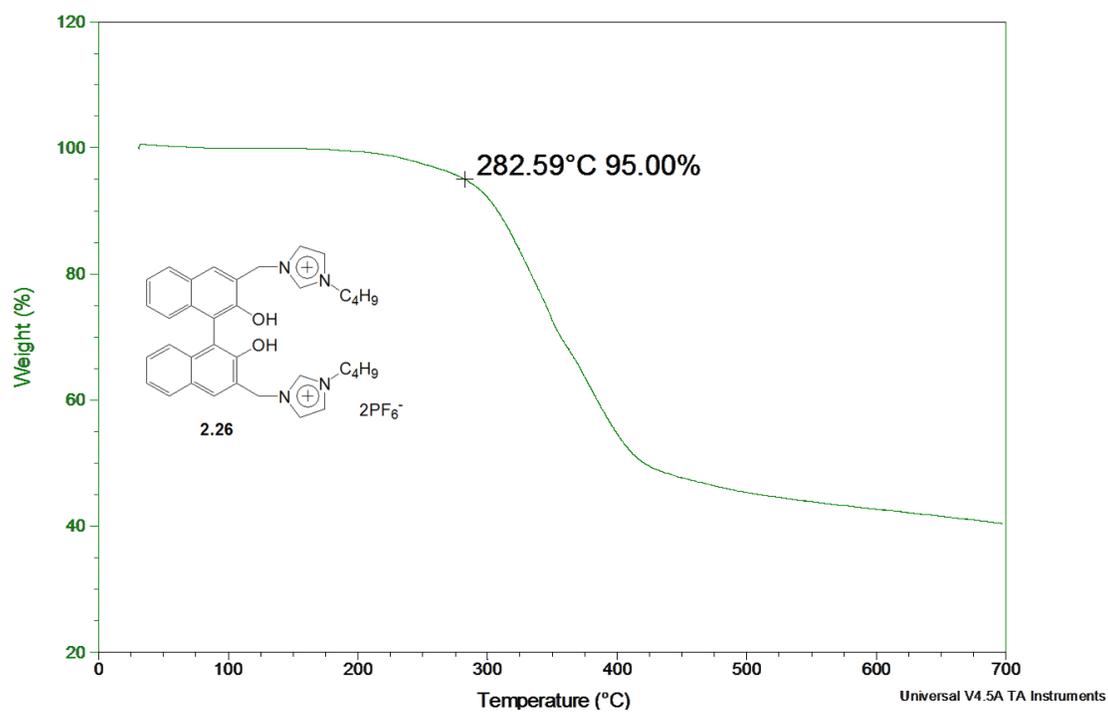


Figure A6.9. Détermination de la température de dégradation (T_{d5}) du composé 2.26.

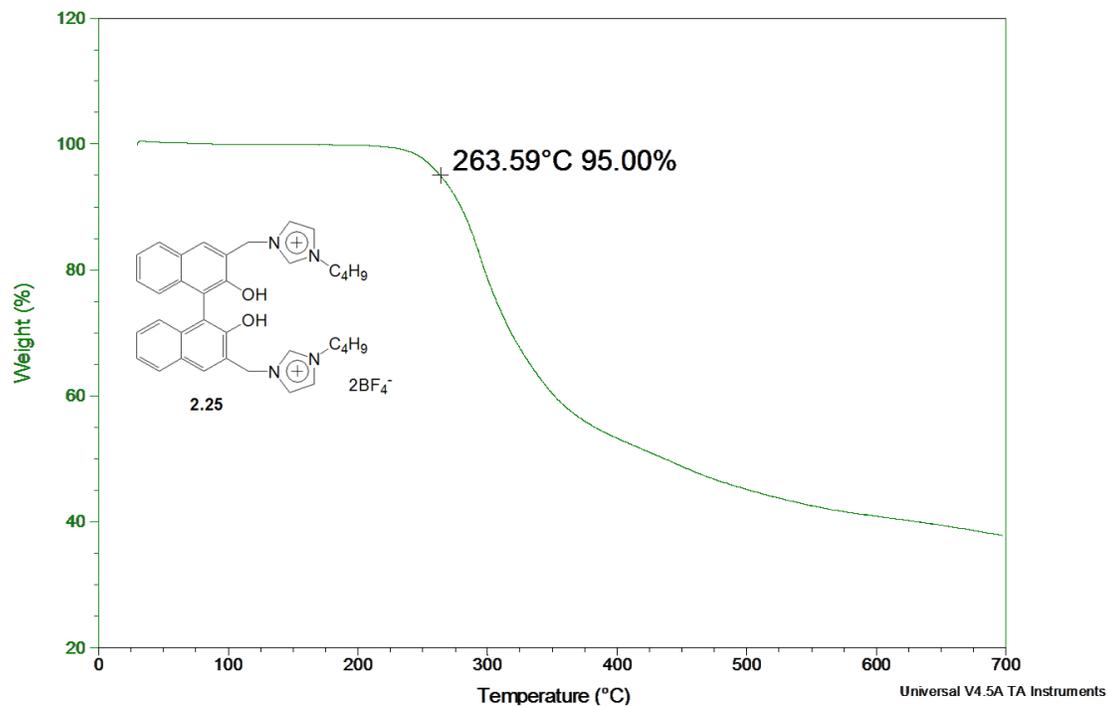


Figure A6.10. Détermination de la température de dégradation (T_{d5}) du composé 2.25.

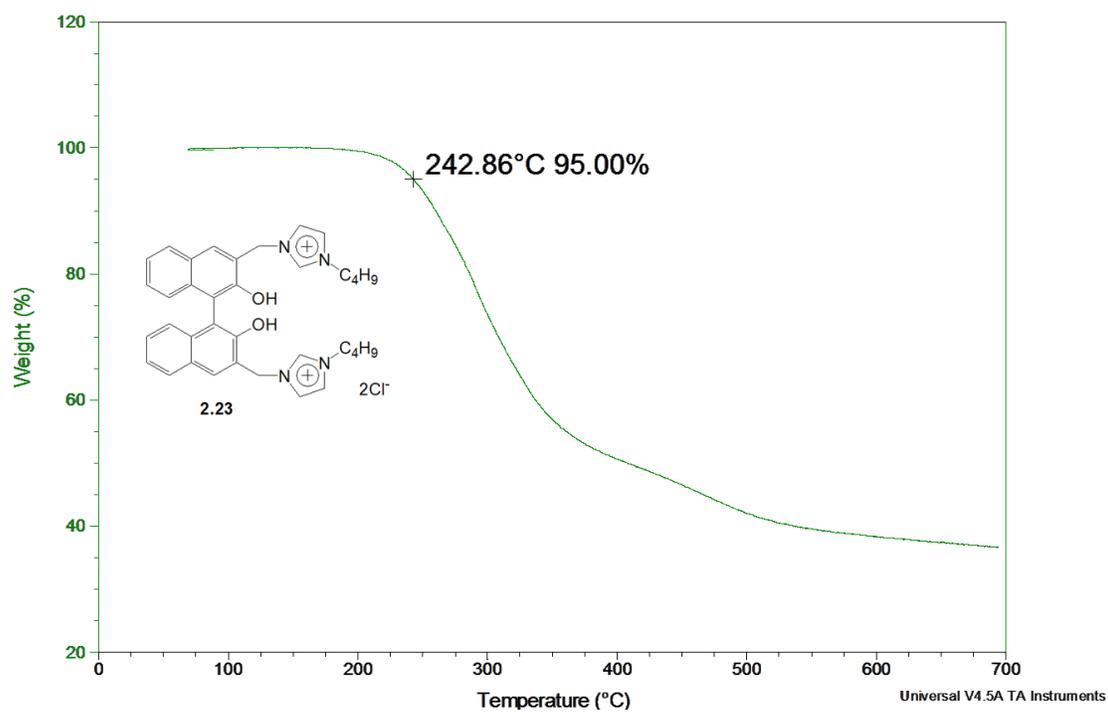


Figure A6.11. Détermination de la température de dégradation (T_{d5}) du composé 2.23.

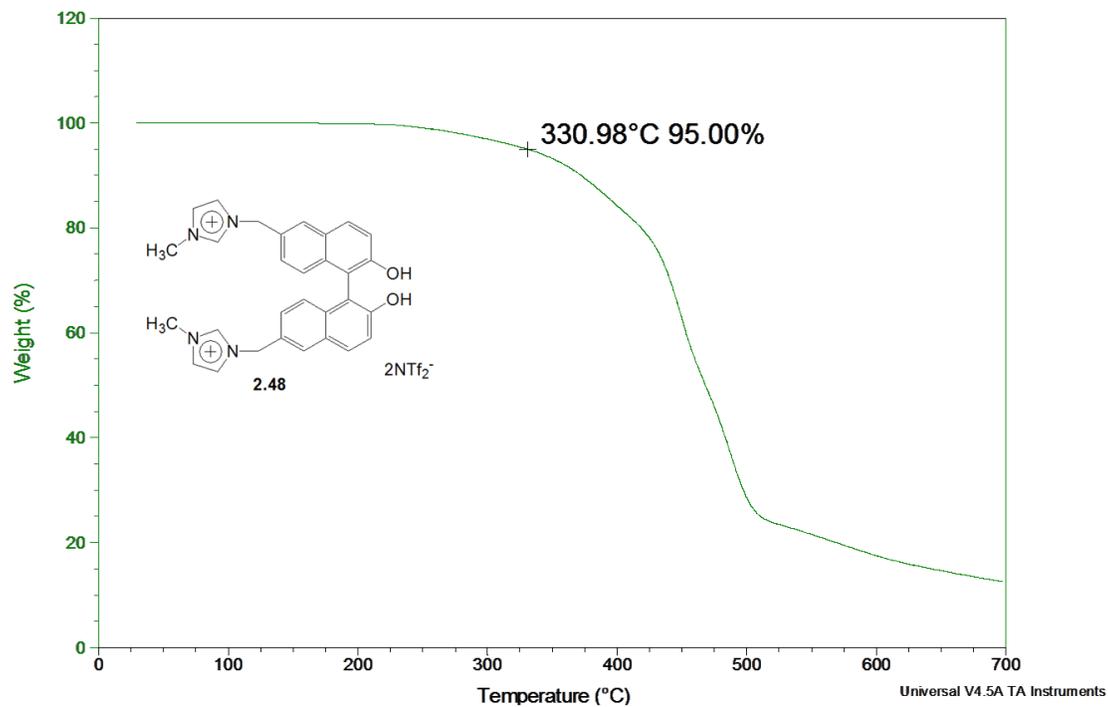


Figure A6.12. Détermination de la température de dégradation (T_{d5}) du composé 2.48.

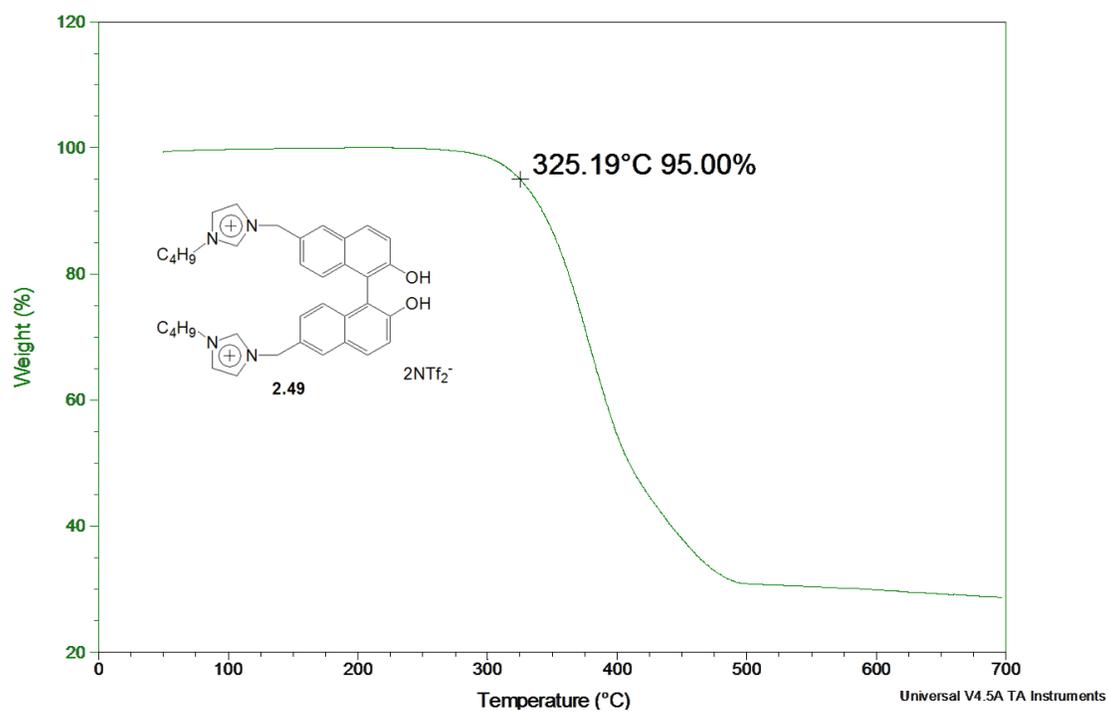


Figure A6.13. Détermination de la température de dégradation (T_{d5}) du composé 2.49.

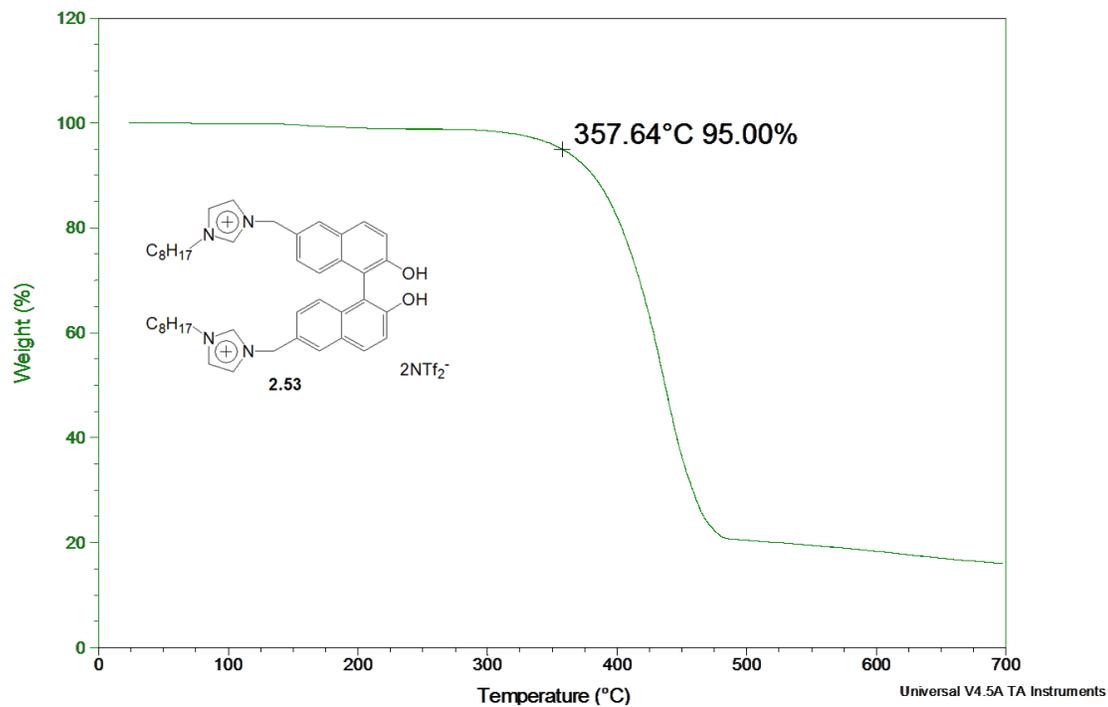


Figure A6.14. Détermination de la température de dégradation (T_{d5}) du composé 2.53.

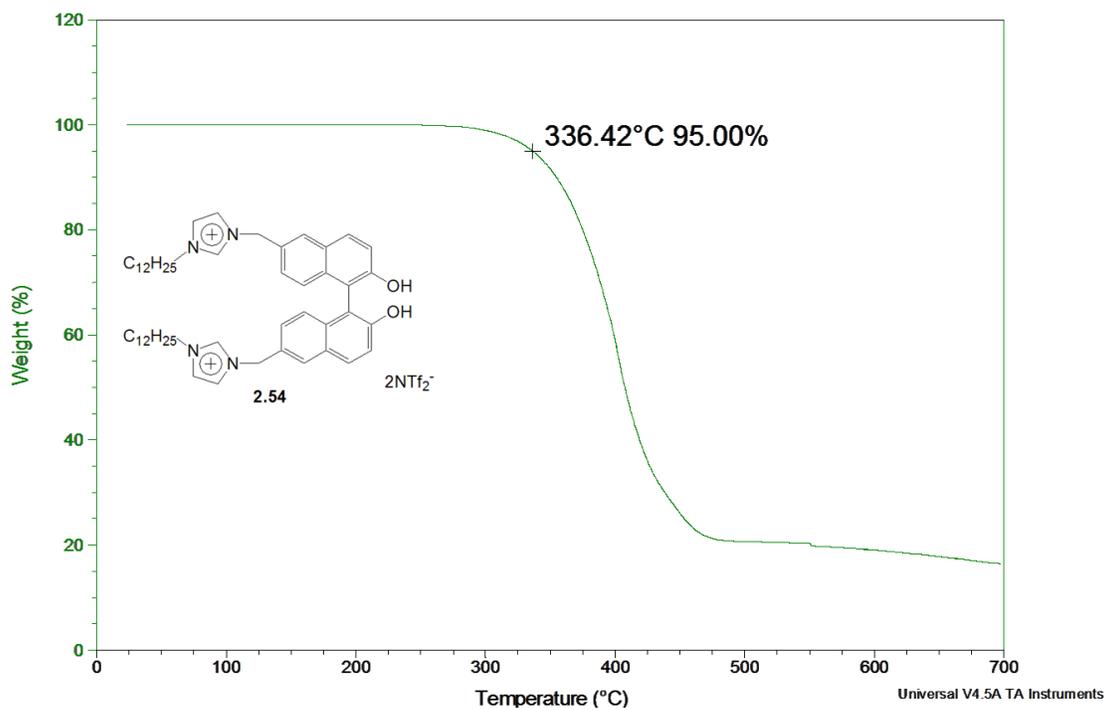


Figure A6.15. Détermination de la température de dégradation (T_{d5}) du composé 2.54.

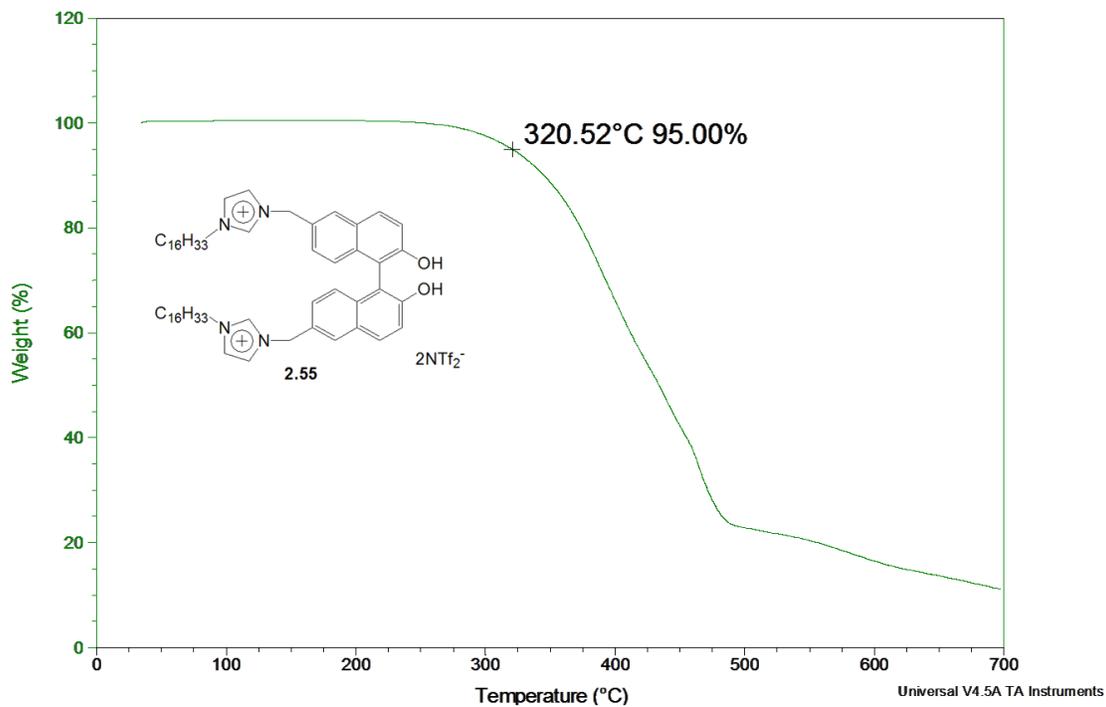


Figure A6.16. Détermination de la température de dégradation (T_{d5}) du composé 2.55.

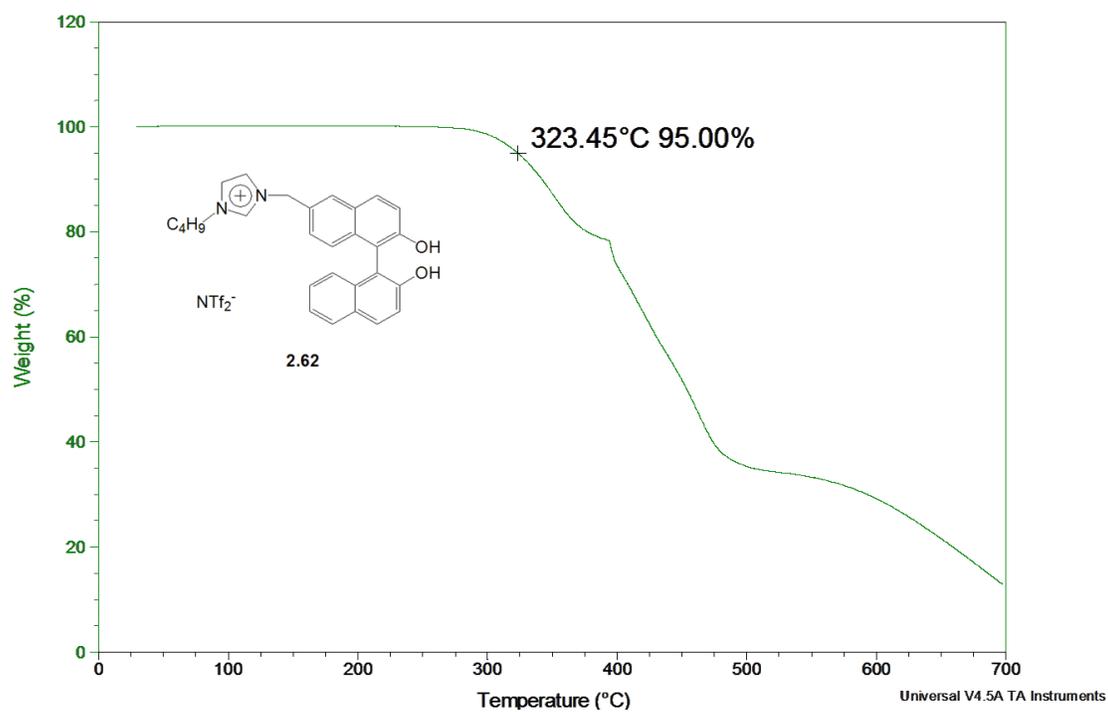


Figure A6.17. Détermination de la température de dégradation (T_{d5}) du composé 2.62.

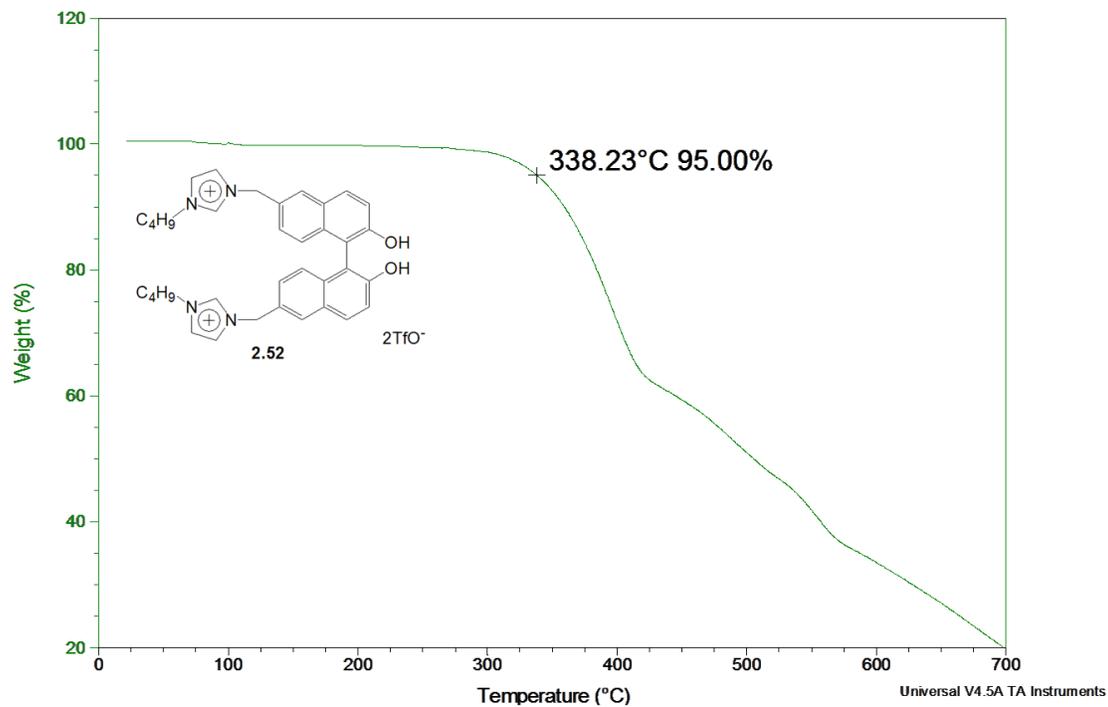


Figure A6.18. Détermination de la température de dégradation (T_{d5}) du composé 2.52.

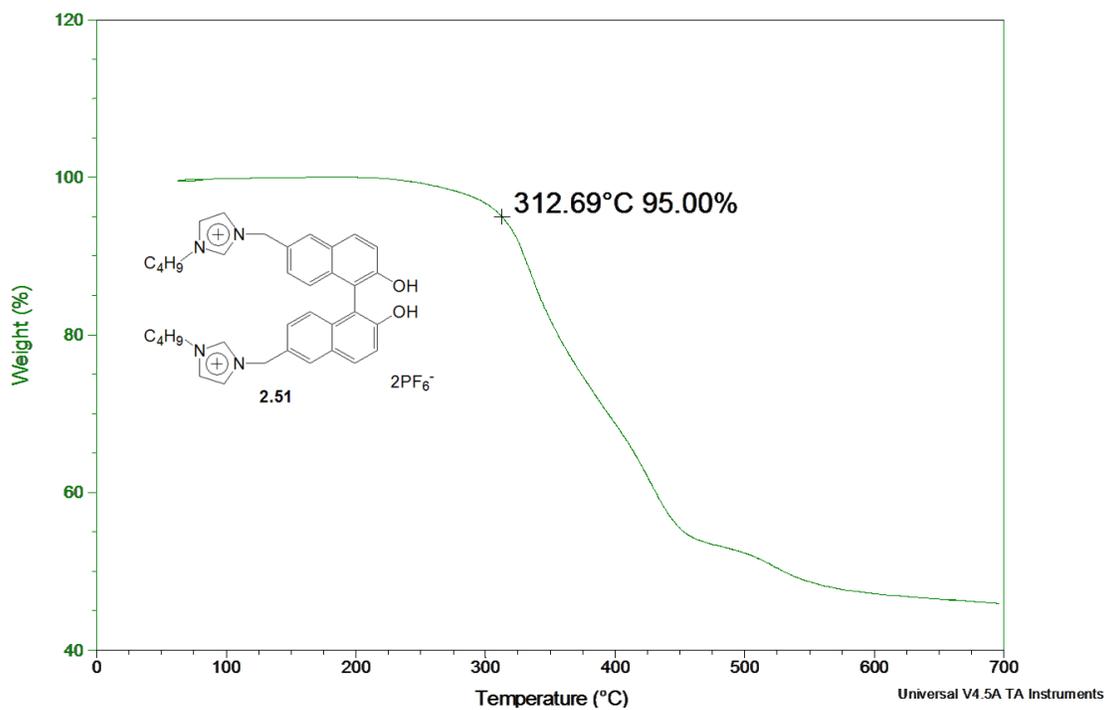


Figure A6.19. Détermination de la température de dégradation (Td₅) du composé 2.51.

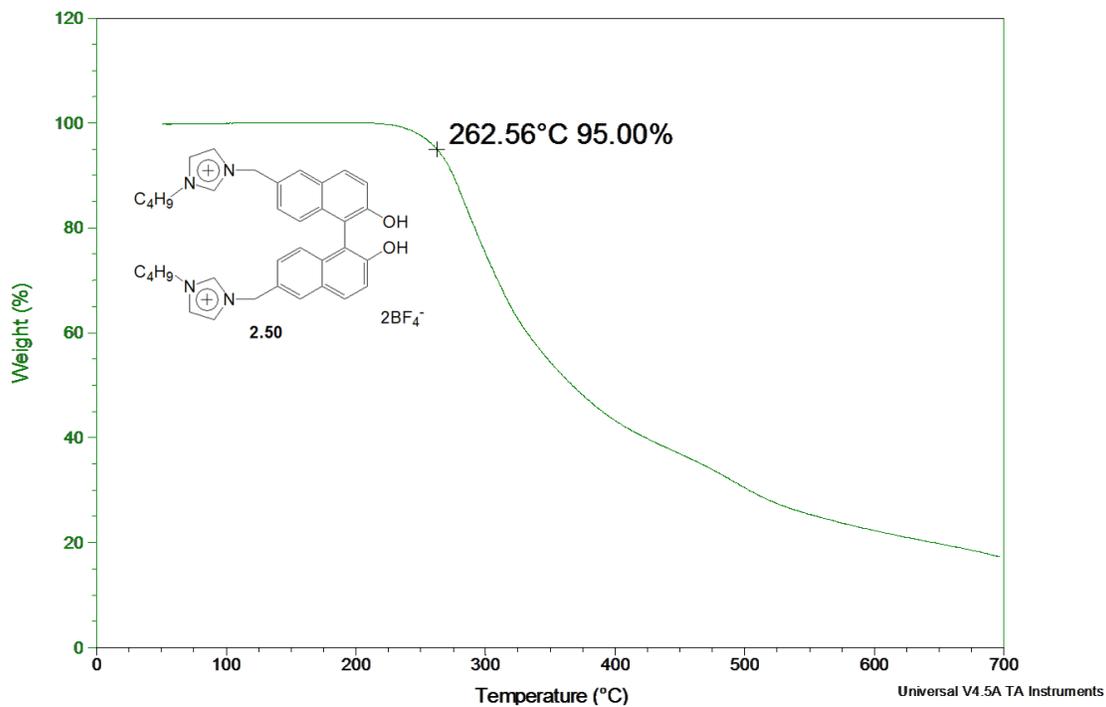


Figure A6.20. Détermination de la température de dégradation (Td₅) du composé 2.50.

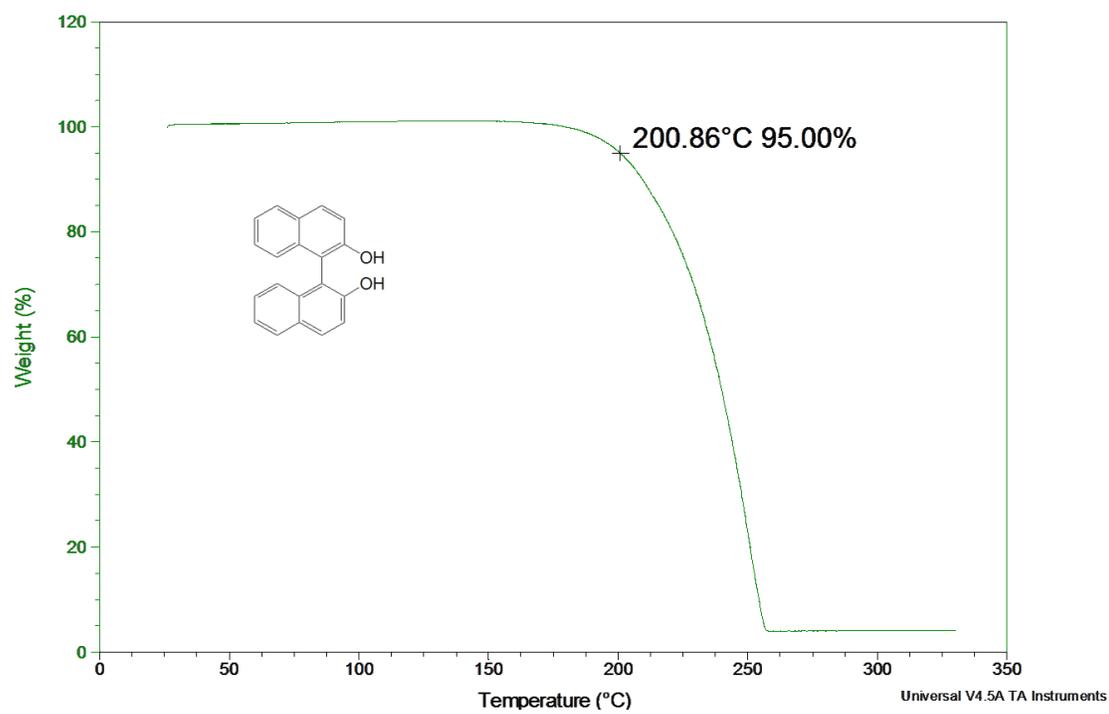
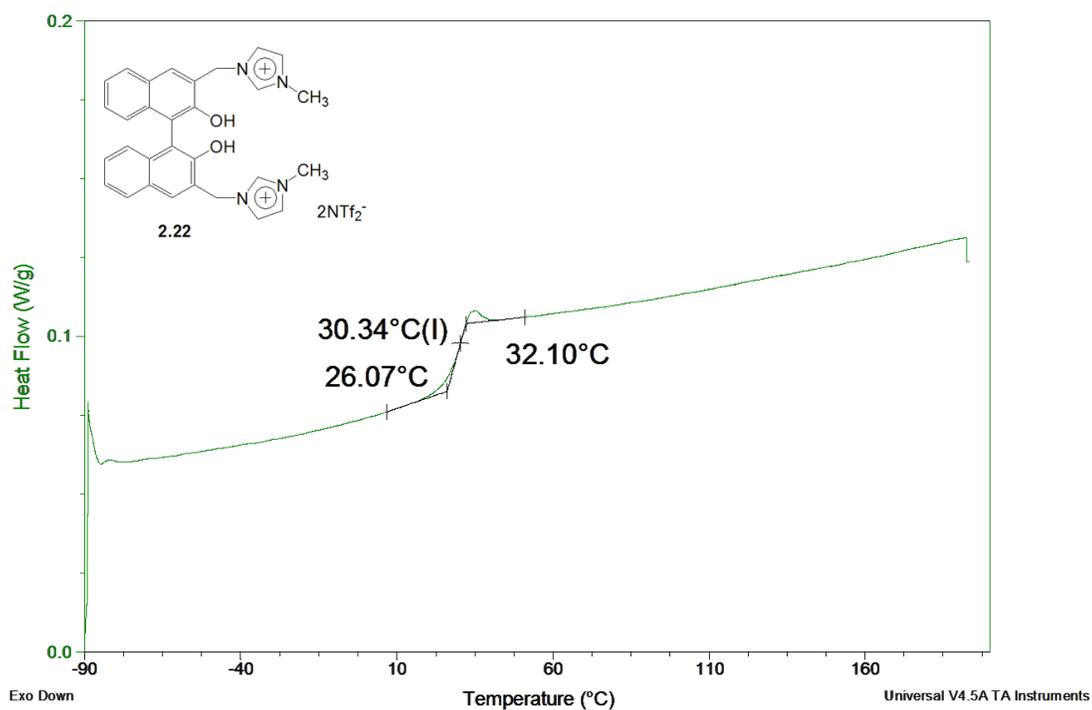
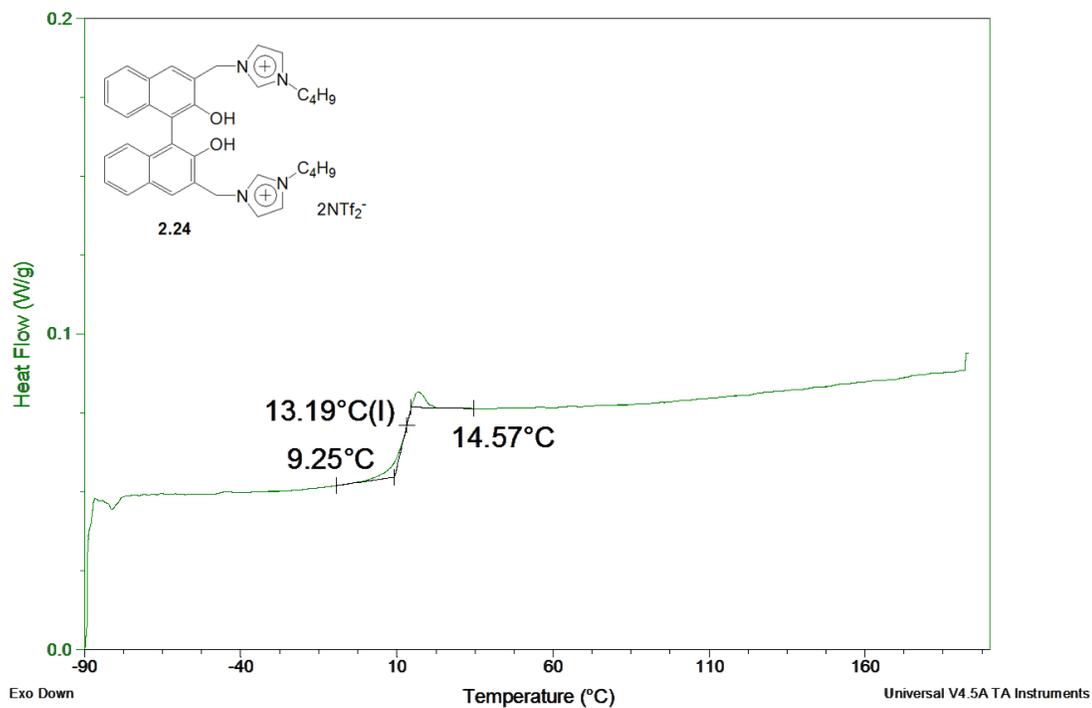


Figure A6.21. Détermination de la température de dégradation (Td_5) du Binol.

Annexe 7 : DSC

Figure A7.1. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé 2.22.Figure A7.2. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé 2.24.

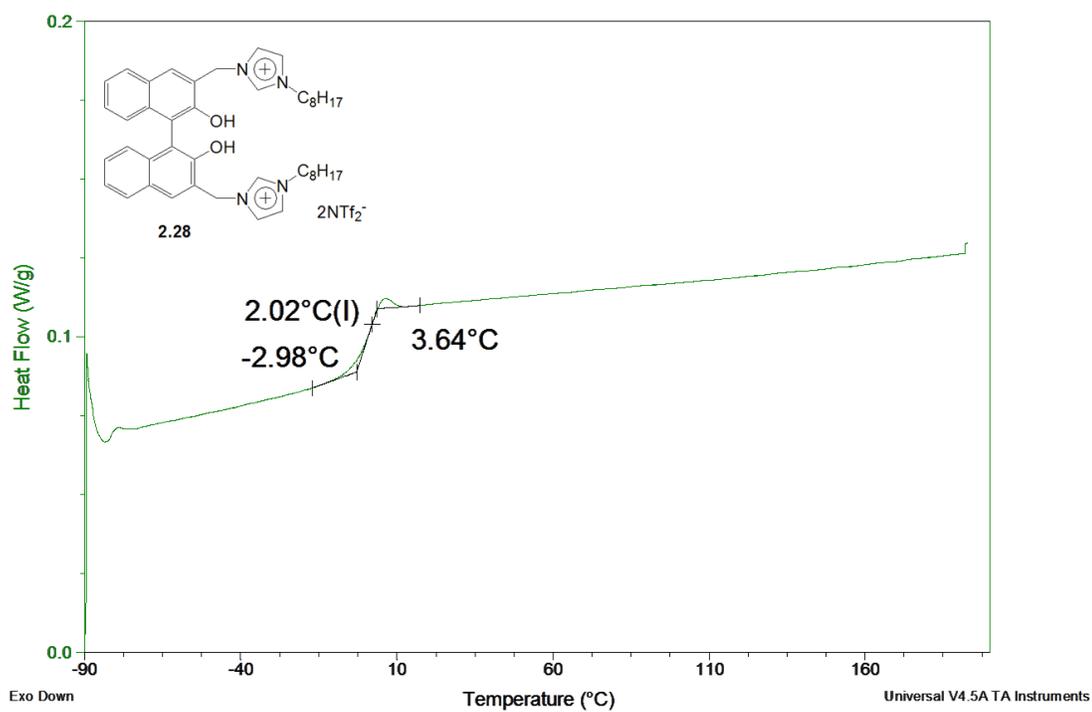


Figure A7.3. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé **2.28**.

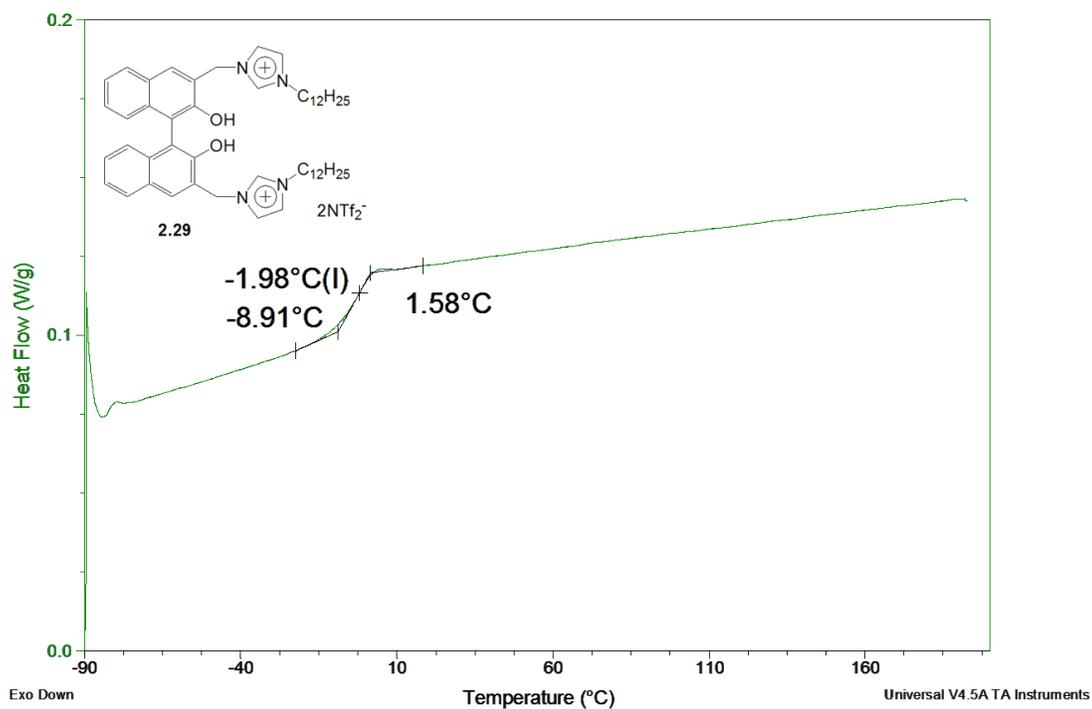


Figure A7.4. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé **2.29**.

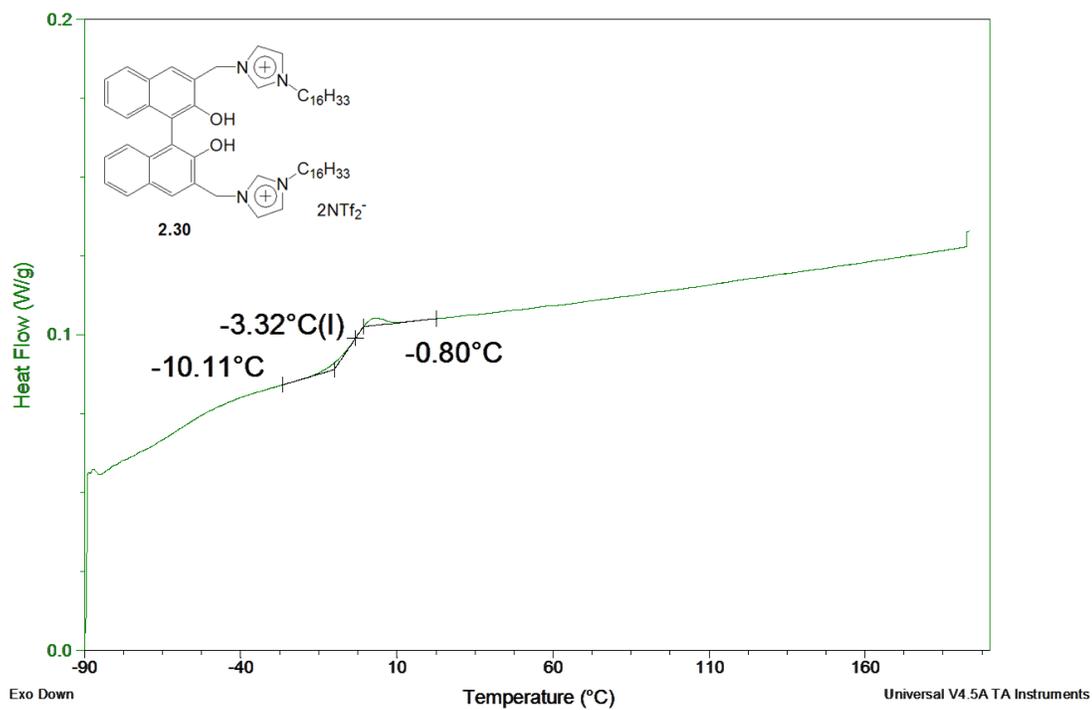


Figure A7.5. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé 2.30.

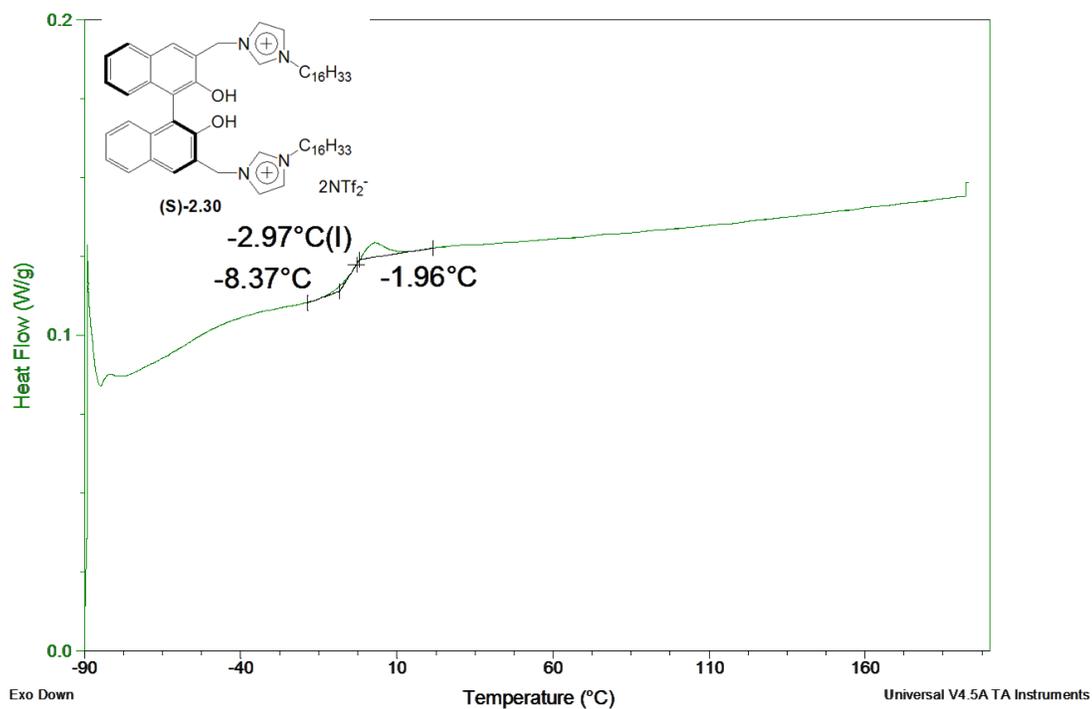


Figure A7.6. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé (S)-2.30.

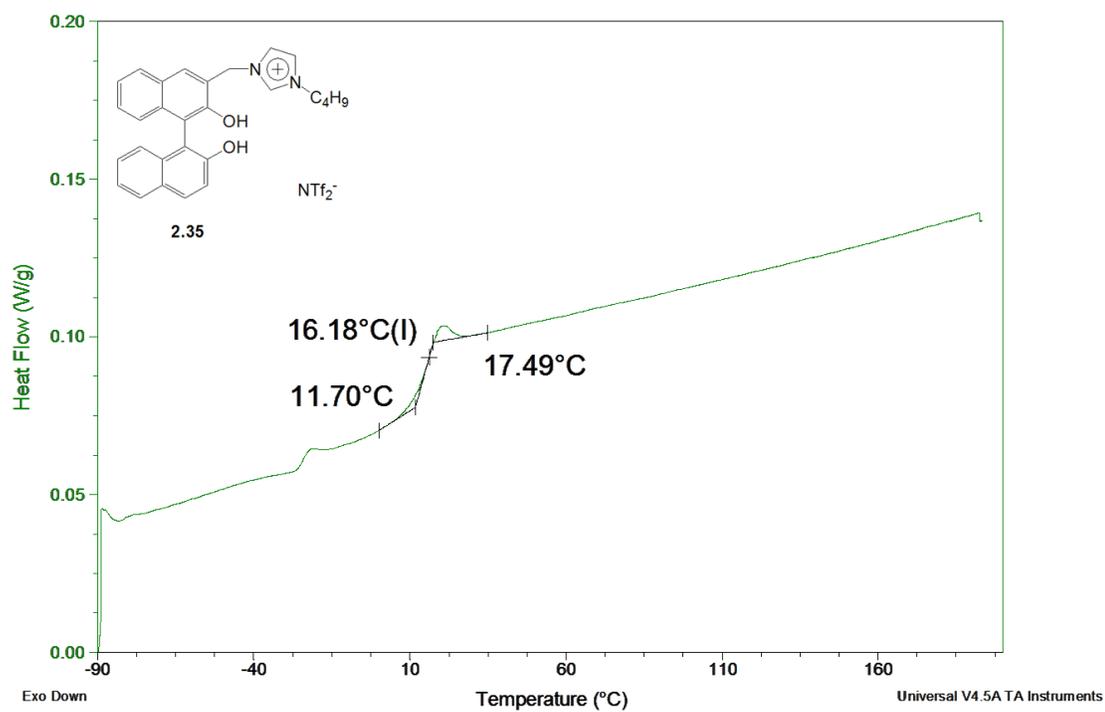


Figure A7.7. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé **2.35**.

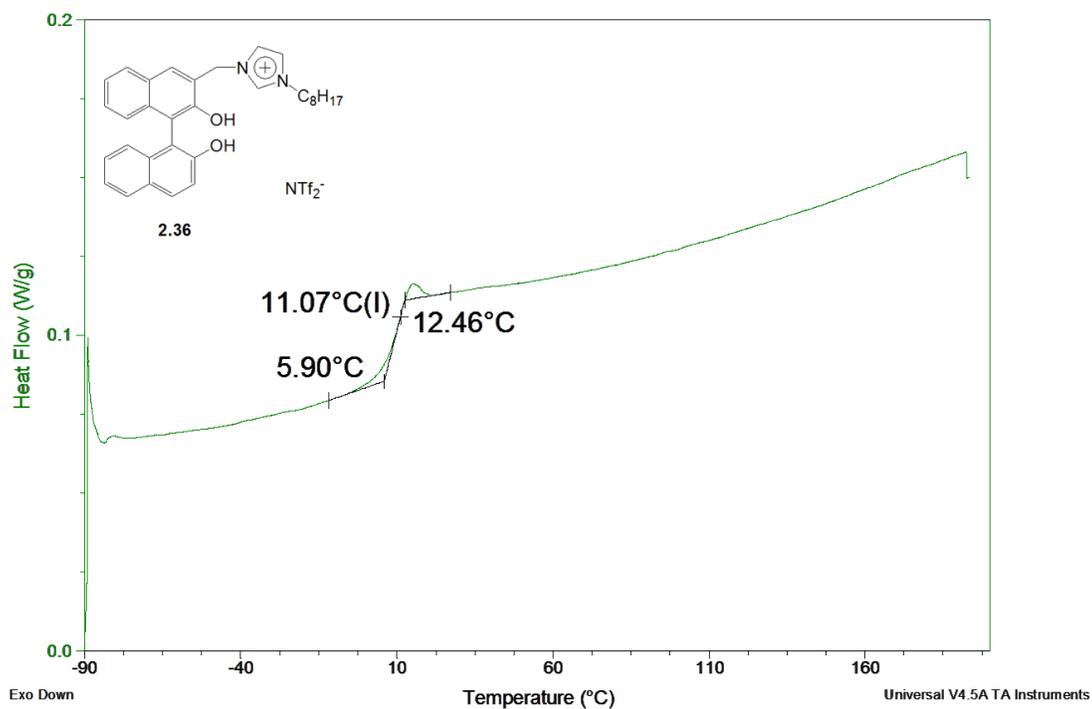


Figure A7.8. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé **2.36**.

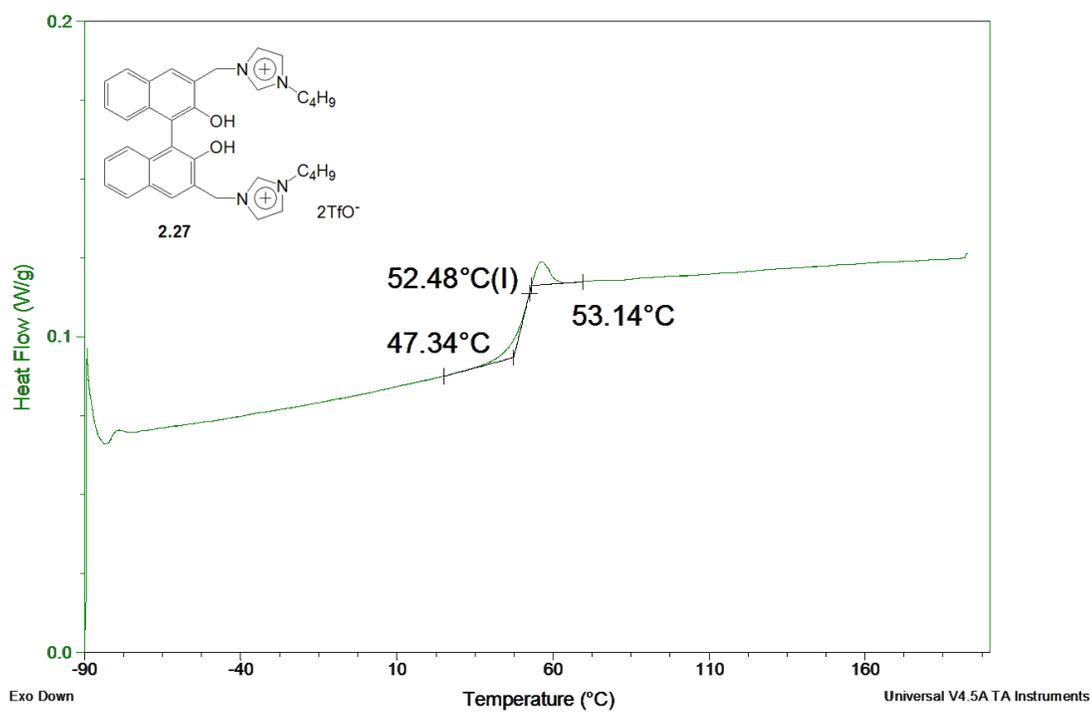


Figure A7.9. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé 2.27.

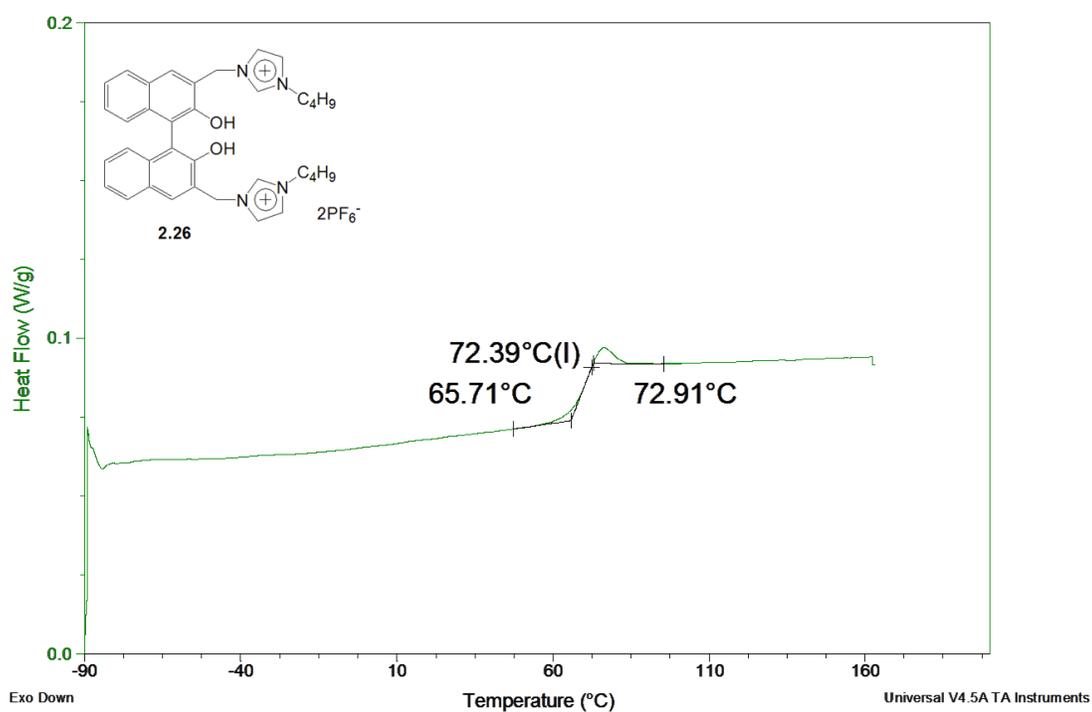


Figure A7.10. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé 2.26.

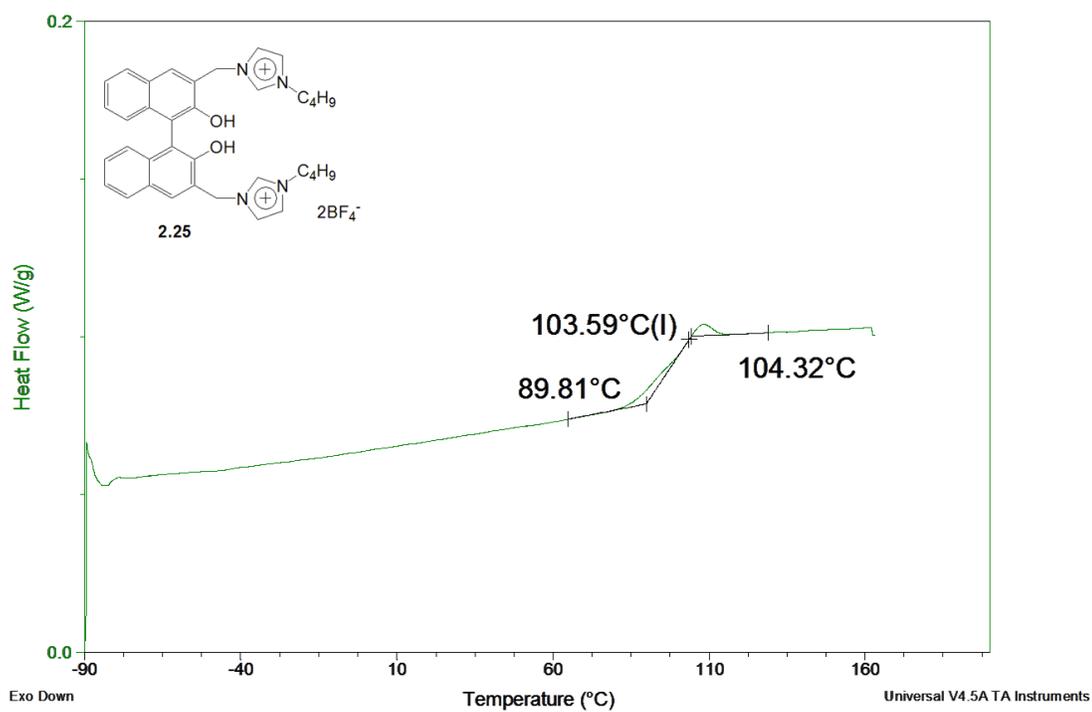


Figure A7.11. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé 2.25.

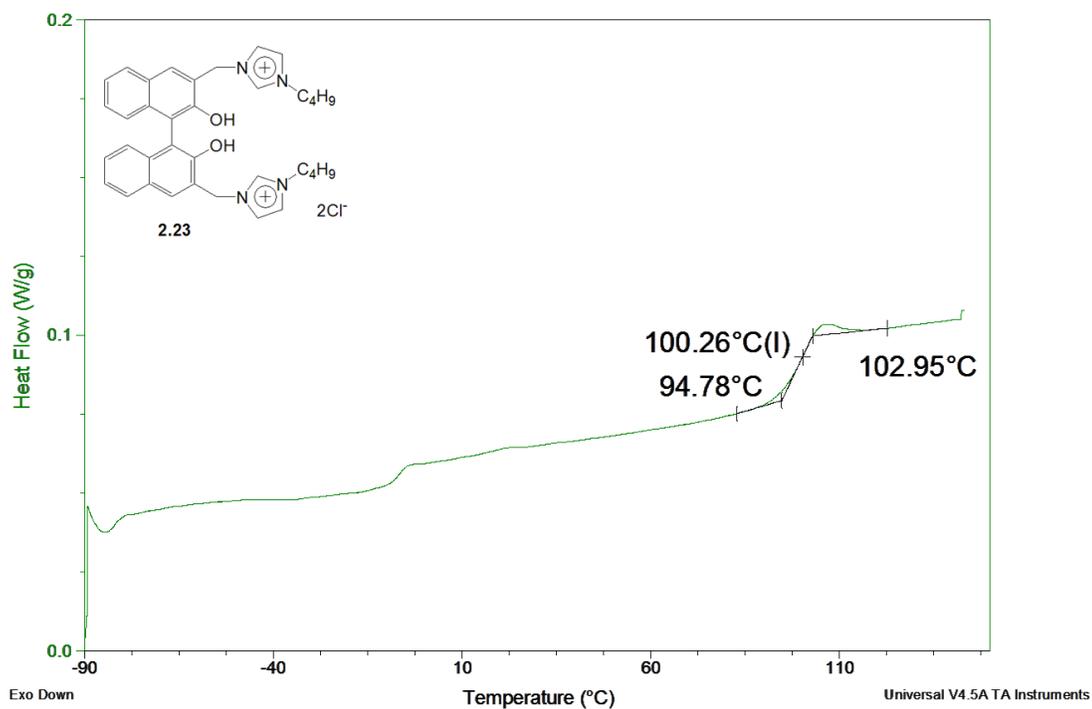


Figure A7.12. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé 2.23.

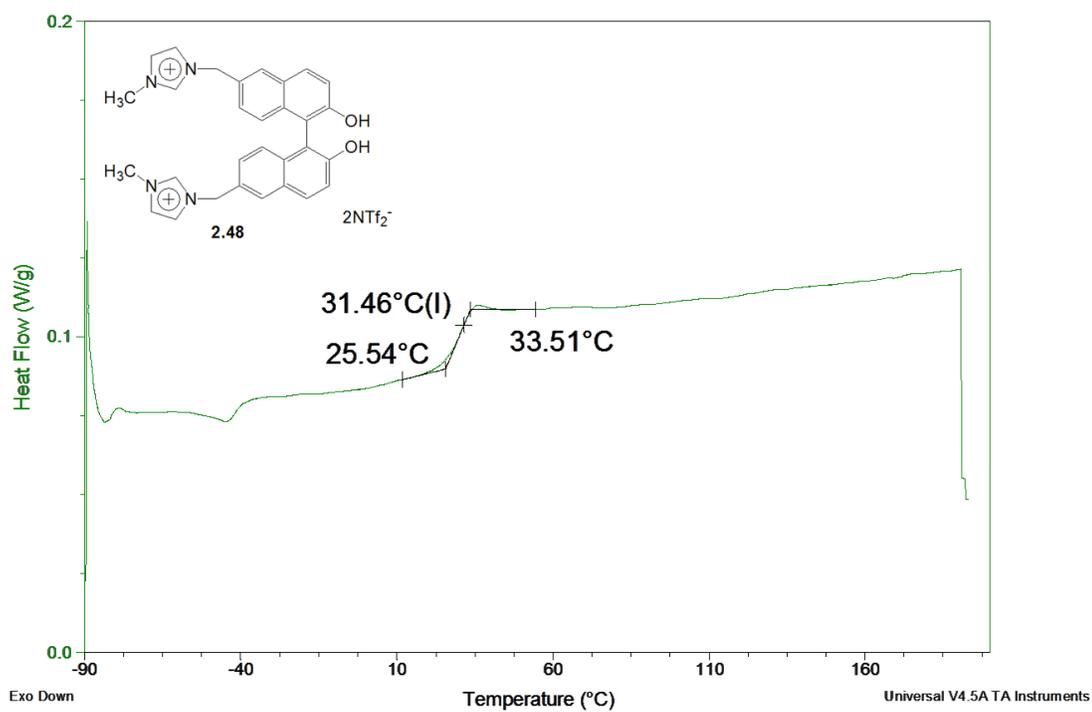


Figure A7.13. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé 2.48.

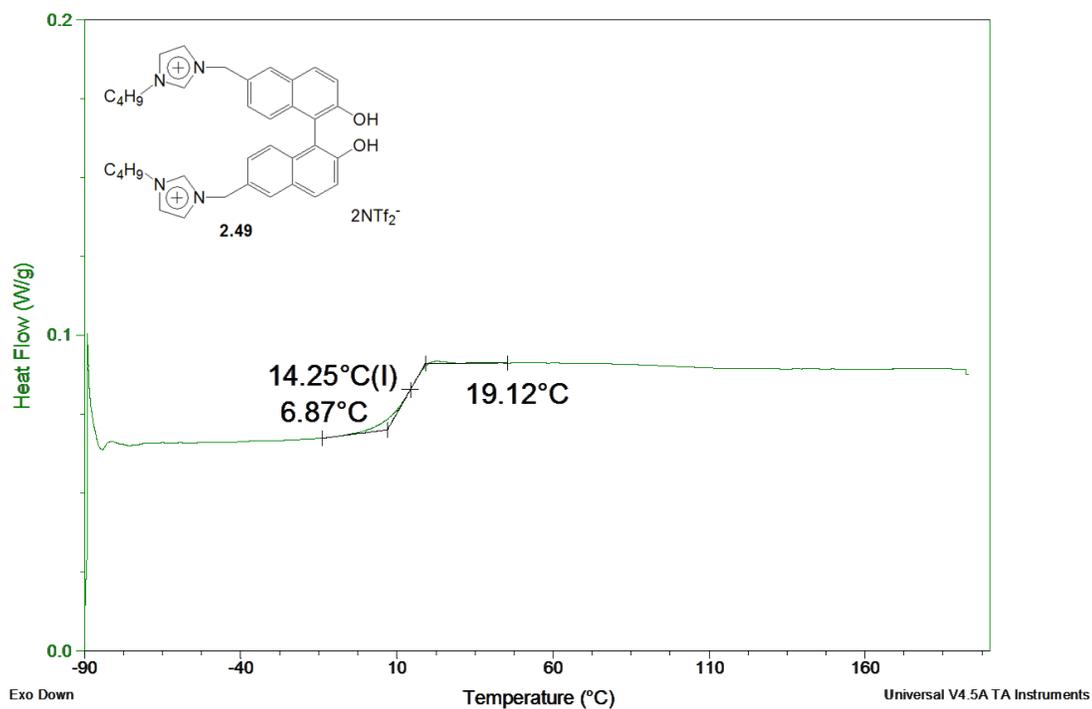


Figure A7.14. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé 2.49.

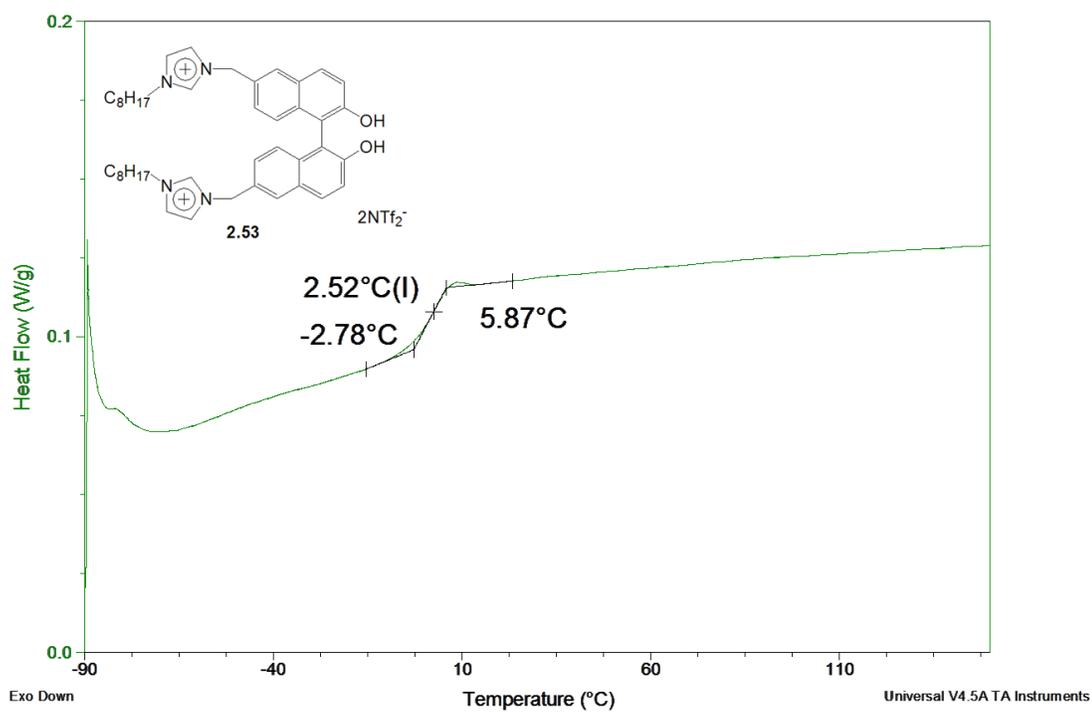


Figure A7.15. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé 2.53.

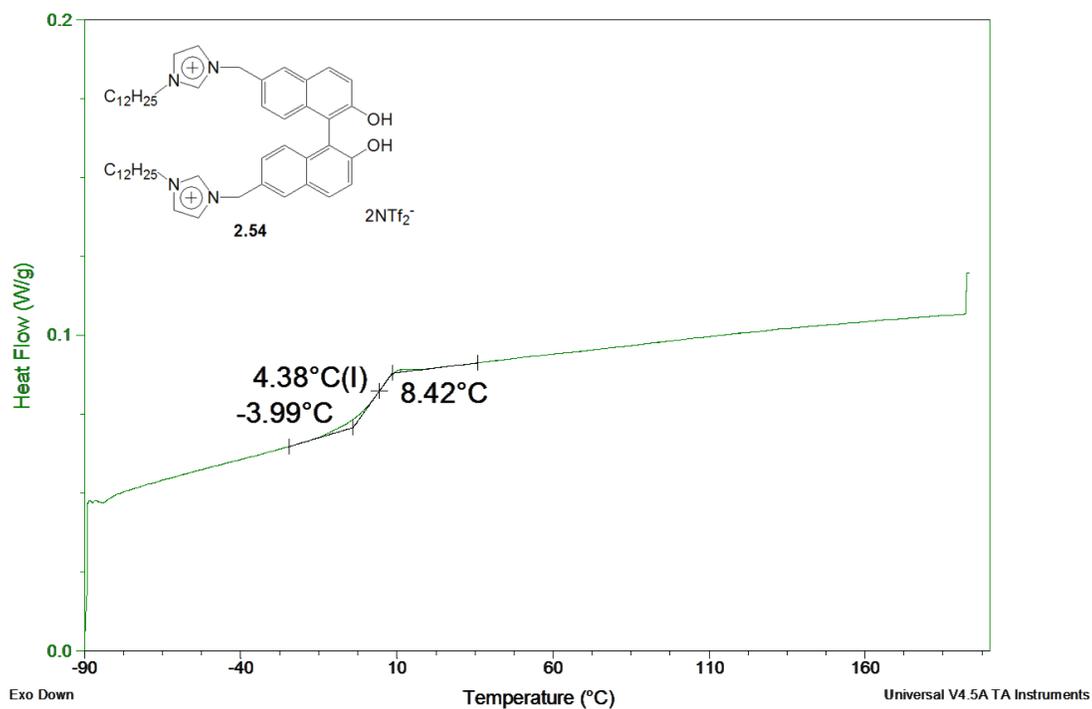


Figure A7.16. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé 2.54.

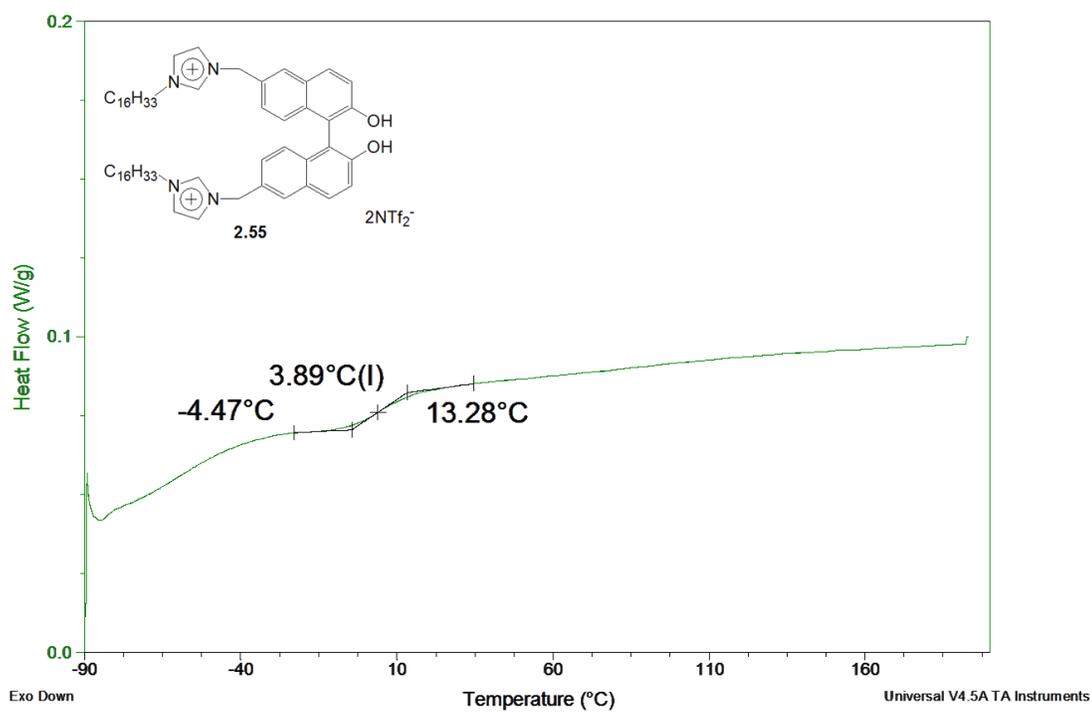


Figure A7.17. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé **2.55**.

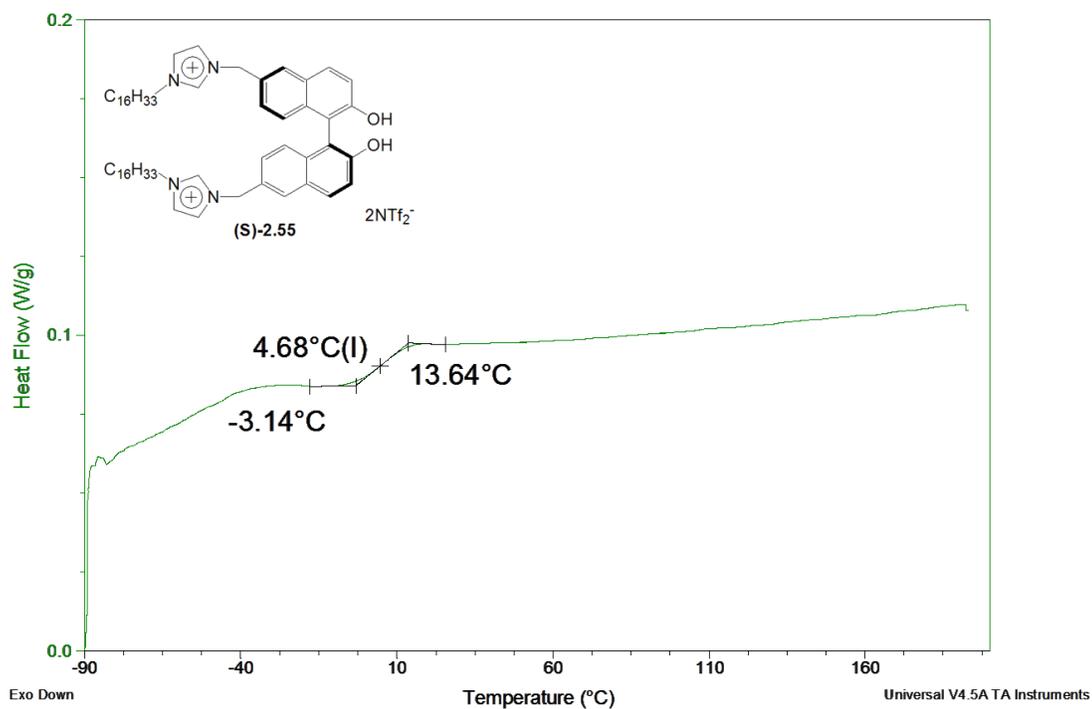


Figure A7.18. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé **(S)-2.55**.

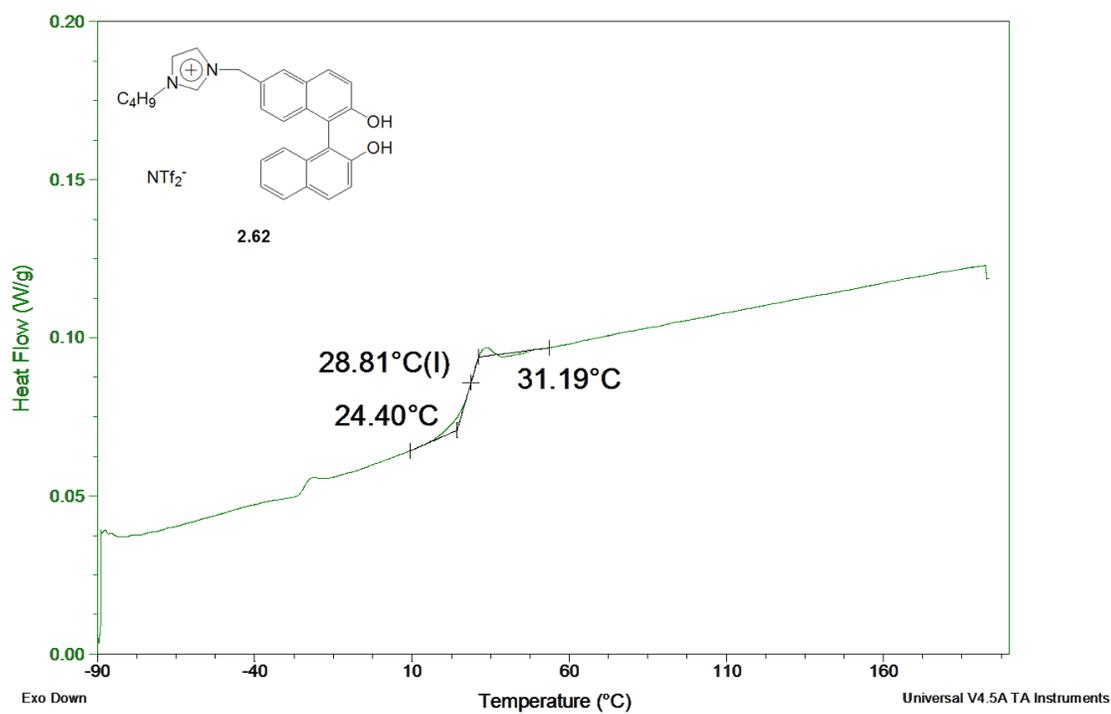


Figure A7.19. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé **2.62**.

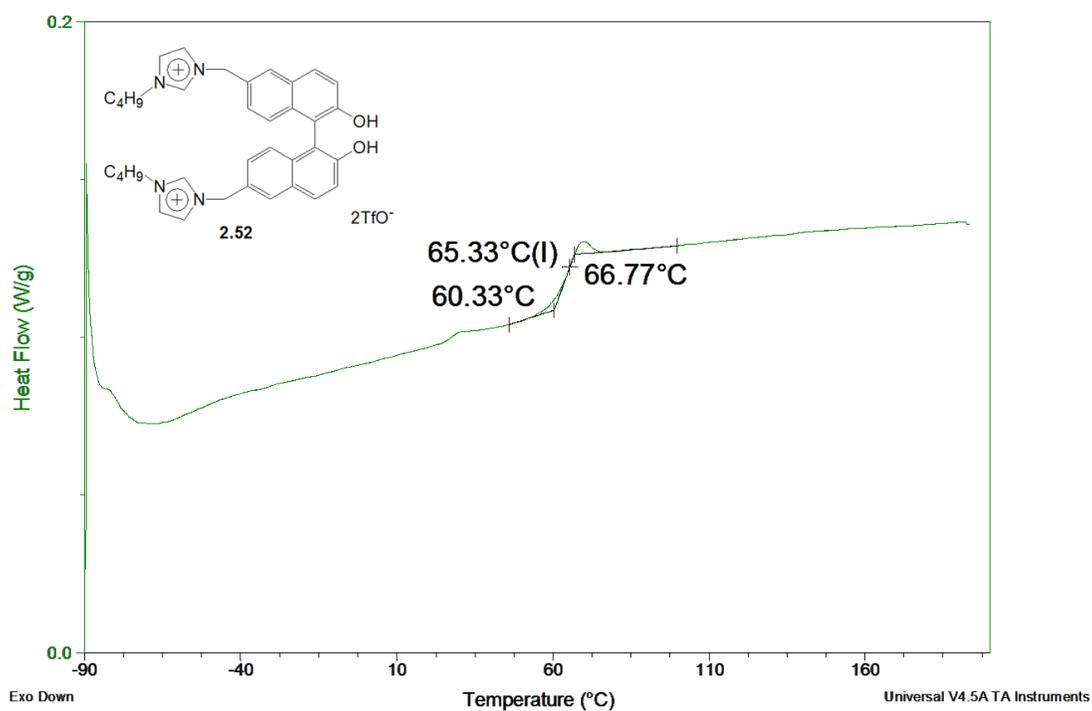


Figure A7.20. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé **2.52**.

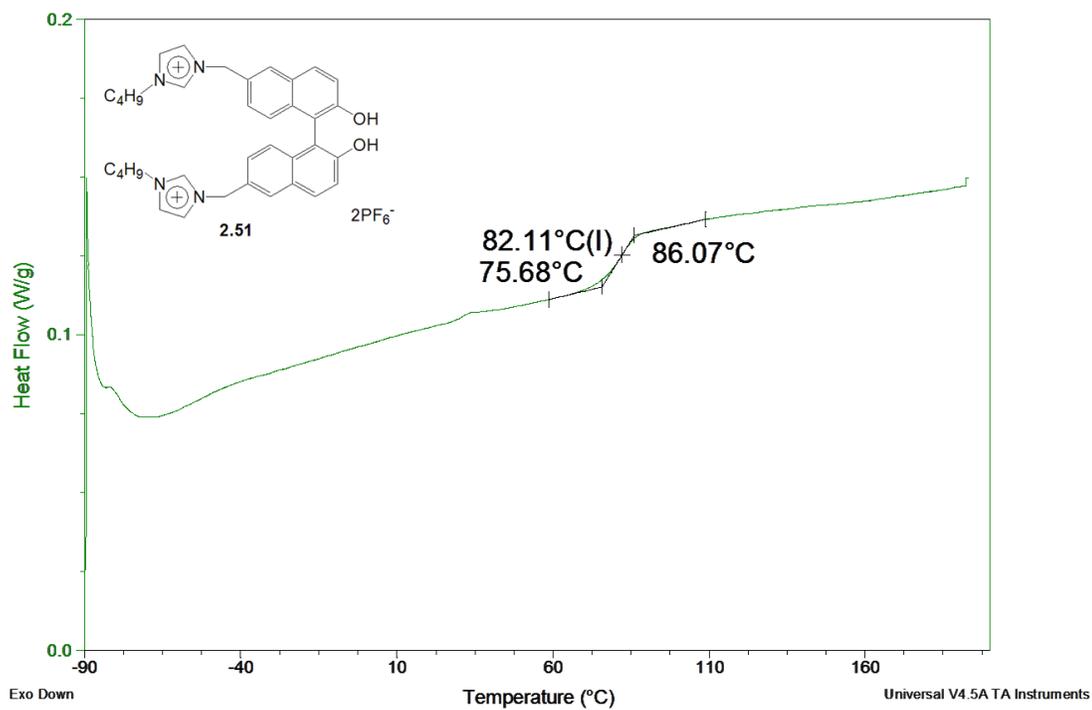


Figure A7.21. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé 2.51.

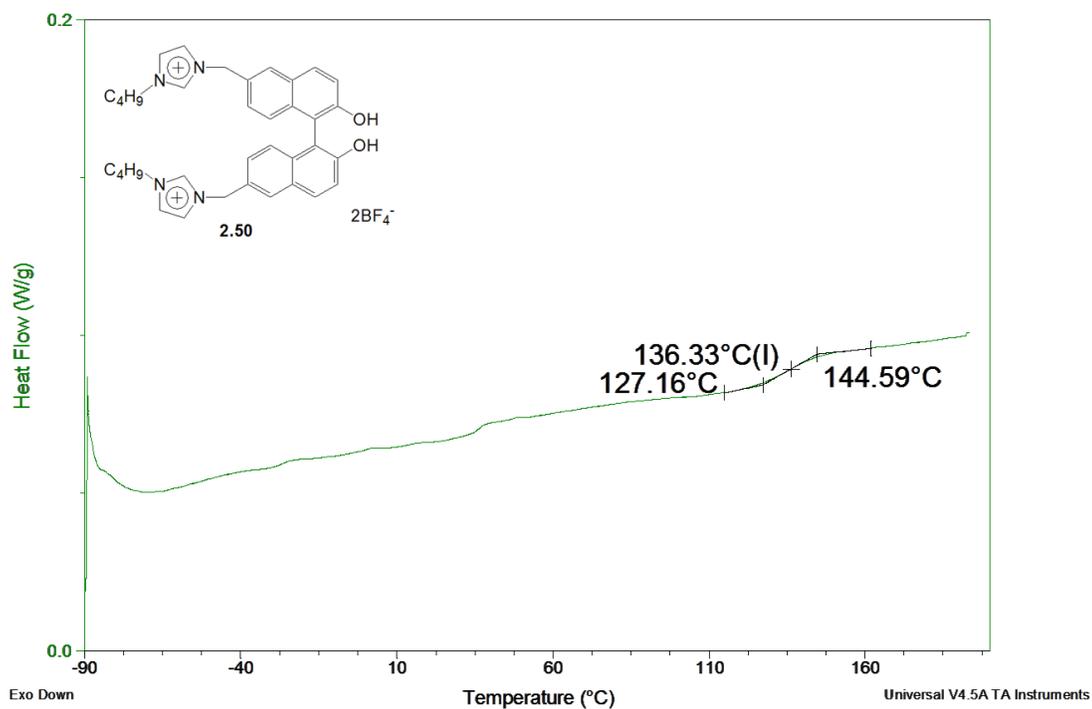


Figure A7.22. Détermination de la température de transition vitreuse (T_g) du composé 2.50.

Annexe 8 : HPLC

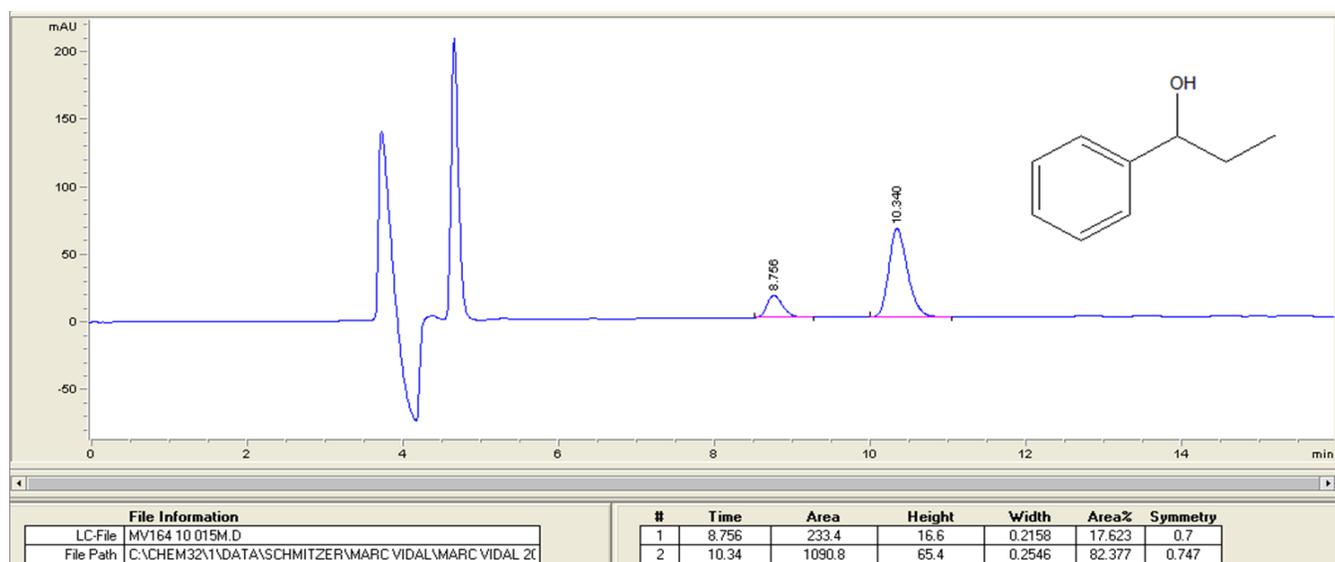


Figure A8.1. Chromatogramme HPLC du (*S*)-1-phényl-1-propanol (Entrée 1, Tableau 3.6).

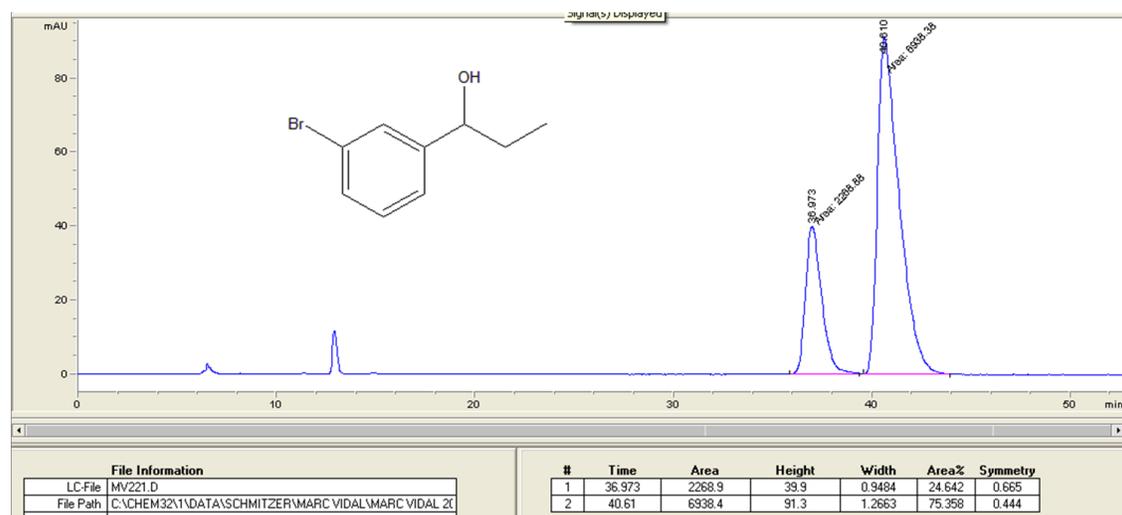


Figure A8.2. Chromatogramme HPLC du (*S*)-1-(3'-bromophényl)-1-propanol (Entrée 2, Tableau 3.5).

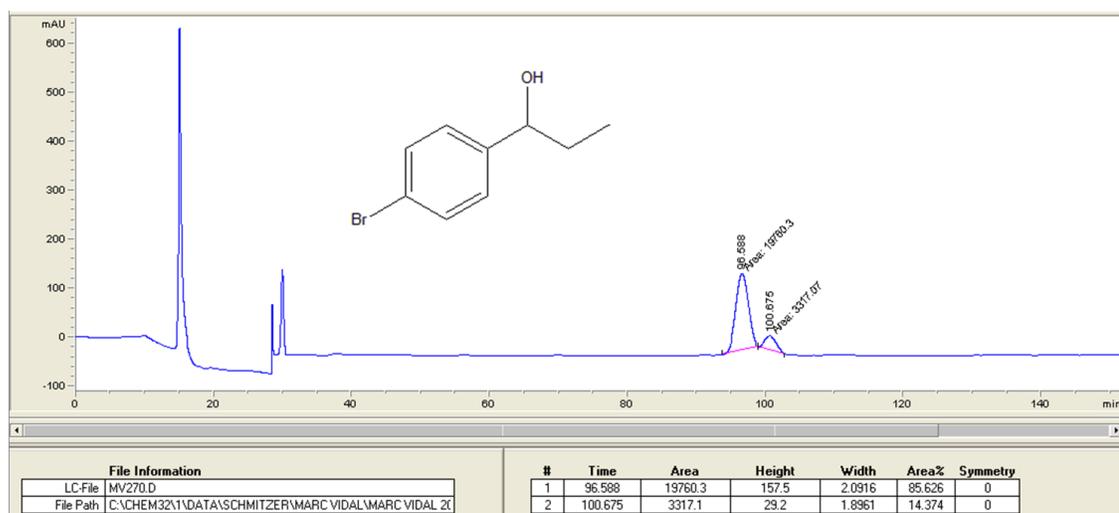


Figure A8.3. Chromatogramme HPLC du (*S*)-1-(4'-bromophényl)-1-propanol (Entrée 3, Tableau 3.6).

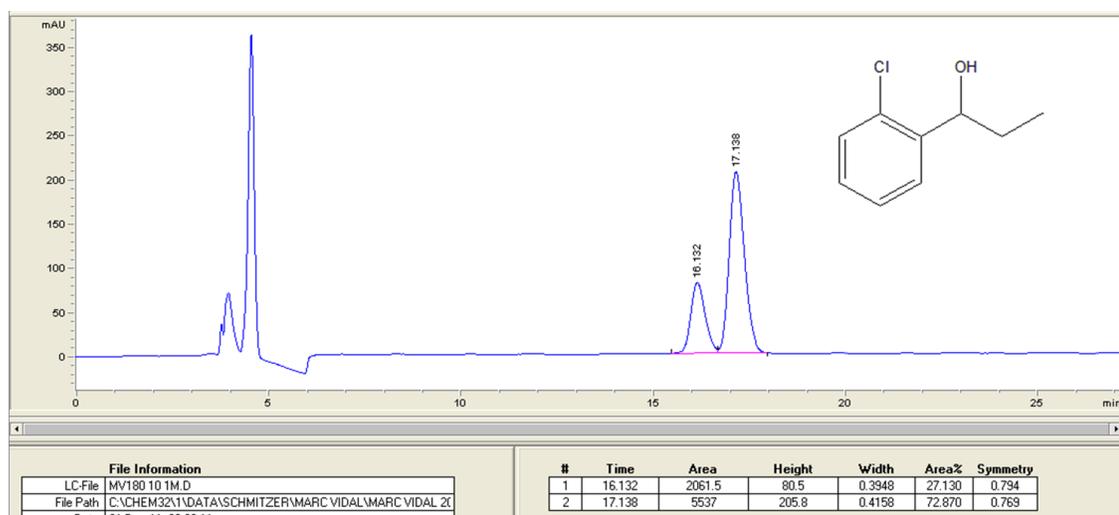


Figure A8.4. Chromatogramme HPLC du (*S*)-1-(2'-chlorophényl)-1-propanol (Entrée 4, Tableau 3.6).

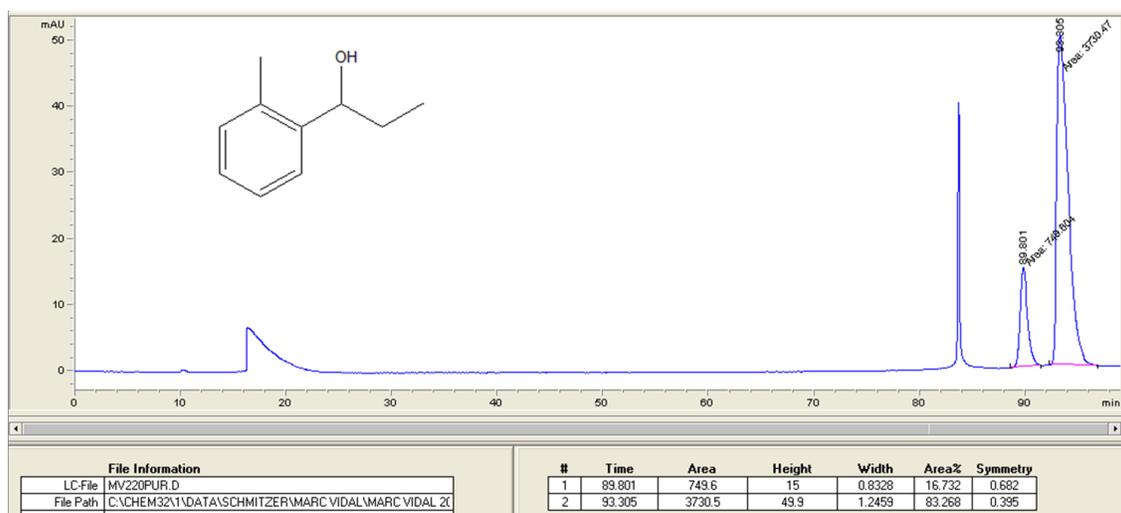


Figure A8.5. Chromatogramme HPLC du (*S*)-1-(2'-méthylphényl)-1-propanol (Entrée 5, Tableau 3.6).

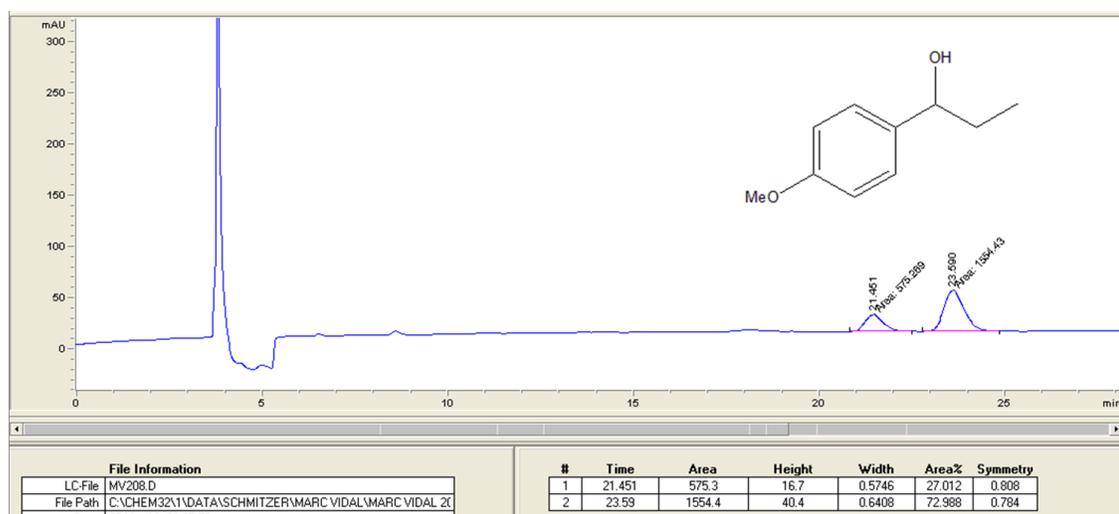


Figure A8.6. Chromatogramme HPLC du (*S*)-1-(4'-méthoxyphényl)-1-propanol (Entrée 6, Tableau 3.6).

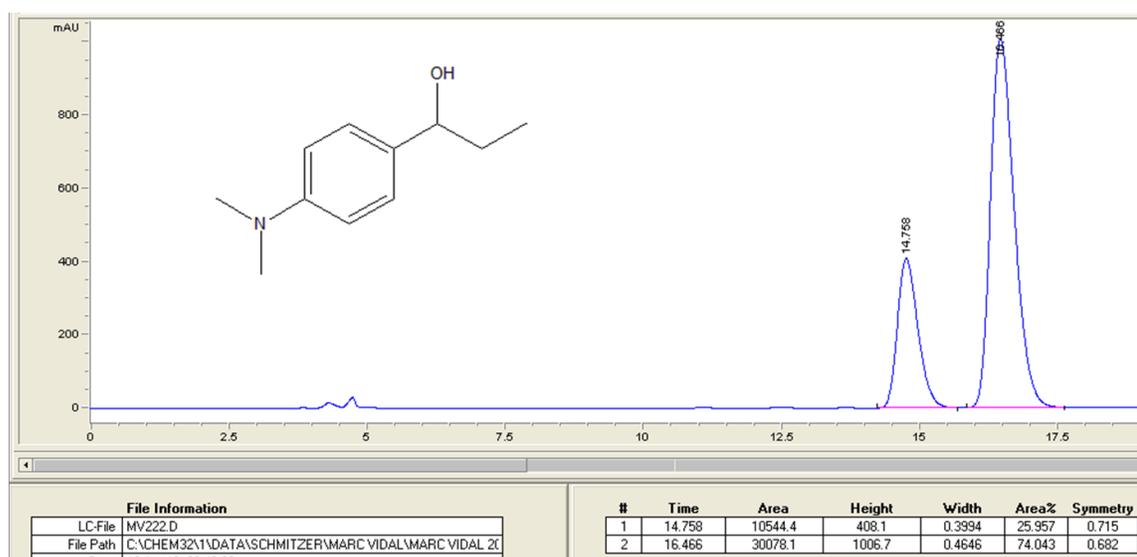


Figure A8.7. Chromatogramme HPLC du (*S*)-1-(4'-diméthylaminoophényl)-1-propanol (Entrée 7, Tableau 3.6).

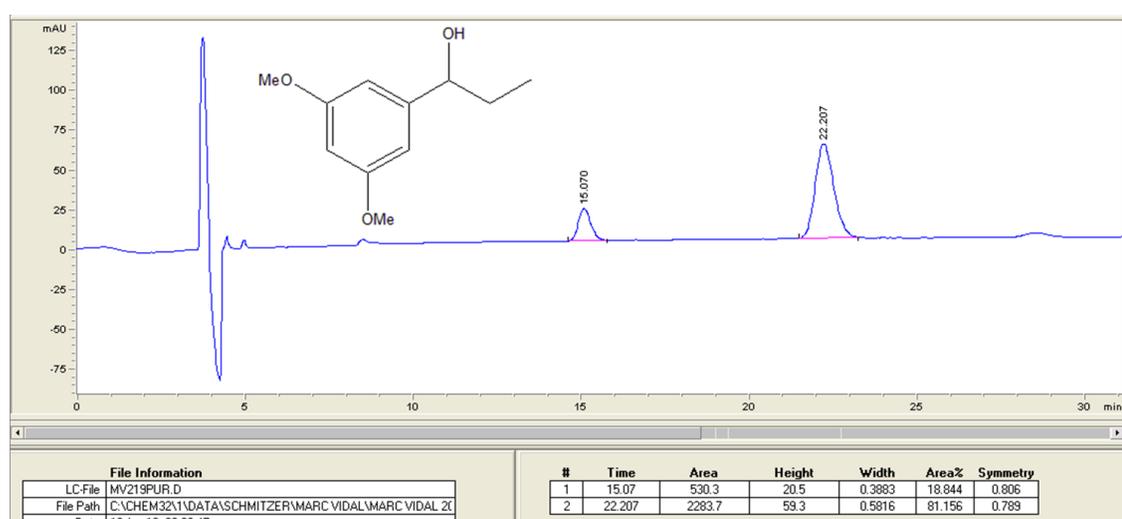


Figure A8.8. Chromatogramme HPLC du (*S*)-1-(3',5'-diméthoxyphényl)-1-propanol (Entrée 8, Tableau 3.6).

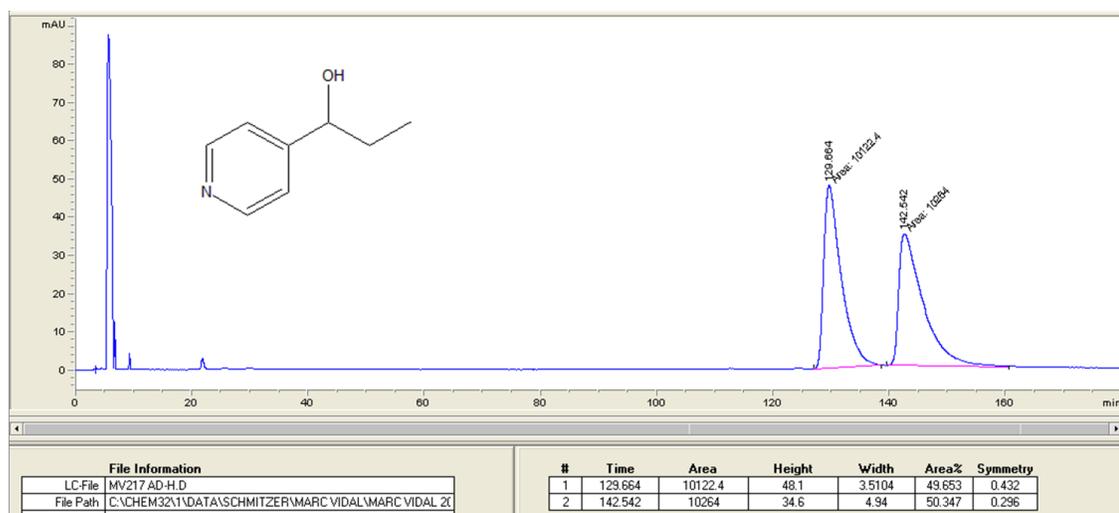


Figure A8.9. Chromatogramme HPLC du (*S*)-1-(4'-pyridyl)-1-propanol (Entrée 10, Tableau 3.6).

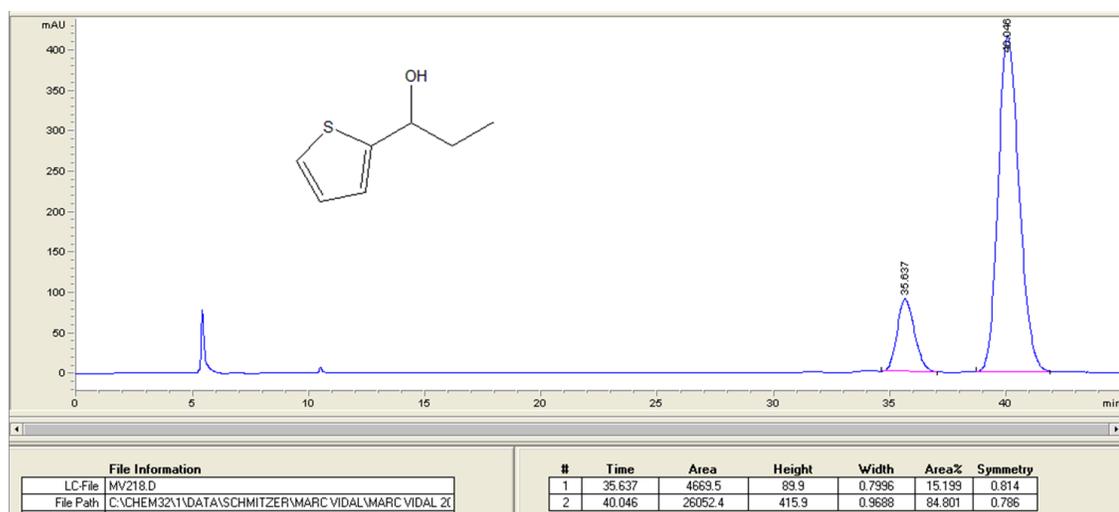


Figure A8.10. Chromatogramme HPLC du (*S*)-1-(2'-thienyl)-1-propanol (Entrée 11, Tableau 3.6).

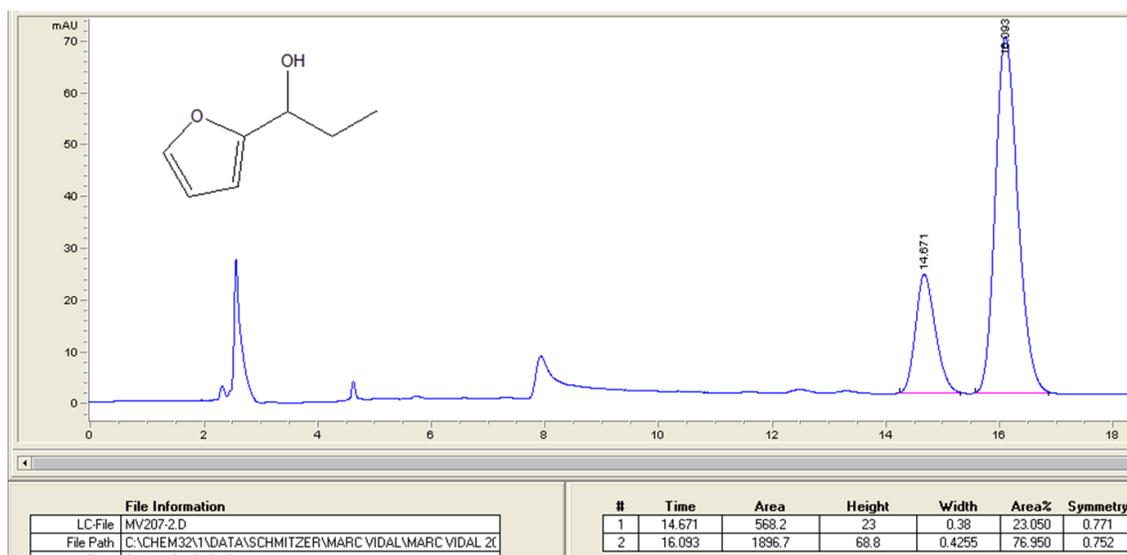


Figure A8.11. Chromatogramme HPLC du (*S*)-1-(2'-furyl)-1-propanol (Entrée 12, Tableau 3.6).

Annexe 9 : Transport de chlorure dans des liposomes d'EYPC

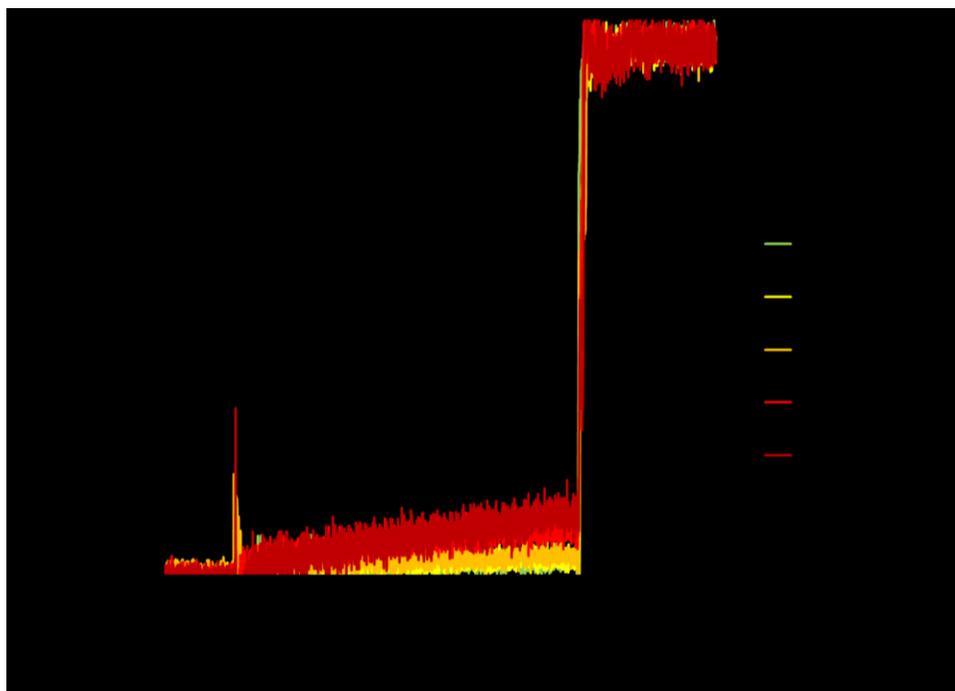


Figure A9.1. Courbes de transport d'ions chlorure par ajout de différentes concentrations du composé **2.22** à une suspension de liposomes d'EYPC contenant de la lucigénine.

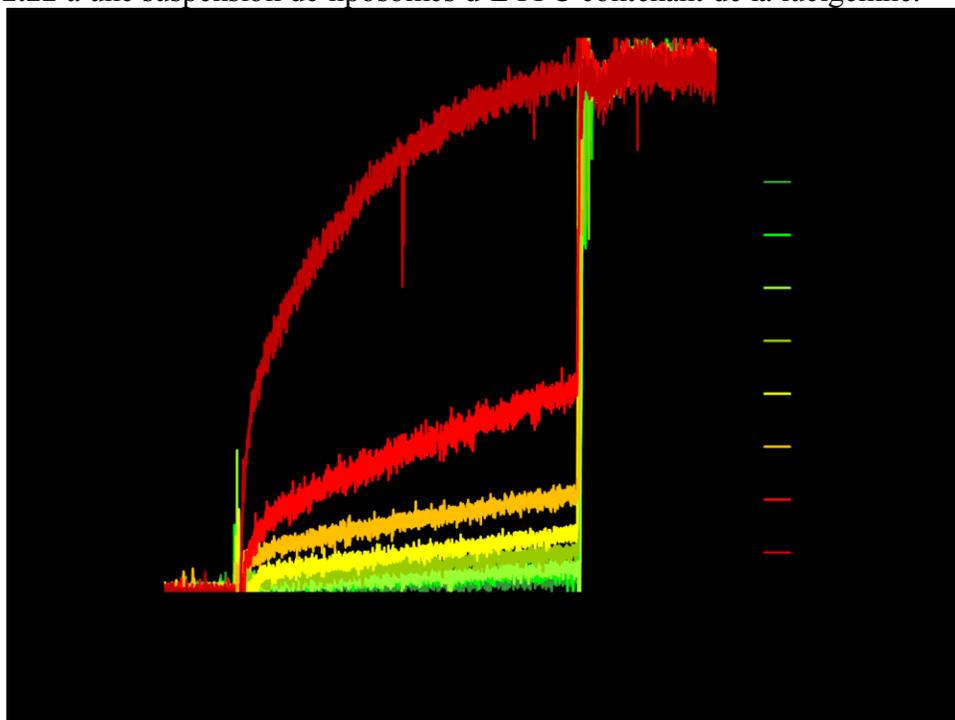


Figure A9.2. Courbes de transport d'ions chlorure par ajout de différentes concentrations du composé **2.24** à une suspension de liposomes d'EYPC contenant de la lucigénine.

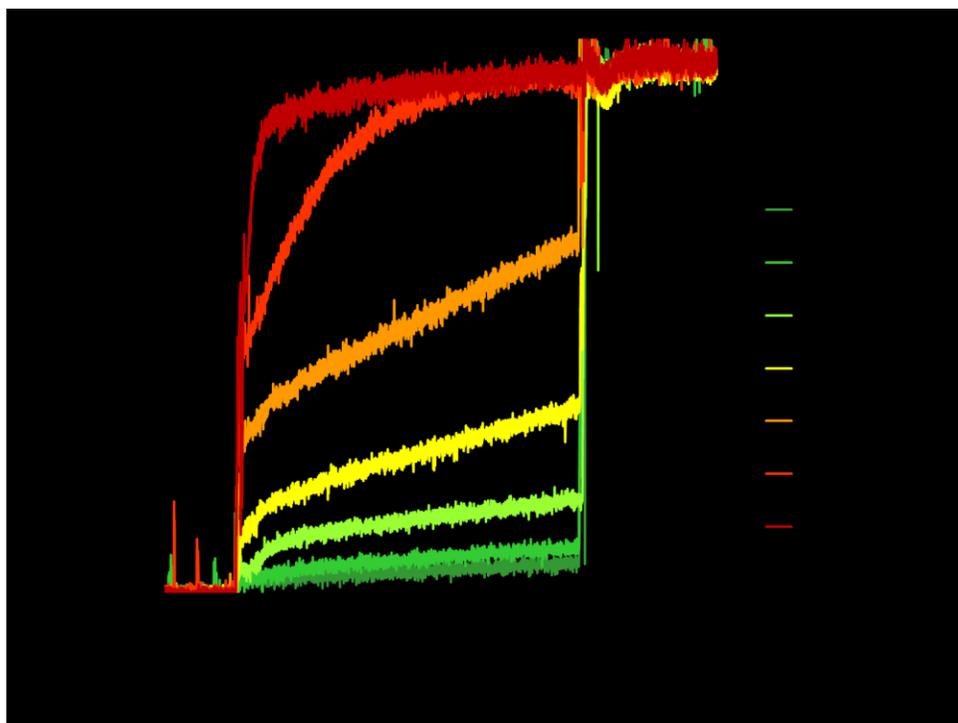


Figure A9.3. Courbes de transport d'ions chlorure par ajout de différentes concentrations du composé **2.28** à une suspension de liposomes d'EYPC contenant de la lucigénine.

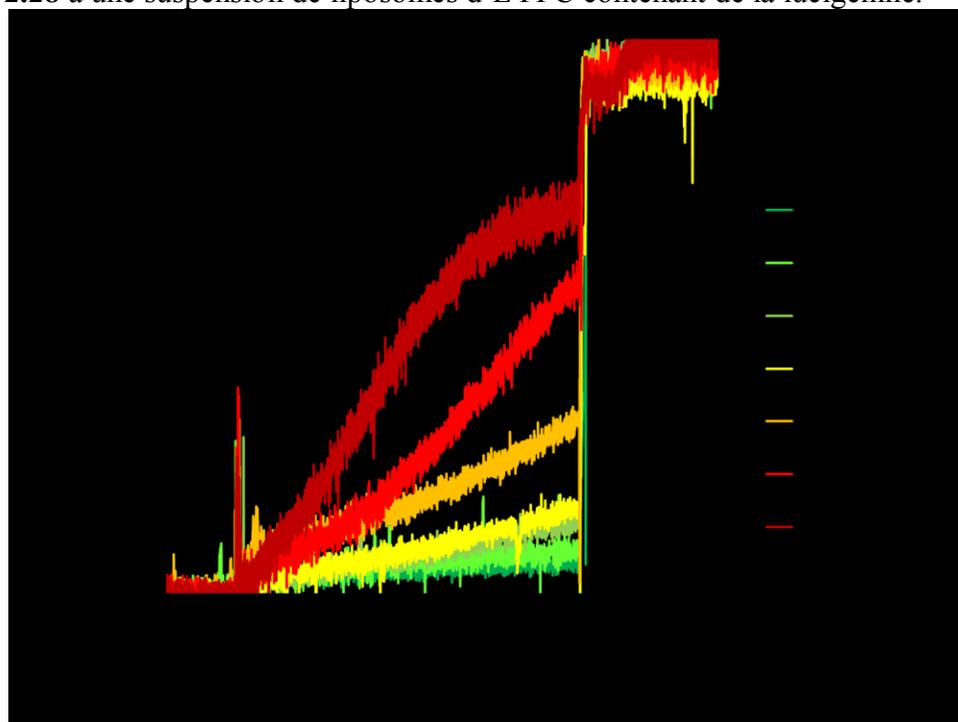


Figure A9.4. Courbes de transport d'ions chlorure par ajout de différentes concentrations du composé **2.29** à une suspension de liposomes d'EYPC contenant de la lucigénine.

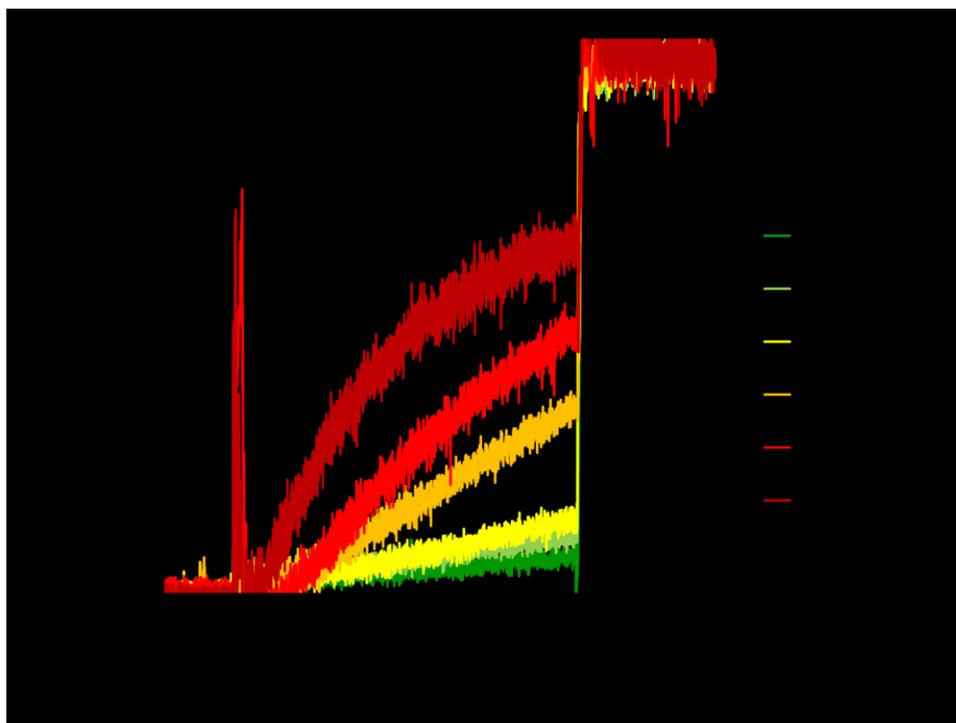


Figure A9.5. Courbes de transport d'ions chlorure par ajout de différentes concentrations du composé **2.30** à une suspension de liposomes d'EYPC contenant de la lucigénine.

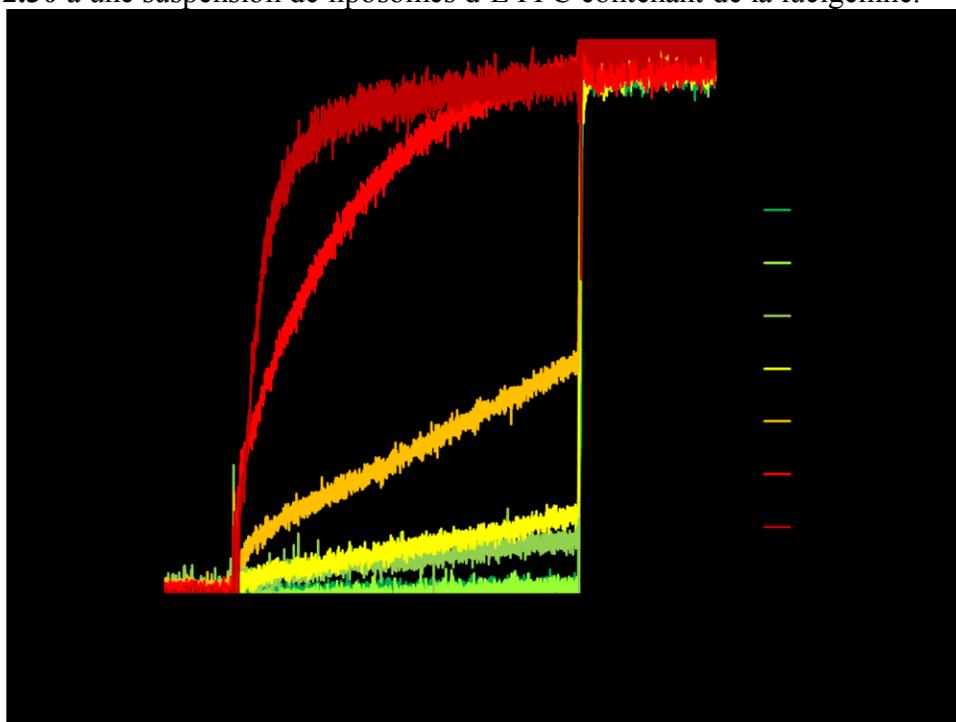


Figure A9.6. Courbes de transport d'ions chlorure par ajout de différentes concentrations du composé **2.36** à une suspension de liposomes d'EYPC contenant de la lucigénine.

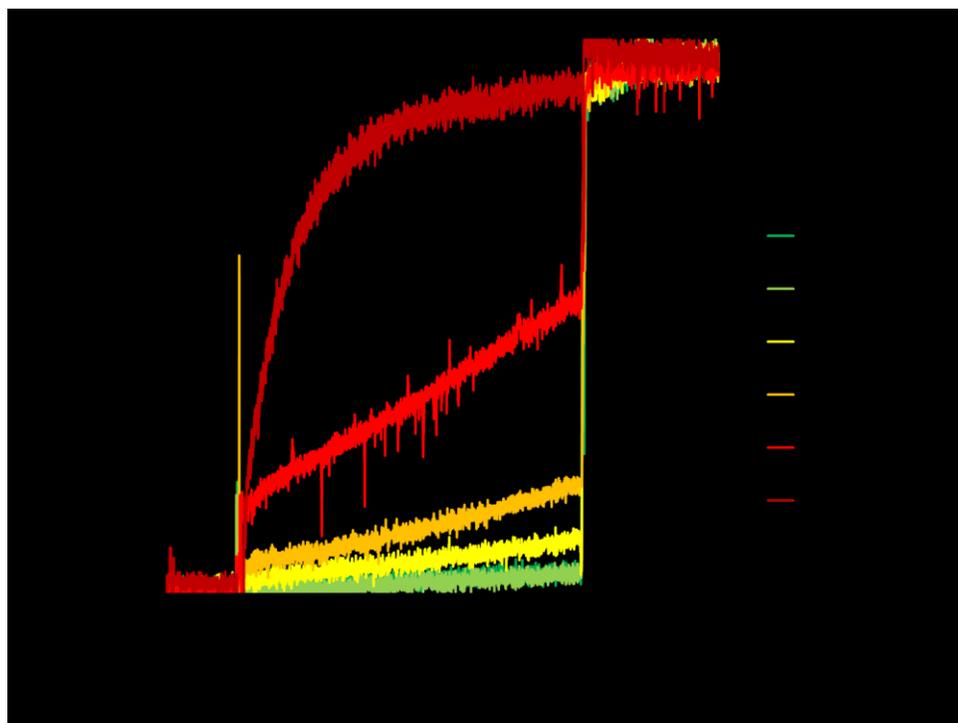


Figure A9.7. Courbes de transport d'ions chlorure par ajout de différentes concentrations du composé **2.53** à une suspension de liposomes d'EYPC contenant de la lucigénine.

Annexe 10 : Transport de chlorure dans des liposomes de DPPC

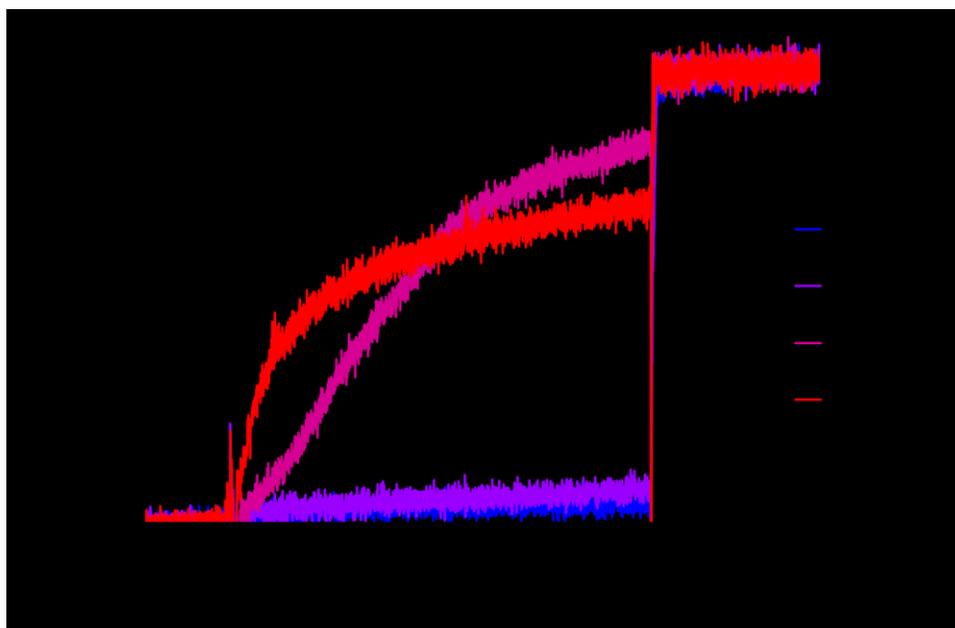


Figure A10.1. Effet de la température sur le transport d'ions chlorure après ajout de 12,5 mol% (par rapport au lipides) du composé **2.22** à une suspension de liposomes de DPPC contenant de la lucigénine.

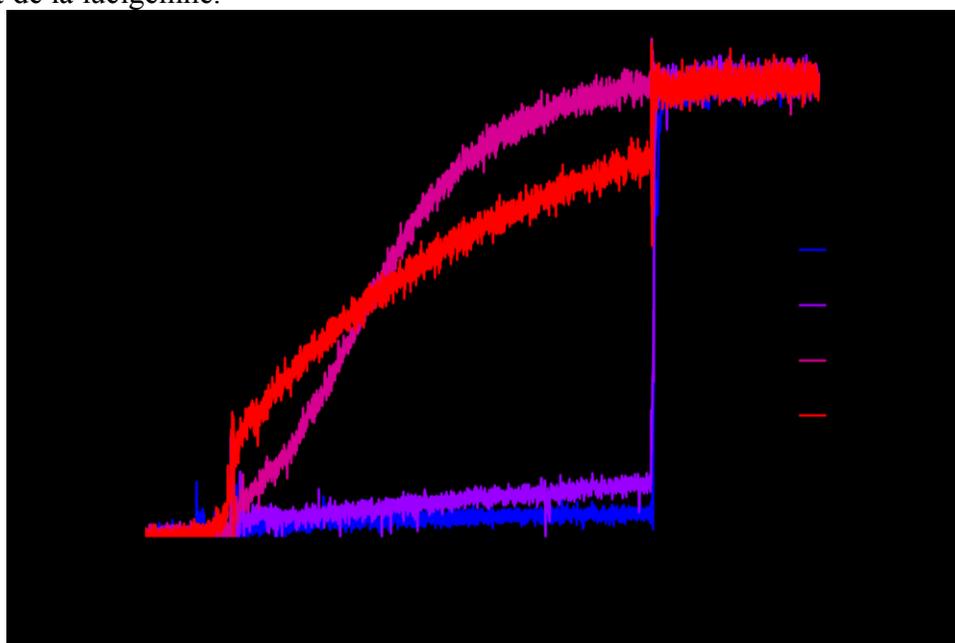


Figure A10.2. Effet de la température sur le transport d'ions chlorure après ajout de 25 mol% (par rapport au lipides) du composé **2.24** à une suspension de liposomes de DPPC contenant de la lucigénine.

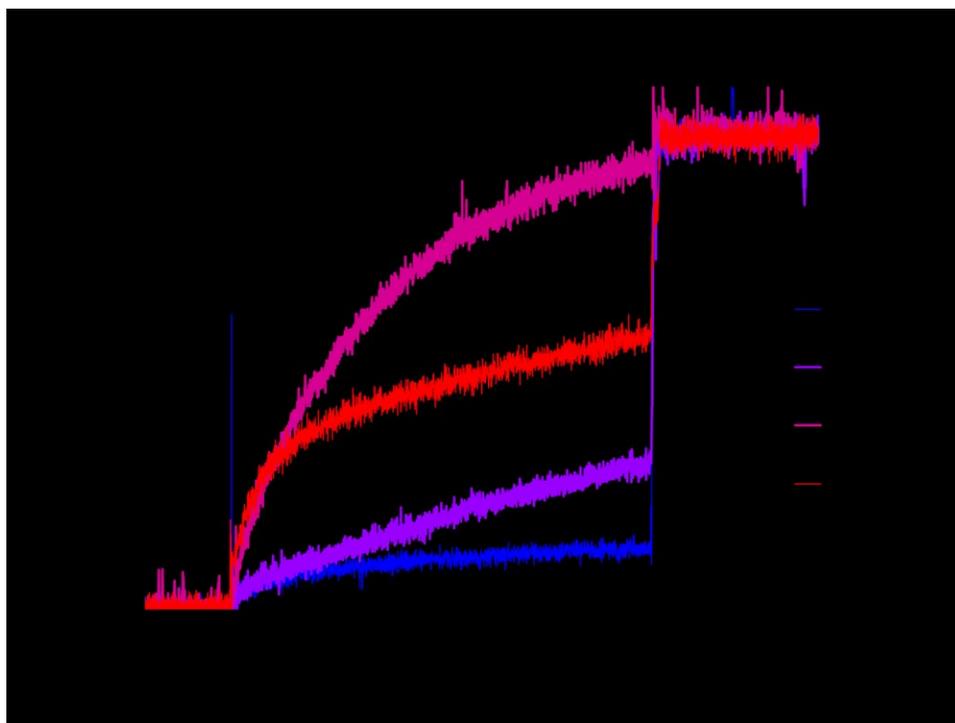


Figure A10.3. Effet de la température sur le transport d'ions chlorure après ajout de 1,25 mol% (par rapport au lipides) du composé **2.28** à une suspension de liposomes de DPPC contenant de la lucigénine.

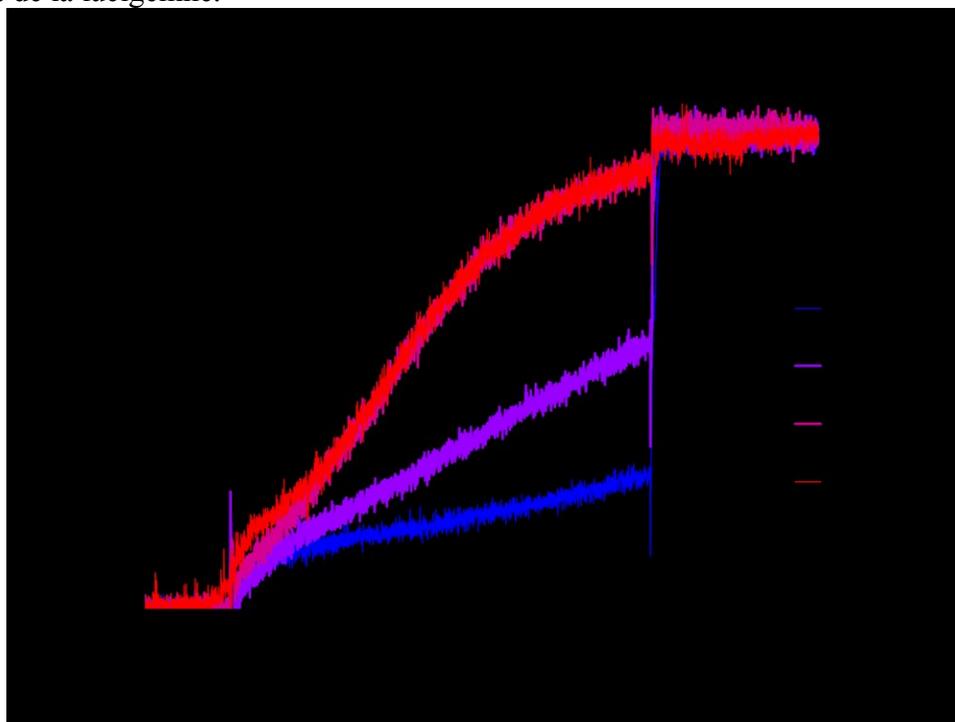


Figure A10.4. Effet de la température sur le transport d'ions chlorure après ajout de 3,13 mol% (par rapport au lipides) du composé **2.29** à une suspension de liposomes de DPPC contenant de la lucigénine.

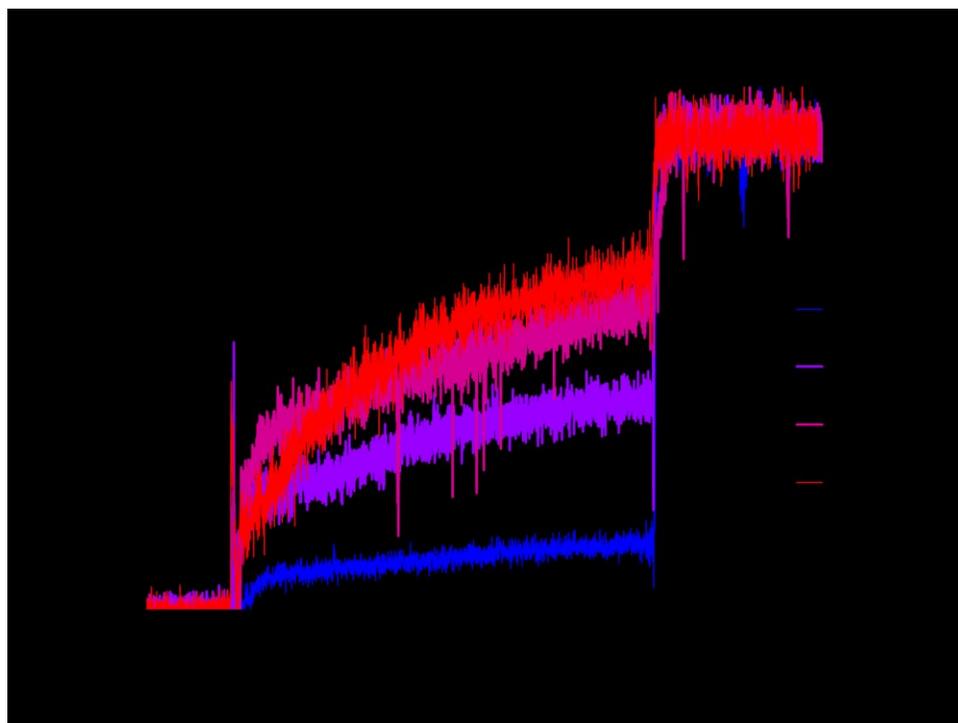


Figure A10.5. Effet de la température sur le transport d'ions chlorure après ajout de 25 mol% (par rapport au lipides) du composé **2.30** à une suspension de liposomes de DPPC contenant de la lucigénine.

Annexe 11 : Détermination des concentrations minimales inhibitrices

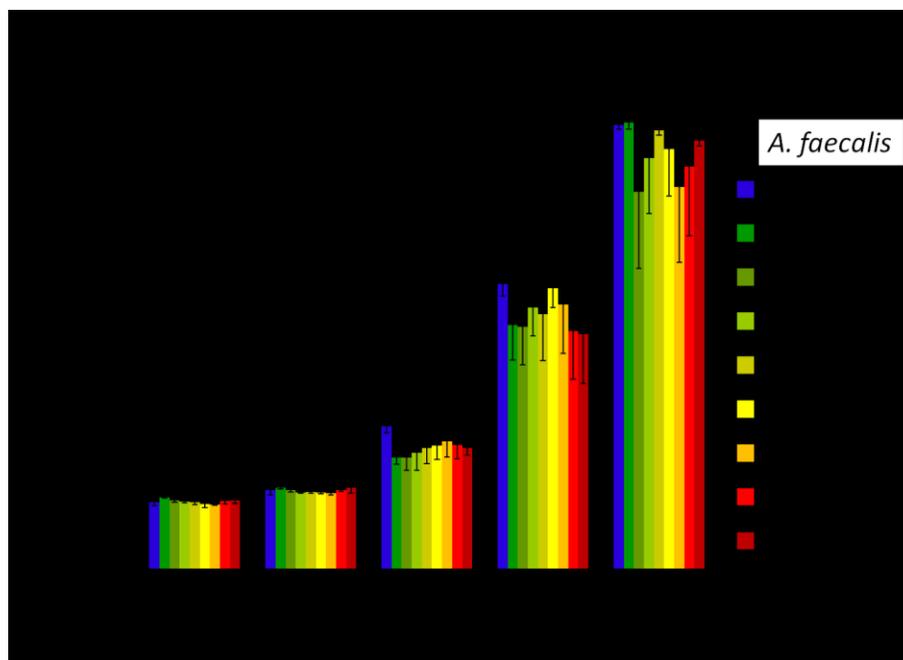


Figure A11.1. Activité de différentes concentrations du composé 2.22 sur la souche *A. faecalis*.

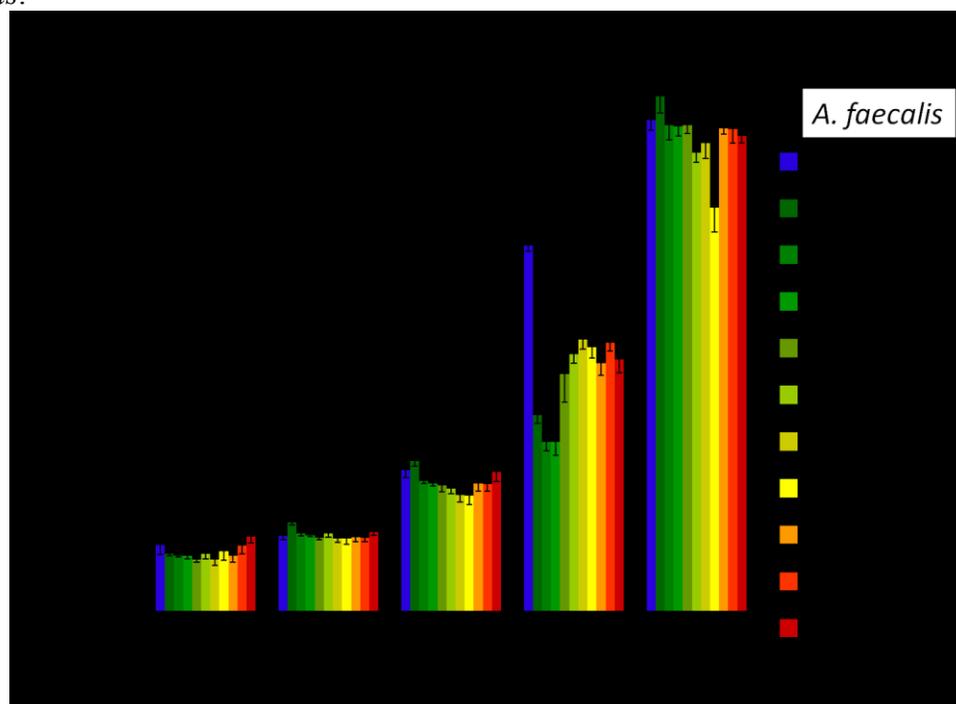


Figure A11.2. Activité de différentes concentrations du composé 2.24 sur la souche *A. faecalis*.

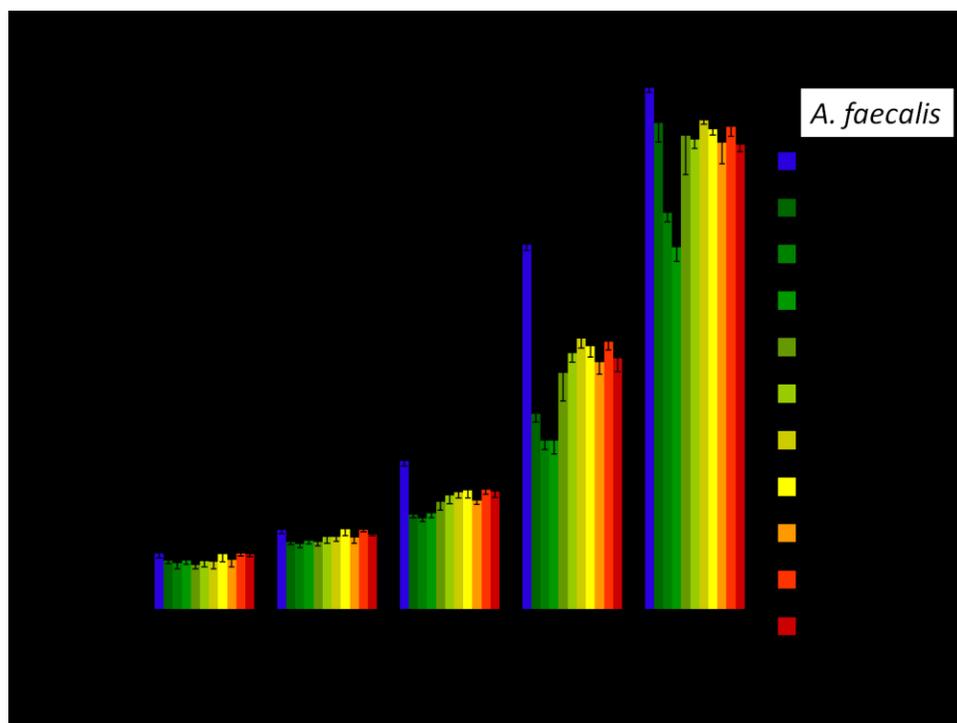


Figure A11.3. Activité de différentes concentrations du composé **2.28** sur la souche *A. faecalis*.

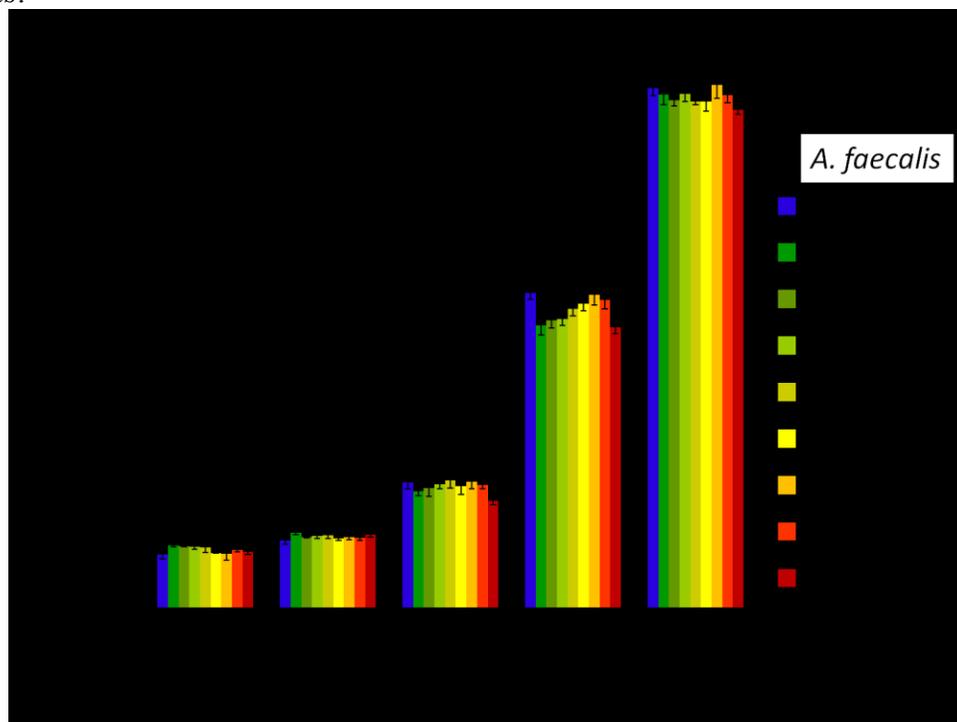


Figure A11.4. Activité de différentes concentrations du composé **2.29** sur la souche *A. faecalis*.

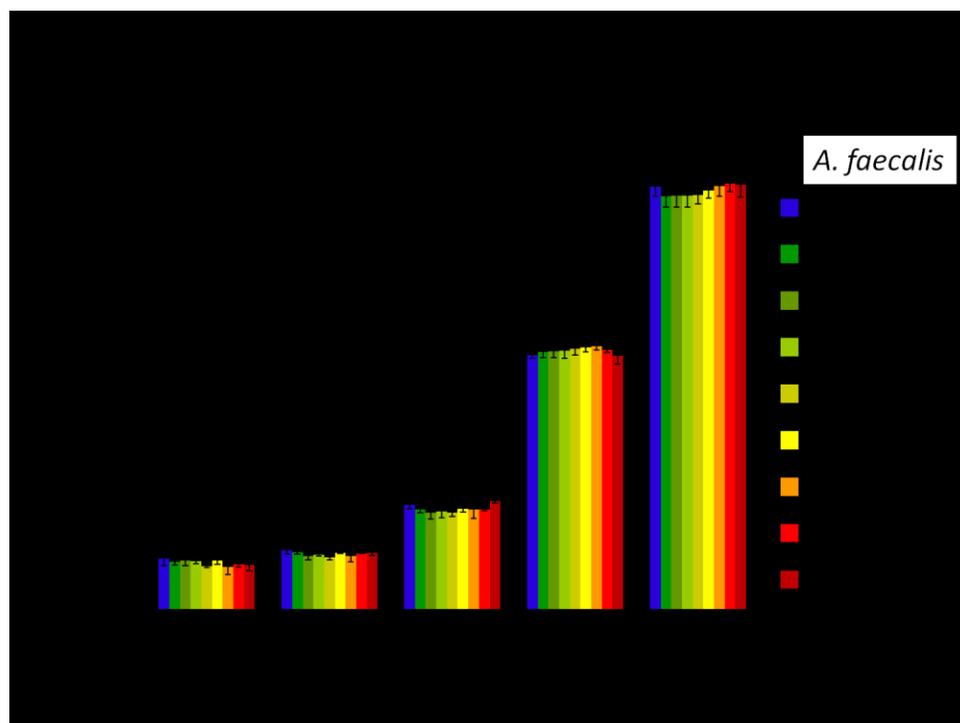


Figure A11.5. Activité de différentes concentrations du composé **2.30** sur la souche *A. faecalis*.

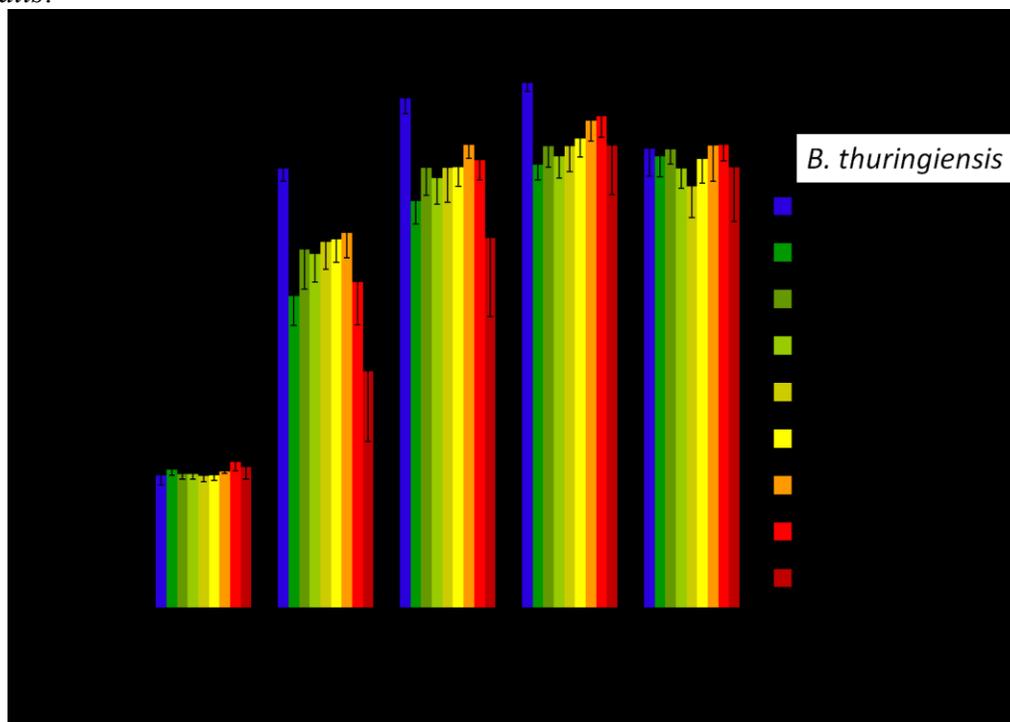


Figure A11.6. Activité de différentes concentrations du composé **2.22** sur la souche *B. thuringiensis*.

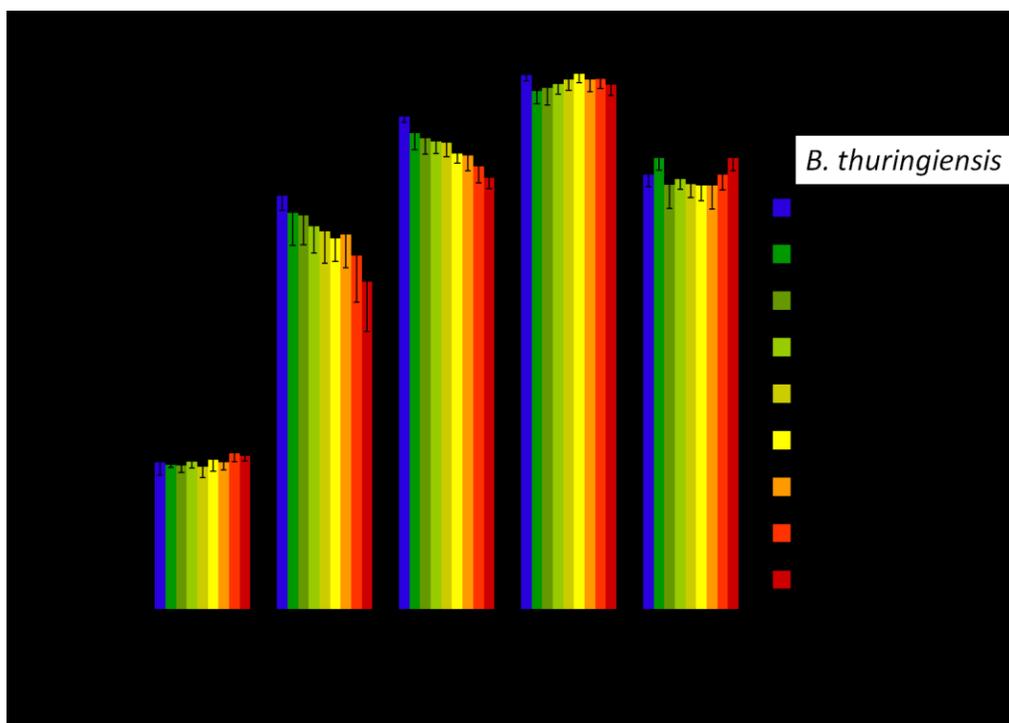


Figure A11.7. Activité de différentes concentrations du composé **2.24** sur la souche *B. thuringiensis*.

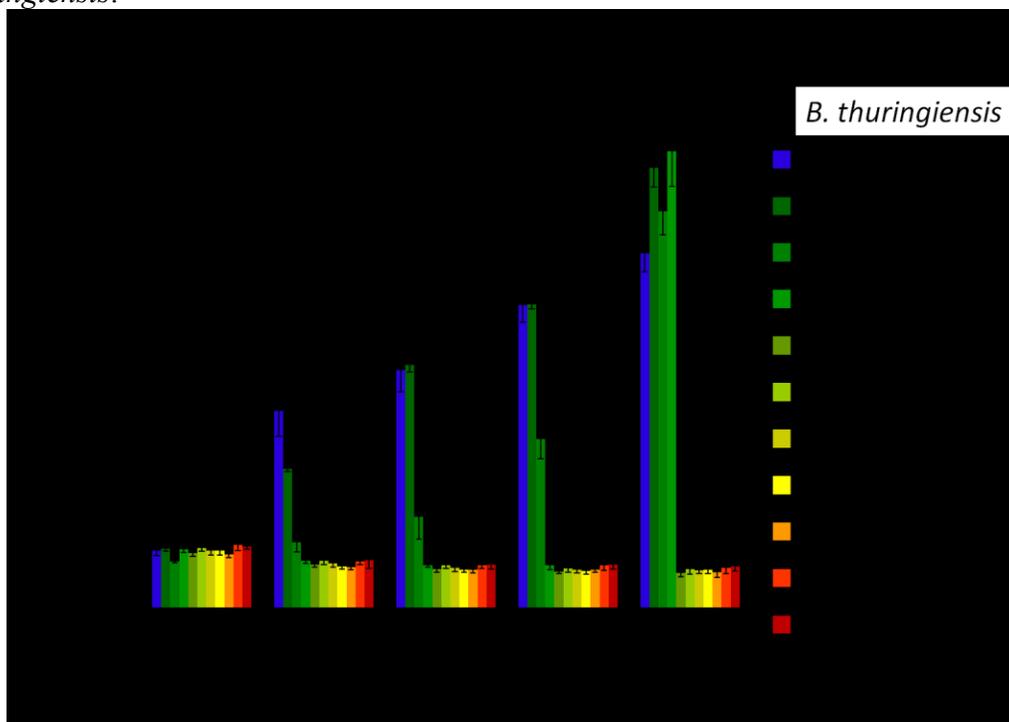


Figure A11.8. Activité de différentes concentrations du composé **2.28** sur la souche *B. thuringiensis*.

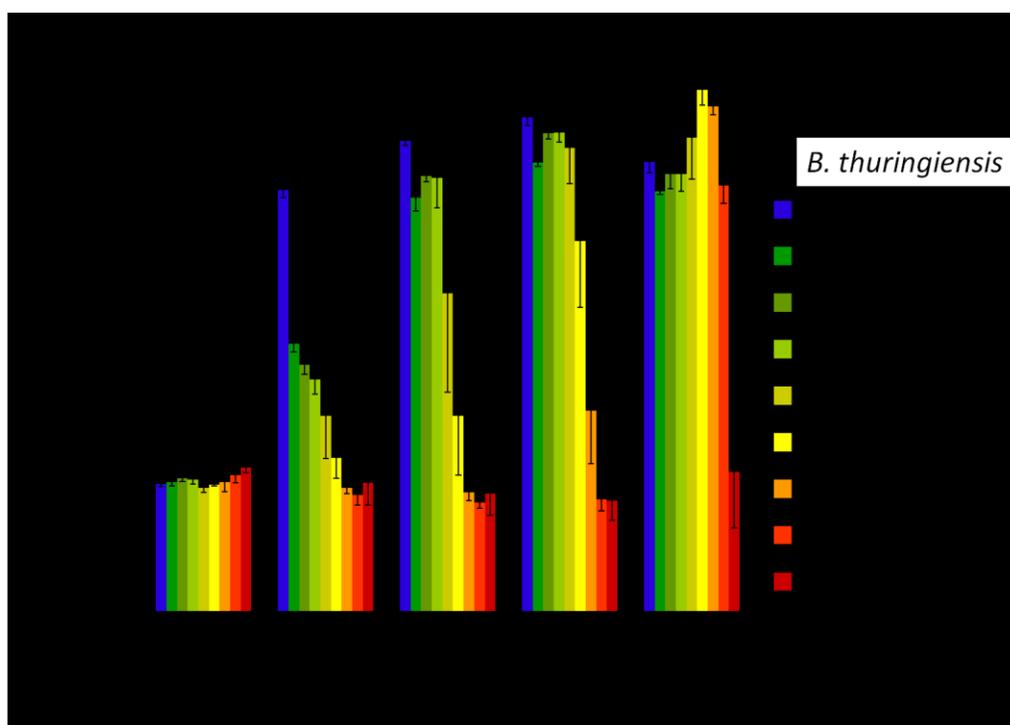


Figure A11.9. Activité de différentes concentrations du composé **2.29** sur la souche *B. thuringiensis*.

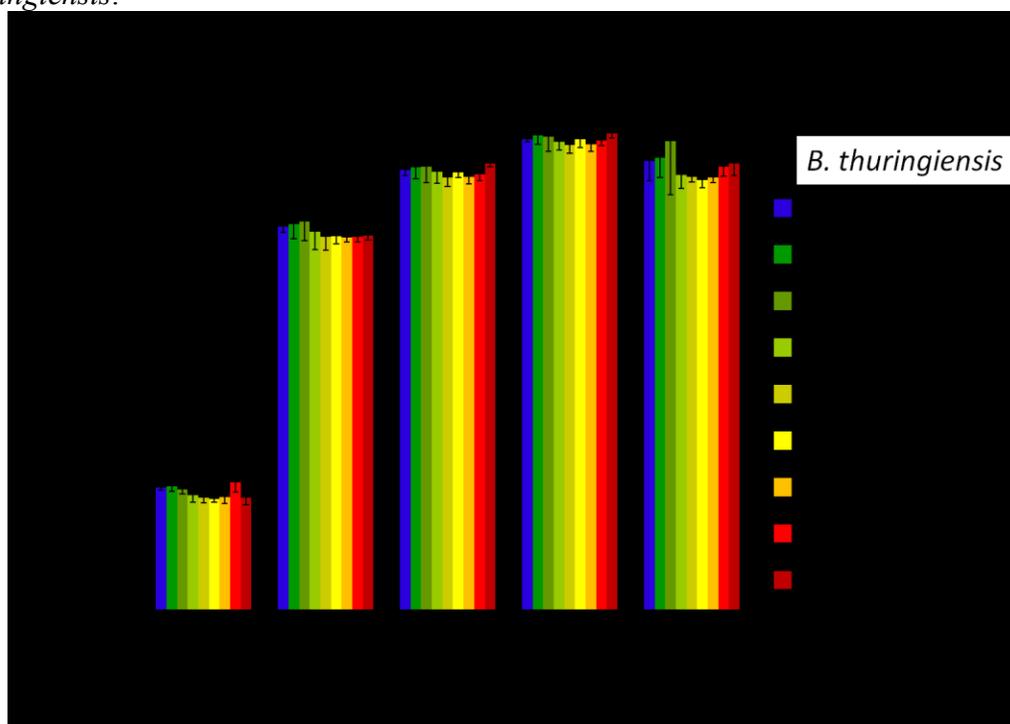


Figure A11.10. Activité de différentes concentrations du composé **2.30** sur la souche *B. thuringiensis*.

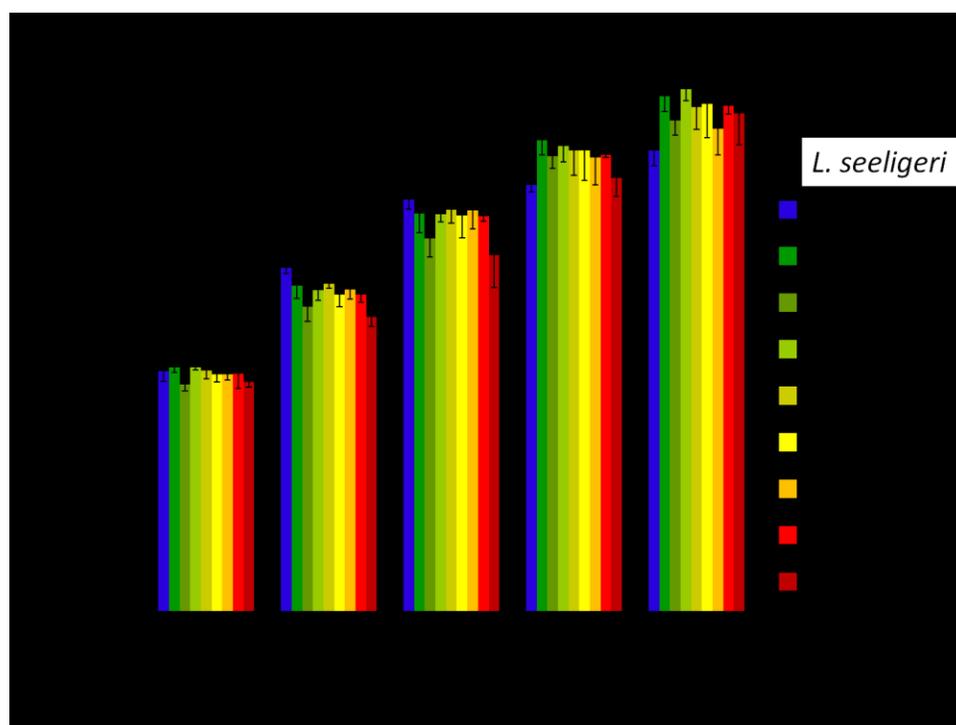


Figure A11.11. Activité de différentes concentrations du composé **2.22** sur la souche *L. seeligeri*.

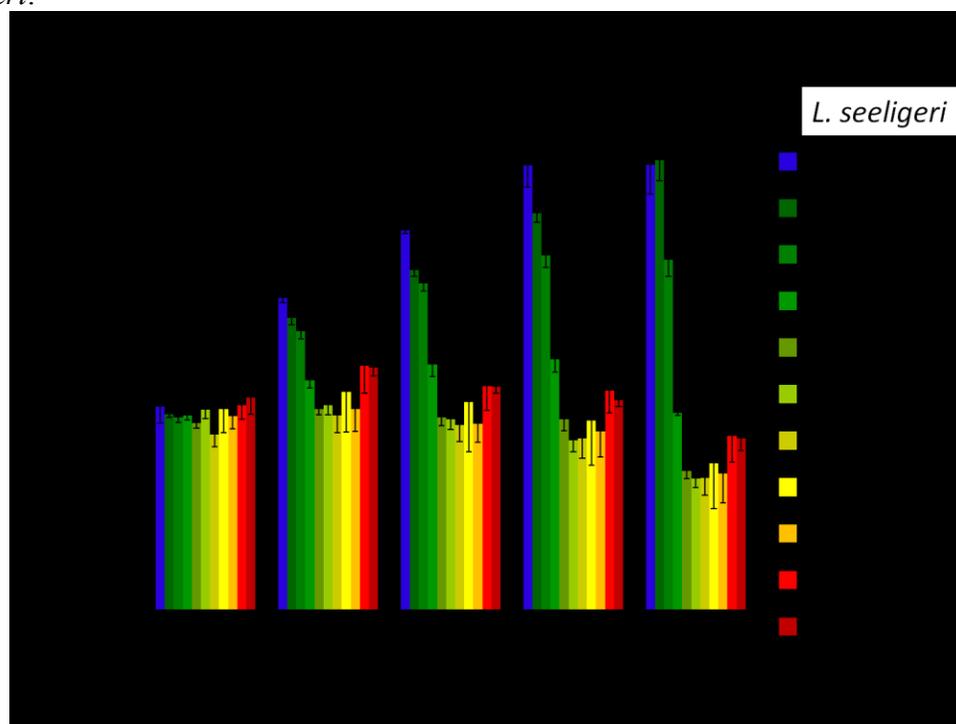


Figure A11.12. Activité de différentes concentrations du composé **2.24** sur la souche *L. seeligeri*.

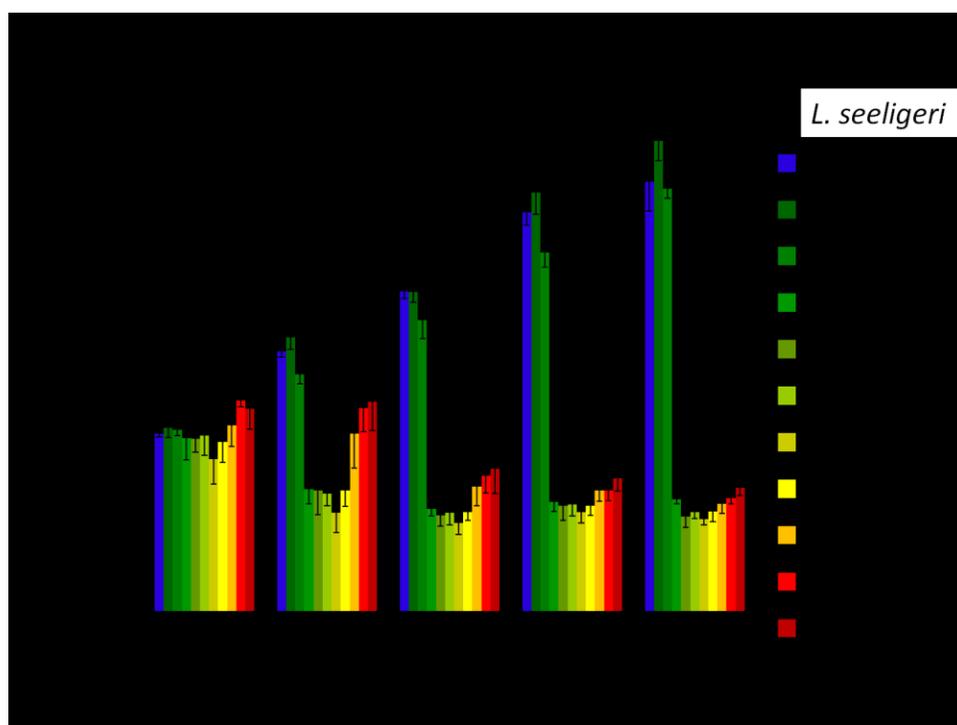


Figure A11.13. Activité de différentes concentrations du composé **2.28** sur la souche *L. seeligeri*.

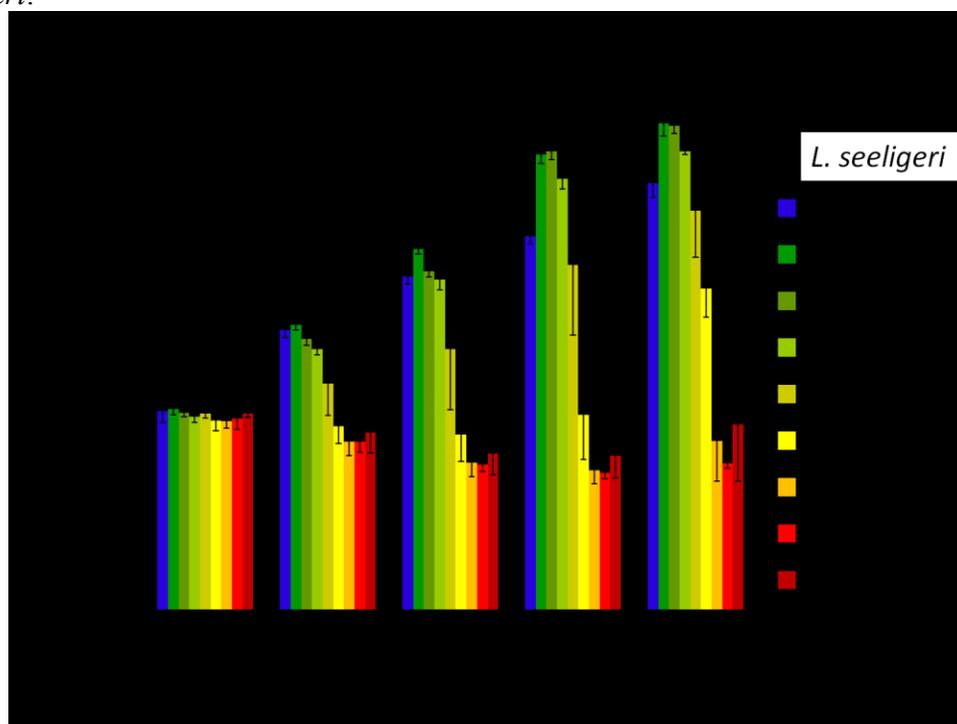


Figure A11.14. Activité de différentes concentrations du composé **2.29** sur la souche *L. seeligeri*.

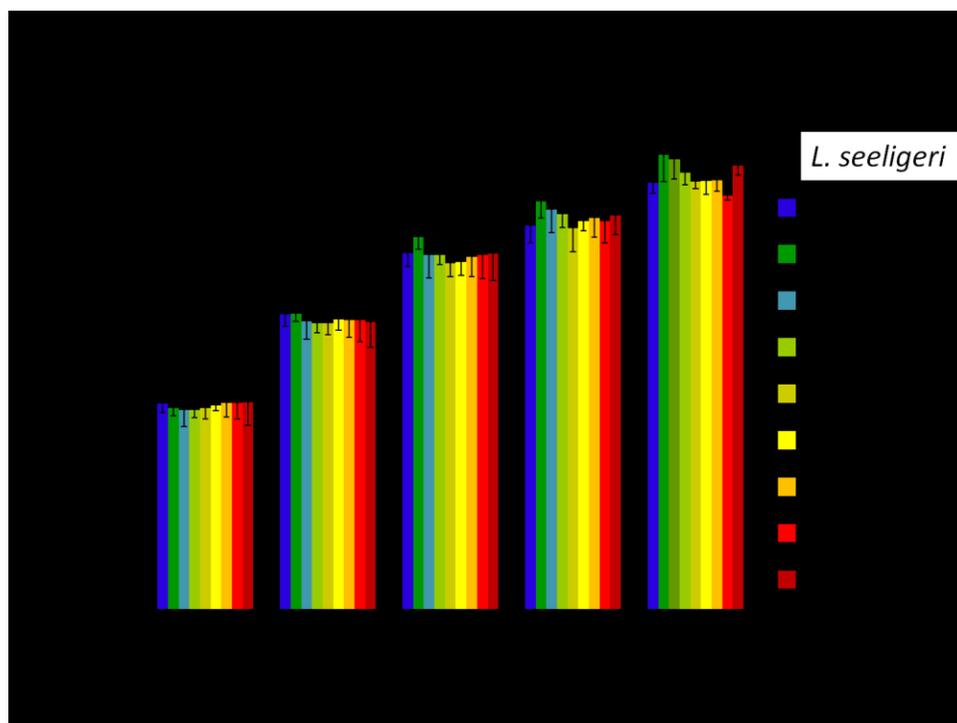


Figure A11.15. Activité de différentes concentrations du composé **2.30** sur la souche *L. seeligeri*.

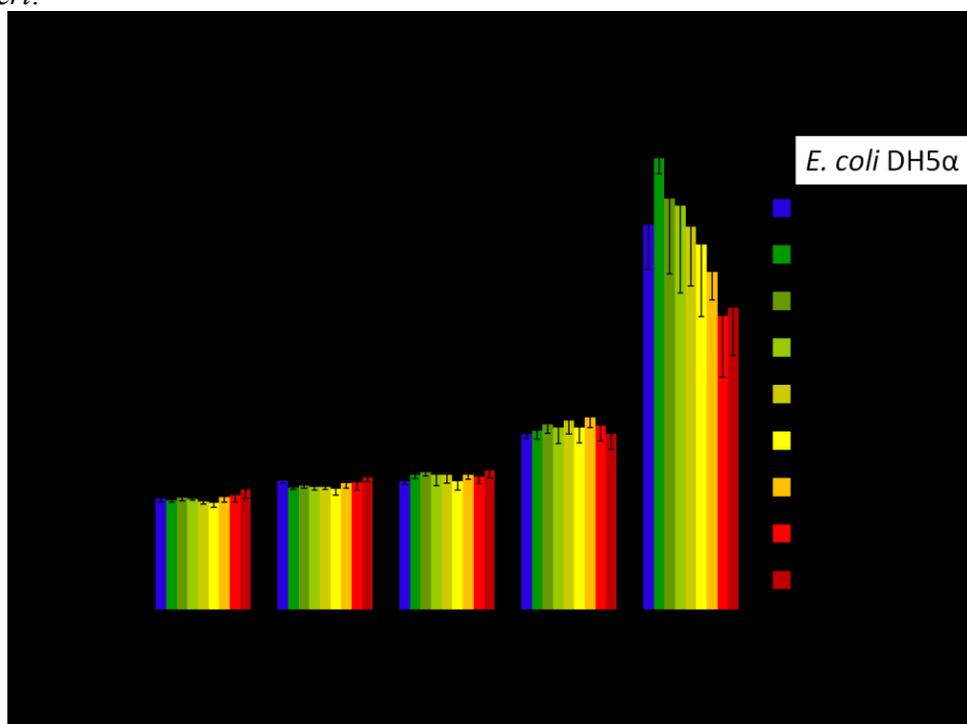


Figure A11.16. Activité de différentes concentrations du composé **2.22** sur la souche *E. coli* DH5 α .

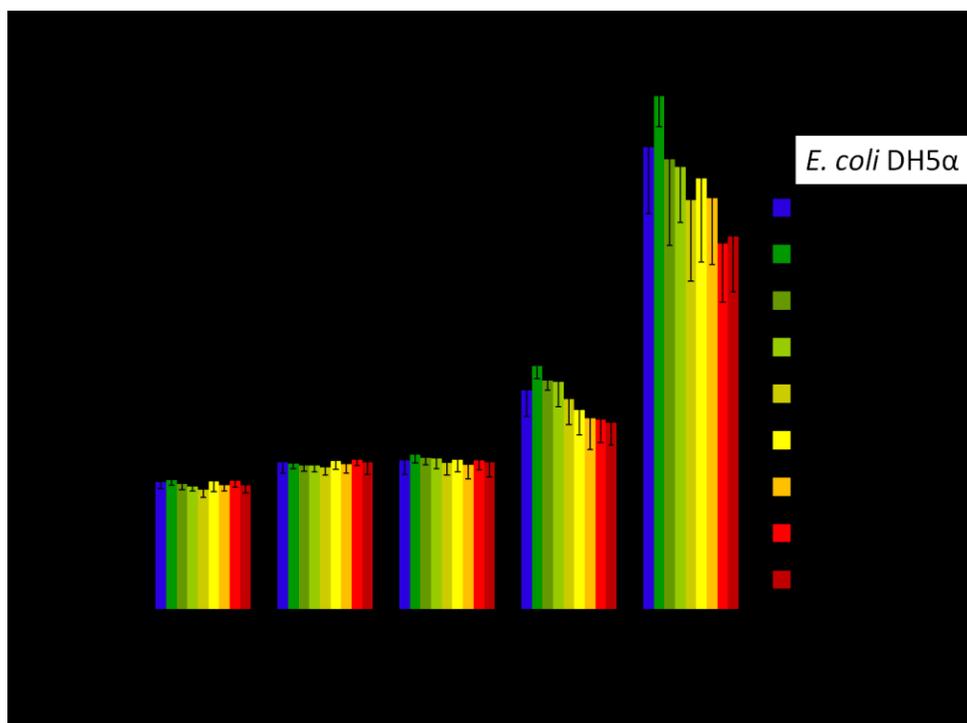


Figure A11.17. Activité de différentes concentrations du composé **2.24** sur la souche *E. coli* DH5α.

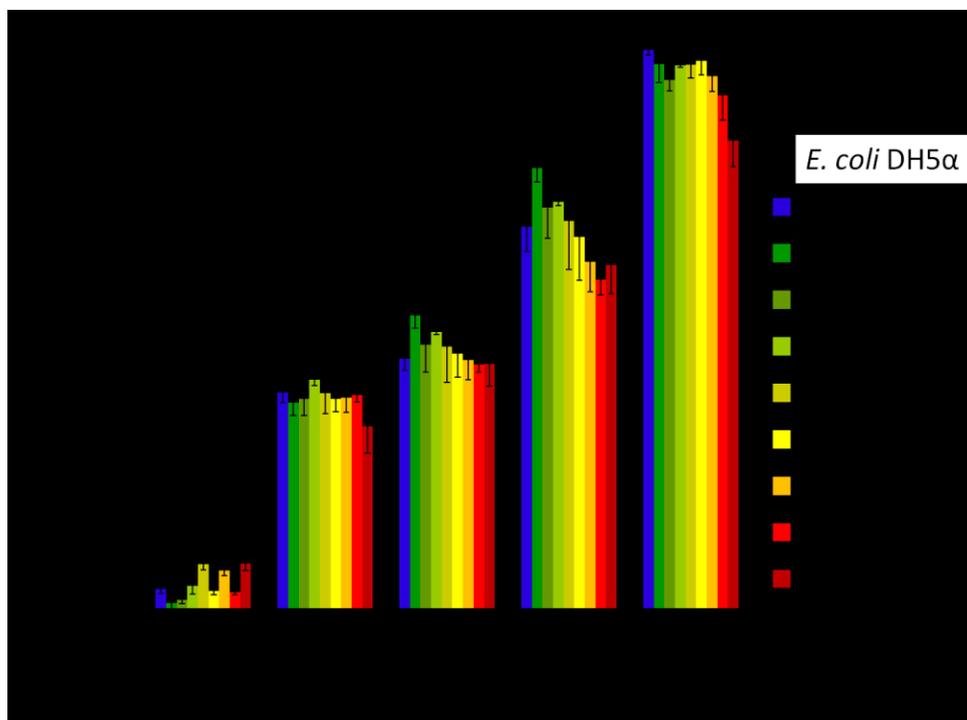


Figure A11.18. Activité de différentes concentrations du composé **2.28** sur la souche *E. coli* DH5α.

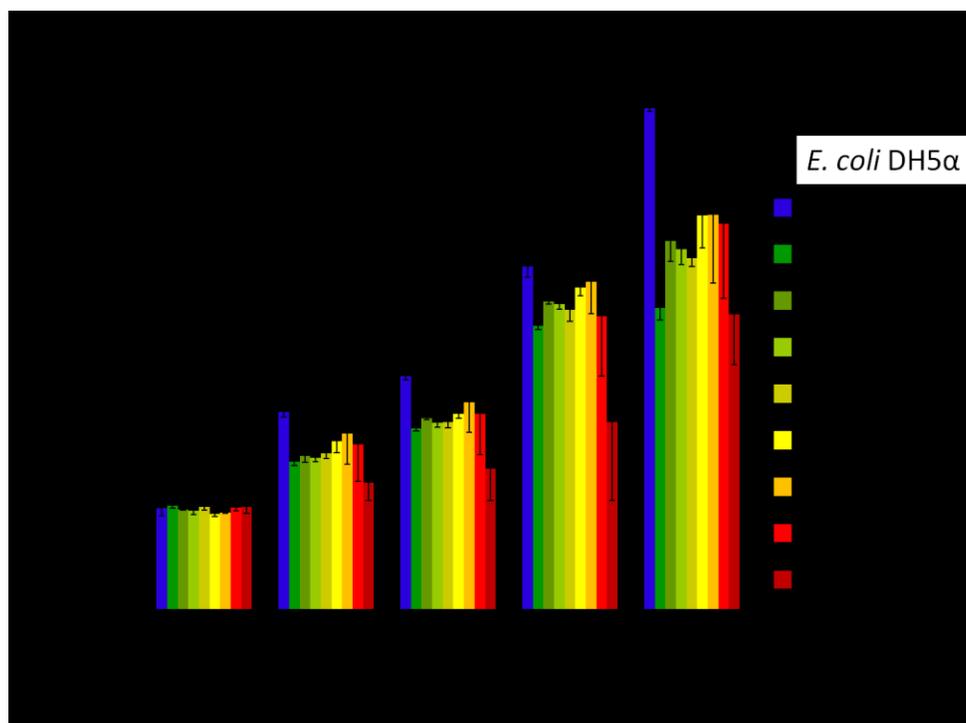


Figure A11.19. Activité de différentes concentrations du composé **2.29** sur la souche *E. coli* DH5α.

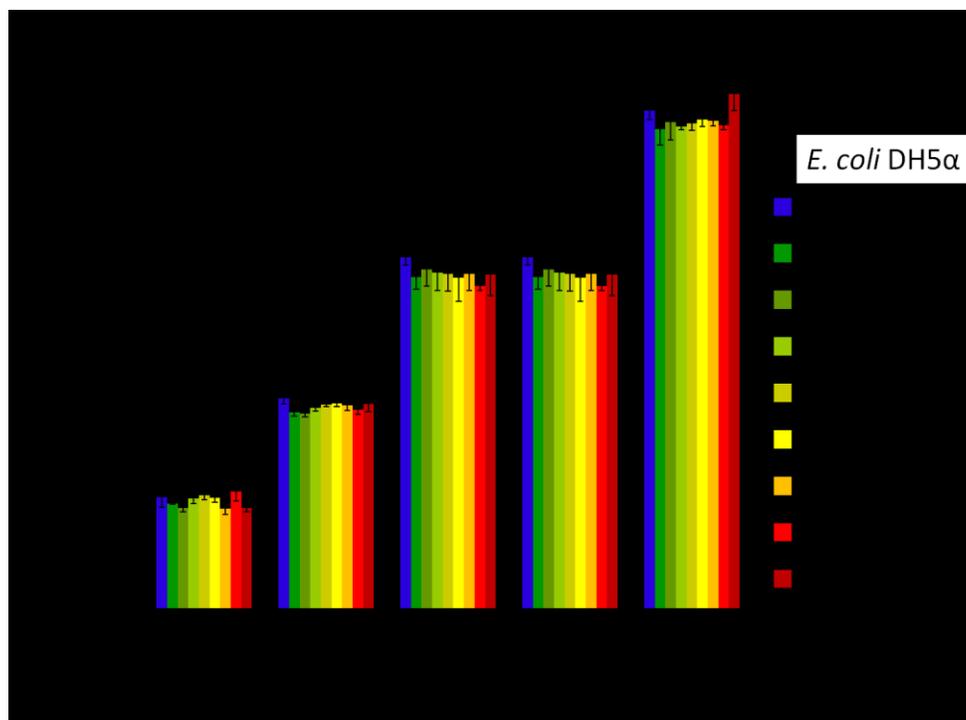


Figure A11.20. Activité de différentes concentrations du composé **2.30** sur la souche *E. coli* DH5α.

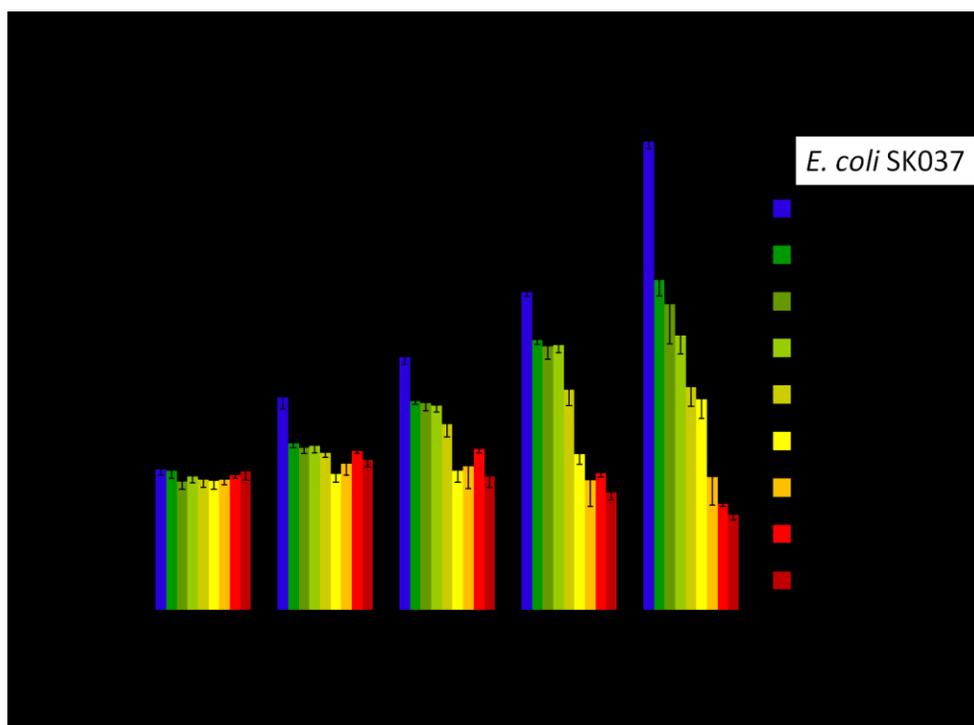


Figure A11.21. Activité de différentes concentrations du composé **2.28** sur la souche *E. coli* SK037.

Annexe 12 : Courbe d'étalonnage de croissance des cellules HEK293T

Pour pouvoir déterminer le taux de viabilité des cellules HEK293T, la réponse du test MTT doit être proportionnelle au nombre de cellules vivantes. Une courbe d'étalonnage est effectuée pour déterminer l'intervalle de population de HEK293T pour lequel la réponse test MTT est proportionnelle au nombre de cellules (Figure A12.1). Pour effectuer l'étalonnage, différentes dilutions de suspension de cellules en présence de MTT sont incubées pendant 4 heures. L'absorbance à 570 nm est mesurée après avoir dilué les cristaux de formazan par ajout de DMSO. Le test MTT étant linéaire pour une population allant de 780 à 25 000 cellules et la population de cellules HEK293T doublant environ tous les 24h,²⁷⁶ les test de cytotoxicité ont été effectués sur une population de départ de 10 000 cellules HEK293T.

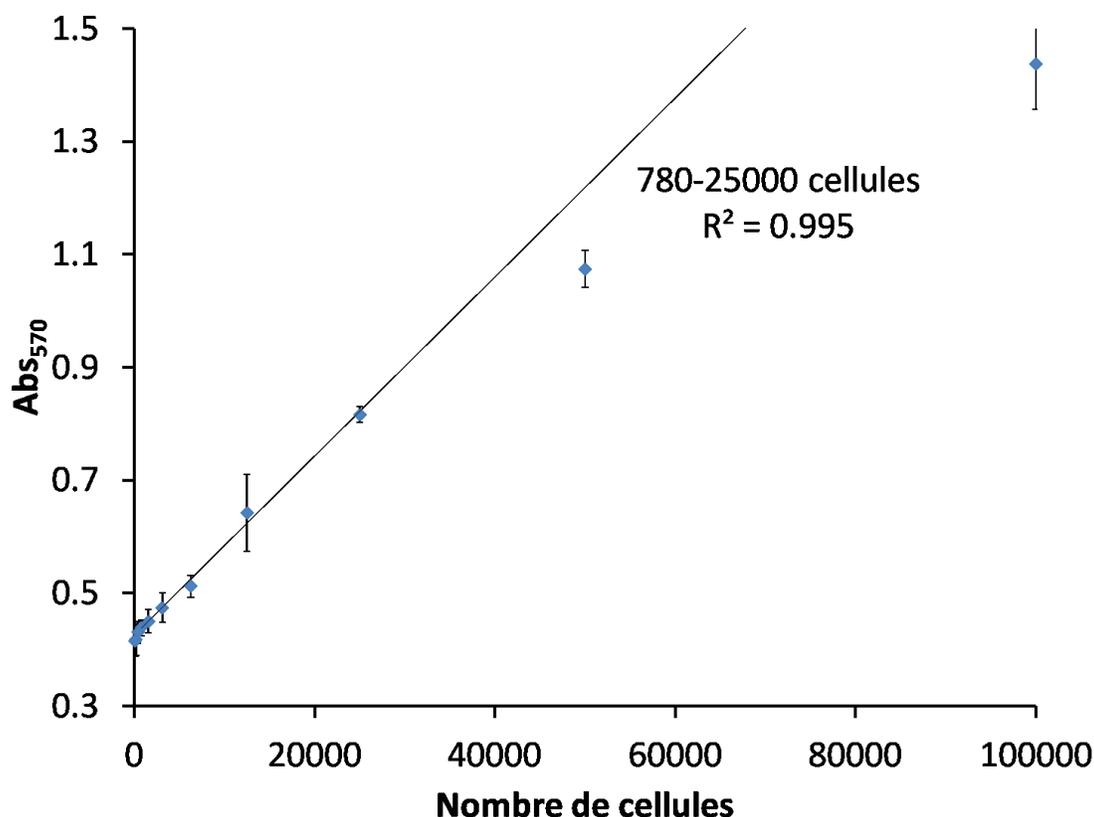


Figure A12.1. Linéarité de la réponse du test MTT en fonction du nombre de cellules HEK293T. Chaque point est la moyenne de trois mesures.

Bibliographie

1. F. Toda, K. Tanaka, H. Miyamoto, H. Koshima, I. Miyahara et K. Hirotsu, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2*, **1997**, 1877-1886.
2. V. v. Richter, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **1873**, 6, 1249-1260.
3. R. Pummerer, E. Prell et A. Rieche, *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft (A and B Series)*, **1926**, 59, 2159-2161.
4. D. Cai, D.L. Hughes, T.R. Verhoeven et P.J. Reider, *Tetrahedron Letters*, **1995**, 36, 7991-7994.
5. J.M. Brunel, *Chemical reviews*, **2007**, 107, PR1-PR45.
6. M. Shibasaki et S. Matsunaga, *Chemical Society reviews*, **2006**, 35, 269-279.
7. Y. Chen, S. Yekta et A.K. Yudin, *Chemical reviews*, **2003**, 103, 3155-3212.
8. C. Rosini, L. Franzini, A. Raffaelli et P. Salvadori, *Synthesis*, **1992**, 1992, 503-517.
9. P. Kocovsky, S. Vyskocil et M. Smrcina, *Chemical reviews*, **2003**, 103, 3213-3246.
10. L. Pu, *Chemical reviews*, **1998**, 98, 2405-2494.
11. J.K. Whitesell, *Chemical reviews*, **1989**, 89, 1581-1590.
12. E.P. Kyba, G.W. Gokel, F. De Jong, K. Koga, L.R. Sousa, M.G. Siegel, L. Kaplan, G.D.Y. Sogah et D.J. Cram, *The Journal of organic chemistry*, **1977**, 42, 4173-4184.
13. J. Brussee, J.L.G. Groenendijk, J.M. Koppele et A.C.A. Jansen, *Tetrahedron*, **1985**, 41, 3313-3319.
14. H. Qiao-Sheng, D. Vitharana et P. Lin, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1995**, 6, 2123-2126.
15. W. Ha et Z. Shan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, 17, 854-859.
16. L. Gialih, L. Shih-Huang, C. Show-Jane, W. Fang-Chen et S. Hwey-Lin, *Tetrahedron Letters*, **1993**, 34, 6057-6058.
17. M.O. Rasmussen, O. Axelsson et D. Tanner, *Synthetic Communications*, **1997**, 27, 4027-4030.
18. L. Pu et M. Turlington, *Synlett*, **2012**, 23, 649-684.
19. L. Pu, 1,1'-binaphthyl-based chiral materials : our journey. London Hackensack, NJ: Imperial College Press; 2010.
20. G.D.Y. Sogah et D.J. Cram, *Journal of the American Chemical Society*, **1979**, 101, 3035-3042.
21. C. Qian et T. Huang, *Tetrahedron Letters*, **1997**, 38, 6721-6724.
22. R. Chen, C. Qian et J.G. de Vries, *Tetrahedron Letters*, **2001**, 42, 6919-6921.
23. R. Chen, C. Qian et J.G. de Vries, *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9837-9842.
24. J.-C. Frison, C. Palazzi et C. Bolm, *Tetrahedron*, **2006**, 62, 6700-6706.
25. H.M. Turner, J. Patel, N. Niljianskul et J.M. Chong, *Organic letters*, **2011**, 13, 5796-5799.
26. T.L. Liu, H.X. Zhang, Y. Zheng, Q. Yao et J.A. Ma, *Chemical communications*, **2012**, 48, 12234-12236.
27. T.R. Kelly, A. Whiting et N.S. Chandrakumar, *Journal of the American Chemical Society*, **1986**, 108, 3510-3512.
28. P. Wipf et J.-K. Jung, *The Journal of organic chemistry*, **2000**, 65, 6319-6337.
29. K. Maruoka, A.B. Concepcion et H. Yamamoto, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **1992**, 65, 3501-3503.

30. O. Corminboeuf et P. Renaud, *Organic letters*, **2002**, *4*, 1731-1733.
31. K. Maruoka, Y. Hoshino, T. Shirasaka et H. Yamamoto, *Tetrahedron Letters*, **1988**, *29*, 3967-3970.
32. C. Qian, C. Zhu et T. Huang, *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I*, **1998**, 2131-2132.
33. G. Huang, Z. Yin et X. Zhang, *Chemistry*, **2013**,
34. Y. Hamashima, D. Sawada, M. Kanai et M. Shibasaki, *Journal of the American Chemical Society*, **1999**, *121*, 2641-2642.
35. M. Takamura, Y. Hamashima, H. Usuda, M. Kanai et M. Shibasaki, *Angewandte Chemie International Edition*, **2000**, *39*, 1650-1652.
36. S. Matsunaga, J. Das, J. Roels, E.M. Vogl, N. Yamamoto, T. Iida, K. Yamaguchi et M. Shibasaki, *Journal of the American Chemical Society*, **2000**, *122*, 2252-2260.
37. Q.-S. Hu, D. Vitharana, X.-F. Zheng, C. Wu, C.M.S. Kwan et L. Pu, *The Journal of organic chemistry*, **1996**, *61*, 8370-8377.
38. W.-S. Huang, Q.-S. Hu, X.-F. Zheng, J. Anderson et L. Pu, *Journal of the American Chemical Society*, **1997**, *119*, 4313-4314.
39. Q.-S. Hu, W.-S. Huang, D. Vitharana, X.-F. Zheng et L. Pu, *Journal of the American Chemical Society*, **1997**, *119*, 12454-12464.
40. B. Gadenne, P. Hesemann et J.J.E. Moreau, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 2001-2006.
41. J.B. Bremner, J.A. Coates, D.R. Coghlan, D.M. David, P.A. Keller et S.G. Pyne, *New Journal of Chemistry*, **2002**, *26*, 1549-1551.
42. D.R. Coghlan, J.B. Bremner, P.A. Keller, S.G. Pyne, D.M. David, K. Somphol, D. Baylis, J. Coates, J. Deadman, D.I. Rhodes et A.D. Robertson, *Bioorganic & medicinal chemistry*, **2011**, *19*, 3549-3557.
43. A. Garas, J.B. Bremner, J. Coates, J. Deadman, P.A. Keller, S.G. Pyne et D.I. Rhodes, *Bioorg Med Chem Lett*, **2009**, *19*, 3010-3013.
44. J.B. Bremner, P.A. Keller, S.G. Pyne, T.P. Boyle, Z. Brkic, D.M. David, A. Garas, J. Morgan, M. Robertson, K. Somphol, M.H. Miller, A.S. Howe, P. Ambrose, S. Bhavnani, T.R. Fritsche, D.J. Biedenbach, R.N. Jones, R.W. Buckheit, Jr., K.M. Watson, D. Baylis, J.A. Coates, J. Deadman, D. Jeevarajah, A. McCracken et D.I. Rhodes, *Angewandte Chemie*, **2010**, *49*, 537-540.
45. P. Rajakumar, S. Selvam, V. Shanmugaiah et N. Mathivanan, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **2007**, *17*, 5270-5273.
46. P. Rajakumar, R. Raja, S. Selvam, R. Rengasamy et S. Nagaraj, *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, **2009**, *19*, 3466-3470.
47. P. Rajakumar, K. Sekar, V. Shanmugaiah et N. Mathivanan, *European journal of medicinal chemistry*, **2009**, *44*, 3040-3045.
48. P. Walden, *Bulletin de l'Académie Impériale des Sciences de St-Petersbourg*, **1914**, *8*, 405-422.
49. C.L. Hussey, L.A. King et R.A. Carpio, *Journal of the Electrochemical Society*, **1979**, *126*, 1029.
50. R.A. Carpio, L.A. King, R.E. Lindstrom, J.C. Nardi et C.L. Hussey, *Journal of the Electrochemical Society*, **1979**, *126*, 1644.

51. H.L. Chum, V.R. Koch, L.L. Miller et R.A. Osteryoung, *Journal of the American Chemical Society*, **1975**, *97*, 3264-3265.
52. J.S. Wilkes, J.A. Levisky, R.A. Wilson et C.L. Hussey, *Inorganic chemistry*, **1982**, *21*, 1263-1264.
53. J.G. Huddleston, A.E. Visser, W.M. Reichert, H.D. Willauer, G.A. Broker et R.D. Rogers, *Green Chemistry*, **2001**, *3*, 156-164.
54. M. Kosmulski, J. Gustafsson et J.B. Rosenholm, *Thermochimica Acta*, **2004**, *412*, 47-53.
55. J.L. Anderson, J. Ding, T. Welton et D.W. Armstrong, *Journal of the American Chemical Society*, **2002**, *124*, 14247-14254.
56. C. Zhao, G. Burrell, A.A. Torriero, F. Separovic, N.F. Dunlop, D.R. MacFarlane et A.M. Bond, *The journal of physical chemistry B*, **2008**, *112*, 6923-6936.
57. M. Smiglak, C.C. Hines, T.B. Wilson, S. Singh, A.S. Vincek, K. Kirichenko, A.R. Katritzky et R.D. Rogers, *Chemistry*, **2010**, *16*, 1572-1584.
58. K. Noack, P.S. Schulz, N. Paape, J. Kiefer, P. Wasserscheid et A. Leipertz, *Physical chemistry chemical physics : PCCP*, **2010**, *12*, 14153-14161.
59. M.T. Garcia, I. Ribosa, L. Perez, A. Manresa et F. Comelles, *Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids*, **2013**, *29*, 2536-2545.
60. A. Fernández, J.S. Torrecilla, J. García et F. Rodríguez, *Journal of Chemical & Engineering Data*, **2007**, *52*, 1979-1983.
61. D.R. MacFarlane et K.R. Seddon, *Australian Journal of Chemistry*, **2007**, *60*, 3.
62. M. Jakić, N.S. Vrandečić et I. Klarić, *Polymer Degradation and Stability*, **2013**, *98*, 1738-1743.
63. C. Maton, N. De Vos et C.V. Stevens, *Chemical Society reviews*, **2013**, *42*, 5963-5977.
64. S. Sowmiah, V. Srinivasadesikan, M.C. Tseng et Y.H. Chu, *Molecules*, **2009**, *14*, 3780-3813.
65. R.P. Swatloski, J.D. Holbrey et R.D. Rogers, *Green Chemistry*, **2003**, *5*, 361.
66. M.G. Freire, C.M. Neves, I.M. Marrucho, J.A. Coutinho et A.M. Fernandes, *The journal of physical chemistry A*, **2010**, *114*, 3744-3749.
67. J.D. Holbrey, W.M. Reichert, R.P. Swatloski, G.A. Broker, W.R. Pitner, K.R. Seddon et R.D. Rogers, *Green Chemistry*, **2002**, *4*, 407-413.
68. J.D. Holbrey et K.R. Seddon, *Journal of the Chemical Society, Dalton Transactions*, **1999**, 2133-2140.
69. Q.-G. Zhang, Y. Wei, S.-S. Sun, C. Wang, M. Yang, Q.-S. Liu et Y.-A. Gao, *Journal of Chemical & Engineering Data*, **2012**, *57*, 2185-2190.
70. E.W. Castner et J.F. Wishart, *The Journal of chemical physics*, **2010**, *132*, 120901.
71. M.J. Earle, P.B. McCormac et K.R. Seddon, *Green Chem*, **1999**, *1*, 23-25.
72. C. Baudequin, D. Brégeon, J. Levillain, F. Guillen, J.-C. Plaquevent et A.-C. Gaumont, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2005**, *16*, 3921-3945.
73. S. Luo, L. Zhang et J.P. Cheng, *Chemistry, an Asian journal*, **2009**, *4*, 1184-1195.
74. J. Ding, T. Welton et D.W. Armstrong, *Analytical chemistry*, **2004**, *76*, 6819-6822.
75. X. Chen, X. Li, A. Hu et F. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 1-14.
76. V. Gauchot et A.R. Schmitzer, *The Journal of organic chemistry*, **2012**, *77*, 4917-4923.
77. Y. Ishida, H. Miyauchi et K. Saigo, *Chemical communications*, **2002**, 2240-2241.

78. L. Poletti, C. Chiappe, L. Lay, D. Pieraccini, L. Polito et G. Russo, *Green Chemistry*, **2007**, *9*, 337.
79. A. Winkel et R. Wilhelm, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2009**, *20*, 2344-2350.
80. J.C. Xiao et J.M. Shreeve, *The Journal of organic chemistry*, **2005**, *70*, 3072-3078.
81. Z.S. Breitbach et D.W. Armstrong, *Analytical and bioanalytical chemistry*, **2008**, *390*, 1605-1617.
82. C.-M. Jin, C. Ye, B.S. Phillips, J.S. Zabinski, X. Liu, W. Liu et J.n.M. Shreeve, *Journal of Materials Chemistry*, **2006**, *16*, 1529.
83. H. Shirota, T. Mandai, H. Fukazawa et T. Kato, *Journal of Chemical & Engineering Data*, **2011**, *56*, 2453-2459.
84. J.L. Anderson, R. Ding, A. Ellern et D.W. Armstrong, *Journal of the American Chemical Society*, **2005**, *127*, 593-604.
85. T. Payagala, J. Huang, Z.S. Breitbach, P.S. Sharma et D.W. Armstrong, *Chemistry of Materials*, **2007**, *19*, 5848-5850.
86. Y. Suzuki, J. Wakatsuki, M. Tsubaki et M. Sato, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 9690-9700.
87. K. Huang, X. Han, X. Zhang et D.W. Armstrong, *Analytical and bioanalytical chemistry*, **2007**, *389*, 2265-2275.
88. N. Noujeim, L. Leclercq et A.R. Schmitzer, *J Org Chem*, **2008**, *73*, 3784-3790.
89. M.L. Patil, C.V. Rao, K. Yonezawa, S. Takizawa, K. Onitsuka et H. Sasai, *Organic letters*, **2006**, *8*, 227-230.
90. E. Ennis et S.T. Handy, *Molecules*, **2009**, *14*, 2235-2245.
91. C.M. Crudden et D.P. Allen, *Coordination Chemistry Reviews*, **2004**, *248*, 2247-2273.
92. A.M. Magill et B.F. Yates, *Australian Journal of Chemistry*, **2004**, *57*, 1205.
93. M. Heckenroth, E. Kluser, A. Neels et M. Albrecht, *Dalton transactions*, **2008**, 6242-6249.
94. J. Dupont et P.A.Z. Suarez, *Physical Chemistry Chemical Physics*, **2006**, *8*, 2441-2452.
95. C.E. Song, *Chemical communications*, **2004**, 1033-1043.
96. L. Magna, Y. Chauvin, G.P. Niccolai et J.-M. Basset, *Organometallics*, **2003**, *22*, 4418-4425.
97. M.C. Law, K.-Y. Wong et T.H. Chan, *Green Chemistry*, **2004**, *6*, 241-244.
98. P. Knochel et R.D. Singer, *Chemical reviews*, **1993**, *93*, 2117-2188.
99. C. Dagenet et P.J. Dyson, *Organometallics*, **2004**, *23*, 6080-6083.
100. A.D. Headley et B. Ni, *Aldrichimica Acta*, **2007**, *40*, 107-117.
101. Z. Wang, Q. Wang, Y. Zhang et W. Bao, *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 4657-4660.
102. S. Luo, X. Mi, L. Zhang, S. Liu, H. Xu et J.P. Cheng, *Angewandte Chemie*, **2006**, *45*, 3093-3097.
103. B. List, P. Pojarliev et H.J. Martin, *Organic letters*, **2001**, *3*, 2423-2425.
104. Y. Qian, S. Xiao, L. Liu et Y. Wang, *Tetrahedron Asymmetry*, **2008**, *19*, 1515-1518.
105. W. Miao et T.H. Chan, *Adv Synth Catal*, **2006**, *348*, 1711-1718.
106. V.K. Aggarwal, S.Y. Fulford et G.C. Lloyd-Jones, *Angewandte Chemie*, **2005**, *44*, 1706-1708.
107. X. Mi, S. Luo, H. Xu, L. Zhang et J.-P. Cheng, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 2537-2544.
108. S. Garre, E. Parker, B. Ni et A.D. Headley, *Organic & biomolecular chemistry*, **2008**, *6*, 3041-3043.
109. S.G. Lee, *Chemical communications*, **2006**, 1049-1063.

110. J. Sirieix, M. Oßberger, B. Betzemeier et P. Knochel, *Synlett*, **2000**, 2000, 1613-1615.
111. L. Zhu, R.M. Wehmeyer et R.D. Rieke, *The Journal of organic chemistry*, **1991**, 56, 1445-1453.
112. S.P. Stanforth, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 263-303.
113. R.P.J. Bronger, S.M. Silva, P.C.J. Kamer et P.W.N.M.v. Leeuwen, *Chemical communications*, **2002**, 3044-3045.
114. B. Gadenne, P. Hesemann et J.J.E. Moreau, *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 8157-8160.
115. I. Pryjomska, H. Bartosz-Bechowski, Z. Ciunik, A.M. Trzeciak et J.J. Ziolkowski, *Dalton transactions*, **2006**, 213-220.
116. S. Doherty, P. Goodrich, C. Hardacre, J.G. Knight, M.T. Nguyen, V.I. Parvulescu et C. Paun, *Adv Synth Catal*, **2007**, 349, 951-963.
117. P.U. Naik, G.J. McManus, M.J. Zaworotko et R.D. Singer, *Dalton transactions*, **2008**, 4834-4836.
118. X. Jin, X.-f. Xu et K. Zhao, *Tetrahedron Asymmetry*, **2012**, 23, 1058-1067.
119. Z.M. Zhou, Z.H. Li, X.Y. Hao, J. Zhang, X. Dong, Y.Q. Liu, W.W. Sun, D. Cao et J.L. Wang, *Organic & biomolecular chemistry*, **2012**, 10, 2113-2118.
120. N. Iranpoor, H. Firouzabadi et R. Azadi, *European Journal of Organic Chemistry*, **2007**, 2007, 2197-2201.
121. S. Tsuzuki, H. Tokuda et M. Mikami, *Physical chemistry chemical physics : PCCP*, **2007**, 9, 4780-4784.
122. S. Wang et Y.T. Chang, *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, 128, 10380-10381.
123. Z. Xu, S.K. Kim et J. Yoon, *Chemical Society reviews*, **2010**, 39, 1457-1466.
124. Q.S. Lu, L. Dong, J. Zhang, J. Li, L. Jiang, Y. Huang, S. Qin, C.W. Hu et X.Q. Yu, *Organic letters*, **2009**, 11, 669-672.
125. H. Ihm, S. Yun, H.G. Kim, J.K. Kim et K.S. Kim, *Organic letters*, **2002**, 4, 2897-2900.
126. T. Fahlbusch, M. Frank, J. Schatz et H. Schmaderer, *European Journal of Organic Chemistry*, **2006**, 2006, 1899-1903.
127. A.L. Koner, J. Schatz, W.M. Nau et U. Pischel, *The Journal of organic chemistry*, **2007**, 72, 3889-3895.
128. C.-R. Elie, N. Noujeim, C. Pardin et A.R. Schmitzer, *Chem Commun*, **2011**, 47, 1788-1790.
129. C.-R. Elie, M. Charbonneau et A.R. Schmitzer, *Med Chem Commun*, **2012**, 3, 1231.
130. C.R. Elie, A. Hebert, M. Charbonneau, A. Haiun et A.R. Schmitzer, *Org Biomol Chem*, **2013**, 11, 923-928.
131. J. Pernak, A. Skrzypczak, S. Kucharski et J. Krysinski, *Archiv der Pharmazie*, **1984**, 317, 430-434.
132. E.A. Hassoun, M. Abraham, V. Kini, M. Al-Ghafri et A. Abushaban, *Research Communications in Pharmacology and Toxicology*, **2002**, 7, 23-31.
133. P. Stepnowski, A.C. Składanowski, A. Ludwiczak et E. Łaczyńska, *Human & Experimental Toxicology*, **2004**, 23, 513-517.
134. A. García-Lorenzo, E. Tojo, J. Tojo, M. Teijeira, F.J. Rodríguez-Berrocal, M.P. González et V.S. Martínez-Zorzano, *Green Chemistry*, **2008**, 10, 508.
135. D. Demberelnyamba, K.-S. Kim, S. Choi, S.-Y. Park, H. Lee, C.-J. Kim et I.-D. Yoo, *Bioorg Med Chem*, **2004**, 12, 853-857.

136. J. Pernak, J. Feder-Kubis, A. Cieniecka-Roslonkiewicz, C. Fischmeister, S.T. Griffin et R.D. Rogers, *New J Chem*, **2007**, *31*, 879-892.
137. A. Romero, A. Santos, J. Tojo et A. Rodriguez, *Journal of hazardous materials*, **2008**, *151*, 268-273.
138. J. Luczak, C. Jungnickel, I. Lacka, S. Stolte et J. Hupka, *Green Chem*, **2010**, *12*, 593-601.
139. A. Cornellas, L. Perez, F. Comelles, I. Ribosa, A. Manresa et M.T. Garcia, *J Colloid Interface Sci*, **2011**, *355*, 164-171.
140. J. Feder-Kubis et K. Tomczuk, *Tetrahedron*, **2013**, *69*, 4190-4198.
141. M. Messali, Z. Moussa, A.Y. Alzahrani, M.Y. El-Naggar, A.S. EIDouhaibi, Z.M.A. Judeh et B. Hammouti, *Chemosphere*, **2013**, *91*, 1627-1634.
142. D. Coleman, M. Spulak, M.T. Garcia et N. Gathergood, *Green Chem*, **2012**, *14*, 1350-1356.
143. B. He, G. Ou, C. Zhou, M. Wang et S. Chen, *Journal of Chemistry*, **2013**, *2013*, 1-7.
144. D. Cai, R.D. Larsen et P.J. Reider, *Tetrahedron Letters*, **2002**, *43*, 4055-4057.
145. W. Brostow, R. Chiu, I.M. Kalogeras et A. Vassilikou-Dova, *Materials Letters*, **2008**, *62*, 3152-3155.
146. S. Zhang, N. Sun, X. He, X. Lu et X. Zhang, *Journal of Physical and Chemical Reference Data*, **2006**, *35*, 1475.
147. X. Li, D.W. Bruce et J.n.M. Shreeve, *J Mater Chem*, **2009**, *19*, 8232-8238.
148. S.V. Dzyuba et R.A. Bartsch, *Chemphyschem : a European journal of chemical physics and physical chemistry*, **2002**, *3*, 161-166.
149. I. Krossing, J.M. Slattery, C. Daguene, P.J. Dyson, A. Oleinikova et H. Weingartner, *Journal of the American Chemical Society*, **2006**, *128*, 13427-13434.
150. P. Bonhôte, A.-P. Dias, N. Papageoriou, K. Kalyanasundaram et M. Grätzel, *Inorganic chemistry*, **1996**, *35*, 1168-1178.
151. M. Herstedt, W.A. Henderson, M. Smirnov, L. Ducasse, L. Servant, D. Talaga et J.C. Lassègues, *Journal of Molecular Structure*, **2006**, *783*, 145-156.
152. J. Pitawala, A. Matic, A. Martinelli, P. Jacobsson, V. Koch et F. Croce, *The journal of physical chemistry B*, **2009**, *113*, 10607-10610.
153. B. Weidmann et D. Seebach, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1983**, *22*, 31-45.
154. M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai et R. Noyori, *Journal of the American Chemical Society*, **1986**, *108*, 6071-6072.
155. M. Kitamura, S. Okada, S. Suga et R. Noyori, *J Am Chem Soc*, **1989**, *111*, 4028-4036.
156. R. Noyori, S. Suga, K. Kawai, S. Okada, M. Kitamura, N. Oguni, M. Hayashi, T. Kaneko et Y. Matsuda, *J Organomet Chem*, **1990**, *382*, 19-37.
157. J. C. Anderson, *Chemical communications*, **1998**, *0*, 393-394.
158. X.-F. Yang, T. Hirose et G.-Y. Zhang, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 1670-1675.
159. B.D. Dangel et R. Polt, *Organic letters*, **2000**, *2*, 3003-3006.
160. T. Hirose, K. Sugawara et K. Kodama, *The Journal of organic chemistry*, **2011**, *76*, 5413-5428.
161. F.-Y. Zhang, C.-W. Yip, R. Cao et A.S.C. Chan, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 585-589.

162. T. Harada, K. Kanda, Y. Hiraoka, Y. Marutani et M. Nakatsugawa, *Tetrahedron Asymmetry*, **2004**, *15*, 3879-3883.
163. Y. Nakamura, S. Takeuchi, Y. Ohgo et D.P. Curran, *Tetrahedron Lett*, **2000**, *41*, 57-60.
164. Y. Tian et K.S. Chan, *Tetrahedron Letters*, **2000**, *41*, 8813-8816.
165. X.-W. Yang, J.-H. Sheng, C.-S. Da, H.-S. Wang, W. Su, R. Wang et A.S.C. Chan, *J Org Chem*, **2000**, *65*, 295-296.
166. J. Kang, J.H. Lee et D.S. Lim, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, 305-315.
167. F.-Y. Jiang, B. Liu, Z.-B. Dong et J.-S. Li, *J Organomet Chem*, **2007**, *692*, 4377-4380.
168. M. Lombardo, M. Chiarucci et C. Trombini, *Chemistry - A European Journal*, **2008**, *14*, 11288-11291.
169. H. Tokuda, S. Tsuzuki, M.A. Susan, K. Hayamizu et M. Watanabe, *The journal of physical chemistry B*, **2006**, *110*, 19593-19600.
170. S.T. Handy et M. Okello, *The Journal of organic chemistry*, **2005**, *70*, 1915-1918.
171. A.Y. Arzephoni, M.R. Naimi-Jamal, A. Sharifi, M.S. Abaee et M. Mirzaei, *Journal of Chemical Research*, **2013**, *37*, 216-218.
172. Z. Li et C.-G. Xia, *J Mol Catal A Chem*, **2004**, *214*, 95-101.
173. Y. Peng, Y. Cai, G. Song et J. Chen, *Synlett*, **2005**, 2147-2150.
174. S.A. Forsyth, H.Q.N. Gunaratne, C. Hardacre, A. McKeown et D.W. Rooney, *Organic Process Research & Development*, **2006**, *10*, 94-102.
175. S. Liu, C. Xie, S. Yu et F. Liu, *Catalysis Communications*, **2008**, *9*, 2030-2034.
176. B. Ni et A.D. Headley, *Chemistry - A European Journal*, **2010**, *16*, 4426-4436.
177. E. Rössler, K.U. Hess et V.N. Novikov, *Journal of Non-Crystalline Solids*, **1998**, *223*, 207-222.
178. J. Kagimoto, K. Fukumoto et H. Ohno, *Chemical communications*, **2006**, 2254-2256.
179. J. Balsells, T.J. Davis, P. Carroll et P.J. Walsh, *Journal of the American Chemical Society*, **2002**, *124*, 10336-10348.
180. M. Mori et T. Nakai, *Tetrahedron Letters*, **1997**, *38*, 6233-6236.
181. M. Terada, Y. Matsumoto, Y. Nakamura et K. Mikami, *Inorg Chim Acta*, **1999**, *296*, 267-272.
182. T. Shibata, H. Morioka, S. Tanji, T. Hayase, Y. Kodaka et K. Soai, *Tetrahedron Letters*, **1996**, *37*, 8783-8786.
183. K. Soai, S. Niwa et H. Hori, *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications*, **1990**, 982-983.
184. W.-M. Dai, H.-J. Zhu et X.-J. Hao, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 2315-2337.
185. Q. Xu, G. Zhu, X. Pan et A.S. Chan, *Chirality*, **2002**, *14*, 716-723.
186. W.-M. Dai, H.-J. Zhu et X.-J. Hao, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 2315-2337.
187. G. Bringmann, R.M. Pfeifer, C. Rummey, K. Hartner et M. Breuning, *The Journal of organic chemistry*, **2003**, *68*, 6859-6863.
188. A. Bisai, P.K. Singh et V.K. Singh, *Tetrahedron*, **2007**, *63*, 598-601.
189. C.S. Consorti, G. Ebeling et J. Dupont, *Tetrahedron Letters*, **2002**, *43*, 753-755.
190. R. Rajagopal, D.V. Jarikote et K.V. Srinivasan, *Chemical communications*, **2002**, 616-617.
191. F. Fu, Y.C. Teo et T.P. Loh, *Organic letters*, **2006**, *8*, 5999-6001.
192. Y. Xiao et S.V. Malhotra, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 1062-1065.

193. M. Takeshita, H. Nakano, Y. Nishiuchi, Y. Araki, R. Fujita, K. Uwai et R. Sato, *Heterocycles*, **2009**, *77*, 1323.
194. C.R. Elie, N. Noujeim, C. Pardin et A.R. Schmitzer, *Chemical communications*, **2011**, *47*, 1788-1790.
195. T.M. Fyles, *Chemical Society reviews*, **2007**, *36*, 335-347.
196. A.P. Davis, D.N. Sheppard et B.D. Smith, *Chemical Society reviews*, **2007**, *36*, 348-357.
197. R. Nagarajan, *Langmuir : the ACS journal of surfaces and colloids*, **2002**, *18*, 31-38.
198. A.V. Koulov, T.N. Lambert, R. Shukla, M. Jain, J.M. Boon, B.D. Smith, H. Li, D.N. Sheppard, J.B. Joos, J.P. Clare et A.P. Davis, *Angewandte Chemie*, **2003**, *42*, 4931-4933.
199. G. Deng, T. Dewa et S.L. Regen, *Journal of the American Chemical Society*, **1996**, *118*, 8975-8976.
200. J.T. Davis, O. Okunola et R. Quesada, *Chemical Society reviews*, **2010**, *39*, 3843-3862.
201. J. Biwersi, B. Tulk et A.S. Verkman, *Analytical Biochemistry*, **1994**, *219*, 139-143.
202. B.A. McNally, A.V. Koulov, B.D. Smith, J.B. Joos et A.P. Davis, *Chemical communications*, **2005**, 1087-1089.
203. R. Blumenthal, J.N. Weinstein, S.O. Sharrow et P. Henkart, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **1977**, *74*, 5603-5607.
204. G.W. Gokel et I.A. Carasel, *Chemical Society reviews*, **2007**, *36*, 378-389.
205. D.L. Daleke, K. Hong et D. Papahadjopoulos, *Biochim Biophys Acta*, **1990**, *1024*, 352-366.
206. M.J. Hope, M.B. Bally, G. Webb et P.R. Cullis, *Biochim Biophys Acta*, **1985**, *812*, 55-65.
207. N. Busschaert, I.L. Kirby, S. Young, S.J. Coles, P.N. Horton, M.E. Light et P.A. Gale, *Angewandte Chemie*, **2012**, *51*, 4426-4430.
208. A.V. Hill, *J Physiol*, **1910**, *40*, iv-vii.
209. S. Goutelle, M. Maurin, F. Rougier, X. Barbaut, L. Bourguignon, M. Ducher et P. Maire, *Fundamental & clinical pharmacology*, **2008**, *22*, 633-648.
210. S. Matile et N. Sakai. The Characterization of Synthetic Ion Channels and Pores. Analytical Methods in Supramolecular Chemistry: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; 2007. p. 391-418.
211. A. Vargas Jentsch, A. Hennig, J. Mareda et S. Matile, *Acc Chem Res*, **2013**,
212. S. Litvinchuk, G. Bollot, J. Mareda, A. Som, D. Ronan, M.R. Shah, P. Perrottet, N. Sakai et S. Matile, *Journal of the American Chemical Society*, **2004**, *126*, 10067-10075.
213. P.A. Gale, R. Perez-Tomas et R. Quesada, *Acc Chem Res*, **2013**,
214. A. Leo, C. Hansch et D. Elkins, *Chemical reviews*, **1971**, *71*, 525-616.
215. W.F. Bennett, J.L. MacCallum et D.P. Tieleman, *Journal of the American Chemical Society*, **2009**, *131*, 1972-1978.
216. N. Busschaert, P.A. Gale, C.J. Haynes, M.E. Light, S.J. Moore, C.C. Tong, J.T. Davis et W.A. Harrell, Jr., *Chem Commun*, **2010**, *46*, 6252-6254.
217. N. Busschaert, M. Wenzel, M.E. Light, P. Iglesias-Hernandez, R. Perez-Tomas et P.A. Gale, *J Am Chem Soc*, **2011**, *133*, 14136-14148.
218. E. Cordat et J.R. Casey, *Biochem J*, **2009**, *417*, 423-439.

219. G.W. Gokel et N. Barkey, *New J Chem*, **2009**, 33, 947.
220. M. Aschi, A.A. D'Archivio, A. Fontana et A. Formiglio, *The Journal of organic chemistry*, **2008**, 73, 3411-3417.
221. L. Adriaenssens, C. Estarellas, A. Vargas Jentzsch, M. Martinez Belmonte, S. Matile et P. Ballester, *Journal of the American Chemical Society*, **2013**, 135, 8324-8330.
222. R. Ferdani, R. Li, R. Pajewski, J. Pajewska, R.K. Winter et G.W. Gokel, *Organic & biomolecular chemistry*, **2007**, 5, 2423-2432.
223. D.B. Spry, A. Goun, C.B. Bell, 3rd et M.D. Fayer, *J Chem Phys*, **2006**, 125, 144514.
224. S.K. Berezin et J.T. Davis, *Journal of the American Chemical Society*, **2009**, 131, 2458-2459.
225. N.A. Clark, *American Journal of Physics*, **1970**, 38, 575.
226. M. Kinuta et K. Takei, *Cell Structure and Function*, **2002**, 27, 63-63.
227. V. Uskokovic, *Journal of dispersion science and technology*, **2012**, 33, 1762-1786.
228. F. Otis, C. Racine-Berthiaume et N. Voyer, *Journal of the American Chemical Society*, **2011**, 133, 6481-6483.
229. J.W. Bartholomew et T. Mittwer, *Bacteriological reviews*, **1952**, 16, 1-29.
230. T.J. Silhavy, D. Kahne et S. Walker, *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, **2010**, 2, a000414.
231. B. Zuber, M. Chami, C. Houssin, J. Dubochet, G. Griffiths et M. Daffe, *Journal of bacteriology*, **2008**, 190, 5672-5680.
232. C. Hoffmann, A. Leis, M. Niederweis, J.M. Plitzko et H. Engelhardt, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2008**, 105, 3963-3967.
233. M.T. Cabeen et C. Jacobs-Wagner, *Nature reviews Microbiology*, **2005**, 3, 601-610.
234. K.C. Huang, R. Mukhopadhyay, B. Wen, Z. Gitai et N.S. Wingreen, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2008**, 105, 19282-19287.
235. W. Vollmer, D. Blanot et M.A. de Pedro, *FEMS microbiology reviews*, **2008**, 32, 149-167.
236. H. Labischinski, E.W. Goodell, A. Goodell et M.L. Hochberg, *Journal of bacteriology*, **1991**, 173, 751-756.
237. H. Goldfine, *Journal of lipid research*, **1984**, 25, 1501-1507.
238. K. Mitra, I. Ubarretxena-Belandia, T. Taguchi, G. Warren et D.M. Engelman, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **2004**, 101, 4083-4088.
239. A.H. Delcour, *Biochim Biophys Acta*, **2009**, 1794, 808-816.
240. G. van Meer et A.I.P.M. de Kroon, *J cell Sci*, **2011**, 124, 5-8.
241. S.J. Singer et G.L. Nicolson, *Am J Pathol*, **1971**, 65, 427-437.
242. J.M. Andrews, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **2001**, 48, 5-16.
243. G. Bertani, *Journal of bacteriology*, **1951**, 62, 293-300.
244. A.C. Chien, N.S. Hill et P.A. Levin, *Current biology : CB*, **2012**, 22, R340-349.
245. M. Korukawa, M. Hatano, N. Kashiwagi, T. Saito, S. Ishida et R. Homma, *Journal of bacteriology*, **1962**, 83, 14-19.
246. N.T. Reichmann et A. Grundling, *FEMS microbiology letters*, **2011**, 319, 97-105.
247. H. Nikaido et Y. Takatsuka, *Biochim Biophys Acta*, **2009**, 1794, 769-781.

248. H. Nikaido, *Annual review of biochemistry*, **2009**, 78, 119-146.
249. E.W. Yu, J.R. Aires et H. Nikaido, *Journal of bacteriology*, **2003**, 185, 5657-5664.
250. M. Vaara, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **1993**, 37, 2255-2260.
251. P. Plesiat et M. Vaara, *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, **1999**, 43, 608-610.
252. H. Nikaido, M. Basina, V. Nguyen et E.Y. Rosenberg, *Journal of bacteriology*, **1998**, 180, 4686-4692.
253. S.J. Kopytek, J.C. Dyer, G.S. Knapp et J.C. Hu, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **2000**, 44, 3210-3212.
254. L. Carson, P.K.W. Chau, M.J. Earle, M.A. Gilea, B.F. Gilmore, S.P. Gorman, M.T. McCann et K.R. Seddon, *Green Chemistry*, **2009**, 11, 492.
255. J.L. Sebaugh, *Pharmaceutical statistics*, **2011**, 10, 128-134.
256. B. Alberts, D. Bray, K. Hopkin, A. Johnson, J. Lewis, M. Raff, K. Roberts et P. Walter. *Essential Cell Biology*: Garland Science; 2009.
257. T. Mosmann, *Journal of Immunological Methods*, **1983**, 65, 55-63.
258. M. Garavaglia, S. Dopinto, M. Ritter, J. Furst, S. Saino, F. Guizzardi, M. Jakab, C. Bazzini, V. Vezzoli, S. Dossena, S. Rodighiero, C. Sironi, G. Botta, G. Meyer, R.M. Henderson et M. Paulmichl, *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*, **2004**, 14, 231-240.
259. I. Orme et P. Tuberculosis Drug Screening, *Antimicrobial agents and chemotherapy*, **2001**, 45, 1943-1946.
260. M. Protopopova, C. Hanrahan, B. Nikonenko, R. Samala, P. Chen, J. Gearhart, L. Einck et C.A. Nacy, *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, **2005**, 56, 968-974.
261. E. Vicente, S. Perez-Silanes, L.M. Lima, S. Ancizu, A. Burguete, B. Solano, R. Villar, I. Aldana et A. Monge, *Bioorganic & medicinal chemistry*, **2009**, 17, 385-389.
262. F.R. Pavan, S.M.P.I. da, S.R. Leite, V.M. Deflon, A.A. Batista, D.N. Sato, S.G. Franzblau et C.Q. Leite, *European journal of medicinal chemistry*, **2010**, 45, 1898-1905.
263. H.M.R. Hoffmann, *Angewandte Chemie International Edition in English*, **1969**, 8, 556-577.
264. K. Mikami et M. Shimizu, *Chemical reviews*, **1992**, 92, 1021-1050.
265. K. Mikami, M. Terada et T. Nakai, *Journal of the American Chemical Society*, **1989**, 111, 1940-1941.
266. M. Kim, H.S. Jeong, C.-E. Yeom et B. Moon Kim, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2012**, 23, 1019-1022.
267. J.M. McIntosh et L.Z. Pillon, *Canadian Journal of Chemistry*, **1984**, 62, 2089-2093.
268. C.C. Liao et J.L. Zhu, *The Journal of organic chemistry*, **2009**, 74, 7873-7884.
269. H. Suga, X. Shi, H. Fujieda et T. Ibata, *Tetrahedron Letters*, **1991**, 32, 6911-6914.
270. L.B. Rice, *American journal of infection control*, **2006**, 34, S11-19; discussion S64-73.
271. J.G. Bartlett, *Annals of Internal Medicine*, **2006**, 145, 758.
272. H.S. Schrekker, R.K. Donato, A.M. Fuentesfria, V. Bergamo, L.F. Oliveira et M.M. Machado, *MedChemComm*, **2013**, 4, 1457.
273. J. Pernak, I. Goc et I. Mirska, *Green Chemistry*, **2004**, 6, 323.
274. W.C. Still, M. Kahn et A. Mitra, *The Journal of organic chemistry*, **1978**, 43, 2923-2925.

275. H.E. Gottlieb, V. Kotlyar et A. Nudelman, *The Journal of organic chemistry*, **1997**, *62*, 7512-7515.
276. J. Min, P.P. Van Veldhoven, L. Zhang, M.H. Hanigan, H. Alexander et S. Alexander, *Molecular cancer research : MCR*, **2005**, *3*, 287-296.