

UNIVERSITE LOUIS PASTEUR DE STRASBOURG
INSTITUT DE SCIENCE ET D'INGENIERIE
SUPRAMOLECULAIRES

THÈSE

présentée pour obtenir le grade de
DOCTEUR de l'UNIVERSITÉ LOUIS PASTEUR
de STRASBOURG
par

Philippe REUTENAUER

Réactions de Diels-Alder et Chimie
Dynamique Constitutionnelle.

Soutenue publiquement le 17 novembre 2006 devant la commission d'examen constituée de :

Professeur Jean-Marie LEHN
Docteur Jean-Paul COLLIN
Professeur Alain KRIEF
Professeur Ludwik LEIBLER

Directeur de thèse
Président, Rapporteur interne
Rapporteur externe
Rapporteur externe



Peace through chemistry, Roy Lichtenstein

Quand on n'a pas le choix,
Il nous reste le cœur.

Bertrand Cantat

Sommaire.

I. INTRODUCTION.	11
A. Objectif.	11
B. Définitions préliminaires.	12
C. De la chimie de reconnaissance moléculaire à la chimie supramoléculaire de coordination puis à la chimie dynamique constitutionnelle.	13
1. Des cryptants aux récepteurs multiples dont les hélicates circulaires.	13
2. Conceptualisation de la chimie dynamique constitutionnelle.	16
3. Extension du domaine de la chimie dynamique constitutionnelle covalente.	20
a) Conditions à la possibilité d'une extension de la chimie dynamique constitutionnelle.	20
b) Applications à l'amplification.	22
c) Application à la sélection.	24
d) Perspectives d'extension.	25
D. Réaction de Diels-Alder et possibilité de dynamicité.	26
1. La réaction de Diels-Alder.	26
2. Extensions de la réaction de Diels-Alder.	30
a) Emploi de la réaction de Diels-Alder en synthèse.	30
b) Emploi de la réaction de Diels-Alder dans des méthodologies modernes.	30
c) Réaction de rétro-Diels-Alder	33
E. Positionnement du sujet.	33
II. RECHERCHE DES STRUCTURES CIBLE POUR LA DYNAMICITE.	37
A. Précédents.	38
B. Aspects cinétiques et thermodynamiques de la réaction de Diels-Alder.	40
1. Rappel thermodynamique : énergie d'activation et enthalpie libre de réaction.	40
2. Entropie de réaction et réaction de rétro-Diels-Alder.	41
3. Abaissement de la barrière d'activation et ingénierie moléculaire.	42
4. Résumé.	45
C. Criblage pour une réactivité à température ambiante.	46
1. Présentation.	46
2. Criblage des diénophiles.	47
a) Maléimides et anhydrides maléiques.	48
b) Maléates, fumarates, cyanooléfines et autres oléfines activées.	49
c) Quinones.	51
d) Autres types de diénophiles.	51
e) Molécules testées pour une modulation des propriétés d'optique non linéaire.	52
f) Conclusions au criblage des diénophiles.	52
3. Diènes.	53
a) Furanes.	54
b) Cyclodiènes carbonés.	54
c) Structures dérivées du cyclopentadiène.	55
d) Variations autour de la structure du fulvène.	56
e) Variations autour de la structure de l'anthracène.	57
f) Diènes non cycliques.	58
g) Conclusions au criblage des diènes.	59
D. Criblage pour une réversibilité à température ambiante.	60

1. Réactions équilibrées.	60
a) Equilibres atteints en moins d'une minute.	60
b) Equilibres atteints en 1h à 10h.	61
2. Réactions réversibles quantitatives.	62
a) Réactions réversibles quantitatives en moins d'une minute.	62
b) Réactions réversibles quantitatives lentes.	63
3. Réactions irréversibles.	64
4. Analyse des résultats du criblage pour la réversibilité : gêne stérique contre tension de cycle.	65
a) Position et enjeux du problème.	65
b) Approche énergétique.	69
c) Approche par la longueur des liaisons.	70
E. Conclusion : aspects structuraux de la dynamicité.	74
III. ETUDE DES EQUILIBRES ET REACTIONS DE COMPETITION.	75
A. Présentation des fulvènes.	76
B. Présentation des cyanooléfines.	80
1. Tétracyanoéthylène.	80
2. Tricyanoéthylèncarboxylates et dicyanofumarates.	81
3. Tricyanoéthynyléthylènes.	83
C. Equilibres entre fulvènes et cyanooléfines.	83
1. Déplacement thermique des équilibres.	84
a) Réaction du 6,6-diméthylfulvène 5 avec le dicyanofumarate de diéthyle 22 .	84
b) Réaction du 6,6-diméthylfulvène 5 avec le tricyanoéthylèncarboxylate de méthyle 23 .	85
2. Données thermodynamiques.	88
3. Réactions de compétition.	93
a) Compétition entre diènes.	93
b) Compétition entre diénophiles.	96
4. Influence de la dilution.	98
5. Conclusion.	99
D. Equilibres entre anthracènes et cyanooléfines.	99
1. Les cycloadditions des anthracènes.	99
2. Déplacement thermique des équilibres.	102
a) Réactions du 9,10-diméthylantracène 8 avec les dicyanofumarates.	102
b) Réactions du 9,10-diméthylantracène G avec les tricyanoéthylèncarboxylates.	104
c) Réactions du 9,10-diméthylantracène 8 avec le 1,1,2-tricyanoéthynyléthylène 44 .	104
d) Réaction avec le 2-cyano-4-[[4-(diméthylamino)phényl]éthynyl]but-2-ènedinitrile 45 .	106
3. Réactions de compétition.	109
a) Réactions du 9,10-diméthylantracène 8 avec les cyanooléfines.	109
b) Réactions du 9,10-diméthylantracène 8 avec le 1,1,2-tricyanoéthynyléthylène 44 .	111
c) Réaction avec le 2-cyano-4-[[4-(diméthylamino)phényl]éthynyl]but-2-ènedinitrile 45 .	114
4. Conclusion à l'étude des équilibres mettant en jeu les anthracènes.	115
E. Comparaison des données thermodynamiques.	115
F. Conclusion à l'étude des équilibres.	116
IV. UTILISATIONS DES PROPRIETES DYNAMIQUES.	117

A. Précédents d'application de la réversibilité de la réaction de Diels-Alder.	118
1. Utilisation pour la modification de propriétés physiques.	118
2. Utilisation en chimie supramoléculaire.	119
B. Application au photorelaxage.	120
C. Modulation des propriétés d'interaction avec la lumière.	122
1. Fluorescence de l'anthracène.	122
2. Modulation des propriétés d'optique non linéaire.	125
3. Conclusion.	127
D. Polymères dynamiques.	128
1. Polymères basés sur la chimie de Diels-Alder.	128
2. Polymères supramoléculaires et polymères dynamiques.	129
3. Vers des polymères dynamiques basés sur la chimie de Diels-Alder.	130
4. Etude en solution par résonance magnétique nucléaire.	130
5. Etude en solution par diffusion de neutrons.	132
a) Principe d'une expérience de diffusion de neutrons.	132
b) Spectre de diffusion d'une solution de chaînes macromoléculaires flexibles.	134
c) Description et analyse des résultats expérimentaux.	135
6. Etude en phase solide.	141
a) Polymères associés par liaisons hydrogène.	142
b) Polymères linéaires sans association.	143
c) Polymères réticulés.	143
d) Analyse.	147
7. Conclusion.	149
E. Conclusion de l'étude de l'utilisation des propriétés dynamiques.	149
V. SYNTHÈSES.	151
A. A propos de quelques synthèses non optimisées.	152
B. Synthèse des fulvènes.	153
C. Synthèses des cyanooléfines.	157
1. Synthèse des cyanoacétates.	157
2. Synthèse des dicyanofumarates.	157
a). Synthèse.	157
b) Purification.	158
c) Essais de postmodifications.	159
d) Autres synthèses assimilées.	160
3. Synthèse des tricyanoéthylèncarboxylates.	160
a) Synthèse et mécanisme.	160
b) Purification.	162
c) Essais de postmodifications.	165
d) Extension de la méthodologie de synthèse.	165
4. Essais de nouvelles méthodes de purification des cyanooléfines.	166
a) Protection des cyanooléfines.	166
b) Immobilisation sur phase solide.	169
D. Synthèse des tricyanoéthynyléthylènes.	171
E. Bilan des méthodologies de synthèse des cyanooléfines.	174
1. Dimérisation oxydante.	174
2. Addition - extrusion.	174
3. Attaque nucléophile.	175
4. Conclusion.	176
VI. PERSPECTIVES.	177

VII. CONCLUSIONS.	181
VIII. PARTIE EXPERIMENTALE.	183
A. General Methods.	183
1. Solvents and Chemical Reagents	183
2. Chromatographic Methods.	183
3. Analytical Methods and Instruments	183
B. Synthetic procedures and characterisation.	184
1. Dienophiles	184
a) Maleimides and maleic anhydride.	184
b) Maleates, fumarates, cyanoolefines and activated olefines.	184
c) Quinones.	188
d) Other types of dienophiles.	188
e) Molecules tested for non linear optical properties.	188
2. Dienes.	189
a) Furans.	189
b) Cyclodienes.	189
c) Cyclopentadiene derivatives.	189
d) Fulvenes.	189
e) Anthracenes.	193
f) Other dienes.	193
3. Adduct [5,2]	194
IX. ANNEXES.	195
Annexe 1 : Sélection au sein d'un flux de microgouttes à l'aide d'une trieuse de cellule.	195
Annexe 2 : Ensemble des résultats du criblage.	196
Annexe 3 : Composés 1 à 30 .	197
Annexe 4 : Composés 31 à 67 .	198
Annexe 5 : Composés 68 à 86 .	199
Annexe 6 : Composés 87 à 105 .	200
Annexe 7 : Composés 106 à 127 .	201
X. BIBLIOGRAPHIE.	203
XI. EPILOGUE.	211
XII. REMERCIEMENTS.	213
XIII. SUMMARY.	215
XIV. RESUME.	216

Abréviations.

Dans un souci de clarté, l'emploi d'abréviations a été limité. Voici celles qui ont tout de même été utilisées :

Cat.	Catalytique
CDC	Chimie dynamique constitutionnelle
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
PAPHY	Pyridinealdéhyde pyridinehydrazine
Py	Pyridine
RMN	Résonance magnétique nucléaire
T.A.	Température ambiante
THF	Tétrahydrofurane

I. Introduction.

Plan :

A. Objectif.	11
B. Définitions préliminaires.	12
C. De la chimie de reconnaissance moléculaire à la chimie supramoléculaire de coordination puis à la chimie dynamique constitutionnelle.	13
1. Des cryptants aux récepteurs multiples dont les hélicates circulaires.	13
2. Conceptualisation de la chimie dynamique constitutionnelle.	16
3. Extension du domaine de la chimie dynamique constitutionnelle covalente.	20
a) Conditions à la possibilité d'une extension de la chimie dynamique constitutionnelle.	20
b) Applications à l'amplification.	22
c) Application à la sélection.	24
d) Perspectives d'extension.	25
D. Réaction de Diels-Alder et possibilité de dynamicité.	26
1. La réaction de Diels-Alder.	26
2. Extensions de la réaction de Diels-Alder.	30
a) Emploi de la réaction de Diels-Alder en synthèse.	30
b) Emploi de la réaction de Diels-Alder dans des méthodologies modernes.	30
3. Réaction de rétro-Diels-Alder	33
E. Positionnement du sujet.	33

A. Objectif.

La chimie dynamique constitutionnelle se base sur des réactions réversibles pour donner la possibilité aux systèmes chimiques d'évoluer suite aux modifications de leur environnement. Le projet de ce travail de doctorat est d'exploiter dans ce sens la réversibilité de la réaction de Diels-Alder. Nous allons dans cette introduction présenter la chimie dynamique constitutionnelle et la réaction de Diels-Alder, et développer l'idée que cette deuxième peut être un nouvel outil pour la chimie dynamique constitutionnelle et en particulier son sous ensemble qu'est la chimie combinatoire dynamique.

B. Définitions préliminaires.

Au fur et à mesure que les domaines d'études ont été créés, et sont devenus mûrs, les concepts et les mots qui les vectorisent ont été forgés, disséminés, exportés et réappropriés. De ce fait, leurs significations ont évolué, perdu leur unicité, et parfois vieilli. Il est donc apparu nécessaire ici d'explicitier le sens donné à certains des termes tels qu'ils seront employés dans ce travail.

Enthalpie libre de réaction : Aussi appelée énergie libre de Gibbs, $\Delta_r G$ (voir chapitre II).

Réaction réversible : réaction qui dans certaines conditions peut être amenée à redonner les produits de départ, alors qu'elle ne l'est pas dans d'autres conditions.

Réaction équilibrée : réaction qui dans les conditions de son étude finit par se produire en même temps dans les deux sens à des vitesses égales, de telle sorte que produits de départ et produits d'arrivée coexistent dans des proportions qui ne varient plus.

Système dynamique : système dont les constituants prennent part à une ou plusieurs réactions équilibrées, et qui est ainsi capable d'évoluer suite à la consommation de l'un d'entre eux par une nouvelle réaction chimique ou un processus physico-chimique.

Le néologisme *dynamacité* est utilisé pour décrire la capacité d'un système à être dynamique. La dynamacité est la réversibilité plus la capacité d'exprimer plusieurs types de structures. La nécessité de l'emploi de ce mot est symbolique de la nouveauté de la représentation de la chimie qui sous-tend ce travail. Il sera employé pour caractériser les liaisons qui permettent de former des systèmes dynamiques.

Sélection : opération menant à l'obtention d'une structure particulière au sein d'une population de structures possibles (pour la synthèse) ou existantes (pour l'isolement ou la reconnaissance) en fonction d'un avantage attendu.

Amplification : sélection s'accompagnant d'un accroissement de la population de l'espèce sélectionnée. Ceci est rendu possible par la stabilisation énergétique au sein d'un système dynamique de l'espèce ou des espèces sélectionnée(s), au détriment des autres.

Adaptation : modification dans la constitution et la conformation chimique des constituants d'un système suite à la perturbation d'un équilibre ayant pour conséquence de diminuer l'énergie totale du système.

Chimie dynamique constitutionnelle: chimie utilisant les interactions dynamiques de natures supramoléculaire et moléculaire entre les éléments d'un système pour obtenir des propriétés de sélection et d'adaptation.

Chimie combinatoire dynamique: partie de la chimie dynamique constitutionnelle qui se limite aux modifications covalentes des constituants du système.

C. De la chimie de reconnaissance moléculaire à la chimie supramoléculaire de coordination puis à la chimie dynamique constitutionnelle.

L'idée à l'origine de ce travail de doctorat, procède d'un mouvement de balancier entre structure et fonction. De ce fait, je me permets de voir en ces travaux une descendance des premiers travaux au sein de l'équipe du Professeur Jean-Marie Lehn sur les cryptants.¹ Bien au-delà des résultats initialement recherchés, ces derniers ont débouché sur la conceptualisation de la chimie supramoléculaire, qui permet, ou incite les chimistes à s'intéresser à des systèmes de degrés de complexité ou d'organisation supérieurs à celui des entités moléculaires individuelles. Ce changement de paradigme a débouché sur un intérêt pour des structures de plus en plus sophistiquées, et de nombreux efforts orientés vers leur réalisation. Aujourd'hui la maîtrise acquise par la communauté des chimistes, qu'ils soient supramoléculaires ou non, est grande tant en terme de qualité dans la sophistication des architectures que dans la qualité et l'efficacité des synthèses menant à certaines de ces architectures. Mais ce n'est pas tout. La chimie supramoléculaire n'a pas été créée tournée vers elle-même, se satisfaisant de son objet,² mais au contraire, dès son fondement, inscrite dans un processus pointant vers une complexité croissante. Deux tendances actuelles apparaissent sur l'avant de la scène et partagent l'ambition de tirer parti des nouvelles architectures accessibles à la main du chimiste pour créer de nouvelles propriétés. Elles sont la recherche de fonctions, parfois inconnues, qui découleraient des propriétés des structures supramoléculaires, et l'intégration de ces fonctions moléculaires ou supramoléculaires à des échelles toujours plus grandes avec pour objectif l'(auto)assemblage de nanostructures fonctionnelles.

1. Des cryptants aux récepteurs multiples dont les hélicates circulaires.

A l'origine de la recherche sur la reconnaissance de cations était l'ambition de pouvoir capter sélectivement, et retenir, chacun des cations alcalins.³ Cette recherche était dirigée vers une fonction

1. Les travaux du groupe du Prof. Lehn que je vais citer pour illustrer mon introduction sont tirés de l'ouvrage : J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry – Concepts and perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**.

2. Même si elle le crée voir : a) M. Berthelot, *Chimie Organique Fondée sur la Synthèse*, Mallet-Bachelier, Paris, **1860**, 2, 811; b) Ref. 1, p. 206.

3. J.-M. Lehn, *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 49.

chimique particulière, pour des applications biochimiques spécifiques : comprendre leur rôle dans les processus biologiques. L'obtention de cette fonction a été permise par la mise en œuvre de structures présentant une complémentarité adéquate dans la forme géométrique et la disposition des fonctions de reconnaissance entre le substrat et le récepteur, débouchant, entre autres sur les éthers couronnes, les sphérands et les cryptants. Les cryptants présentent la propriété de reconnaître et de fixer leur cation substrat pour former des complexes d'inclusions extrêmement stables, les cryptates. Le succès de la démarche a été tel que la fonction a pu être rendue sélective pour chacun des cations alcalins, par le jeu de modifications structurelles, mais aussi étendue à la reconnaissance d'autres cations, à celle de polycations, à celles d'anions, de zwitterions et de molécules neutres (Figure I.1). Cette chimie a eu le mérite de structurer un ensemble d'idées préexistantes et a été le germe autour duquel croît la chimie supramoléculaire et ses nombreux développements.

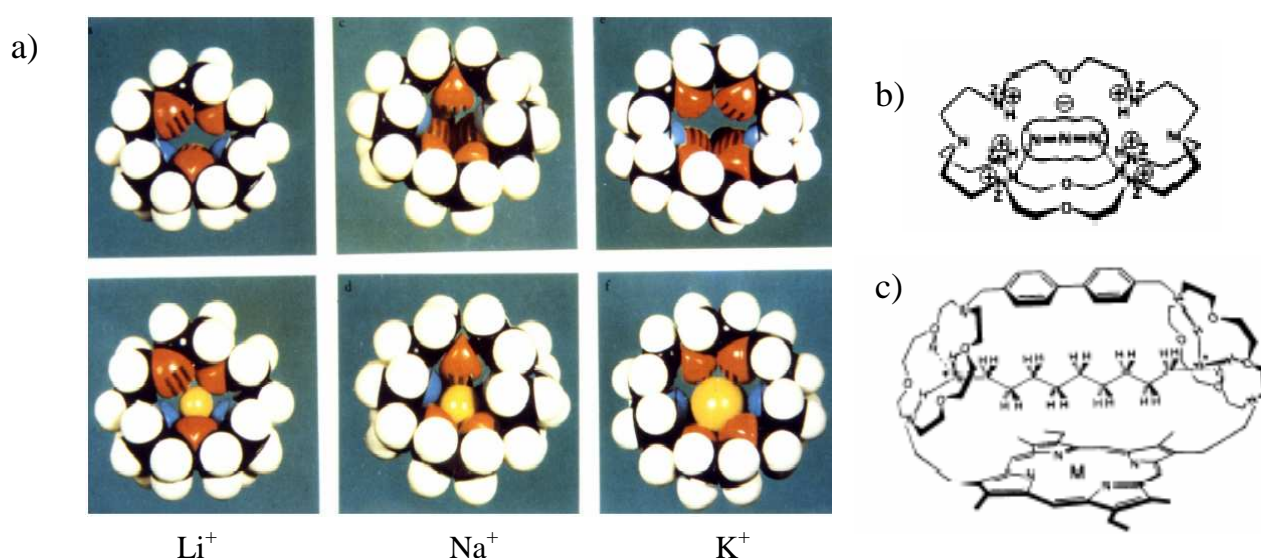


Figure I.1: Cryptants et cryptates pour a) les ions alcalins, b) l'ion azoture, c) la 1,9-nonanediamine.

L'un de ces développements est la reconnaissance simultanée de plusieurs ions, cations ou anions, par des ligands multisites au sein de structures hélicoïdales appelées hélicates (Figure I.4).⁴ Dans le cas des hélicates de cations métalliques, ces structures sont issues de la complémentarité et l'additivité des interactions entre les ions et les ligands. Les ions métalliques sont capables d'organiser l'architecture de l'édifice du fait de l'influence de leur géométrie de coordination sur le positionnement des ligands. Ceux-ci possèdent le juste équilibre entre un défaut et un excès de souplesse entre les sites de coordination pour répercuter cette géométrie sur l'ensemble de la structure, et se trouvent organisés pour continuer la formation du système avec une faible pénalité entropique. En effet si la formation de la première liaison entre le métal et le ligand entraîne une perte d'entropie importante, la formation des liaisons suivantes se fait entre des constituants qui sont proches et déjà liés, et donc, la perte d'entropie associée est beaucoup plus faible. La formation de l'hélicate est de ce fait tellement favorisée qu'il est le produit majoritaire bien avant que les proportions stœchiométriques soient

4. J.-M. Lehn, A. Rigault, J. Siegel, J. Harrowfield, B. Chevrier, D. Moras, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, *84*, 2565.

atteintes lors du dosage des ligands par le métal.⁵ La famille des hélicates a développé une recherche très active donnant naissance à de nombreuses variations autour de leurs structures (Figure I.2).^{6, 7}

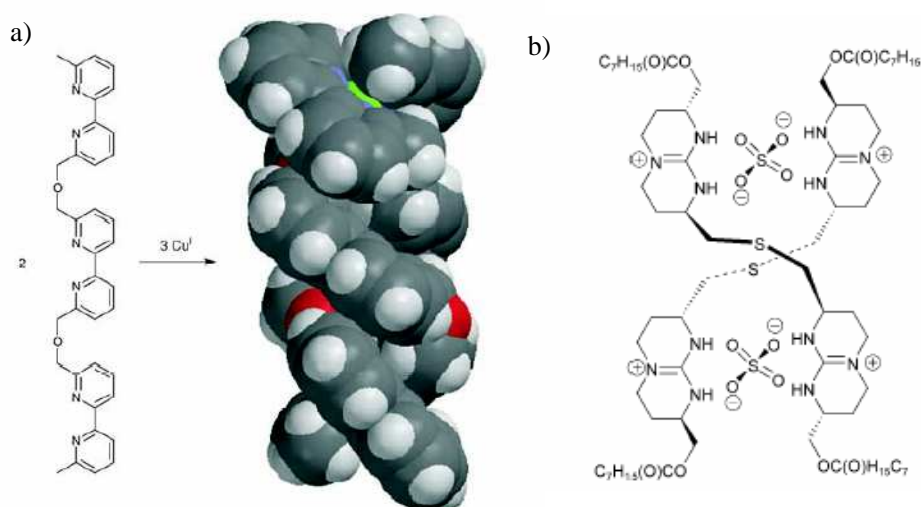


Figure I.2 : Exemples d'hélicates basés a) sur la coordination d'ions cuivre (I)⁴ ou b) celle d'anions sulfates.⁶

Un autre exemple de famille de structures basées sur ce type de complémentarité et de coopérativité, mais exploitant une plus grande rigidité des ligands, est celle des grilles (Figure I.3).⁸

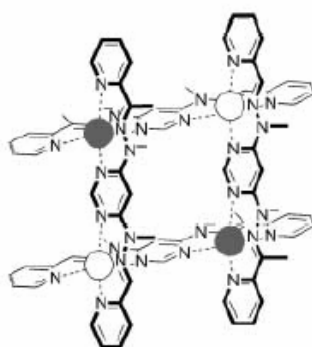


Figure I.3 : Exemple de structure de type grille.⁸

Un dernier type de structure est celle des hélicates circulaires.⁹ Ils sont formés par l'organisation par dessein de plusieurs ligands multisites et de cations métalliques de géométrie de coordination octaédrique. Le mélange des deux populations en proportion stoechiométrique peut

5. N. Fatin-Rouge, S. Blanc, A. Pfeil, A. Rigault, A.-M. Albrecht-Gary, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 1694.

6. J. Sanchez-Quesada, C. Seel, P. Prados, J. de Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 277.

7. M. Albrecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6448.

8. Pour une revue voir : M. Ruben, J. Rojo, F. J. Romero-Salguero, L. H. Uppadine, J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3644.

9. B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, B. O. Kneisel, G. Baum, D. Fenske, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1838.

former plusieurs types de structures circulaires variant par leur taille.¹⁰ En présence d'anions chlorures, il se forme préférentiellement la structure cyclique qui présente la cavité possédant la taille la plus adaptée pour héberger un de ces anions (Figure I.4). Cette complémentarité entre la structure formée et l'objet qui induit sa formation était déjà bien connue dans le cas des cations alcalins dans la synthèse des éthers couronnes.¹¹ Les hélicates circulaires constituent une structure plus complexe, plus informée que celles des hélicates métalliques linéaires : en plus de l'algorithme de formation de l'hélice à trois brins, s'effectue l'enroulement de cette hélice en une structure de forme toroïdale.

Une étape essentielle sur la voie de la conceptualisation de la chimie dynamique constitutionnelle a été la découverte que la taille de l'hélicate circulaire dépend du contre-ion du cation métallique. En fournissant au système un anion autour duquel s'effectue l'enroulement, il a donc été trouvé un moyen de sélectionner à dessein la structure de l'édifice supramoléculaire réalisé. Il est même possible de passer d'une structure à une autre en remplaçant chimiquement un type d'anion par un autre.

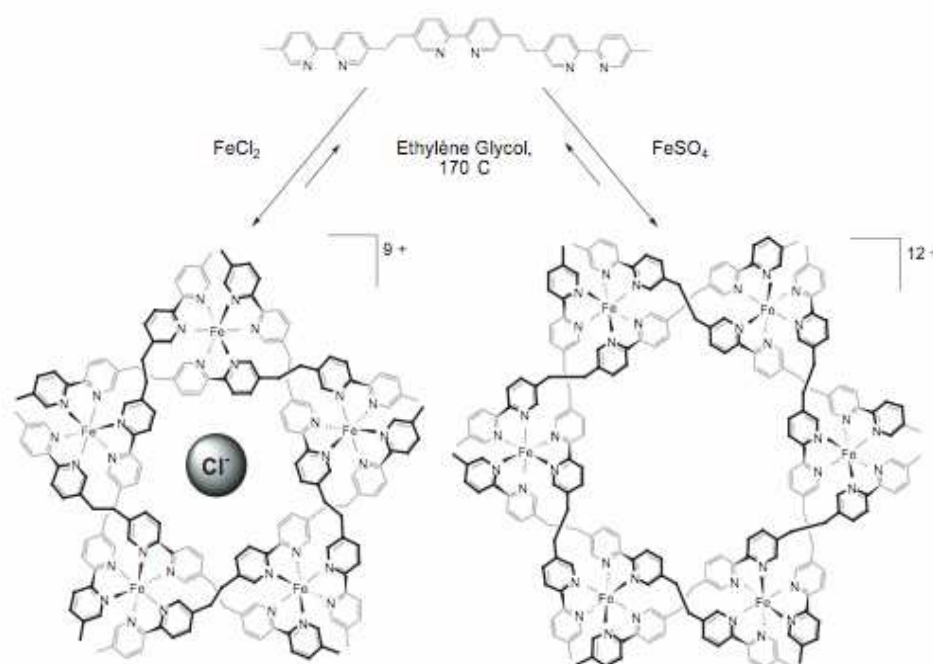


Figure I.4 : Sélection de la taille des hélicates circulaires en fonction de la nature du contre-ion.⁹

2. Conceptualisation de la chimie dynamique constitutionnelle.

10. B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, N. Boumediene, A. Dupont-Gervais, A. Van Dorsselaer, B. O. Kneisel, G. Baum, D. Fenske, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10956.
 11. C. J. Pedersen, H. K. Frensdorff, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 16.

La même cause est à l'origine de la stabilité exceptionnelle des cryptates et de la formation des hélicates : c'est la multiplicité des interactions, même réversibles, entre les unités de reconnaissance du récepteur et le substrat. L'intégration de plusieurs de ces liaisons, qui prises isolément sont réversibles, parce qu'elle présente un avantage entropique, finit par lier fortement les deux partenaires au sein de l'édifice. Mais pour comprendre la sélectivité de leur formation, il faut prendre en compte une autre propriété importante découlant d'une structure basée sur de multiples interactions réversibles : **c'est la dynamique des édifices ainsi formés**. Ceux-ci restent en équilibre avec leurs constituants. La probabilité que l'édifice puisse partiellement ou intégralement être défait reste bien plus importante que pour un édifice covalent formé irréversiblement.¹² Pour revenir au cas des hélicates, la réversibilité des liaisons formées permet au système de converger vers les formes de plus basse énergie, quand bien même le système explorerait des structures de plus hautes énergies. De ce fait, ce sont eux qui sont favorisés thermodynamiquement par rapport à des édifices construits par un mécanisme en vernier, c'est-à-dire une longue chaîne constituée en décalant les ligands.¹³ Ils sont aussi capables d'auto-sélection, comme c'est le cas pour le mélange de différents brins de ligands multisites et plusieurs métaux.¹⁴ D'un point de vue de physique statistique, le système est capable d'explorer toutes les possibilités, et exprime celles-ci en fonction de leurs énergies relatives.

Dans le cas des hélicates circulaires, le puit de potentiel thermodynamique peut être modifié à dessein en changeant le contre-ion du métal. Et ainsi il est possible d'induire le passage de l'assemblage préférentiel du pentamère à celui de l'hexamère en remplaçant chimiquement les ions chlorures par des ions sulfates, ou inversement (Figure I.4). De plus l'état d'arrivée suite à un changement d'anion est identique au système obtenu en mettant directement les hélicates en présence de l'anion final. Ce changement est la preuve de la réversibilité de la formation des hélicates circulaires et du fait que leur formation correspond à un équilibre thermodynamique. Un pas essentiel est franchi dans la conceptualisation de la chimie dynamique constitutionnelle car ce phénomène peut être interprété de deux manières différentes, selon le point de vue adopté. Du point de vue du chimiste, il y a ici un levier pour sélectionner simplement l'assemblage d'un produit préférentiellement à celui d'un autre en procédant à une amplification. Du point de vue de celui qui observe le système, il y a une adaptation de celui-ci à un changement dans l'environnement des hélicates. Ce phénomène peut aussi être décrit comme une sélection lors d'une « évolution moléculaire ». Dans les deux cas, c'est la dynamique d'une partie des liaisons qui constituent l'édifice qui rend le phénomène possible. Elle permet aux assemblages supramoléculaires de revenir à un ordre inférieur pour devenir les briques de base de la formation de nouveaux édifices plus structurés.

Il faut noter ici que les conditions dans lesquelles la formation des hélicates circulaires est réversible ne sont pas douces, contrairement aux conditions recherchées pour les applications de

12. a) J.-M. Lehn, *Science* **2002**, 295, 2400; b) D. N. Reinhoudt, M. Crego-Calama, *Science* **2002**, 295, 2403.

13. R. Krämer, J.-M. Lehn, A. Marquis-Rigault, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 5394.

14. A. Marquis, V. Smith, J. Harrowfield, J.-M. Lehn, H. Herschbach, R. Sanvito, E. Leize-Wagner, A. Van Dorsselaer, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5632.

reconnaissance moléculaire, particulièrement celles visant des applications biologiques. De ce point de vue, ils constituent un prototype de système dynamique (Figure I.5). Rappelons qu'ils n'étaient à l'origine pas recherchés pour cette propriété, mais pour le contrôle sur la formation de leur structure (auto assemblage par dessin).

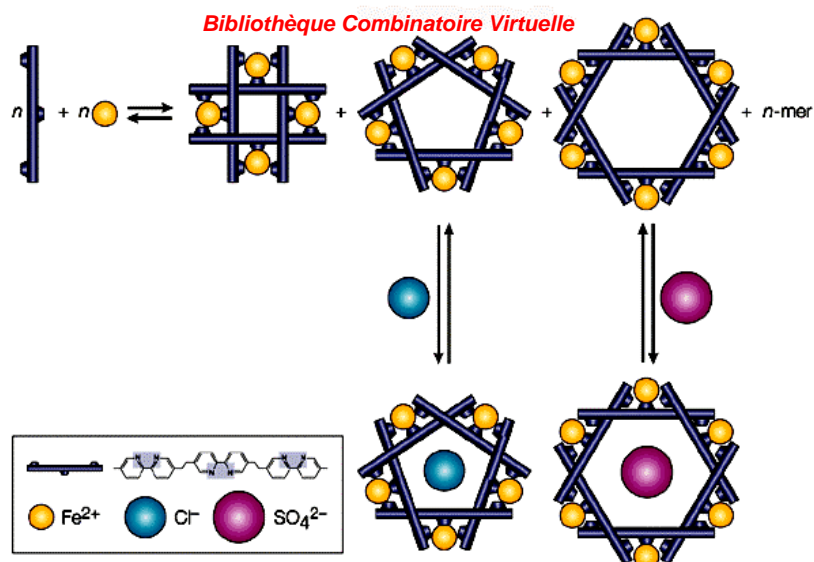


Figure I.5: Hélicates circulaires comme prototypes de récepteurs combinatoires dynamiques.

C'est cette dualité entre sélection et adaptation qui est la base de la conceptualisation de la chimie dynamique constitutionnelle. Elle met en scène 1) un système à l'équilibre thermodynamique dont les constituants peuvent, par la rupture de certaines liaisons, redonner les briques de base dont ils sont constitués, 2) une sélection induite par le changement physico-chimique du milieu, et 3) un changement dans l'ordre des niveaux énergétiques des différents constituants accessibles au système dans ces nouvelles conditions, induisant une modification dans la composition du système.¹⁵ Un exemple peut être la formation d'un complexe d'inclusion entre l'un des constituants du mélange et l'un des récepteurs introduits dans le système qui aurait un fort avantage énergétique. La formation de ce complexe d'inclusion se ferait alors au détriment des autres membres de l'équilibre (Figure I.6).

15. J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2455.

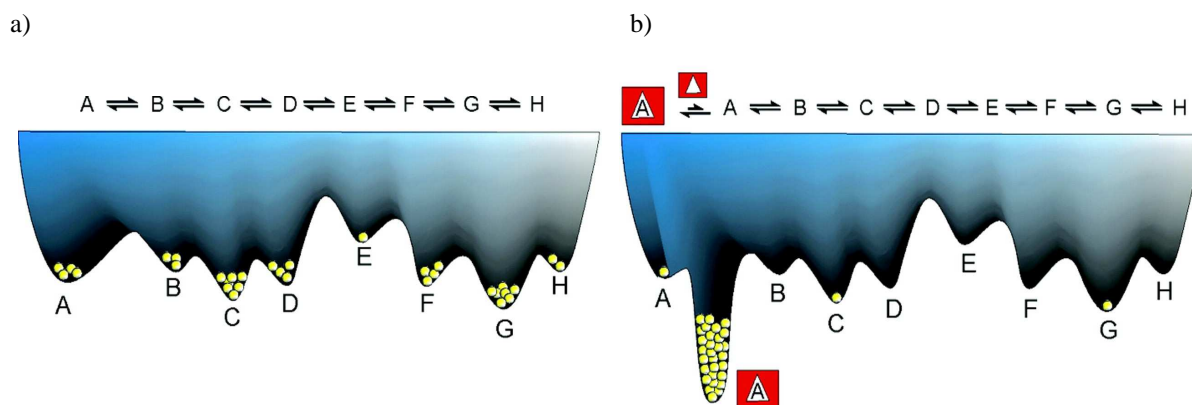


Figure I.6 : a) Profil énergétique dans la bibliothèque combinatoire (A-H), b) modification de ce profil énergétique et de son peuplement suite à la reconnaissance de A par un récepteur (rectangle rouge) et la stabilisation du complexe d'inclusion formé.¹⁶

L'ensemble des constituants à l'équilibre thermodynamique est appelé bibliothèque combinatoire dynamique. Dans l'exemple du moulage d'un récepteur pour un substrat, ce changement est dû à la reconnaissance préférentielle et la stabilisation consécutive des complexes formés avec les composés ayant la meilleure correspondance structurelle pour la structure cible, en terme de géométrie et de positionnement des interactions. Dans le cas des hélicates circulaires, l'anion peut être vu comme un substrat et l'hélicate circulaire pentagonal comme un récepteur sélectionné dans la population des hélicates de différentes tailles.

Mais ces propriétés ne se limitent pas aux seuls hélicates et d'autres types de récepteurs d'ions conçus sur ce principe existent.¹⁷ Par ailleurs, la stabilisation énergétique par reconnaissance moléculaire n'est pas la seule manière d'induire une formation privilégiée de certaines structures. D'autres mécanismes de sélection/adaptation ont été mis en œuvre, comme la sélection par un champ électrique (Figure I.7), ou par des paramètres physiques comme la température et le pH, ou la formation d'un hydrogel.¹⁸

16. a) R. L. E. Furlan, S. Otto, J. K. M. Sanders, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 4801; b) G. R. L. Cousins, S.-A. Poulsen, J. K. M. Sanders, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, 4, 270.
 17. a) Z. Grote, R. Scopelitti, K. Severin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16959; b) G. R. L. Cousins, R. L. E. Furlan, Y.-F. Ng, J. E. Redman, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 423.
 18. a) N. Giuseppone, J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4619; b) N. Giuseppone, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 1715; c) B. Levrard, Y. Ruff, J.-M. Lehn, A. Herrmann, *Chem. Commun.* **2006**, 2965; d) N. Sreenivasachary, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 5938.

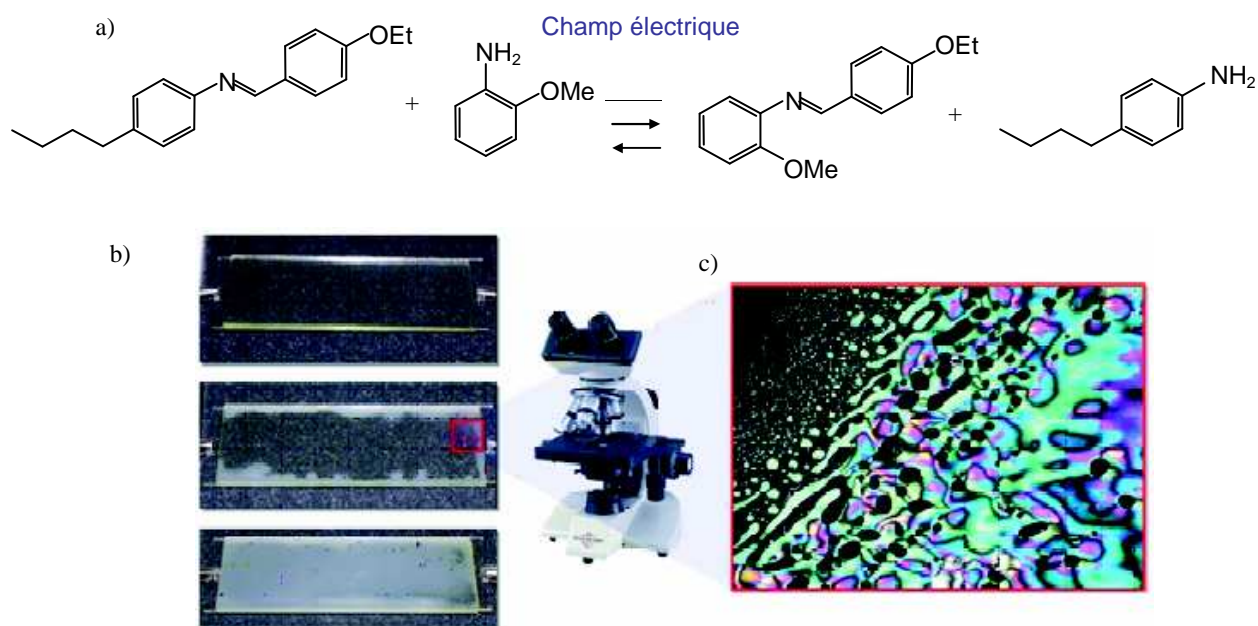


Figure I.7 : Cristal liquide dynamique capable d'échanger ses constituants sous l'effet d'un champ électrique. a) équilibre mis en jeu, b) observation macroscopique du passage de la phase liquide (haut) à la phase cristal liquide (bas) sous un champ électrique, c) observation de la transition au microscope optique en lumière polarisée.^{18a}

Nous sommes ici dans le cadre de processus de reconnaissance supramoléculaire. Au cœur de ceux-ci se trouve l'information apportée au système par la contrainte, et la capacité du mélange de constituants initialement à l'équilibre thermodynamique à réagir sous l'influence de cette information, ce qui se traduit en terme de stabilisation énergétique. Cette capacité à réagir dépend des liaisons qui lient les briques de base. Ces liaisons doivent être dynamiques, si possible rapidement, et les énergies mises en jeu pour les faire et les défaire doivent être, à l'échelle du système, petites devant les gains énergétiques dans les processus d'amplification. Nous sommes ici dans un cas plus complexe que celui des cryptates, car il y a en plus d'une interaction stabilisante entre les structures du ou des récepteur(s) et/ou du ou des substrat, la possibilité de changer la composition de la bibliothèque de composés au travers du changement dans la connectivité des constituants qui les forment et donc son énergie de structure.

3. Extension du domaine de la chimie dynamique constitutionnelle covalente.

a) Conditions à la possibilité d'une extension de la chimie dynamique constitutionnelle.

Il apparaît qu'une propriété nécessaire pour employer un type de liaison dans un système de chimie dynamique constitutionnelle est sa réversibilité, et plus précisément la cinétique de sa réversibilité. En aucun cas l'énergie de cette interaction/liaison prise isolément n'est un paramètre déterminant. D'un point de vue énergétique, c'est la variation au niveau du système, et non pas de la liaison formée ou détruite qui est ce paramètre déterminant (Figure I.8). Les caractéristiques qui

permettent les propriétés de sélection/adaptation ne sont pas intrinsèques aux liaisons métal-ligand ou hydrogènes, mais bien à tous les types de liaisons réversibles. Dans le continuum des énergies de liaison, certaines liaisons apparaissent réversibles dans des conditions où d'autres, d'énergies inférieures, ne le sont pas. Les premières pourront être employées en chimie dynamique constitutionnelle, alors que les secondes ne le seront pas. Ce n'est donc pas la force des interactions qui est un critère adéquat pour décrire la capacité d'emploi en chimie dynamique constitutionnelle.

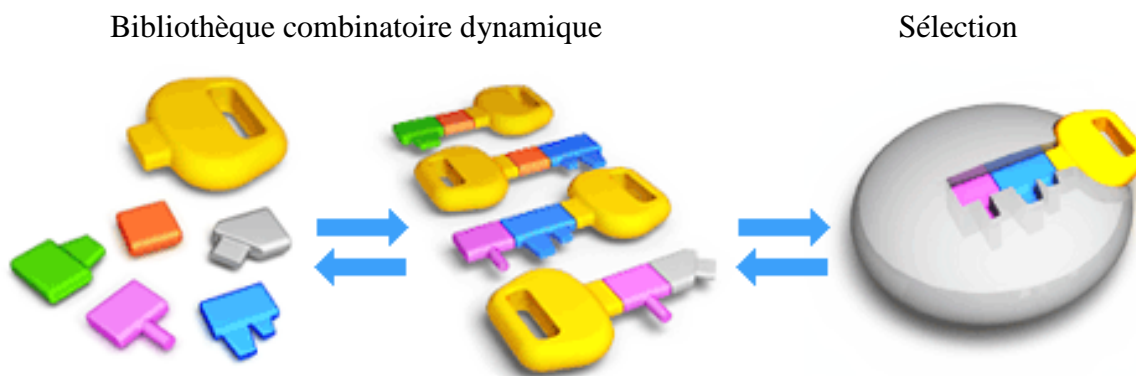


Figure I.8 : Sélection dans une bibliothèque combinatoire dynamique.

Des considérations précédentes, il apparaît deux critères, au moins, permettant de sélectionner une liaison pour son utilisation dans des systèmes de chimie dynamique constitutionnelle. L'un est cinétique, c'est la capacité de la liaison à se rompre et se reformer rapidement. Il est nécessaire qu'il existe au moins un jeu de conditions dans lesquelles les processus de formation et de rupture des liaisons se font avec des vitesses égales. C'est ce qui caractérise l'obtention d'un équilibre, et si possible celui-ci doit être atteint suffisamment rapidement. Alors, les briques de base et les produits de leur(s) association(s) coexistent, et certains peuvent éventuellement tomber dans un puit thermodynamique. Ce qui nous amène à l'autre critère. Le système doit avoir la capacité de se transformer avec une pénalité énergétique inférieure au gain d'énergie mis en œuvre dans les processus de sélection. C'est ce qui fait la force des systèmes à liaisons hydrogène, car leurs ruptures n'entraînent généralement la perte que de peu d'énergie, en comparaison des énergies mises en jeu pour des liaisons covalentes. Mais pour des liaisons de plus forte énergie, le système peut compenser la formation ou la rupture d'une liaison d'énergie élevée en en transformant d'autres entre ses constituants. Ainsi l'énergie d'une liaison passe à une autre, mais le système conserve sensiblement son énergie interne. Et de fait, des systèmes basés sur des liaisons covalentes ont été décrits,¹⁹ et seront décrits ici, bien que l'énergie des liaisons formées entre les unités liées soit élevée. **Cette idée sera développée dans ce travail sur le cas particulier de la réaction de Diels-Alder.**

19. a) S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 898; b) S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *Drug Discovery Today* **2002**, *7*, 117.

b) Applications à l'amplification.

Parmi les travaux qui ont déjà permis d'observer des phénomènes d'amplifications, les cas les plus parlants sont peut-être ceux ayant utilisé comme cible des enzymes en milieu aqueux. Il a été possible de tirer profit des informations structurales de celles-ci pour identifier des ligands possédant des propriétés inhibitrices. Les chimies mises en œuvre impliquent la formation de liaisons disulfures²⁰ (Figure I.9), imines,²¹ hydrazones,^{18, 22, 23} la transthioesterification,²⁷ ou la métathèse des oléfines.²⁴ Une tentative basée sur la chimie des oximes a aussi été envisagée.²⁵

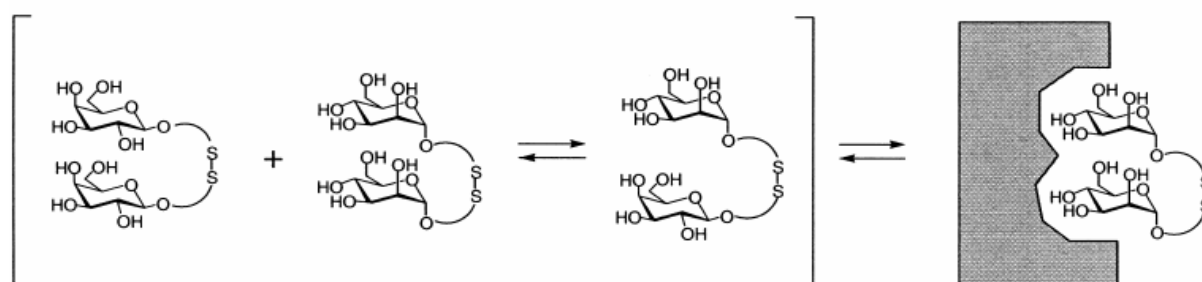


Figure I.9 : Principe du mélange des briques de base dans une librairie d'analogues de disaccharides liés par des ponts disulfures.²⁰

Les phénomènes d'amplification ont aussi été exportés dans le domaine des matériaux dynamiques. Le cas de polymères dynamiques, ou dynamères, sera vu au chapitre IV. Les gels sont aussi des structures où des expériences d'amplification ont été réalisées.^{18d} Sous la pression de la gélification, il a été montré par RMN du proton qu'une librairie de dérivés de la guanine portant la fonction acylhydrazone et formant en présence d'ions sodium des quadruplets, sélectionne ses constituants pour amplifier le constituant qui formera le gel le plus stable. En augmentant la température, le gel fond, et la distribution des composants redevient plus proche de la distribution statistique.

D'un point de vue conceptuel, les bibliothèques combinatoires dynamiques ont pour mission d'exprimer le plus grand nombre possible de combinaisons, avant l'application de la pression de sélection, puis de pouvoir évoluer vers l'amplification de certaines combinaisons des briques de base.

20. O. Ramström, J.-M. Lehn, *ChemBioChem* **2000**, 1, 41.

21. I. Huc, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 2106.

22. T. Bunyapaiboonsri, H. Ramström, O. Ramström, J. Haiech, J.-M. Lehn, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5803.

23. T. Bunyapaiboonsri, O. Ramström, S. Lohmann, J.-M. Lehn, L. Peng, M. Goeldner, *ChemBioChem* **2001**, 2, 438.

24. K. C. Nicolaou, R. Hughes, S. Y. Cho, N. Wissinger, C. Smerthurst, H. Labischinski, R. Endermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3823.

25. a) V. A. Polyakov, M. I. Nelen, N. Nazarpak-Kandlousy, A. D. Ryabov, A. V. Eliseev, *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, 12, 357; b) V. Goral, M. I. Nelen, A. V. Eliseev, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 2106.

Cela nécessite que la formation de toutes les combinaisons soit réversible dans les conditions d'étude. En poussant ce raisonnement, il est même possible d'envisager que l'amplification se produise sur une structure qui n'est présente qu'à l'état de traces dans l'équilibre initial, mais dont la sélection entraînerait une amplification importante. C'est la force des bibliothèques combinatoires dynamiques dont la diversité dépasse celle des composants effectivement en présence à l'équilibre initial, du fait de la possibilité de l'expression d'encore plus de structures. C'est spécialement le cas, pour l'instant surtout théorique, pour de très grandes bibliothèques combinatoires dynamiques.²⁶ Cette diversité qui dépasse les molécules effectivement présentes est qualifiée de virtuelle.²¹

Toutefois, cette possibilité est dans la pratique limitée à l'heure actuelle par les moyens d'analyses capables de détecter les modifications dans la composition, et en particulier les amplifications, de ces mélanges complexes et aux structures par essence proches, dont il s'agit d'identifier les élues. Une condition essentielle est de pouvoir étudier le système sans que cette étude ne modifie sa composition. Et ceci n'est permis que par des techniques non invasives et non destructives fournissant une grande quantité d'informations. La résonance magnétique nucléaire est sans doute une des plus intéressantes. La limitation de cette technique restant la difficulté d'identifier une structure particulière parmi un très grand nombre.²⁷ Il est à espérer que le nombre toujours croissant d'expériences permettant d'élucider des architectures toujours plus complexes arrivera à relever le défi. Le marquage au ¹³C de certaines positions-clés semble aussi une aide prometteuse à l'avenir, pour un emploi en RMN couplée avec la spectroscopie de masse. Mais l'objectif à atteindre à l'avenir pour une utilisation à grande échelle de la chimie combinatoire dynamique pour des applications dépassant le cadre académique est la mise en place d'analyses en routine, et donc fortement automatisées. Les systèmes de chromatographie (qui sont invasifs), éventuellement couplée à la spectroscopie de masse (qui est destructive), sont aussi des techniques apportant une grande source d'informations qui ont déjà démontré leur applicabilité.²⁰ Mais encore faut-il que l'analyse ne déplace pas inopinément les équilibres. C'est d'autant plus délicat qu'il est recherché que ceux-ci soient les plus rapides et les plus dynamiques possible. Ce problème peut être contourné pour les chimies permettant de geler les équilibres. Cela peut se faire par une réaction chimique rapide, comme c'est le cas pour la réduction des imines en amines, ou en réduisant drastiquement les cinétiques d'échanges par une modification des conditions expérimentales, comme c'est le cas pour le pH dans les équilibres mettant en jeu des disulfures ou des imines/hydrazones/oximes. Mais là aussi, cela nécessite que les équilibres ne soient pas déplacés par le processus de leur gel.

Un autre type de stratégie permettant d'analyser les évolutions des bibliothèques combinatoires dynamiques sous la pression d'une contrainte, appelée déconvolution a aussi été étudiée.²³ Cette démarche consiste à omettre tour à tour un des constituants. Elle permet de mettre en évidence les constituants primordiaux à l'obtention de la propriété recherchée. A leur désavantage,

26. P. T. Corbett, S. Otto, J. K. M. Sanders, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1825.

27. Pour un exemple d'application témoignant de la possibilité mais aussi de la difficulté voir : R. Larsson, O. Ramström, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 285.

elles augmentent grandement le nombre d'expériences à mettre en œuvre. Toutefois, il reste bien en deçà du nombre d'expériences à conduire dans le cadre d'un criblage d'une librairie statique.²⁸

Dans l'avenir il faut s'attendre à ce que, sous la pression de la demande, d'autres techniques d'analyse non-destructive non-invasive apparaissent. L'une d'entre elles pourrait être la microencapsulation par émulsion qui donne un moyen d'analyser les événements chimiques un à un au sein d'une librairie.²⁹ Cette technique permet de manipuler des structures prisonnières dans des gouttelettes pour sélectionner les systèmes présentant le comportement recherché. Au sein de ces gouttelettes, l'environnement chimique et notamment la concentration, donc la position de l'équilibre, ne varie pas (Annexe 1). L'enjeu de l'analyse de systèmes équilibrés est très grand pour le développement de la chimie combinatoire dynamique. Il est très probable que la montée en puissance de cette dernière aille de paire avec le développement de nouvelles techniques d'analyse.

c) Application à la sélection.

La possibilité de synthétiser sélectivement une espèce par l'ajout d'un composé qui va préorganiser les réactifs est connue sous le nom d'effet template. Les travaux de Sauvage et coll. sur les caténanes ont été pionniers dans l'usage d'éléments supramoléculaires, en l'occurrence la coordination des métaux, à des fins de pré-organisation pour rendre plus efficace la synthèse de structures complexes.³⁰ L'association de la structuration supramoléculaire et l'approche combinatoire dynamique donne des résultats probants, notamment, en plus des rotaxanes et caténanes, dans la synthèse de macrocycles à structures persistantes (Figure I.10).³¹ La stratégie pour ces synthèses où il est difficile d'obtenir une sélectivité par la cinétique est de créer un avantage thermodynamique favorisant l'espèce souhaitée. Il est recherché à nouveau ici à déplacer l'équilibre le plus possible vers la formation majoritaire de l'espèce recherchée. Elle est obtenue par la stabilisation de celle-ci ou par la consommation du produit ou d'un sous-produit par d'autres processus physico chimiques (évaporation, précipitation). Ces synthèses se basent sur des réactions de métathèse d'oléfines ou d'alcyne qui permettent de créer des équilibres isoénergétiques. Il est probable que l'aspect de sélection permis par la chimie combinatoire dynamique trouve un nombre croissant d'usages dans le futur.

28. C'est-à-dire non dynamiques.

29. a) A. Aharon, A. D. Griffiths, D.S. Tawfik, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, *9*, 210; b) J. J. Agresti, B. T. Kelly, A. Jäschke, A. D. Griffiths, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 16170.

30. J.-P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker, *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots*, Wiley-VCH, Germany, **1999**.

31. W. Zhang, J. S. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4416.

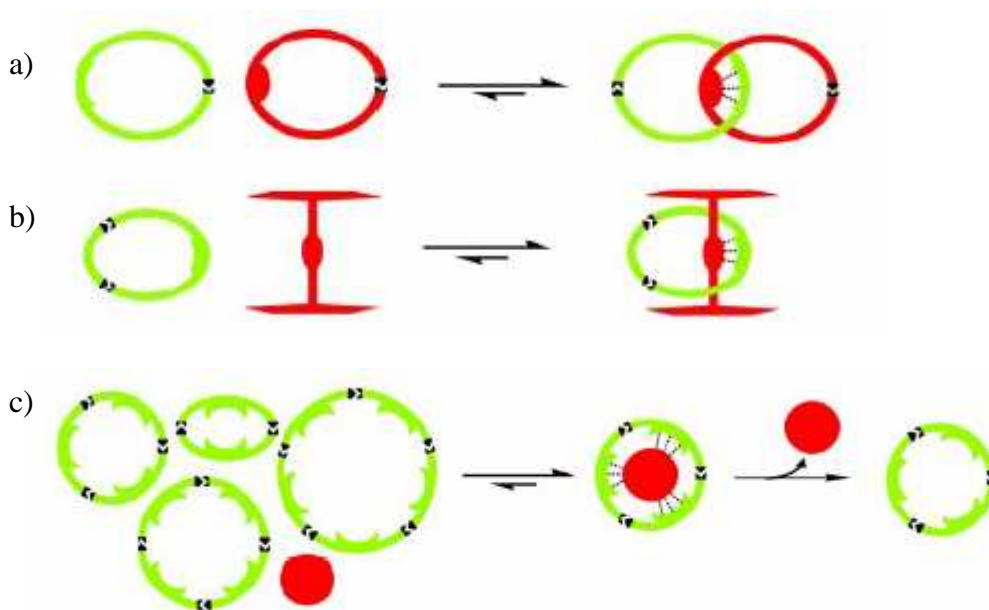


Figure I.10 : Synthèse par effet template: a) caténane, b) rotaxanes, c) sélection d'un macrocycle au sein d'une bibliothèque combinatoire dynamique.^{16a}

d) Perspectives d'extension.

Revenons-en à l'extension de la chimie combinatoire dynamique, et plus particulièrement à celle de son champ d'étude. Dans un processus de déconstruction/reconstruction, nous pouvons remplacer les éléments compris entre les liaisons dynamiques par de nouveaux espaceurs, et les liaisons dynamiques elles-mêmes par d'autre type de liaisons dynamiques pour obtenir l'expression d'une même propriété structurale, ou topologique, par d'autres éléments constitutionnels. Nous pouvons généraliser la capacité intrinsèque à fournir des systèmes capables de sélection/adaptation et dire que le paradigme de chimie dynamique constitutionnelle est applicable à tout type d'édifice chimique dont la formation conduit à un équilibre et à condition aussi que ses constituants soient capables d'exprimer plusieurs structures isoénergétiques, ou quasi isoénergétiques.

Mais actuellement, un frein au développement de la chimie combinatoire dynamique est le petit nombre de réactions covalentes dynamiques disponibles qui soient utilisables dans les conditions douces, propices à l'évolution du système sous la conduite des interactions supramoléculaire, et en particulier la reconnaissance moléculaire. Pour permettre à ce nouveau domaine d'étendre ses champs d'applications et ainsi valider la démarche sur des exemples de plus en plus variés et complexes, il est nécessaire de trouver de nouveaux systèmes, se basant sur de nouveaux types de réactions. Pour preuve de l'intérêt grandissant de la communauté des chimistes, la littérature récente fourni de nouveaux cas de systèmes dynamiques se basant sur des réactions qui n'avaient pas été

employées jusque là.³² Un cas particulier de réaction de Michael peut être cité,³³ et les travaux de Rokita et coll., même s'ils exploitent sans les avoir recherchées les propriétés de dynamique des adduits d'un dérivé de *p*-quinone avec les nucléotides de l'ADN (Figure I.11).³⁴

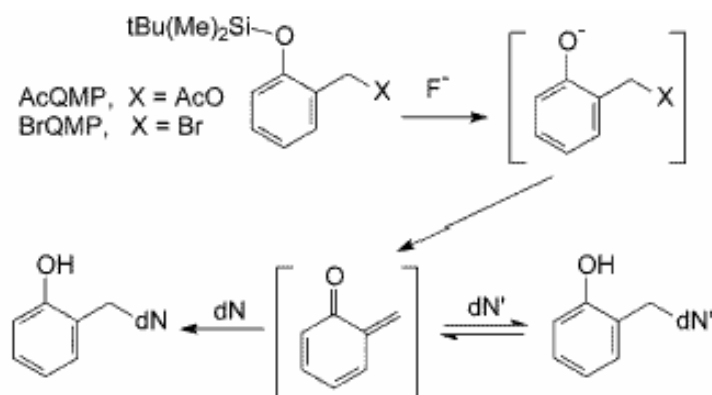


Figure I.11 : Réversibilité des réactions de Michael entre certaines positions des nucléotides (dN') et la *p*-méthylène quinone, et irréversibilité de certaines autres.^{34c}

Nous allons nous intéresser pour notre part au développement de systèmes dynamiques se basant sur la chimie de Diels-Alder.

D. Réaction de Diels-Alder et possibilité de dynamique.

1. La réaction de Diels-Alder.

La réaction de Diels-Alder est le processus au cours duquel un diène conjugué et une molécule comportant une double ou triple liaison, appelé diénoophile, réagissent pour former un cycle à six atomes comportant une insaturation, appelé adduit de Diels-Alder. Le bilan de cette réaction péricyclique étant la formation de deux liaisons σ et la rupture de deux liaisons π (Figure I.12). Le fait qu'elle permette la formation de deux nouvelles liaisons comprises au sein d'un cycle en une étape

32. a) R. Cacciapaglia, S. Di Stefano, L. Mandolini, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13666; b) P. Wipf, S. G. Mahler, K. Okumura, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4483; c) pour une revue récente voir : P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J.-L. Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3652.

33. B. Shi, M. F. Greaney, *Chem. Commun.* **2005**, 886.

34. a) P. Pande, J. Shearer, J. Yang, W. A. Greenberg, S. E. Rokita, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6773; b) W. F. Veldhuyzen, P. Pande, S. E. Rokita, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14005; c) E. E. Weinert, K. N. Frankenfeld, S. E. Rokita, *Chem. Res. Toxicol.* **2005**, 18, 1364; d) E. E. Wienert, R. Dondi, S. Colloredo-Melz, K. N. Frankenfeld, C. H. Mitchell, M. Freccero, S. E. Rokita, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11940.

réactionnelle est la raison de son immense succès synthétique. De plus, le processus de rétro-réaction est possible lors d'une élévation de la température : l'adduit se dissocie alors, redonnant le diène et le diénophile. Ce processus s'appelle réaction de rétro-Diels-Alder. Cette rétro-réaction n'est généralement pas aisée, et dans la majorité des cas, lors de l'élévation de température, l'adduit se transforme par d'autres réactions plutôt que de se dissocier en redonnant les produits de départ. Otto Diels et Kurt Alder ont décrit les premiers ces deux processus en 1928,³⁵ notamment dans le cas de la réaction du furane avec l'anhydride maléique.³⁶ Ces travaux et ceux qui en ont découlé leur ont valu le Prix Nobel de chimie en 1950.³⁷ Comme cas particulier de cycloaddition thermique du type [4+2], la réaction de Diels-Alder est permise par les règles de Woodward-Hoffmann.³⁸

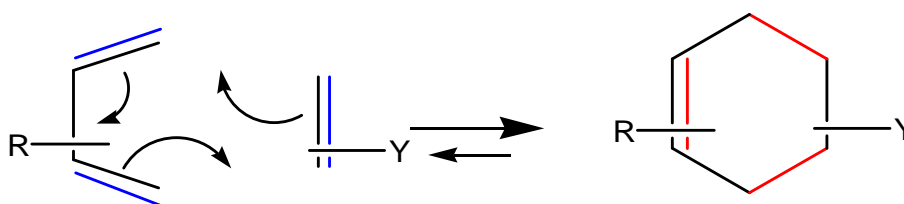


Figure I.12 : La réaction de Diels-Alder.

D'un point de vue mécanistique, la réaction de Diels-Alder a été l'objet d'un nombre considérable d'études tant expérimentales que théoriques.³⁹ Pour autant la question de son mécanisme est loin d'être tranchée, et il semblerait qu'il dépende au cas par cas de la nature des réactifs et notamment de leur symétrie. Cependant, il est acquis que la symétrie des orbitales est conservée au cours de la réaction⁴⁰ et qu'elle se fasse en une étape, aucun intermédiaire ne pouvant être observé. Parmi les points de controverse sont à citer le caractère synchrone ou non de la formation des deux nouvelles liaisons,⁴¹ le rôle d'un éventuel complexe de transfert de charge dans l'organisation de l'état de transition,⁴² et la nature de celui-ci (radicalaire ou zwitterionique). Un élément essentiel pour comprendre la réactivité est qu'il s'agit d'une réaction sous contrôle orbitalaire, et non sous contrôle de charges. Sans chercher à entrer dans ces débats, la description par le modèle

35. O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 98, 468.

36. O. Diels, K. Alder, *Ber.* **1929**, 62, 54.

37. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1950/index.html

38. R. B. Woodward, *Acc. Chem. Res.* **1968**, 1, 17.

39. a) Je me suis beaucoup servi de la revue suivante : A. I. Konovalov, V. D. Kiselev, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, 52, 293; b) Ils se sont eux-même basés sur : J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, 19, 779.

40. R. Hoffman, R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 797.

41. a) K. N. Houk, J. Gonzalez, Y. Li, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 81; b) J. Tian, K. N. Houk, F. G. Klärner, *J. Phys Chem. A* **1998**, 102, 7662; c) L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3884.

42. a) V. D. Kiselev, J. G. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4036 ; b) R. Sustmann, H.-G. Korth, U. Nütcher, I. Siangouri, W. Sicking, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2811.

des orbitales moléculaires frontières permet une compréhension et une rationalisation suffisante pour l'étude qui est faite ici. Elle considère que l'interaction prépondérante lors de l'approche des réactifs est celle entre l'orbitale occupée la plus haute en énergie (HO) de l'un des réactifs et l'orbitale vacante la plus basse en énergie (BV) de l'autre réactif telle que la différence des niveaux d'énergie entre ces deux orbitales soit la plus faible. Ce fait est schématisé dans un diagramme de niveaux d'orbitales (Figure I.13). Les niveaux d'énergie des orbitales sont donc un paramètre important dans la compréhension de la réactivité. Dans la plupart des cas, il s'agit de l'interaction entre l'orbitale HO d'un diène riche en électrons et de l'orbitale BV d'un diénophile pauvre en électrons,⁴³ mais la situation inverse est possible.

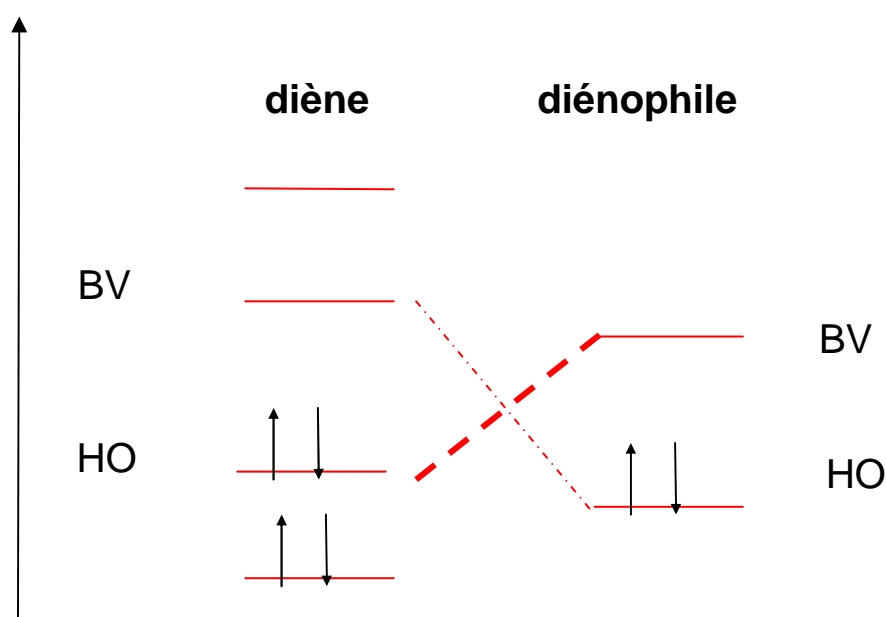


Figure I.13 : Diagramme orbitalaire dans le cas d'un diène riche en électrons et d'un diénophile électrodéficient.

Les liaisons sont formées au cours d'un processus dans lequel l'approche des atomes du diénophile s'effectue du même côté d'un plan du diène. Ce mécanisme est *suprafacial* pour chaque atome. L'adduit formé lorsque le diénophile approche avec ses substituants les plus volumineux (ou le plus grand nombre de ses substituants, pour les diénophiles en ayant un nombre impair) pointant vers le diène est appelé produit *endo*. Du fait du recouvrement entre la partie de l'orbitale moléculaire localisée sur ces substituants et l'orbitale du diène impliquée dans l'interaction (recouvrement secondaire), ce produit conduit à l'état de transition le plus stable.⁴⁴ L'adduit *endo* est le produit cinétique. Par contre l'adduit *endo* une fois formé souffre le plus de l'encombrement stérique. L'adduit *exo*, avec la majorité des substituants pointant vers l'extérieur souffre moins d'encombrement stérique, et est donc le produit thermodynamique. Dans le cas des réactions sous contrôle cinétique, c'est la différence d'énergie d'activation qui va contrôler le rapport de produits *endo* et *exo*, alors que

43. H. Fujimoto, S. Inagaki, K. Fukui, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2670.

44. a) R. Hoffman, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4388; b) M. A. Fox, R. Cardona, N. J. Kiwiet, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1469.

dans les réactions sous contrôle thermodynamique, c'est le rapport des enthalpies libres de réaction qui va contrôler leur rapport (Figure I.14). La différence énergétique entre ces deux formes varie en fonction des systèmes, mais est suffisamment faible pour que dans les systèmes équilibrés en solution, les deux formes coexistent (voir chapitre III).

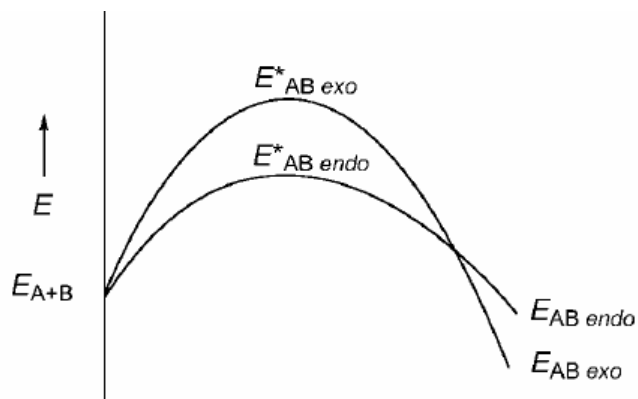


Figure I.14 : Profils énergétiques des réactions de Diels-Alder menant aux adduits *endo* et *exo*.

Du point de vue de la stéréochimie, celle des substituants du diénophile (*cis/trans*) est conservée dans l'adduit. Enfin, pour les diénophiles non-symétriques, la sélectivité de l'approche des produits de départ est ensuite liée à la maximisation du recouvrement entre les orbitales. Cette maximisation amène l'atome portant le plus gros coefficient dans l'orbitale HO du diène à former une liaison avec l'atome ayant le plus gros coefficient dans l'orbitale BV du diénophile. C'est l'origine de la régiosélectivité *ortho-para* des produits de Diels-Alder (Figure I.15).⁴⁵

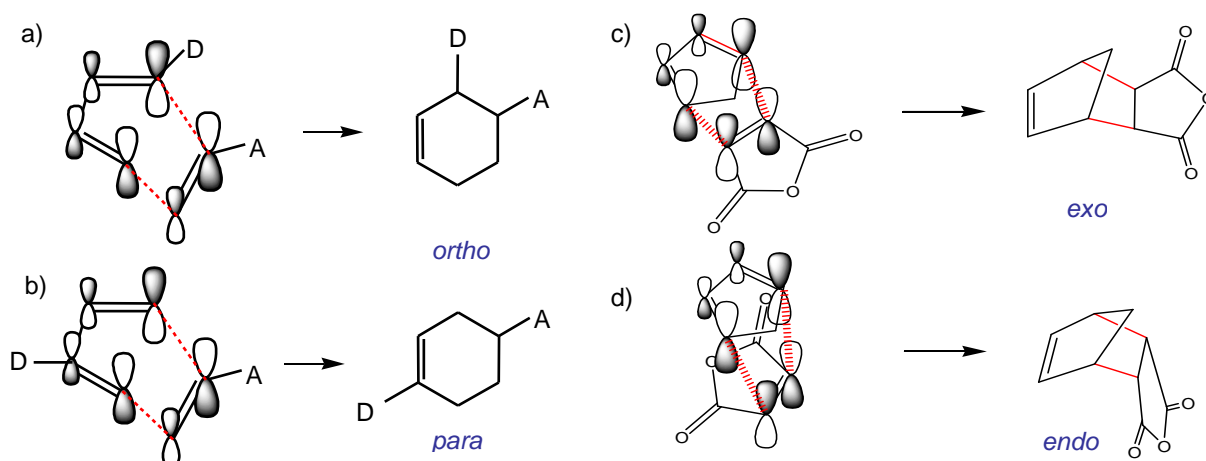


Figure I.15 : Approches des réactifs et recouvrements suprafaciaux conduisant aux produits a) *ortho*, b) *para*, et à la formation d'adduits c) *exo*, d) *endo*.

45. K. N. Houk, Acc. Chem. Res. **1975**, 8, 361.

2. Extensions de la réaction de Diels-Alder.

a) Emploi de la réaction de Diels-Alder en synthèse.

La réaction de Diels-Alder ne se limite pas aux systèmes entièrement carbonés. Une réaction pour laquelle un ou plusieurs atomes du diène et/ou du diénophile ne sont pas des atomes de carbone (typiquement de l'azote avec une double liaison N=N, ou de l'oxygène avec une double liaison C=O, mais aussi les doubles liaisons C=N, S=O, N=O, C=S, C=P et C=Se) est appelée réaction d'hétéro-Diels-Alder. Elle permet de ce fait la synthèse d'une très grande variété d'hétérocycles.⁴⁶

Un autre développement important par rapport à la réaction initiale est la possibilité de catalyser la réaction. Les acides de Lewis, comme par exemple AlCl_3 ou SnCl_4 , par leur coordination sur les paires d'électrons libres des hétéroatomes ou l'insaturation amenée à réagir, jouent le rôle de catalyseur en abaissant la densité électronique et le niveau de la BV du diénophile, et donc en abaissant le niveau d'énergie de l'état de transition.⁴⁷ L'usage de catalyseurs est intéressant car il permet d'éviter d'avoir à chauffer trop les réactifs, qui peuvent être fragiles. Pour les réactions mettant en jeu des réactifs non symétriques, la modification des coefficients dans les orbitales moléculaires entraînée par la coordination permet d'augmenter encore plus la régiosélectivité. Un autre intérêt de la version catalysée de la réaction de Diels-Alder est de pouvoir rendre celle-ci asymétrique en décorant le catalyseur avec des ligands chiraux.⁴⁸ La sélectivité augmente en organisant l'état de transition, mais aussi en abaissant la température. Les métaux utilisés sont le plus souvent le bore, l'aluminium, le titane, mais aussi d'autres métaux de transition comme le ruthénium, ou des lanthanides. La réaction de Diels-Alder asymétrique est un important outil de synthèse, ajoutant le caractère asymétrique aux autres atouts de la réaction.⁴⁹ La version intramoléculaire de la réaction est un outil redoutable pour former des systèmes polycycliques.^{49b}

b) Emploi de la réaction de Diels-Alder dans des méthodologies modernes.

La géométrie de l'approche des deux réactifs joue un rôle important, car elle détermine le produit qui sera formé. De plus l'entropie d'activation de la réaction est importante, car il s'agit de positionner quatre atomes différents à des positions bien précises dans l'état de transition. La réaction

46. B. H. Lpischutz, *Chem. Rev.* **1986**, *86*, 795.

47. a) P. Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 4436; b) pour un exemple original de catalyse de la réaction de Diels-Alder par reconnaissance de cations par des polyéthers voir : A. Tsuda, C. Fukumoto, T. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5811.

48. a) S.-I. Hashimoto, N. Komeshima, K. Koga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 437; b) H. Takemura, N. Komeshima, I. Takahashi, S.-I. Hashimoto, N. Ikota, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 5687; c) H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 1007; d) pour une revue plus récente : D. Carmona, M. P. Lamata, L. A. Oro, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *200-202*, 717.

49. a) E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668; b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1668.

de Diels-Alder peut donc être accélérée par encapsulation des réactifs dans la cavité d'une structure de plus grande taille qui les rapproche et les oriente de manière à favoriser la réaction (Figure I.16).⁵⁰

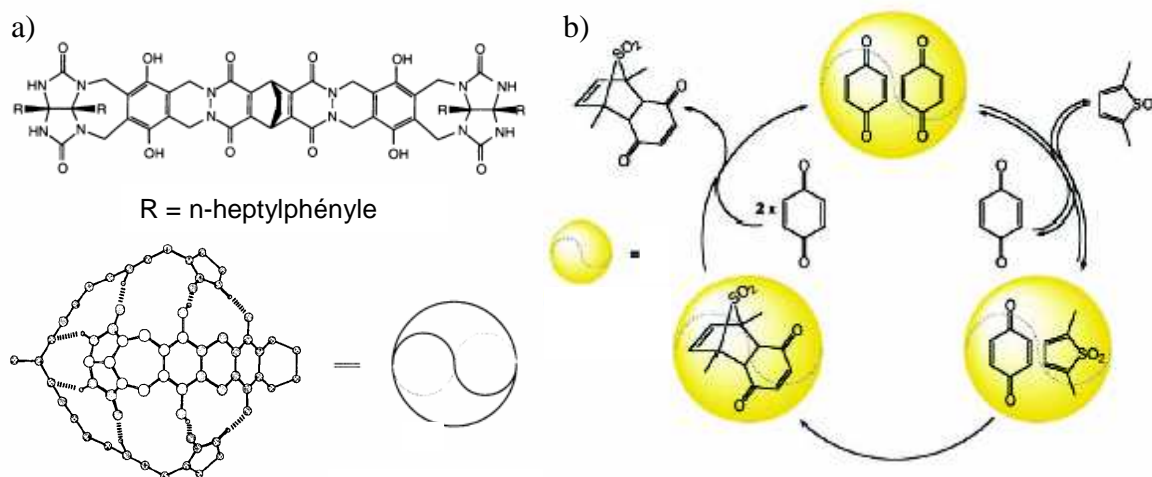


Figure I.16 : Accélération de la réaction de Diels-Alder par encapsulation des réactifs.⁵⁰ a) Structure de la molécule qui se dimérise et de la capsule formée, b) mécanisme proposé pour l'accélération de la réaction de Diels-Alder au sein de la capsule, avec remplacement d'une quinone par une molécule de dioxyde de diméthylthiophène (à droite), réaction (en bas), puis expulsion de l'adduit et remplacement par deux molécules de quinone (à gauche) pour un nouveau cycle catalytique.

Cette encapsulation peut aussi favoriser certaines orientations pour donner des produits qui ne sont pas ceux qui sont obtenus en solution.⁵¹ Un autre type d'accélération se basant sur l'organisation et la stabilisation de l'état de transition utilise des anticorps catalytiques.⁵² Ceux-ci sont obtenus par sélections d'anticorps monoclonaux dirigés contre un analogue de l'état de transition de la réaction. Mais la baisse de l'énergie d'activation ne se traduit pas forcément par une baisse de l'entropie d'activation.^{52b} La formation de liaisons hydrogène avec les hétéroatomes du diénophile abaisse le niveau de l'orbitale BV et diminue l'enthalpie d'activation. Dans le cas des anticorps comme dans celui de l'encapsulation, l'activité catalytique n'est obtenue qu'en évitant l'inhibition du catalyseur par le produit. Celui-ci doit être éjecté pour pouvoir réamorcer un nouveau cycle catalytique. Il faut pour ce faire que l'adduit soit bien moins stabilisé que l'état de transition.^{52b} Il est à noter que ce n'est que récemment, après avoir été longtemps inconnus, que les premiers exemples d'enzymes

50. a) J. Kang, J. Rebek, *Nature* **1997**, 385, 50; b) J. Kang, G. Hilmersson, J. Santamaria, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3650; c) J. Kang, J. Santamaria, G. Hilmersson, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7389; d) A. V. Davis, R. M. Yeh, J.-L. Reymond, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 4793.

51. a) M. Yoshizawa, M. Tamura, M. Fujita, *Science* **2006**, 312, 251; b) Z. Clyde-Watson, A. Vidal-Ferran, L. J. Twymann, C. J. Walter, D. W. J. McCallien, S. Fami, N. Bampos, R. S. Wylie, J. K. M. Sanders. *New. J. Chem.* **1998**, 493.

52. a) D. Hilvert, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 552; b) J. Cheng, Q. Deng, R. Wang, K. N. Houk, D. Hilvert, *ChemBioChem* **2000**, 1, 255; c) A. Heine, E. A. Stura, J. T. Yli-Kauhaluoma, C. S. Gao, Q. L. Deng, B. R. Beno, K. N. Houk, K. D. Janda, I. A. Wilson, *Science* **1998**, 279, 1934.

catalysant des réactions de Diels-Alder ont été découverts.⁵³ D'autres exemples d'accélération se basant sur la sélection de brins d'ARN^{29b,54} ou de modification d'enzymes naturels⁵⁵ ont été décrits. Des macrocycles accélérant légèrement une réaction de Diels-Alder ont été obtenus en laissant une bibliothèque combinatoire dynamique basée sur la chimie des disulfures s'équilibrer en présence de l'adduit de cette réaction.⁵⁶

Une mention spéciale est à apporter aux réactions de Diels-Alder en phase aqueuse. Les doubles liaisons impliquées dans la réaction font que diènes et diénophiles sont localement hydrophobes. Leur solvatation dans l'eau est donc pénalisante. Lors de l'état de transition, le positionnement du diène face au diénophile réduit la surface de contact entre les parties hydrophobes et l'eau. L'état de transition est donc moins déstabilisé que ne le sont les produits de départ, ce qui équivaut à un abaissement de l'énergie d'activation. Les liaisons hydrogènes entre les molécules d'eau et les hétéroatomes du diénophile peuvent aussi être invoquées. Il en résulte une accélération de la réaction de Diels-Alder par les milieux aqueux.⁵⁷ Une augmentation du rapport entre les produits *endo* et *exo* est aussi observée, l'abaissement de l'énergie d'activation favorisant le produit cinétique dans des conditions où l'adduit n'est pas réversible. Par ailleurs l'eau étant le solvant des milieux physiologiques, les systèmes fonctionnant en milieu aqueux présentent un intérêt particulier pour le développement de bibliothèques combinatoires dynamiques à visées biochimiques. Les mélanges de solvants organiques et d'eau donnent aussi des effets d'accélération et de modification du rapport *endo/exo*.⁵⁸ Des effets d'accélération comparables ont été observés dans des solutions de sels dans des milieux organiques (comme le perchlorate de lithium dans l'éther diéthylique).⁵⁹ Les activations par les micro-ondes⁶⁰ et les ultrasons⁶¹ ont aussi été étudiées. Enfin l'accélération de la réaction est aussi possible en augmentant la pression, du fait de la diminution de volume qui accompagne la réaction.⁶²

-
53. a) S. Laschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 289; b) G. Pohnert, *ChemBioChem* **2001**, *2*, 873; c) E. M. Stocking, R. M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3078.
54. F. Stuhlmann, A. Jäschke, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3238.
55. M. T. Reetz, N. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2416.
56. B. Brisig, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1270.
57. a) D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7816; b) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.*, **1991**, *23*, 4340. c) P. A. Grieco, *Organic Synthesis in Water*, Blackie Academic & Professional, London, 1998, ch.1.
58. T. Rispens, J. B. F. N. Engberts, *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 725.
59. a) P. A. Grieco, J. J. Nunes, M. D. Gaul, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 4595; b) P. A. Grieco, M. D. Kaufman, J. F. Daeuble, N. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2095.
60. A noter le résultat surprenant avec des fulvènes dans : B.-C. Hong, Y.-J. Shr, J.-H. Liao, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 663.
61. a) J. Lee, J. K. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1522; b) T. Javed, T. J. Mason, S. S. Phull, N. R. Baker, A. Robertson, *Ultrasonics-Sonochemistry* **1995**, *2*, 3; c) P. Nebois, Z. Bouaziz, H. Fillion, L. Moeini, M. J. Aurell Piquer, J.-L. Luchen, A. Riera, A. Moyano, M. A. Pericàs, *Ultrasonics-Sonochemistry* **1996**, *3*, 7.
62. a) J. R. McCabe, C. Eckert, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 251; b) P. R. Ashton, U. Girreser, D. Giuffrida, F. H. Kohnke, J. P. Mathias, F. M. Raymo, A. M. Z. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5422.

3. Réaction de rétro-Diels-Alder

De manière générale, si la réaction de Diels-Alder a été beaucoup étudiée du fait de son importance en synthèse, la réaction de rétro-Diels-Alder l'a été beaucoup moins de sorte que moins de méthodes existent pour la déclencher,⁶³ passé le chauffage, éventuellement à l'aide de micro-ondes. Notons toutefois la méthode oxy-anion qui permet de déclencher chimiquement la rétro-réaction (Figure I.17),⁶⁴ mais le système n'est pas à l'équilibre. Des applications en synthèse sont décrites,⁶⁵ fréquemment pour des usages comme la protection de diènes sensibles, mais aussi de solubilisation d'intermédiaires de synthèse.⁶⁶ Un cas d'anti-corps catalysant une réaction de rétro-Diels-Alder a été décrit dans la littérature.⁶⁷

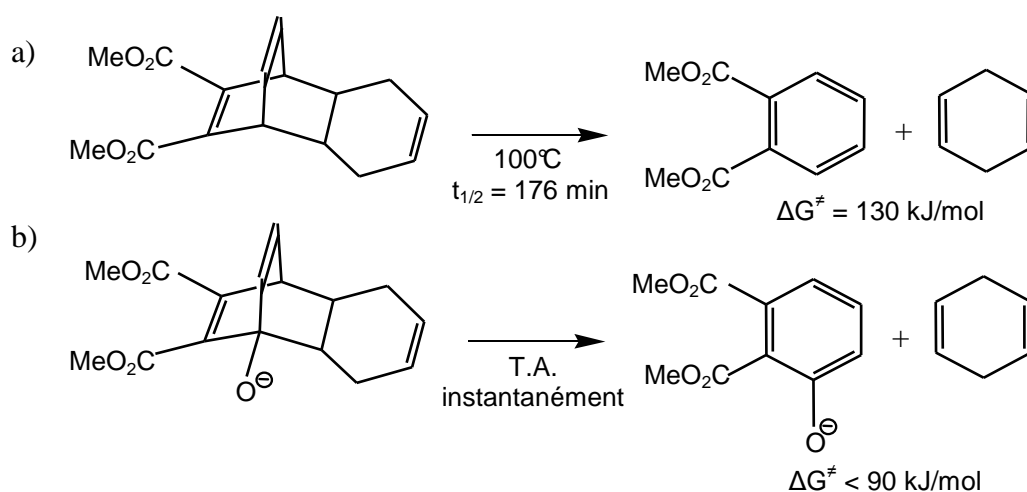


Figure I.17 : Exemples de réactions de rétro-Diels-Alder illustrant l'accélération par la méthode oxy-anion. Dans le cas de b) la rétro-réaction se fait instantanément après la déprotonation de l'adduit.^{64a}

E. Positionnement du sujet.

La réversibilité souvent associée à l'instabilité des produits de réaction n'est pas une propriété appréciée ou recherchée dans le cadre de la synthèse chimique. C'est pourquoi les exemples de réactions de Diels-Alder décrits dans la littérature ne sont pas destinés à promouvoir la dynamique. Ce

63. H. Kwart, K. King, *Chem.Rev.* **1968**, 68, 415.

64. a) O. Papiès, W. Grimmie, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2799; b) M. E. Bunnage, K. C. Nicolaou, *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 187.

65. A. Ichihara, *Synthesis* **1987**, 207.

66. Y. Inokuma, T. Matsunari, N. Ono, H. Uno, A. Osuka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1856.

67. A. G. Leach, K. N. Houk, J.-L. Reymond, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 3683.

n'est que beaucoup plus récemment que des groupes ont cherché à tirer profit de la réversibilité à d'autres fins que la synthèse. La grande limitation des systèmes qu'ils ont trouvés reste la température élevée à laquelle la réaction de rétro-Diels-Alder a lieu. Ce point sera repris au chapitre IV.

L'idée de départ de ce projet est de lever cette limitation. La réaction de Diels-Alder étant intrinsèquement réversible, il s'agissait de réduire la stabilité pour promouvoir la réversibilité. Ceci veut dire diminuer l'enthalpie libre de réaction et abaisser la température à laquelle le processus de rétro-Diels-Alder a lieu. Le critère cinétique nécessaire à la réalisation de systèmes employables en chimie dynamique constitutionnelle est ainsi *de facto* rempli. Des conditions dans lesquelles ces deux réactions se réalisent avec des vitesses égales sont obtenues alors (ce qui caractérise un équilibre), de telle sorte que produits de départ et adduits coexistent. **Le but initial de ces travaux était donc de créer ou de découvrir des systèmes capables de jouer le rôle de jonctions dynamiques entre des briques de base d'une bibliothèque combinatoire dynamique employant la réaction de Diels-Alder.** De plus pour pouvoir intervenir dans des processus de reconnaissance moléculaire, le cadre des investigations devait se limiter à des températures inférieures à 50°C, et si possible, à température ambiante.

D'autres cas de systèmes dynamiques à température ambiante basés sur des liaisons covalentes existent, et même, dans le cas de la métathèse des oléfines, se basant sur une liaison double C=C, ou dans le cas des imines, des hydrazones ou des oximes, sur la liaison double C=N. Mais aucun système se basant sur la formation de deux liaisons σ C-C n'existait. De nouvelles propriétés sont attendues du fait des spécificités de la réaction de Diels-Alder. Tout d'abord, il ne s'agit pas d'une réaction de condensation, et de ce fait le nombre d'atomes mis en jeu dans les produits de départ est le même que celui dans l'adduit; il n'est donc pas possible de contrôler la réaction par le biais d'un composé ancillaire, comme un sous-produit de la réaction. Cette particularité rend le système vivant en permanence. Seuls les paramètres physiques tels que la concentration, la température et la pression peuvent influencer sur les vitesses de réaction. D'un point de vue structurel, il s'agit du passage de deux molécules localement planes à un adduit tridimensionnel rigide et dirigé par la formation de deux liaisons C-C. Sur le plan électronique, la réaction entraîne des modifications dans les systèmes π des molécules. Dans le cadre de ce travail, ces systèmes sont recherchés pour leurs propriétés fonctionnelles. Il est attendu que l'intégration supramoléculaire de la propriété d'avoir une jonction réversible mettant en jeu deux liaisons C-C donne de nouvelles propriétés à l'échelle du système, voire à l'échelle macroscopique.

Pour résumer, l'objectif est de trouver des couples de diènes/diénoophiles possédant les caractéristiques suivantes :

- Une déstabilisation de l'adduit suffisante pour promouvoir la réversibilité.
- Un équilibre où produits de départ et adduits coexistent en dessous de 50°C, et si possible, à température ambiante.

- La présence de fonctions permettant de décorer le système pour des emplois futurs en chimie dynamique constitutionnelle.

Ce à quoi il peut être ajouté, en vue de potentiels développements :

- Une facilité d'emploi (solubilité, stabilité à l'échelle de la durée du processus).

Dans ce travail nous allons décrire les opérations de criblage qui ont amené à la découverte des systèmes présentant des propriétés de dynamique basée sur la chimie de Diels-Alder (partie II). Ensuite nous allons analyser les équilibres découverts, et les mettre en jeu dans des expériences prouvant leur aspect dynamique (partie III). Puis nous nous intéresserons à leur mise en œuvre dans des systèmes plus complexes avec des visées d'applications en optique non linéaire et dans le domaine des polymères dynamiques (partie IV). Les méthodologies de synthèse des molécules mises en jeu seront décrites (chapitre V). Des perspectives d'élargissement seront envisagées (chapitre VI) avant de tirer des conclusions à ce travail.

II. Recherche des structures cibles pour la dynamique.

Plan :

A. Précédents.	38
B. Aspects cinétiques et thermodynamiques de la réaction de Diels-Alder.	40
1. Rappel thermodynamique : énergie d'activation et enthalpie libre de réaction.	40
2. Entropie de réaction et réaction de rétro-Diels-Alder.	41
3. Abaissement de la barrière d'activation et ingénierie moléculaire.	42
4. Résumé.	45
C. Criblage pour une réactivité à température ambiante.	46
1. Présentation.	46
2. Criblage des diénophiles.	47
a) Maléimides et anhydrides maléiques.	48
b) Maléates, fumarates, cyanooléfines et autres oléfines activées.	49
c) Quinones.	51
d) Autres types de diénophiles.	51
e) Molécules testées pour une modulation des propriétés d'optique non linéaire.	52
f) Conclusions au criblage des diénophiles.	52
3. Diènes.	53
a) Furanes.	54
b) Cyclo-diènes carbonés.	55
c) Structures dérivées du cyclopentadiène.	56
d) Variations autour de la structure du fulvène.	57
e) Variations autour de la structure de l'anthracène.	58
f) Diènes non cycliques.	59
g) Conclusions au criblage des diènes.	59
D. Criblage pour une réversibilité à température ambiante.	60
1. Réactions équilibrées.	60
a) Equilibres atteints en moins d'une minute.	60
b) Equilibres atteints en 1h à 10h.	61
2. Réactions réversibles quantitatives.	62
a) Réactions réversibles quantitatives en moins d'une minute.	62
b) Réactions réversibles quantitatives lentes.	63
3. Réactions irréversibles.	64
4. Analyse des résultats du criblage pour la réversibilité : gêne stérique contre tension de cycle.	65
a) Position et enjeux du problème.	65
b) Approche énergétique.	69
c) Approche par la longueur des liaisons.	70
E. Conclusion : aspects structuraux de la dynamique.	74

A. Précédents.

Du point de vue des structures employées, la littérature montre très peu d'exemples de réactions de Diels-Alder réversibles dès la température ambiante. Il est à supposer que la raison de la rareté de ces exemples dans la littérature vient de ce que cette propriété n'était pas recherchée auparavant et de plus pas évidente à caractériser, du fait de la difficulté d'isoler les produits. Néanmoins, quelques exemples ont été décrits, s'appuyant souvent sur la RMN du proton. Ils nous ont apporté à plusieurs reprises des indications très intéressantes.

Bartlett et coll. ont décrit en 1984 la réaction de Diels-Alder équilibrée entre l'isodicyclopentadiène **1** et le tétracyanoéthylène **2** à 0°C (Figure II.1).⁶⁸ Un autre exemple est l'équilibre formé entre le furane **3a** et ses dérivés **3b-c** et le 1,1,1-trichloro-3-nitro-2-propène **4**.⁶⁹

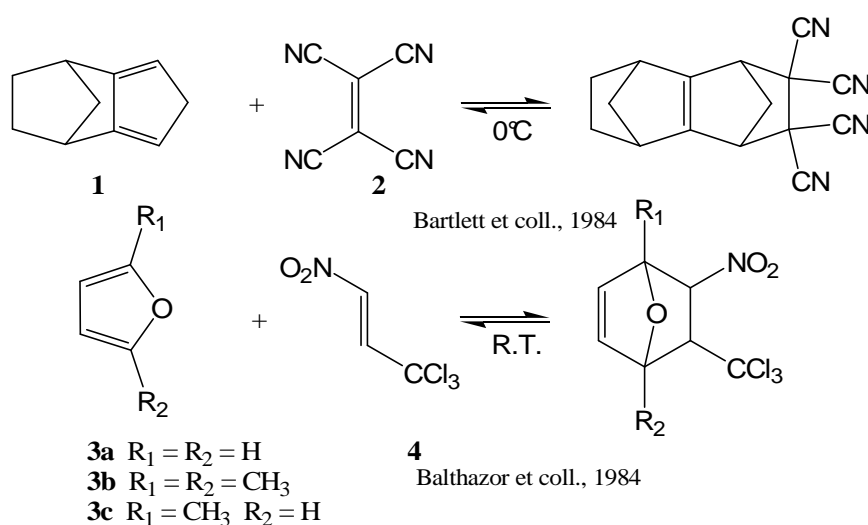


Figure II.1 : Précédents de réactions équilibrées à température ambiante dans la littérature.^{68, 69}

En 2003 le groupe de Howard a rapporté la réaction réversible entre le 6,6-diméthylfulvène **5** et le 2,2-bis(trifluorométhyl)-1,1-dicyanoéthylène **6** (Figure II.2).⁷⁰ Selon ces mêmes auteurs, le fulvène **5** réagit aussi de manière équilibrée avec **2**, avant toutefois que l'adduit formé subisse un réarrangement irréversible qui finit par consommer les produits de départ pour former le produit de réaction [2+2]. Ce type de réarrangement avait déjà été observé par Lazlo et coll. en 1975.⁷¹ Ces derniers décrivent que ce produit peut encore évoluer pour conduire au produit d'addition [6+2]. Le fait que certains fulvènes soient engagés avec le tétracyanoéthylène **2** dans des équilibres fortement déplacés du côté des adduits, et ce dès la température ambiante, avait déjà été décrit par Kresze et coll. dès 1961.⁷²

68. P. D. Bartlett, C. Wu, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1880.

69. T. M. Balthazor, B. Gaede, D. E. Korte, H.-S. Shieh, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4547.

70. M. H. Howard, V. Alexander, W. J. Marshall, D. C. Roe, Y.-J. Zheng, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 120.

71. A. Cornelis, P. Lazlo, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 244.

72. G. Kresze, S. Rau, G. Sabelus, H. Goetz, *Annalen* **1961**, *648*, 57.

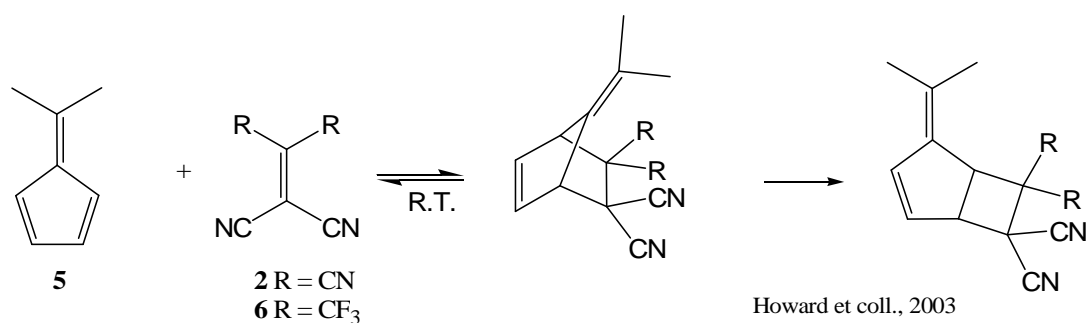


Figure II.2 : Précédents de réaction de Diels-Alder équilibrée avec un fulvène.⁷⁰

La cycloaddition de type [4+2] entre le Buckminster fullerène et certains anthracènes a été décrite pour la première fois par Hirsch et coll. en 1995 et utilisée pour protéger certaines positions des C₆₀ (Figure II.3).⁷³ Cette réaction présente la particularité de se produire uniquement sur les doubles liaisons joignant des carbones de deux cycles à cinq membres différents. La réversibilité de la réaction a été mise à profit par d'autres groupes (voir chapitre IV).

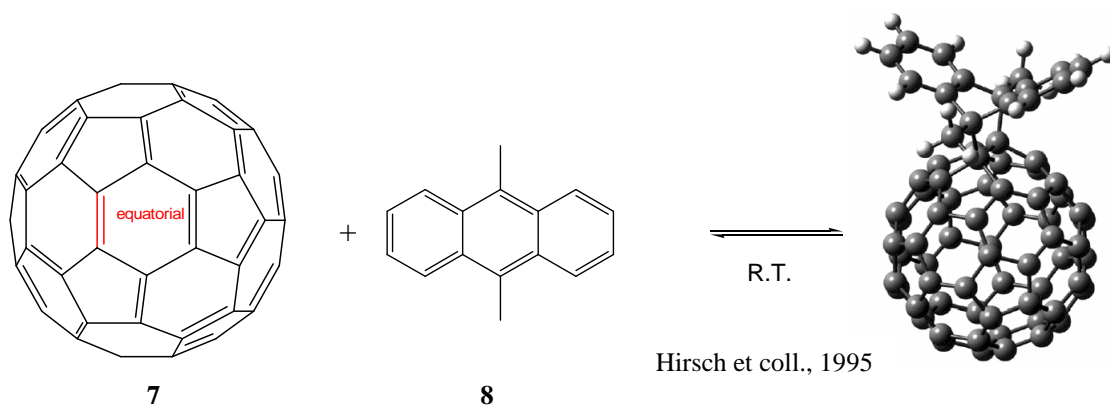


Figure II.3 : Réaction de Diels-Alder équilibrée entre le 9,10-diméthylantracène **8** et le fullerène **7**.⁷³

Ces exemples nous ont aidé à identifier des motifs structuraux permettant la réversibilité à température ambiante. L'ingénierie moléculaire d'une part et une approche par criblage d'autre part ont ensuite permis de converger vers des systèmes dynamiques basés sur la réaction de Diels-Alder. Et une première condition, comme nous en discuterons au paragraphe suivant, est avant tout d'avoir une faible énergie d'activation, ce qui se traduit par une forte réactivité.

73. a) I. Lamparth, C. Maichle-Mössmer, A. Hirsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1607; b) G.-W. Wang, M. Saunders, R. J. Cross, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 256.

B. Aspects cinétiques et thermodynamiques de la réaction de Diels-Alder.

1. Rappel thermodynamique : énergie d'activation et enthalpie libre de réaction.

Nous allons tout d'abord commencer par considérer la réversibilité sous son aspect thermodynamique. Cette représentation sera un guide pour la compréhension des phénomènes que nous étudierons. Une transformation chimique est caractérisée par son profil réactionnel (Figure II.4), et en particulier son énergie d'activation ΔG^\ddagger et son enthalpie libre de réaction $\Delta_r G$. Ces deux grandeurs sont reliées à leurs enthalpies et entropies respectives en fonction de la température par les relations (1) et (2) :

$$\Delta G^\ddagger = \Delta H^\ddagger - T \cdot \Delta S^\ddagger \quad (1)$$

$$\Delta_r G = \Delta_r H - T \cdot \Delta_r S \quad (2)$$

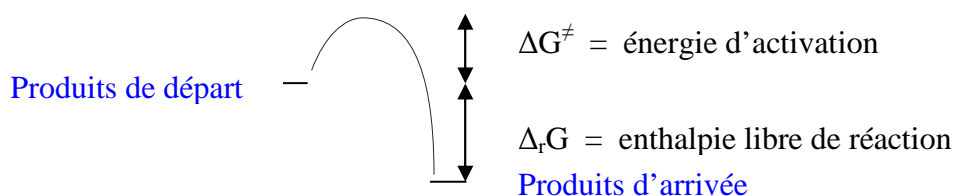


Figure II.4 : Energie d'activation ΔG^\ddagger et enthalpie libre de réaction $\Delta_r G$ au cours du chemin réactionnel.

L'énergie d'activation, qui est l'énergie à fournir aux produits de départ pour que la réaction puisse avoir lieu, influe sur la cinétique de la réaction puisque selon la relation introduite par Eyring, la constante de vitesse k de la réaction varie en fonction de la température et des données thermodynamiques d'activation suivant la formule (3) où A est le facteur d'activation :⁷⁴

$$k = A \times e^{\left(\frac{-\Delta G^\ddagger}{RT}\right)} = A \times e^{\frac{-\Delta H^\ddagger}{RT}} \times e^{\frac{\Delta S^\ddagger}{R}} \quad (3)$$

Il en découle que plus la température sera élevée, ou plus l'énergie d'activation sera petite, plus la constante de vitesse sera élevée et donc la réaction rapide. L'énergie d'activation peut être réduite en baissant l'enthalpie d'activation (ΔH^\ddagger) ou en diminuant la valeur absolue de l'entropie d'activation (ΔS^\ddagger , qui est négative). L'enthalpie libre de réaction est la variation d'énergie du système, ramenée au nombre de moles, au cours du processus chimique. Elle est négative pour une réaction

74. W. F. K. Winne-Jonnes, H. Eyring, *J. Chem. Phys.* **1935**, 3, 492.

exothermique. Dans le cas d'une rétro-réaction, l'énergie d'activation de celle-ci est la somme de l'enthalpie libre de réaction et de l'énergie d'activation du processus « aller », et son enthalpie libre de réaction est l'opposée de celle de ce processus « aller ». En valeur absolue, l'enthalpie libre de réaction dans le sens aller ne doit pas être trop importante pour que la barrière d'activation dans le sens retour soit franchissable et que la réaction dans le sens retour se fasse à une vitesse sensible, même à température ambiante. Dans ce cas, il y a un équilibre entre les produits de départ et celui (ou ceux) d'arrivée. Nous verrons qu'un système dynamique correspond à un système où les briques de base s'assemblent et se dissocient rapidement, donc sont à l'état d'équilibre. Si un graphe est tracé avec en abscisse l'opposé de l'enthalpie libre de réaction et en ordonnée l'énergie d'activation (Figure II.5), les systèmes dynamiques se trouvent proches de l'origine. Autre observation, plus l'énergie d'activation sera faible, plus l'équilibre sera atteint rapidement. Il en découle qu'une forte réactivité est une condition nécessaire mais pas suffisante à la dynamlicité. Et de même, plus l'enthalpie libre de réaction sera, en valeur absolue, élevée, plus l'équilibre sera déplacé du côté des produits, ou au contraire, plus l'enthalpie libre de réaction sera faible, moins l'équilibre sera déplacé du côté des produits. Mais en revanche la réaction aura plus de chance d'être réversible. Enfin précisons qu'il ne s'agit ici que d'enthalpie libre de réaction. Rappelons que la variation d'enthalpie libre du système, elle, est nulle quand le système a atteint l'équilibre.

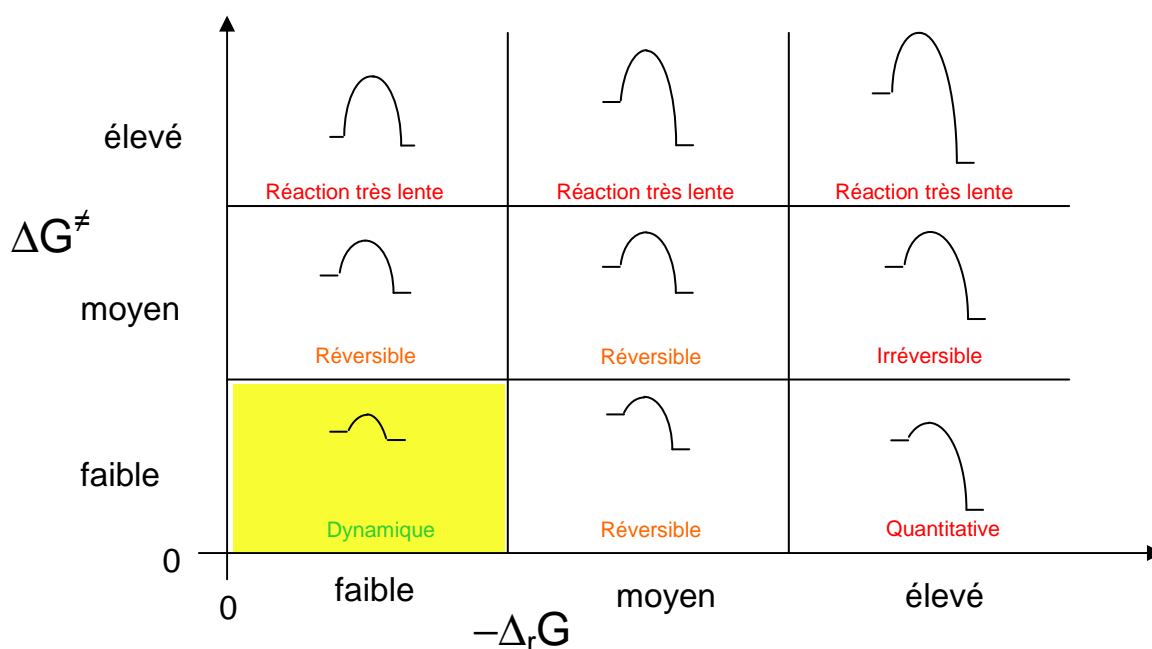


Figure II.5 : Types de réactivités en fonction de l'énergie d'activation et de l'enthalpie libre de réaction.

2. Entropie de réaction et réaction de rétro-Diels-Alder.

Comme nous l'avons vu dans l'introduction, la réaction de Diels-Alder est caractérisée par une entropie d'activation fortement négative, et c'est aussi le cas pour l'entropie de réaction. Cela vient de l'importante organisation de l'état de transition nécessaire au recouvrement des systèmes π des réactifs qui fait que deux paires d'atomes doivent se rapprocher simultanément, et du caractère rigide de l'adduit qui a moins de liberté conformationnelle que le produit de la formation d'une unique liaison. L'état de transition est tardif. Dans leur revue sur la réaction de Diels-Alder, Sauer et Sustmann donnent des valeurs pour l'entropie d'activation pour plus de 150 exemples de réactions de Diels-Alder en solution de l'ordre de -90 à $-170 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$.^{39b} Konovalov et Kiselev, eux, trouvent une entropie de réaction de l'ordre de $-150 \pm 20 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$ pour la série de réactions qu'ils ont étudiée.^{39a} La proximité de ces deux valeurs est cohérente avec un état de transition où les atomes qui vont être amenés à être liés se trouvent déjà proches de leur position finale. En raison de l'importante entropie de réaction, les adduits stables à température ambiante peuvent être amenés à se dissocier lorsque la température est élevée, le produit $T.\Delta_rS$ dépassant l'enthalpie de réaction. C'est la raison pour laquelle la réaction de Diels-Alder est une réaction réversible. C'est aussi pour cette raison que les molécules aromatiques ne réagissent pas : leur faible enthalpie de réaction, du fait de la perte d'aromaticité, ne compense pas la perte d'entropie.

3. Abaissement de la barrière d'activation et ingénierie moléculaire.

Toujours selon Konovalov et Kiselev, l'énergie de stabilisation de l'état de transition (E_{Stab}) d'une réaction mettant en jeu un diène riche en électrons et un diénophile pauvre en électrons par rapport à celle d'un système neutre, ou en d'autres termes, l'abaissement de l'énergie d'activation, due à l'interaction entre l'orbitale HO du diène et l'orbitale BV du diénophile peut être définie par la relation (4) :

$$E_{Stab} = \frac{\beta^2}{(\varepsilon_D - \varepsilon_A)} \quad (4)$$

avec ε_D le niveau d'énergie de l'orbitale HO du donneur, ε_A celui de l'orbitale BV de l'accepteur et β le recouvrement des orbitales π qui interagissent. Dans le cas « habituel » où le diène (donneur d'électrons) réagit par son orbitale HO et le diénophile (accepteur d'électrons) par son orbitale BV, il peut être estimé que la différence de niveaux d'énergie des orbitales $\varepsilon_D - \varepsilon_A$ est proche de la différence entre le potentiel d'ionisation⁷⁵ du diène (PI_D) et l'affinité électronique⁷⁶ du diénophile (AE_A) du fait de l'approximation (5) :

75. Le potentiel d'ionisation est l'énergie qu'il convient de fournir à un atome gazeux, ou par extension une molécule, pour lui arracher un électron. Il est toujours positif. Il est exprimé ici en eV.

76. L'affinité électronique est l'énergie libérée par un atome, ou par extension par une molécule, lorsqu'un électron est capté. Elle est positive lorsque la réaction d'attachement électronique est exothermique. Elle est exprimée ici en eV.

$$\varepsilon_D - \varepsilon_A \approx IP_D - AE_A \quad (5)$$

Pour des cas où β est constant, c'est-à-dire en faisant réagir le même diène avec différents diénophiles, Konovalov et Kiselev ont pu montrer une corrélation entre la constante de vitesse k et l'inverse de la différence entre le potentiel d'ionisation du diène et l'affinité électronique du diénophile (9). En effet en revenant à la lois d'Eyring (3) et en considérant que l'enthalpie d'activation est maintenant diminuée de l'énergie de stabilisation (6), il est obtenu :

$$\Delta_{\text{stab}}H^\ddagger = \Delta H^\ddagger - E_{\text{Stab}} \quad (6)$$

$$k = A \times e^{\left(\frac{-\Delta_{\text{stab}}G^\ddagger}{RT}\right)} = A \times e^{\left(\frac{\Delta S^\ddagger}{R}\right)} \times e^{\left(\frac{-\Delta H^\ddagger}{RT}\right)} \times e^{\left(\frac{-E_{\text{Stab}}}{RT}\right)} \quad (7)$$

d'où en remplaçant $(\varepsilon_D - \varepsilon_A)$ par $(IP_D - AE_A)$ dans (4) :

$$\ln(k) = \ln(A) + \frac{\Delta S^\ddagger}{R} - \frac{\Delta H^\ddagger}{RT} + \frac{\beta^2}{RT} * \frac{1}{(PI_D - AE_A)} \quad (8)$$

soit :

$$\ln(k) = a + b * \frac{1}{(PI_D - AE_A)} \quad \text{avec } b = \frac{\beta^2}{RT} > 0 \quad (9)$$

Ce qui signifie que plus la différence entre le potentiel d'ionisation du diène et l'affinité électronique du diénophile est faible, plus la réaction sera rapide. Ceci nous offre une manière de trouver des couples de diènes et diénophiles très réactifs. Mais en pratique, s'agissant de molécules organiques, les potentiels d'ionisations des diènes utilisés sont toujours plus élevés que les affinités électroniques des diénophiles.

Les mêmes auteurs ont aussi pu trouver une corrélation entre la vitesse et la distance $\bar{\delta}_{1-4}$ entre les atomes 1 et 4 de la partie diène (Figure II.6, Equation 10).

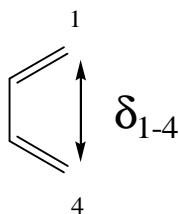


Figure II.6 : Distance δ_{1-4} entre les atomes 1 et 4 du diène intervenant dans le recouvrement du diénophile par le diène.

La relation (10) liant la constante de vitesse k ($\text{L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$), la différence entre le potentiel d'ionisation du diène et l'affinité électronique du diénophile ($PI_D - AE_A$ en eV) et l'enthalpie libre de réaction $\Delta_r H$ ($\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$) donne une corrélation plus qu'acceptable au vu de la disparité des systèmes qu'ils ont étudiés (93 cas différents avec le cyclopentadiène, le 9,10-diméthylantracène, des dérivés du furane et le butadiène, $r = 0.972$) :^{39a}

$$\ln(k) = -28,81 + \frac{316,3}{(PI_D - AE_A)} - \frac{69,9 * \delta_{1-4}}{(PI_D - AE_A)} - 0,054 * \Delta_r H \quad (10)$$

Je ne chercherai pas à rétablir cette relation.

Compte tenu des valeurs reportées dans les tableaux II.1-2, les résultats de l'étude de Sauer et coll. montrent l'augmentation attendue de la vitesse dans la réaction entre le cyclopentadiène ou le 9,10-diméthylantracène à mesure que l'éthylène est substitué avec des groupements cyano (Tableaux II.3-4).⁷⁷


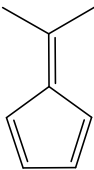
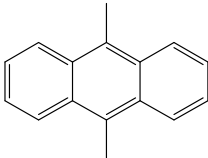

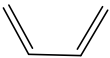
					
Potentiel d'ionisation (eV)	8,58	8,55 ^a	7,04		9,03
Distance 1-4 (Å)	2,360 ^b	2,357 ^b	2,81	2,19	2,9

Tableau II.1 : Potentiels d'ionisations et distance d_{1-4} pour une sélection de diènes, d'après réf. 39a, sauf ^a (réf. 78) et ^b (réf. 79).

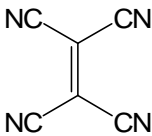
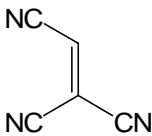
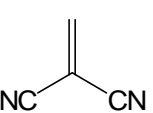
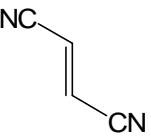
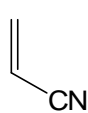
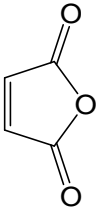
						
Affinité électronique (eV)	2,88	2,1	1,55	0,78	0,02	0,97

Tableau II.2 : Affinité électronique pour une sélection de diénophiles.

77. J. Sauer, H. Wiest, A. Mielert, *Ber.* **1964**, 3183.

78. W. C. Herndon, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 887.

79. A. P. Scott, I. Agranat, P. U. Biedermann, N. V. Riggs, L. Radom, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2026.

substituant(s) de l'éthylène	$10^5 \cdot k$ ($M^{-1} \cdot s^{-1}$)	ΔH^\ddagger ($kJ \cdot mol^{-1}$)
Aucun	$8,3 \cdot 10^{-4}$	22,5
CN	1,04	15,5
<i>E</i> -1,2-(CN) ₂	80,6	12,8
<i>Z</i> -1,2-(CN) ₂	91,0	12,8
1,1-(CN) ₂	$4,55 \cdot 10^4$	9,0
(CN) ₃	$4,8 \cdot 10^5$	7,6
(CN) ₄	$4,30 \cdot 10^7$	5,0

Tableau II.3 : Vitesses et enthalpies d'activation de réaction de Diels-Alder entre le cyclopentadiène et différentes cyanooléfines.^{77, 80}

substituant(s) de l'éthylène	$10^5 \cdot k$ ($M^{-1} \cdot s^{-1}$)	ΔH^\ddagger ($kJ \cdot mol^{-1}$)
CN	0,89	15,0
<i>E</i> -1,2-(CN) ₂	131	11,6
<i>Z</i> -1,2-(CN) ₂	139	11,8
1,1-(CN) ₂	$1,27 \cdot 10^5$	8,0
(CN) ₃	$5,9 \cdot 10^6$	5,7
(CN) ₄	$1,3 \cdot 10^{10}$	1,2

Tableau II.4 : Vitesses et enthalpies d'activation de réaction de Diels-Alder entre le 9,10-diméthylanthracène et différentes cyanooléfines.^{77, 80}

Les nombreuses données cinétiques issues de cette étude ont aussi permis de nombreuses études théoriques.⁸⁰ Elles portent essentiellement sur les paramètres d'activation, mais très peu sur l'enthalpie libre de réaction. L'activation du diène qu'apporte chaque groupement cyano supplémentaire est montrée de manière évidente.

4. Résumé.

En conclusion à cette étude cinétique et thermodynamique, il apparaît que les systèmes dynamiques sont caractérisés par une faible énergie d'activation et une faible enthalpie libre de

80. Pour une étude récente : G. O. Jones, V. A. Guner, K. N. Houk, *J. Phys. Chem.* **2006**, *110*, 1216.

réaction. Dans le cas de la réaction de Diels-Alder, plus la différence d'énergie entre l'orbitale HO du diène et l'orbitale BV du diénophile est faible, plus la réaction sera rapide, soit son énergie d'activation faible. En faisant l'hypothèse que les niveaux d'énergie de ces orbitales sont proches respectivement du potentiel d'ionisation du diène et de l'affinité électronique du diénophile, et comme les premiers sont toujours plus élevés que les derniers, nous avons donc cherché à utiliser des diènes les plus riches en électrons possibles et des diénophiles les plus électrodéficients possibles pour obtenir les systèmes les plus réactifs. Nous verrons dans la suite de ce chapitre que ce n'est pas la seule condition.

Précisons que cette étude pourrait aussi s'appliquer à l'accélération par catalyse qui correspond aussi à un abaissement de l'enthalpie d'activation. Nous n'avons pas effectué ce type de travaux, mais la démarche est envisageable et très intéressante.

B. Criblage pour une réactivité à température ambiante.

1. Présentation.

Pour affiner le type de structures chimiques capables de fournir la propriété recherchée, une bibliothèque de diènes et une autre de diénophiles ont été passées au crible, avec l'ambition d'en tirer des relations de type structures - réactivités. Les variations autour des structures des « têtes de série » obtenues lors des criblages précédents devant aboutir à l'identification de composés présentant la forte réactivité recherchée. La mise en oeuvre d'un tel criblage nécessite la définition de réactions tests, le choix d'une technique d'analyse et des critères d'évaluation des résultats. De manière évidente, ici, la réaction test est la réaction entre un diène et un diénophile. Cela pose le problème d'avoir une référence, pour ne faire varier qu'un seul élément structurel par réaction test. Au cours d'un criblage, il fallait donc fixer un type de diène auquel seraient opposés les diénophiles candidats, et ce, sans connaître a priori la structure des diènes qui fourniraient la propriété. Et inversement pour le criblage des diènes. Pour augmenter les chances de succès, nous avons donc choisi d'utiliser comme références, non pas une mais plusieurs structures choisies parmi celles mises en jeu dans les précédents de la littérature exposés précédemment, ou proches de celles-ci, disponibles en quantité suffisante.

Une fois ces réactifs étalons fixés, nous avons choisi d'analyser les réactivités et de suivre les réactions par résonance magnétique nucléaire du proton. Cette technique permet de suivre en temps réel les réactions sur une période de temps qui peut être longue, sans les perturber, avec assez de souplesse pour distinguer les différents niveaux de résultat possibles (voir ci-après). Du fait du choix de cette technique d'analyse, les tests ont donc été réalisés pour la majorité des cas dans le chloroforme deutérié, à une concentration en produit de départ de 100 mM. En plus d'être un solvant

courant et relativement bon marché, celui-ci est un bon solvant pour les réactions de Diels-Alder, selon l'étude de Sauer et coll.^{39b} Les réactions ont eu lieu dans des tubes de résonance magnétique nucléaire, sans agitation.

Pour ce qui est du choix des structures à tester, l'approche a été mixte, et nous nous sommes laissés guider par les précédents de la littérature et nous avons choisi des structures plus originales afin d'apporter de la diversité à la bibliothèque criblée. De plus l'approche par criblage n'a pas été faite qu'au début, mais a été poursuivie tout au long des études, au fur et à mesure que notre compréhension de la relation de type structure - réactivité progressait. Seule une description qualitative des réactivités sera donnée dans cette partie. L'analyse quantitative des équilibres et échanges étant discutée au chapitre III. Nous décrivons pour l'instant les résultats en les classant en quatre niveaux différents :

- *pas de réaction*, quand aucun produit de réaction de Diels-Alder n'est observable.
- *réaction réversible équilibrée*, quand les produits de départ et ceux d'arrivée finissent par être observables dans des proportions qui ne varient plus. Du fait de l'observation par RMN, il est estimé que l'équilibre est atteint quand la variation de la position d'équilibre est plus petite que les fluctuations dues à la mesure.
- *réaction réversible quantitative*, quand l'équilibre est fortement déplacé vers les adduits de Diels-Alder, de sorte que les produits de départ ne soient plus observables, mais que la dissociation de l'adduit puisse être mise en évidence dans les conditions de l'étude. La limite de détection de la RMN du proton étant inférieure à 1%, cela correspond à des constantes d'équilibres supérieures à 10^4 .
- *réaction irréversible*, quand seuls les adduits sont observables, et qu'il n'est pas possible de mettre en évidence leur dissociation par une réaction d'échange. Cela correspond à une rétro-réaction trop lente pour être observée sur l'échelle de temps de nos mesures (jusqu'à quelques mois).

Il est entendu ici par réactions d'échange l'ajout à l'adduit formé ou au système à l'équilibre d'un autre diène ou diénophile qui va rentrer en compétition avec l'un des réactifs de départ pour la formation de l'adduit de Diels-Alder (voir chapitre III). Dans le cas particulier du test de la capacité d'un adduit formé à revenir en arrière nous avons utilisé des réactifs connus pour faire rapidement des réactions non réversibles (voir II.D.2). Enfin, les molécules présentant une réactivité intéressante ont été testées sur plus de molécules que celles servant d'étalon aux tests. L'ensemble des résultats des opérations de criblage réalisées se trouve dans le tableau de l'annexe 2.

2. Criblage des diénophiles.

Les diènes de référence utilisés pour le criblage des diénophiles sont le furane **3a** et son dérivé **3c**, le 6,6-diméthylfulvène **5** et le 9,10-diméthylantracène **8** (Figure II.7). Le fulvène **5** étant apparu rapidement comme le produit le plus réactif des trois, c'est avant tout lui qui a servi à tester les diénophiles. Les variations autour de ces structures seront commentées plus tard (paragraphe 2.B.2a, d et e).

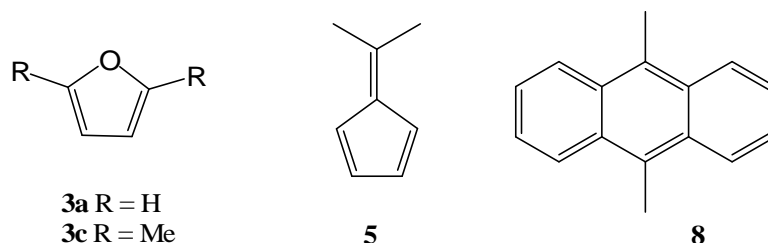


Figure II.7 : Diènes utilisés comme références dans le criblage des diénophiles.

a) *Maléimides et anhydrides maléiques.*

Nous avons commencé notre étude par la famille des maléimides, vu l'importante quantité de résultats publiés sur le sujet. Les dérivés cycliques de l'acide maléique sont connus pour leur capacité à jouer le rôle de diénophile dans la réaction de Diels-Alder. Huit ont été testés pour la formation d'adduit avec le 6,6-diméthylfulvène **5** (Figure II.8).

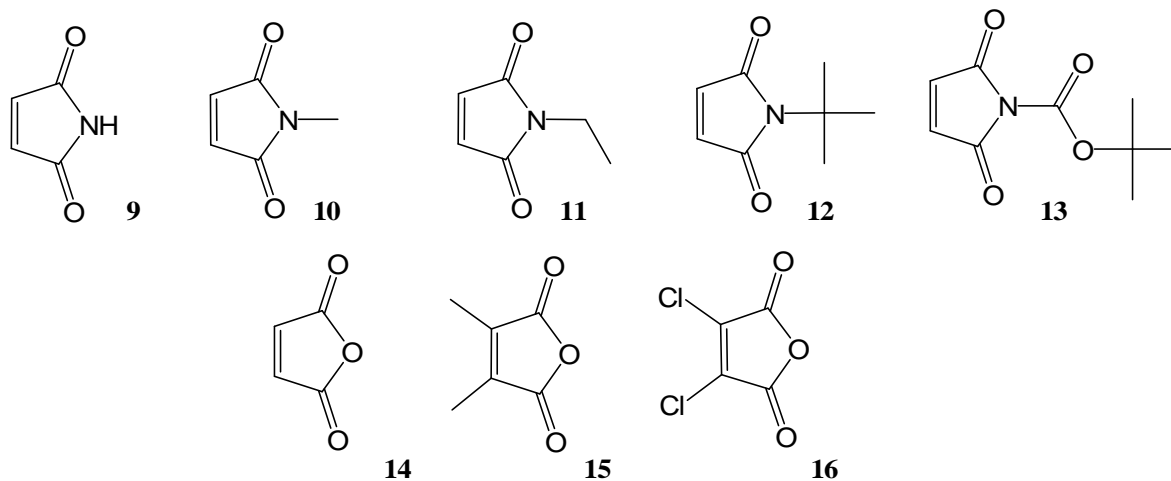


Figure II.8 : Dérivés cycliques de l'acide maléique utilisés.

Les adduits formés par le maléimide **9** et ses dérivés N-méthyle **10**, N-éthyle **11**, N-*tert*-butyle **12** et N-*tert*-butylcarbamate **13** ainsi que l'anhydride maléique **14** forment quantitativement les adduits de Diels-Alder correspondants, à 25°C avec le 6,6-diméthylfulvène **5** dans le chloroforme en plusieurs heures. Woodward et coll. ont observé que l'adduit *endo* entre le 6,6-pentaméthylène-fulvène et l'anhydride maléique **14** se dissocie lentement à température ambiante pour reformer le fulvène de départ, et sa couleur jaune caractéristique, alors que l'adduit *exo* est très stable et ne se dissocie

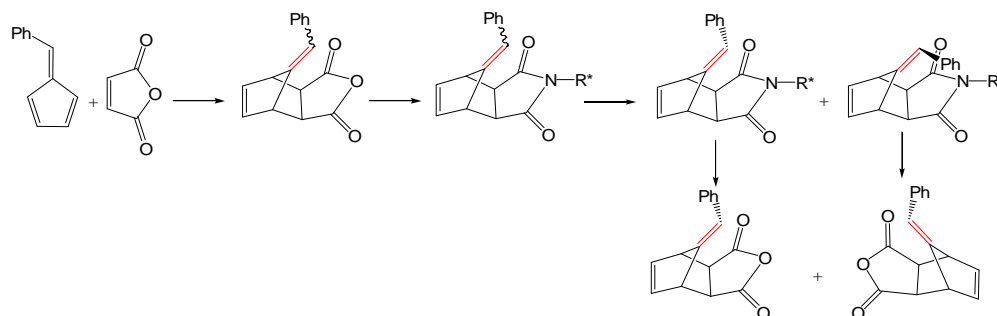
qu'après une longue période de chauffage.⁸¹ Dans le cas de la réaction entre le 6,6-diméthylfulvène **5** et l'anhydride maléique **14**, l'observation par RMN du proton montre que la réaction prend plusieurs heures et les réactions d'échange n'ont pas pu être observées dans des proportions appréciables à température ambiante en plusieurs jours. Il est tenté de les promouvoir en introduisant de la gêne stérique au niveau de la double liaison dans les cas des anhydrides **15** et **16**,⁸² mais dans ces deux cas, la réaction de Diels-Alder elle-même n'a pas lieu. Une augmentation du temps de réaction est observée à mesure que la taille du substituant croît en passant de **9** à **12**, ainsi qu'une augmentation du rapport *exo/endo*. Ces deux observations de phénomènes expérimentaux sont en accord avec le fait que le produit *endo* est le produit cinétique. Par contre **13** appauvri en électrons, réagit plus vite que **12** et donne un rapport *exo/endo* proche de 1.

Selon la littérature, la réaction de l'anhydride maléique et des maléimides avec les anthracènes n'est pas réversible à température ambiante (voir chapitre III). Leurs réactions avec les dérivés du furane donnent des produits qui sont réversibles lentement à température ambiante ou au-dessus.⁸³ L'adduit *endo*, qui est le produit cinétique disparaît, au profit de l'adduit *exo* après deux jours.

b) Maléates, fumarates, cyanooléfines et autres oléfines activées.

Une sélection de dérivés non cycliques proches par la nature et le nombre de leurs groupements attracteurs a été testée (Figure II.9). Certains sont des diénophiles très actifs, comme le tétracyanoéthylène **2** qui a l'affinité électronique la plus élevée parmi celles données par Konovalov et Kiselev : 2,88 eV (tableau II.2).

81. a) R. B. Woodward, H. Baer, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 645; b) Pour les fulvènes non symétriques, une forme de chiralité existe malgré l'absence de centre stéréogène appelée énantiomérisation *cis-trans*. La stabilité de l'adduit *exo* a permis leur dédoublement via la conversion du mélange racémique en diastéréoisomères à l'aide d'une amine chirale, leur séparation, puis l'hydrolyse et reformation de l'anhydride pour redonner l'adduit de l'anhydride maléique énantiomériquement pur. Ceci n'est pas possible pour les adduits *endo*. S. Chandrasekhar, S. K. Gorla, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 92.



82. D. Tobia, R. Harrison, B. Phillips, T. L. White, M. DiMare, B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6701.

83. a) R. B. Woodward, H. Baer, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1161; b) M. W. Lee, W. C. Herndon, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 518.

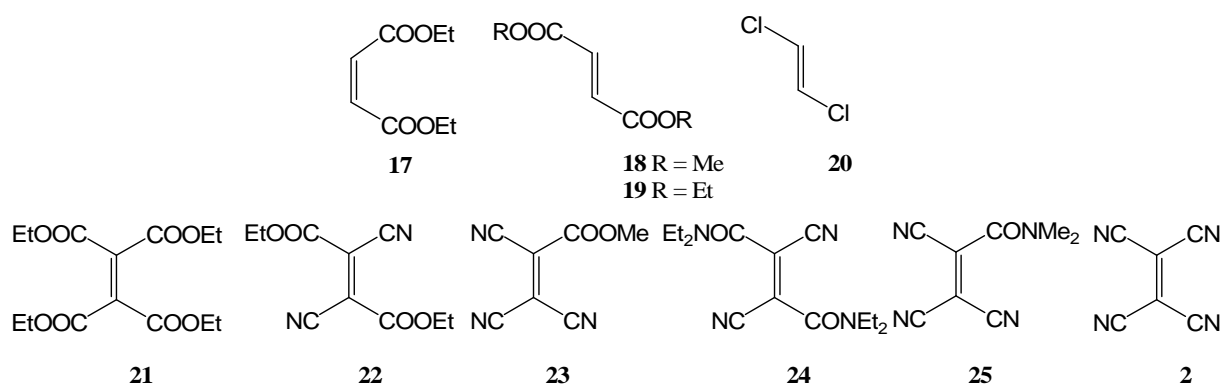


Figure II.9 : Diénophiles non cycliques dérivant des acides maléique et fumarique.

Les composés **17**, **19** et **20** ne réagissent pas avec le 6,6-diméthylfulvène **5** à température ambiante. Les éthylènes tétrasubstituées **2** et **21-25** présentent des résultats très intéressants avec **5**. Alors qu'à un bout de l'échelle **21** ne réagit pas, et à l'autre bout **2** réagit de manière réversible quantitative et en moins d'une minute, le dicyanofumarate de diéthyle **22**, le tricyanoéthylencarboxylate de méthyle **23** et le diméthyle tricyanoéthylencarboxamide **25** atteignent en moins d'une minute un état d'équilibre. Ils constituent donc des têtes de série. Le tétraéthylidicyanofumaramide **24** ne réagit pas avec **5**, contrairement à **22** qui est son analogue diester. Comme la différence de déplacement chimique des carbones de leur double liaison C=C n'excède pas 1 ppm, il ne peut pas être envisagé une si grande différence dans la déficience en électrons entre **22** et **24**. L'absence de réactivité de ce dernier peut probablement s'expliquer par des raisons stériques. A la différence des esters, les amides ne peuvent pas accommoder tous leurs substituants dans la face opposée à la face d'approche du diène. Le mélange de 9,10-diméthylantracène **8** et de **18** ne réagit que très lentement, en plusieurs jours, alors que **23** réagit en moins de cinq minutes à température ambiante pour donner une réaction équilibrée quantitative. Dans les mêmes conditions, le système constitué de **8**, **22** et leur adduit atteint un état d'équilibre en environ 3h. Par contre **22** ne réagit pas avec le furane **3a**. La qualité de ces résultats nous a amenés à nous intéresser à d'autres oléfines portant des groupes accepteurs d'électrons (Figure II.10).

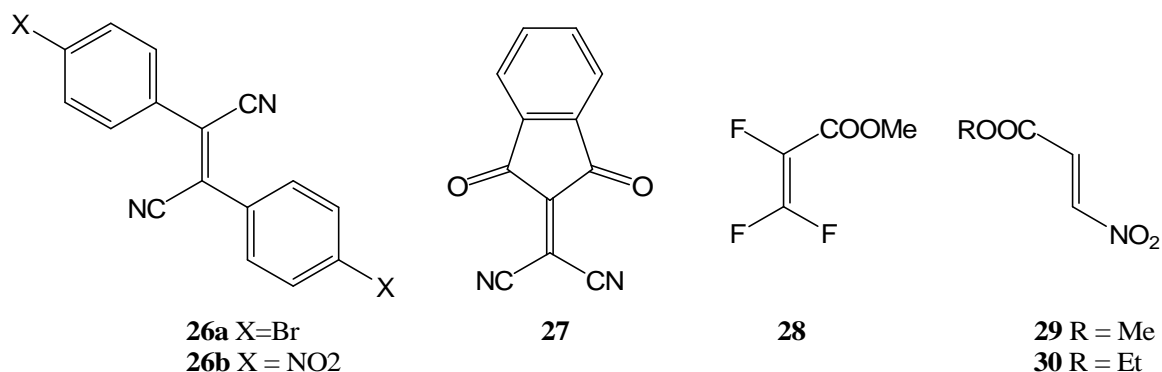


Figure II.10 : Autres diénophiles déficients en électrons testés.

Cependant les structures **26a-b** et **27** ne présentent pas les réactivités escomptées, probablement pour des raisons stériques. Le remplacement des groupement cyano par des atomes de fluor entraîne une perte de réactivité : **28** ne réagit que très lentement avec **5**. Toutefois, ce système est équilibré car l'évaporation du solvant conduit à l'obtention de l'adduit sous la forme d'un solide blanc, qui après redissolution redonne lentement le signal du fulvène par résonance magnétique nucléaire du proton. Mais nous n'avons pas caractérisé la position de cet équilibre au vu des durées de réaction mises en jeu. La réaction entre **29** ou **30** et le fulvène **5** atteint un état d'équilibre fortement déplacé du côté des produits, à 25°C, en deux jours. Les produits de départ sont à la limite de la détection par résonance magnétique nucléaire du proton. Ils réagissent très lentement dans ces conditions avec le 2,5-diméthylfurane **3c**, et irréversiblement avec l'anthracène **8**.

c) Quinones.

Historiquement, c'est après s'être intéressé aux quinones qu'Alder a eu l'idée d'étudier la réactivité de l'anhydride maléique. Nous avons fait le chemin inverse, et avons testé leur réactivité avec le fulvène **5** (Figure II.11). La seule à présenter une réactivité sensible à température ambiante avec **5** est la dichlorodicyanoquinone (DDQ) **37** qui présente une forte activation. Mais l'adduit se décompose au fur et à mesure de sa formation, sans doute du fait des propriétés oxydantes de la DDQ. La réactivité des quinones est supérieure avec l'anthracène **8**. Ainsi **31**, **34** et **35** réagissent avec **8** et la réaction est totale et irréversible en deux jours.

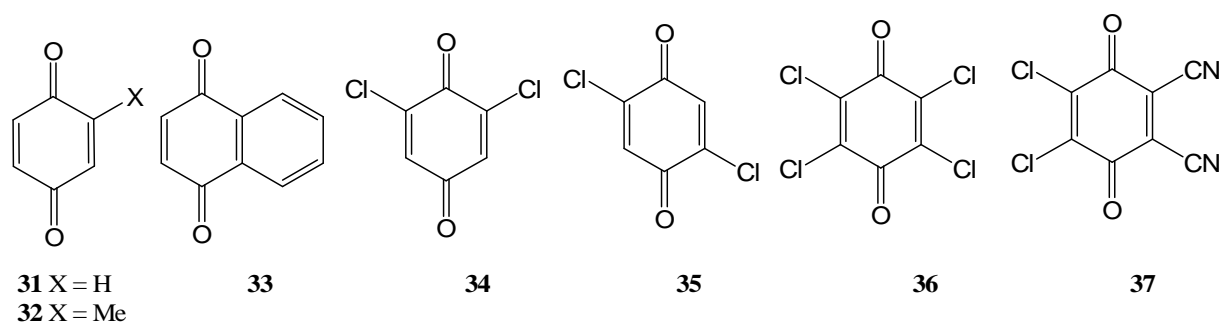


Figure II.11 : Quinones testées comme diénophiles.

d) Autres types de diénophiles.

D'autres types de liaisons ont été testés, comme la triple liaison C≡C et la double liaison N=N (Figure II.12). La triple liaison dans les acétylènes dicarboxylates **38-40** ne réagit pas avec le fulvène **5** à température ambiante. Pour la double liaison N=N, la réaction entre **5** et **41** est totale et irréversible en quelques heures et en quelques minutes dans le cas de **42** et **5**. Le signal des produits en RMN du proton apparaît plus complexe pour **41** : de larges signaux sont observés. Ce fait peut s'expliquer par l'inversion pyramidale de l'azote qui a lieu dans l'adduit de **41**, mais qui est bloquée dans celui de **42** du fait de la présence du cycle qui comporte les trois atomes d'azotes. Avec le 9,10-diméthylanthracène **8**, la réaction de **40** est très lente. Celle de **42** avec **8** est rapide et totale. Enfin

celle de **38** et **39** avec le furane **3a** ou ses dérivés, dans l'eau ou le chloroforme à température ambiante ne montre pas de signes de réaction. La double liaison N=N est réactive dans **41**, très réactive dans **42**, et très inerte dans **43**.

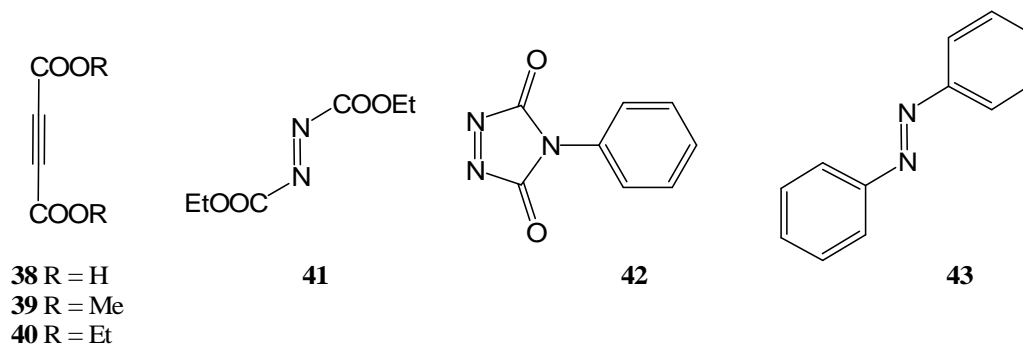


Figure II.12 : Autres types de liaisons testés comme diénophiles.

e) Molécules testées pour une modulation des propriétés d'optique non linéaire.

Enfin, une famille de composés construite autour de la fonction 1,1,2-tricyanoéthylène a été étudiée. Certaines parmi ces structures présentent des propriétés de transfert de charge en plus de leur capacité à jouer le rôle de diénophile. Nous reviendrons plus en détail plus tard sur cette série et les applications envisagées pour des modulations de propriétés d'optique non linéaire. Seuls **44** et **45** réagissent avec les diènes de référence. Les réactions entre **44** ou **45** avec **5** font apparaître des produits secondaires, alors que celles avec **8** atteignent un équilibre en respectivement 1h et environ 10h sans traces de réactions secondaires.

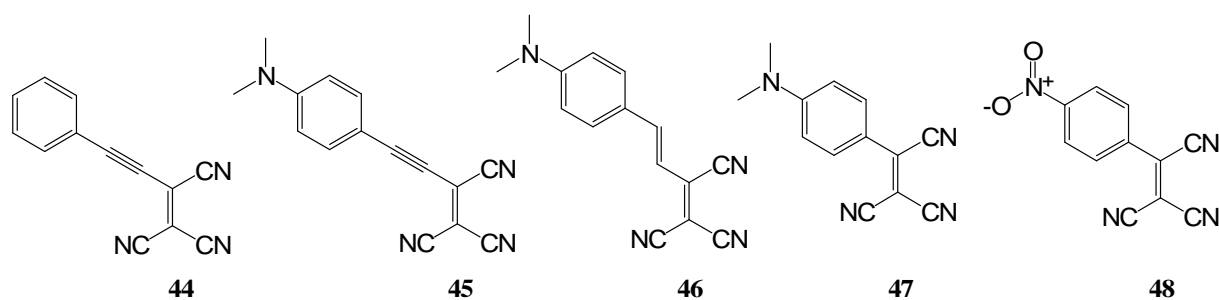


Figure II.13 : Diénophiles testés pour des applications en optique non linéaire.

f) Conclusions au criblage des diénophiles.

En conclusion de ce criblage, il apparaît, comme prévu au paragraphe précédent, que les doubles liaisons les plus appauvries en électrons présentent la plus forte réactivité, pourvu

que l'encombrement stérique reste faible. Un groupement phényle directement lié à la double liaison, même activée, apparaît comme réhibitoire pour les réactions à température ambiante, comme c'est le cas pour **26a-b** et **48**. Enfin, toutes les structures qui atteignent un état d'équilibre en au plus 10h présentent des groupements cyano. Les composés **29** et **30** qui possèdent un groupement nitro, atteignent beaucoup plus lentement leurs états d'équilibre. Lorsque l'effet d'un groupement cyano ($\sigma_p^+ = 0,66$) est comparé à celui d'un groupement éthylester ($\sigma_p^+ = 0,48$) pour l'activation des oléfines,⁸⁴ il est intéressant de se demander si l'effet désactivant de ces derniers est stérique ou électronique. Cette même question vaut pour la différence dans les réactivités engendrées par les groupements ester et amide des diénophiles **23** - **25**. Au vu des déplacements chimiques des carbones de la double liaison C=C (Tableau II.5), il est envisagé que ce soit stérique pour le cas du diamide **24**, dont le déplacement chimique des carbones de la double liaison est très proche de celui de **22**, et pourtant ne réagit pas à température ambiante avec le fulvène **5**.

Composé	21	22	23	24	25	2
$\delta C(=C(CN)_2)$			106		101,5	112,3
$\delta C(=C(CN)E)$		126	132	127	137,8	
$\delta C(=CE_2)$	135,5					

Tableau II.5 : Déplacements chimiques en ppm des carbones de la double liaison pour certaines cyanooléfines.

A titre de comparaison la constante de Hammett pour un groupement nitro vaut $\sigma_p^+ = 0,79$. Le tétranitroéthylène a été synthétisé et étudié dans les réactions de Diels-Alder avec le cyclopentadiène **54** et l'antracène **68b**.⁸⁵ Ce composé qui est comme attendu très instable, est décrit comme réagissant dix fois plus vite que le tétracyanoéthylène **2** lorsque ces deux composés sont mis en compétition pour réagir avec le cyclopentadiène. Les auteurs ont même observé que l'adduit avec l'antracène se décomposait rapidement, à la différence de l'adduit avec le cyclopentadiène qui est stable. Il est envisageable d'interpréter cette différence de stabilité comme le signe de la formation d'un adduit réversible avec l'antracène.

3. Diènes.

L'approche utilisée pour les diénophiles a aussi été mise en œuvre pour les diènes. Nous avons choisi comme diénophile de référence, le dicyanofumarate de diéthyle **22**, et le tricyanoéthylènegarboxylate de méthyle **23** et le tricyanoéthylènegarboxylate de *t*-butyle **49**, ce dernier présentant l'avantage d'être moins difficile à synthétiser (voir partie V). Moins systématiquement, nous

84. a) L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 96; b) valeurs des constantes issues de : C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165.

85. K. Baum, D. Teng, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2736. A ma connaissance, personne n'a été assez courageux pour continuer ces recherches.

avons utilisé le tétracyanoéthylène **2** pour tester les structures peu réactives ou au contraire le 4-phényl-1-butène-3-yne-1,1,2-tricarbonitrile **44** pour tester les structures très réactives (Figure II.14).

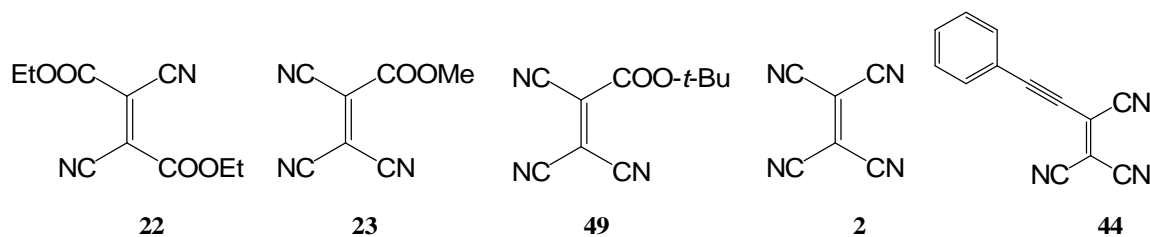


Figure II.14 : Diénophiles utilisés comme références pour le criblage de diènes.

a) *Furanes.*

Nous avons commencé par tester des dérivés du furane, en essayant de jouer sur leurs substitutions pour augmenter leur réactivité (Figure II.15). Notamment dans le cas de **50**, qui est capable de former des liaisons hydrogènes avec les groupements carbonyles des diénophiles et stabiliser ainsi l'état de transition. Mais aucun ne conduit à des réactions rapides à température ambiante. Comme présenté par la littérature, les réactions se font lentement à température ambiante. Des réactions d'échange à température ambiante ou au-dessus sont observées, mais sur de très longues durées.

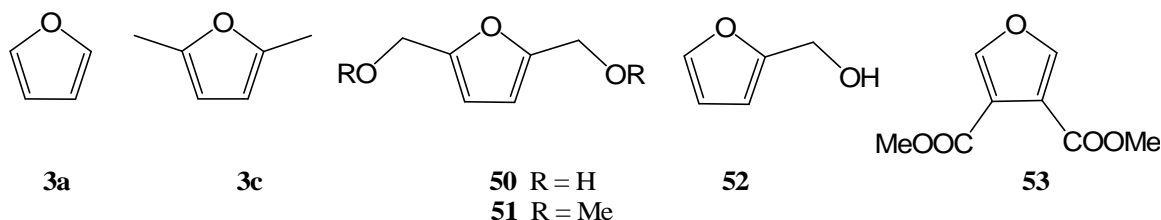


Figure II.15 : Structures des furanes testés.

b) *Cyclodiènes carbonés.*

Les cyclodiènes conjugués comprenant entre 5 et 8 carbones ont été testés (Figure II.16). Le cyclopentadiène **54** apparaît comme un diène très activé. C'est le diène qui réagit avec le plus large spectre de diénophiles que nous ayons observé, et le seul à pouvoir réagir avec lui-même. Il réagit de manière totale et irréversible avec les cinq structures de référence présentées précédemment. Il réagit d'ailleurs rapidement avec presque toutes les structures que nous avons testées, et même avec des diénophiles encombrés comme **48**. En augmentant le cycle d'un chaînon, la réactivité diminue. Le cyclohexa-1,3-diène **55** réagit de manière totale et irréversible avec les diénophiles très activés **2**, **22**, **23** ainsi que **44**. Le cycle à 7 chaînons, ne réagit qu'avec les diénophiles les plus réactifs **2** et **23**.

Enfin, dans la logique de la tendance, la réaction de Diels-Alder du 1,3-cyclooctadiène **57** n'est pas observée dans les conditions dans lesquelles nous l'avons testé.

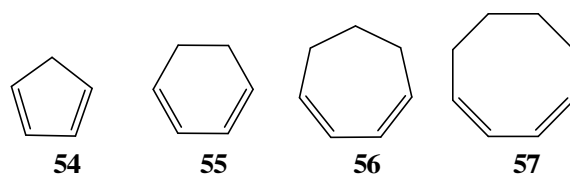


Figure II.16 : Cyclo-diènes conjugués testés.

L'étude de cette série est riche en informations, puisqu'elle démontre le passage, en très peu de changements structuraux, d'une molécule très réactive à une molécule très inerte. Le cyclopentadiène est une tête de série, et nous avons donc étudié d'autres composés dérivés de sa structure.

c) Structures dérivées du cyclopentadiène.

Pour essayer de reproduire la réactivité du cyclopentadiène **54** nous nous sommes intéressés à une série de ses dérivés (Figure II.17). Suivant la réactivité du cyclopentadiène, le 6,6-diméthylfulvène **5**, le pentaméthylcyclopentadiène (Cp*) **58**, le 1,2,3,4-tétraméthylcyclopentadiène **59**, et le spiro[2.4]hepta-4,6-diène **60** réagissent en moins de dix minutes avec les diénophiles activés **2**, **22**, **23**, de manière irréversible, à part dans le cas de **5**. Enfin, le 1,2,3,4-tétraphénylcyclopentadiène **61** très encombré et l'hexachlorocyclopentadiène **62** très désactivé ne réagissent pas du tout avec **22**. Mais comme nous l'avons déjà évoqué, **5** réagit rapidement pour donner un état d'équilibre avec **22** et **23**.

Cette propriété très importante est celle que nous recherchons, et le 6,6-diméthylfulvène 5 est une tête de série.

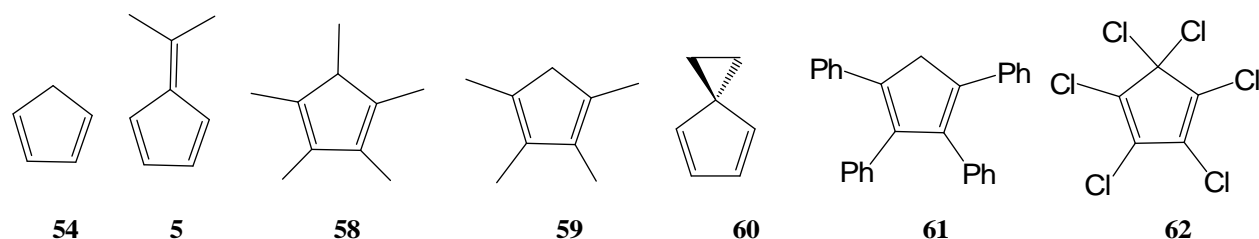


Figure II.17 : Structures testées dérivées du cyclopentadiène.

Il était attendu que les adduits du spiro[2.4]hepta-4,6-diène **60** soient aisément réversibles, du fait de l'importante gêne stérique due au cyclopropane. Nous n'avons pas observé ce phénomène.

D'autres auteurs s'y sont intéressés : récemment, Kotha, Sunoj et coll. ont décrit la rétro-réaction de l'adduit de Diels-Alder entre **60** et des *p*-quinones (Figure II.18). Cette rétro-réaction se fait à reflux dans l'acétonitrile ($t_{\text{Eb}} = 81^\circ\text{C}$) ou le toluène ($t_{\text{Eb}} = 110^\circ\text{C}$) en présence d'anhydride maléique pour piéger le diène libéré.⁸⁶ Ces auteurs expliquent par le recouvrement entre les orbitales σ du cyclopropane et σ^* de l'adduit l'abaissement de la température de la rétro-réaction qu'ils observent. Ils rationalisent de la même manière les résultats obtenus par Magnus et coll. pour la rétro-réaction de l'adduit du 5-(triméthylsilyl)cyclopentadiène et de la *p*-benzoquinone.⁸⁷ Cette rétro-réaction serait 95 fois plus rapide que dans le cas du cyclopentadiène.

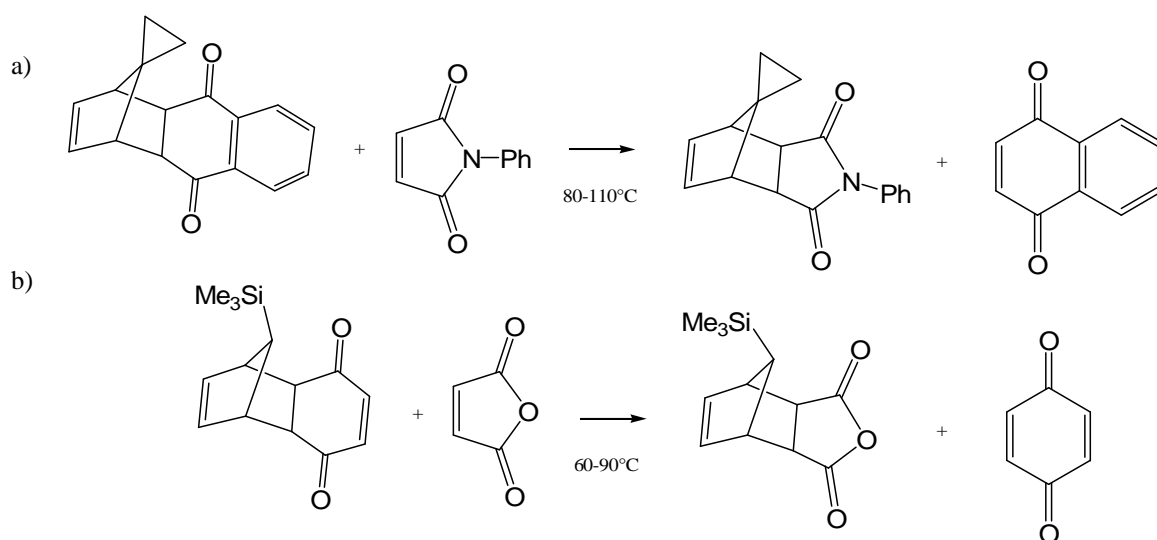


Figure II.18 : Exemples d'abaissements de la température de la réaction de rétro-Diels-Alder : a) réf. 86, b) réf. 87.

d) Variations autour de la structure du fulvène.

Nous avons joué autour de la substitution des fulvènes en position 6 (la position exocyclique) pour essayer de varier les réactivités obtenues (Figure II.19). Alors que **63** présente les mêmes propriétés que **5**, de même que tous les autres fulvènes portant des chaînes aliphatiques que nous avons testés, **64** et **65** atteignent aussi un état d'équilibre avec **22** et **23**, mais les produits se décomposent lentement, sans doute selon des mécanismes menant à des produits d'autres cycloadditions (Figure II.2).^{70, 71} Comme cela est décrit dans la littérature, **66** réagit selon un mécanisme de type [6+2].⁸⁸ La réactivité de **67** est différente et totale. De fait, les trois groupements phényles apparaissent identiques par RMN du carbone de sorte que ce composé s'apparente plus à un cyclopentadiène.

86. S. Kotha, S. Banerjee, M. P. Patil, R. B. Sunoj, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1854.

87. P. Magnus, P. M. Cairns, J. Moursounidis, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2469.

88. B.-C. Hong, Y.-J. Shr, J.-L. Wu, A. K. Gupta, K.-J. Lin, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2249.

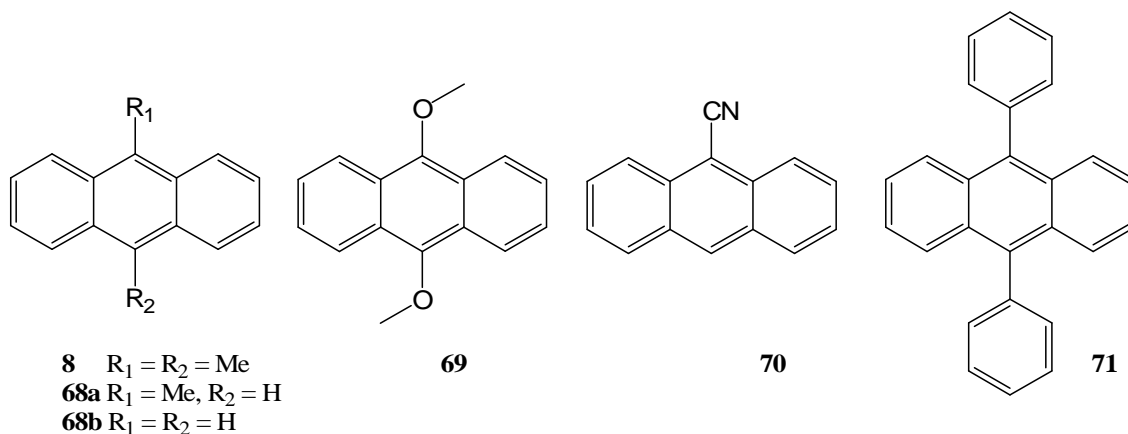


Figure II.21 : Structures des anthracènes testés.

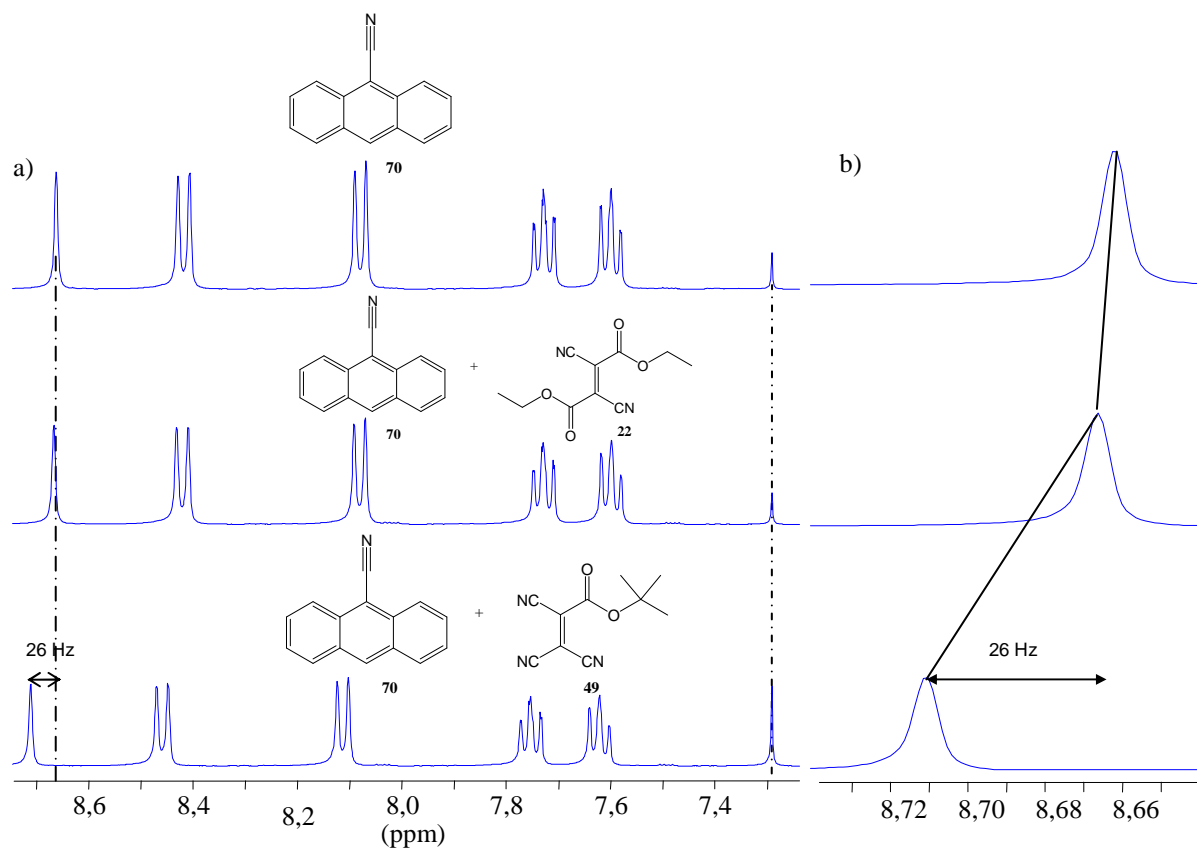


Figure II.22 : Spectres RMN du proton montrant les différences entre les déplacements chimiques du 9-cyanoanthracène **70** (en haut) et des complexes de transfert de charge formés avec **22** (milieu) et **49** (bas) en solution dans CDCl_3 , $C_0 = 100 \text{ mM}$, b) détails pour les pics les plus déblindés (proton en position 10).

f) Diènes non cycliques.

Nous avons aussi testé quelques diènes non cycliques (Figure II.23). Ils payent une pénalité énergétique du fait du passage de la conformation *trans* la plus stable à la conformation réactive *s-cis* avant de pouvoir réagir ($\sim 30 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$). De ce fait, leur réaction est très lente et apparaît irréversible avec **22** à température ambiante, voire absente dans les cas de l'hexachlorobutadiène désactivé **75**. Une éventuelle réaction de Diels-Alder à demande inverse entre **75** et l'oléfine très riche en électrons **76** a aussi été testée, sans résultats.

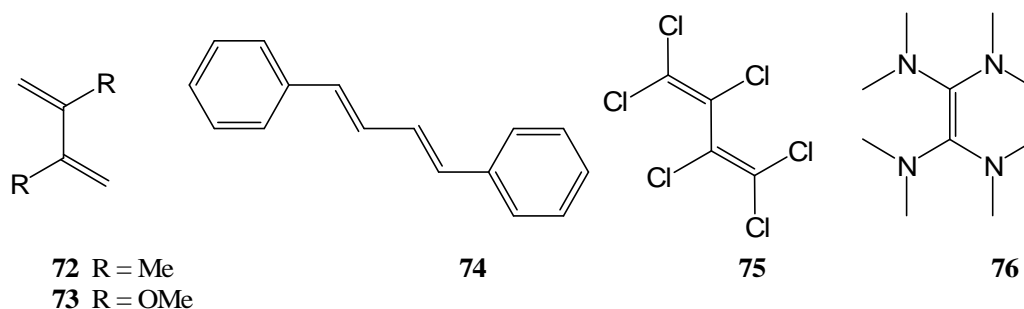


Figure II.23 : Diènes non cycliques testés.

g) Conclusions au criblage des diènes.

Tout d'abord, il apparaît qu'une réactivité importante à température ambiante n'est possible que pour des structures cycliques bloquées en conformation *s-cis*. Les diènes non aromatiques réagissent plus vite que ceux qui le sont, du fait de la perte du caractère aromatique lors de la réaction. Le caractère aromatique du thiophène et du pyrrole empêche leurs réactivités pour des cycloadditions [4+2], et dans une moindre mesure celle des furanes réduit leur réactivité, ceux-ci étant moins aromatiques que les deux hétérocycles précédents. Lors de la réaction de Diels-Alder impliquant des anthracènes, au contraire, le nombre de systèmes aromatiques passe d'un à deux, ce qui facilite la réaction. Les fulvènes et les cyclopentadiènes, qui ne sont pas aromatiques, apparaissent comme les diènes les plus réactifs. L'énergie de stabilisation par résonance pour les fulvènes est de $52 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ (à titre de comparaison elle est de l'ordre de $150 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ pour le benzène).⁹⁰ L'appauvrissement de la densité électronique des structures diminue leur réactivité comme le prouve la comparaison entre d'une part **54**, **58** et d'autre part **62** qui, substitué par six chlores, est appauvri en électrons. Au vu des différences de vitesse de réaction, il semblerait que le recouvrement soit meilleur entre les cycles à 5 et les doubles liaisons, ce qui d'un point de vue géométrique paraît intuitif. Cela influe aussi sur la cinétique, puisque les réactions des fulvènes et cyclopentadiènes sont bien plus rapides que celles des anthracènes, ou cyclohexa-1,3-diènes. Par contre ce paramètre structurel, n'influe pas aussi fortement sur la thermodynamique du système.

90. J. Day, C. Oestreich, *J. Org. Chem.* **1957**, 22, 214.

Les anthracènes substitués et les fulvènes sont les diènes têtes de série pour la suite de l'étude.

D. Criblage pour une réversibilité à température ambiante.

Dans la suite, l'adduit du diène **X** et du diénophile **Y** sera noté **[X,Y]**. Rappelons que l'étude de ces équilibres, notamment leurs positions, les temps mis pour les atteindre, et le cas échéant les rapports *endo/exo* seront explicités au chapitre III.

Par la suite, pour la représentation des adduits du fulvène, nous ne dessinerons qu'une formule générale, qui représente les deux énantiomères dans le cas des adduits des dicyanofumarates, ou les deux isomères pour les tricyanoéthylènedicarboxylates (Figure II.24).

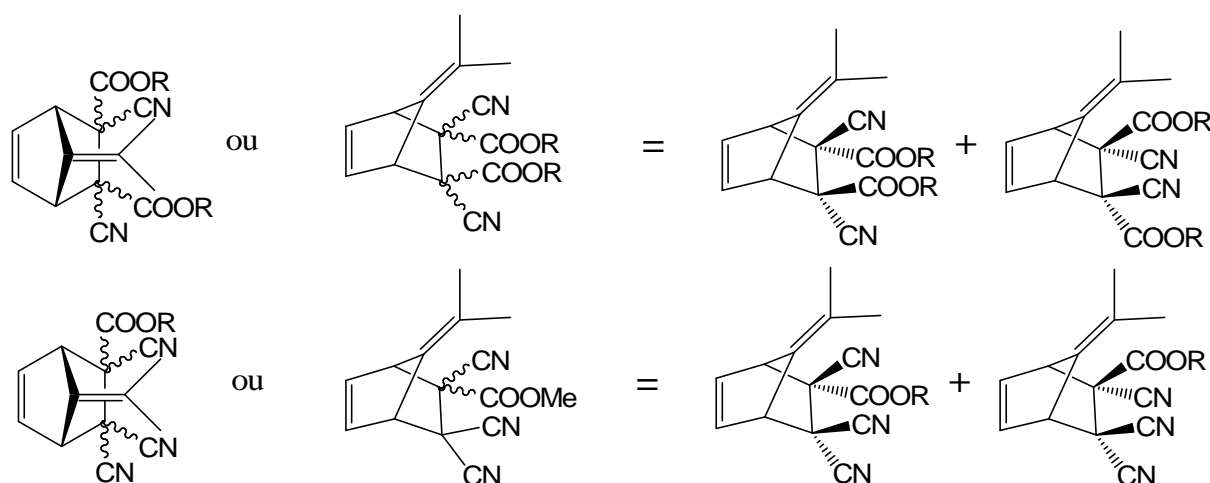


Figure II.24 : Représentations des adduits des cyanooléfines avec les fulvènes.

1. Réactions équilibrées.

Les cas les plus évidents sont ceux qui présentent un état d'équilibre où les produits de départ et leur(s) adduit(s) sont observables par RMN du proton sans que la composition n'évolue plus au cours du temps. La position de ces équilibres peut être déplacée en faisant varier la température.

a) *Equilibres atteints en moins d'une minute.*

Ce sont les systèmes les plus prometteurs mettant en jeu les têtes de série diène **5** et diénophiles **22**, **23**, ainsi que le composé **25** (Figure II.25). La vitesse à laquelle ils atteignent leurs états d'équilibre n'a pas pu être déterminée, mais ceux-ci sont atteints en moins d'une minute à température ambiante. Cette majoration de la durée d'équilibration vient de la limitation physique imposée par le temps nécessaire au réglage du spectromètre RMN et à l'acquisition. Des techniques de type stop flow devraient permettre leur mesure.

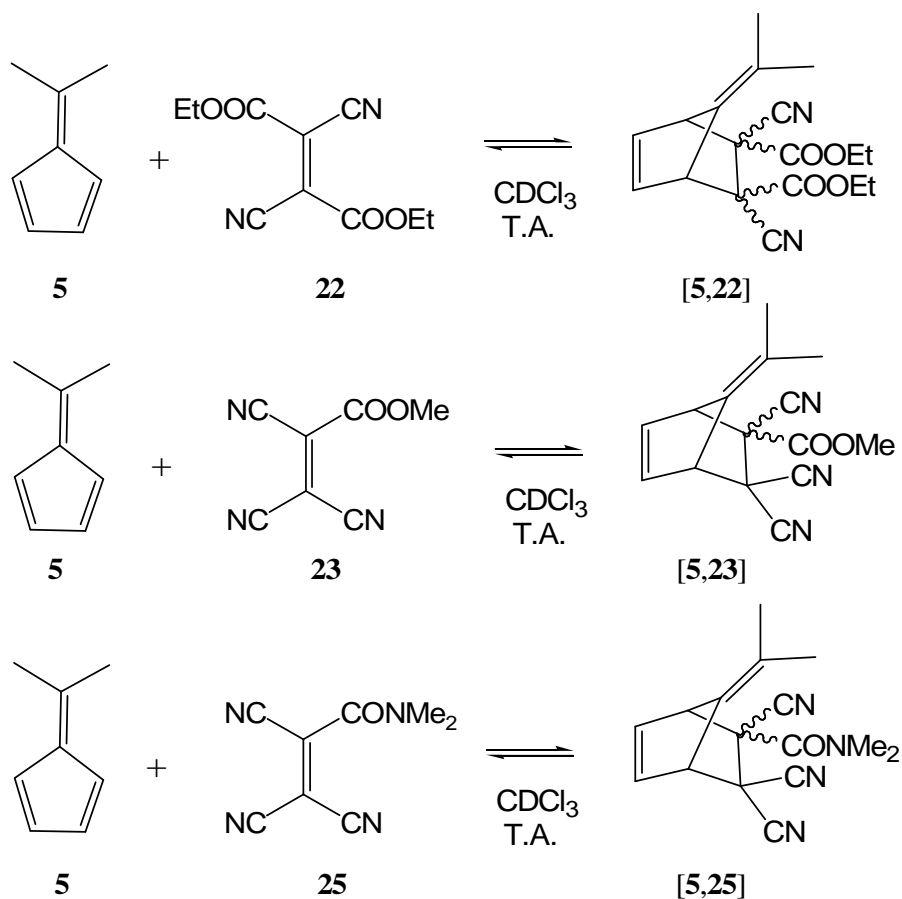


Figure II.25 : Equilibres atteints en moins d'une minute.

b) Equilibres atteints en 1h à 10h.

Les équilibres atteints entre 1h et 10h mettent en jeu le 9,10-diméthylanthracène **8**. Comme nous l'avons vu auparavant le 9-méthylanthracène **68a** et l'anthracène **68b** atteignent aussi dans les mêmes conditions des équilibres mais en des temps plus longs. Ceux mettant en jeu **8** comme ceux mettant en jeu le fulvène **5** sont aussi de bons candidats pour développer des systèmes dynamiques basés sur la chimie de Diels-Alder, même si leurs cinétiques sont moins exceptionnelles que celles des fulvènes (Figure II.26).

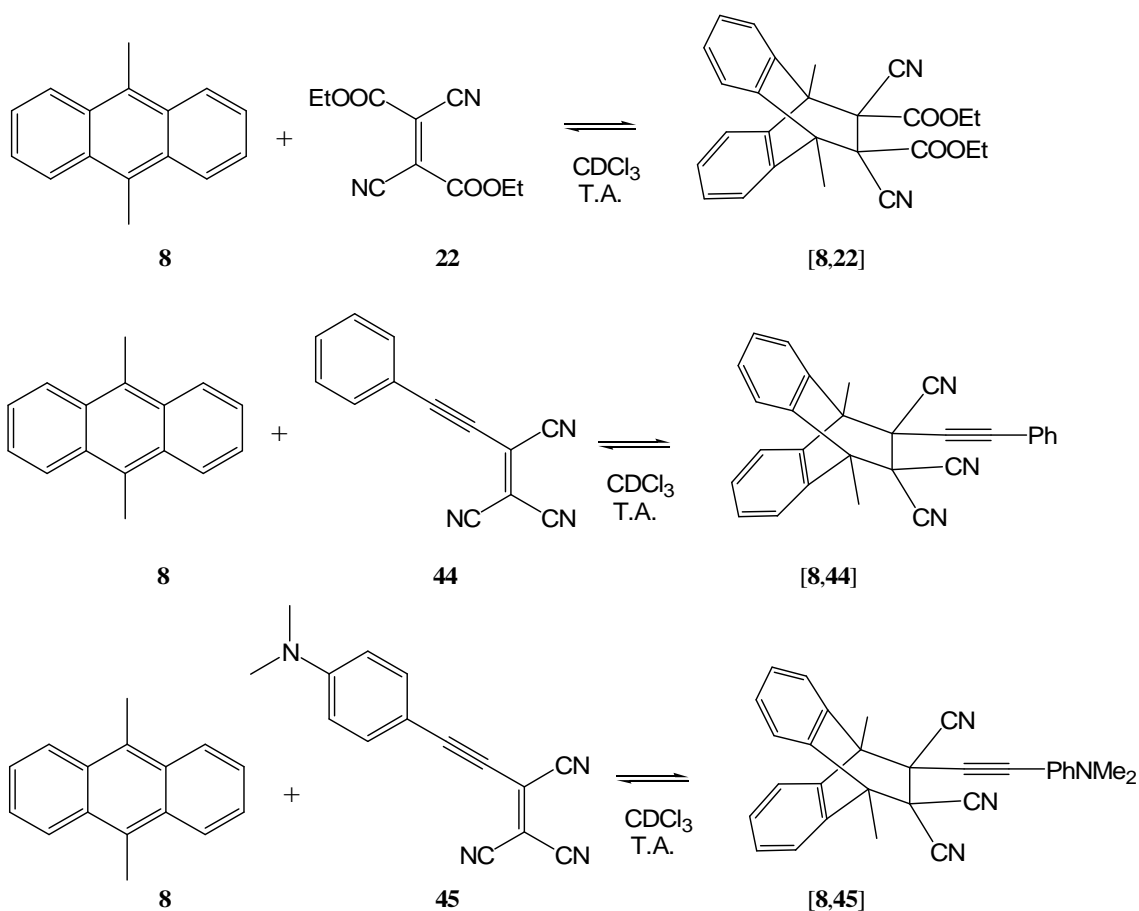


Figure II.26 : Equilibres lents atteints en 1h à 10h mettant en jeu l'anthracène **8**.

2. Réactions réversibles quantitatives.

Les réactions quantitatives réversibles sont celles qui à l'état d'équilibre à température ambiante ne présentent plus les signaux des produits de départ par RMN du proton. Pourtant, lors de réactions de compétition avec des réactifs donnant des produits stables, la formation de ces adduits peut être amenée à revenir en arrière. Comme nous l'avons mentionné précédemment, cela correspond à une constante d'équilibre supérieure à 10^4 . Ces retours sont plus lents et prennent plusieurs jours, du fait de la faible concentration résiduelle en produit de départ.

a) Réactions réversibles quantitatives en moins d'une minute.

Les réactions quantitatives rapides entre **5** et **2** et entre **8** et **23** sont amenées à revenir en arrière en utilisant la compétition avec le spiro[2.4]hepta-4,6-diène **60**, à température ambiante, qui

conduit lui à une réaction totale à cette température (Figure II.27). **A noter que dans ces deux cas, l'expérience visant à remplacer le diénophile par le dicyanofumarate de diéthyle 22 ne donne pas de résultats.**

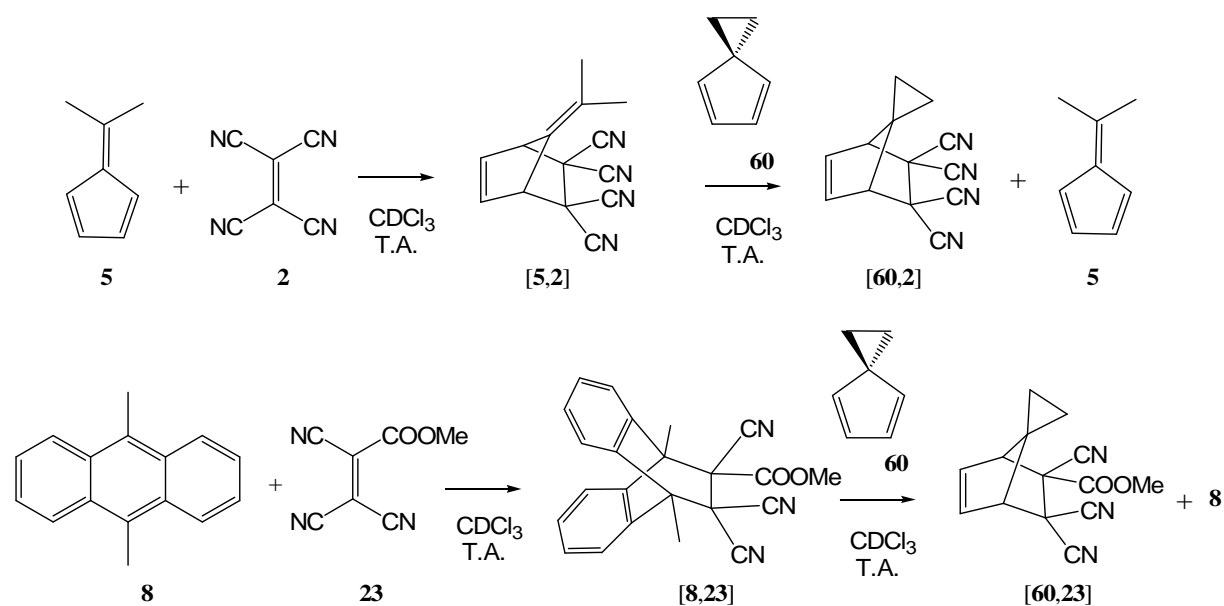


Figure II.27 : Réactions quantitatives rapides et leur échange avec **60** pour former des adduits irréversibles.

b) Réactions réversibles quantitatives lentes.

Les réactions quantitatives décrites ici mettent deux jours pour la formation de **[5,29]** et quatre jours pour celle de **[3c,29]** à atteindre un état d'équilibre où les produits de départ ne sont plus discernables par RMN du proton. La réaction d'échange avec l'éthylnitroacrylate **30** est très lente (Figure II.28 et II.29). La position de l'état d'équilibre n'a pas pu être déterminée, puisque avant qu'elle soit atteinte, les réactions de dégradation des nitro acrylates entraînent l'apparition de nouveaux produits. Nous n'avons pas identifié ces produits.

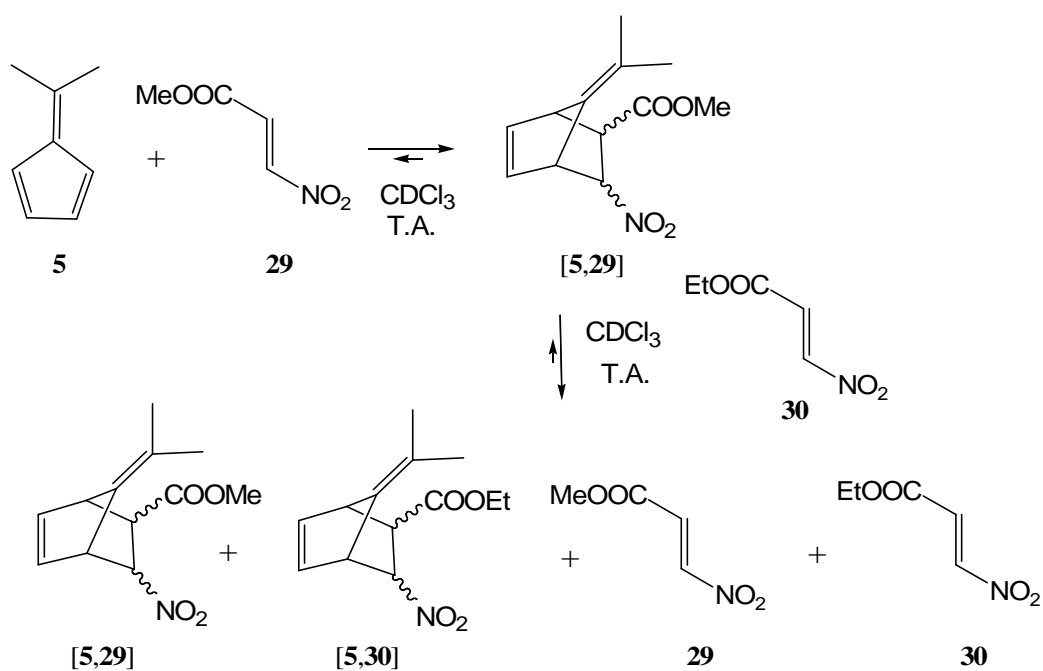


Figure II.28 : Réaction quantitative lente entre le 6,6-diméthylfulvène **5** avec le méthylnitroacrylate **29** et échange avec l'éthylnitroacrylate **30**.

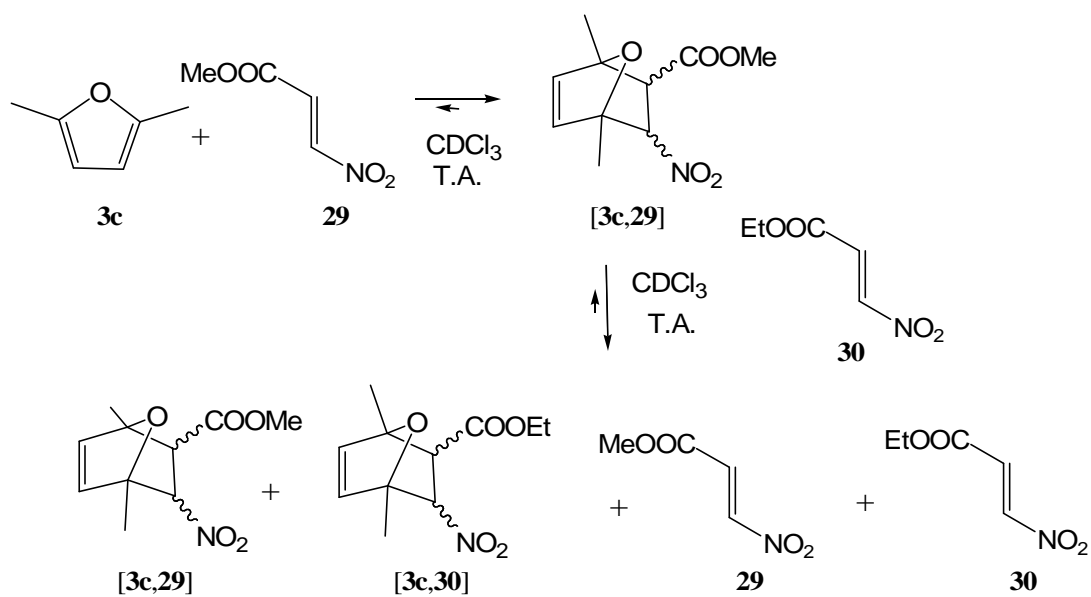


Figure II.29 : Réaction quantitative lente entre le 2,5-diméthylfurane **3c** et le méthylnitroacrylate **29** et échange avec l'éthylnitroacrylate **30**.

3. Réactions irréversibles.

Pour les réactions irréversibles, nous avons testé leur capacité à revenir en arrière en chauffant l'adduit formé à 50°C au moins douze heures pour promouvoir la rétro-réaction. Une autre manière de tester si ces réactions pouvaient revenir en arrière a consisté à introduire dans le milieu un autre diène ou diénophile, qui au vu de notre étude pouvait piéger les produits de départ qui viendraient d'une éventuelle réaction de rétro-Diels-Alder. Nous considérons comme totales les réactions où il n'a pas été possible d'observer l'un de ces deux phénomènes.

L'ensemble des résultats des criblages est synthétisé dans un tableau récapitulatif (Annexe 2).

4. Analyse des résultats du criblage pour la réversibilité : gêne stérique contre tension de cycle.

a) Position et enjeux du problème.

L'identification des motifs structuraux responsables de la dynamique est essentielle pour développer encore la chimie découverte dans le cadre de ce travail de doctorat. L'obtention de cette propriété via l'exportation de ces motifs est un enjeu pour le développement de nouveaux systèmes. Nous allons donc essayer de rationaliser les résultats obtenus en comparant les structures. Du point de vue des diénophiles, les groupements cyano apparaissent comme facilitant grandement la réaction de Diels-Alder. Toutefois, les réactions impliquant des diénophiles portant des groupements cyano sont en général irréversibles à température ambiante. Le fait que les oléfines que nous avons utilisées soient tétrasubstituées n'est pas non plus la raison de la réversibilité, car toutes celles qui réagissent ne donnent pas lieu à des adduits réversibles à température ambiante, comme par exemple les adduits formés par le cyclopentadiène **54**. Dans le cas des diènes, cette réversibilité n'est observée avec une cinétique intéressante que dans le cas des fulvènes et des anthracènes. Elle est le signe que l'adduit est moins stable. Quelle est l'origine de cette relative perte de stabilité ? L'observation de la structure des adduits instables du fulvène **5** et ceux, stables, du cyclopentadiène **54** laisse envisager que la double liaison dans le pont est la cause de cette instabilité, puisqu'elle est la seule différence entre les deux types d'adduits. Deux hypothèses sont envisagées et vont être discutées.

Hypothèse 1 : la gêne stérique causée par la présence de substituants dans le pont ou en tête de pont est responsable de la déstabilisation de l'adduit du fait de sa proximité spatiale avec les substituants issus du diénophile.

Hypothèse 2 : la tension de cycle causée par la présence de trois carbones sp^2 dans un bicyclic [2.2.1] est une contrainte importante pour la stabilité de l'adduit de Diels-Alder.

Si ces hypothèses sont confrontées aux faits expérimentaux, il est observé que certains d'entre eux vont à l'encontre de la première hypothèse. Si c'était la gêne stérique qui était

responsable de la réversibilité à température ambiante, comment expliquer la stabilité des adduits formés par le spiro[2.4]hepta-4,6-diène **60** avec le tétracyanoéthylène **2**, le dicyanofumarate de diéthyle **22** et le tricyanoéthylèncarboxylate de méthyle **23** ? La gêne stérique provoquée par le spirocyclopropane dans le pont qui pointe plus vers les substituants issus du diénophile devrait être plus importante dans les adduits de **60** que ce n'est le cas pour la double liaison dans les adduits issus du fulvène **5** (Figure II.30-34).

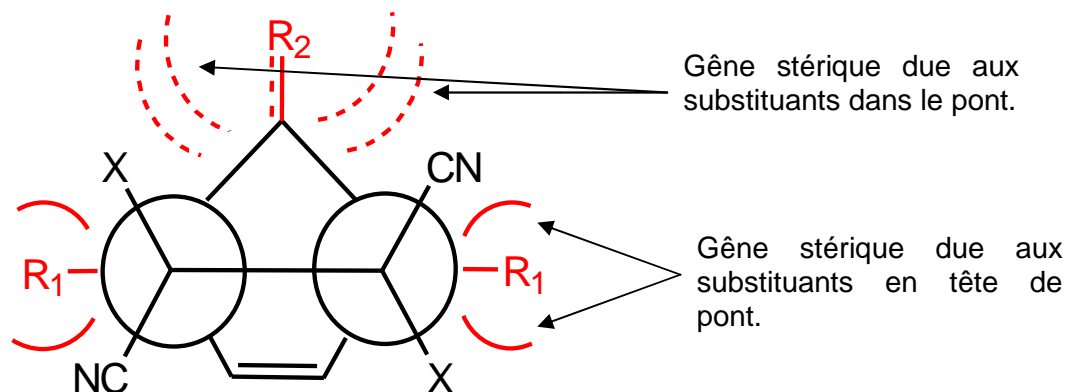


Figure II.30 : Gêne stérique due aux substituants dans le pont R_2 , et gêne stérique due aux substituants en tête de pont R_1 .

La structure cristalline de l'adduit **[54,2]** que nous avons mesurée (Figure II.31), celle de l'adduit **[5,2]** décrite par Howard et coll. (Figure II.32) et les modélisations de la structure des adduits formés par le fulvène **5** et le spiro[2.4]hepta-4,6-diène avec le dicyanofumarate de diméthyle **80** (voir partie III) (Figure II.33 et II.34) tendent à prouver que cette double liaison ne pointe pas vers les substituants issus du diénophile.⁹¹

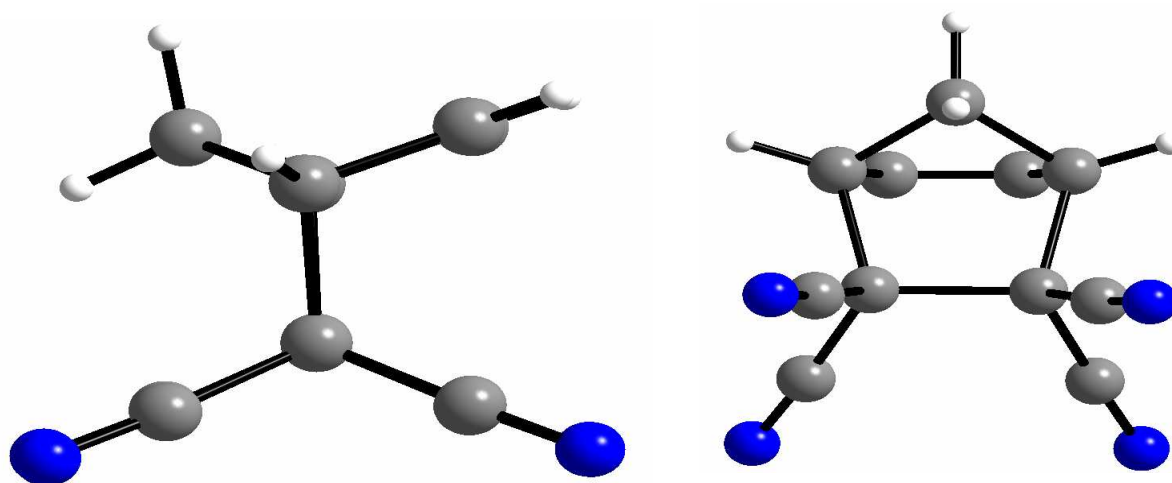


Figure II.31 : Structure cristalline de l'adduit **[54,2]** du tétracyanoéthylène **2** et du cyclopentadiène **54** vue sous deux angles différents.

91. Modélisations réalisées avec Chem3D. Minimisations obtenues avec l'algorithme Mopac.

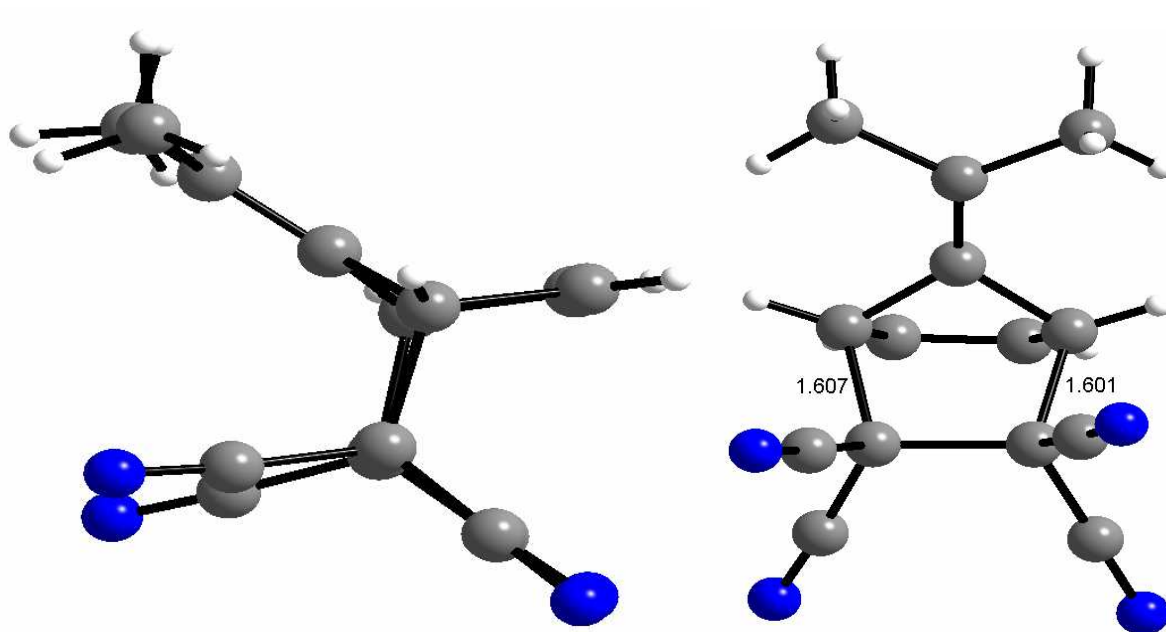


Figure II.32: Structure cristalline de l'adduit [5,2] du tétracyanoéthylène **2** et du 6,6-diméthylfulvène **5** vue sous deux angles différents.⁷⁰

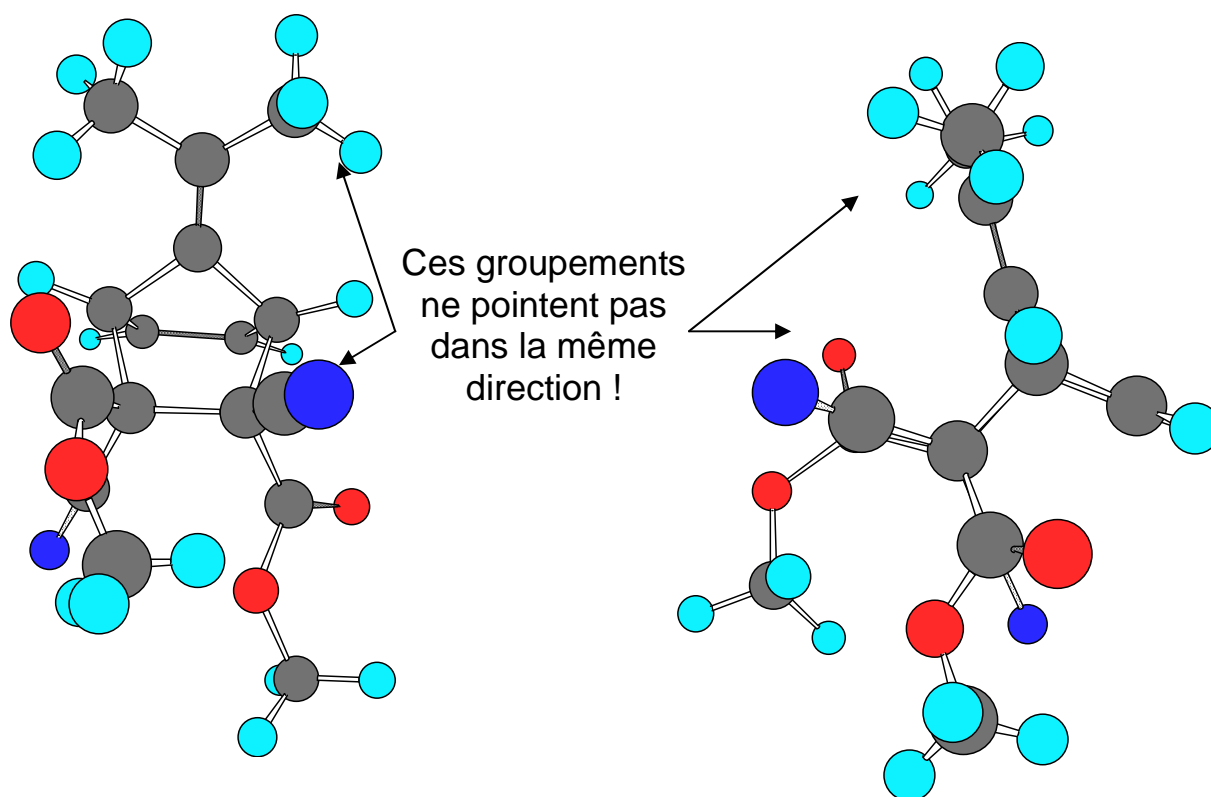


Figure II.33 : Modélisation de l'adduit [5,80] formé par le fulvène **5** et le dicyanofumarate de diméthyle **80**.

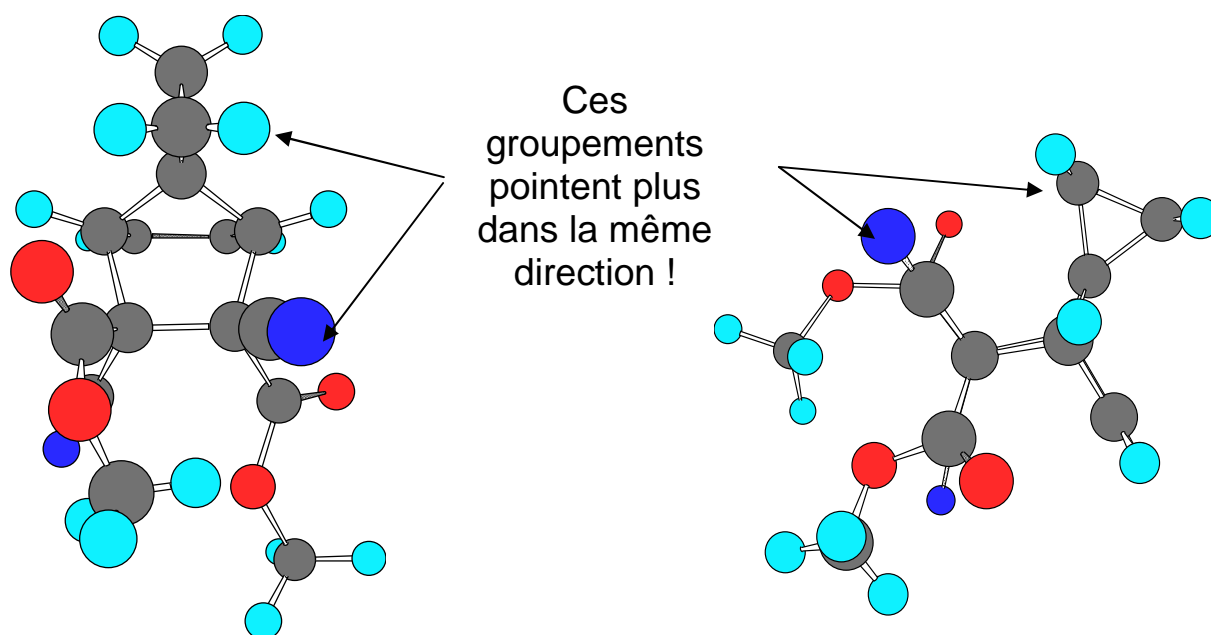


Figure II.34 : Modélisation de l'adduit **[60,80]** formé par le spiro[2.4]hepta-4,6-diène **60** et le dicyanofumarate de diméthyle **80**. Orientation du cyclopropane vers les substituants issus du diénophile.

Même s'il ne s'agit que de modélisations, les structures ainsi obtenues sont comparables aux structures obtenues par diffraction des rayons X. Il est observé en particulier que la double liaison exocyclique dans le pont de **[5,2]** ne pointe pas vers les groupements cyano (Figure II.32).

De plus, l'hypothèse 1 ne rend pas compte de la réversibilité de l'adduit formé par le 9,10-diméthylanthracène **8**, avec les cyanooléfines **22** et **23**. Rappelons que dans les mêmes conditions, les adduits formés par le 1,2,3,4,5-pentaméthylcyclopentadiène **58** et le 1,2,3,4-tétraméthylcyclopentadiène **59** ne sont pas réversibles à température ambiante, montrant que la gêne stérique induite par les groupements méthyles dans l'adduit n'est pas suffisante. D'autant plus que dans **[59,22]** par exemple, les méthyles présents en tête de pont du cycle **[2.2.1]** pointent plus vers les substituants que dans le bicyclic **[2.2.2]** de **[8,22]**. Par contre dans le cadre de l'hypothèse où c'est la tension de cycle qui est responsable de la réversibilité, l'explication de celle de l'adduit formé par les anthracènes serait la présence de, cette fois-ci, quatre carbones sp^2 dans le bicyclic **[2.2.2]** présent dans l'adduit. Ces quatre carbones sp^2 causent une importante déstabilisation de la structure en créant une forte tension dans le cycle (Figure II.35). Rappelons que la rétro-réaction, dans ce cas, fait passer de deux structures aromatiques à une, ce qui correspond à une perte d'énergie de résonance.

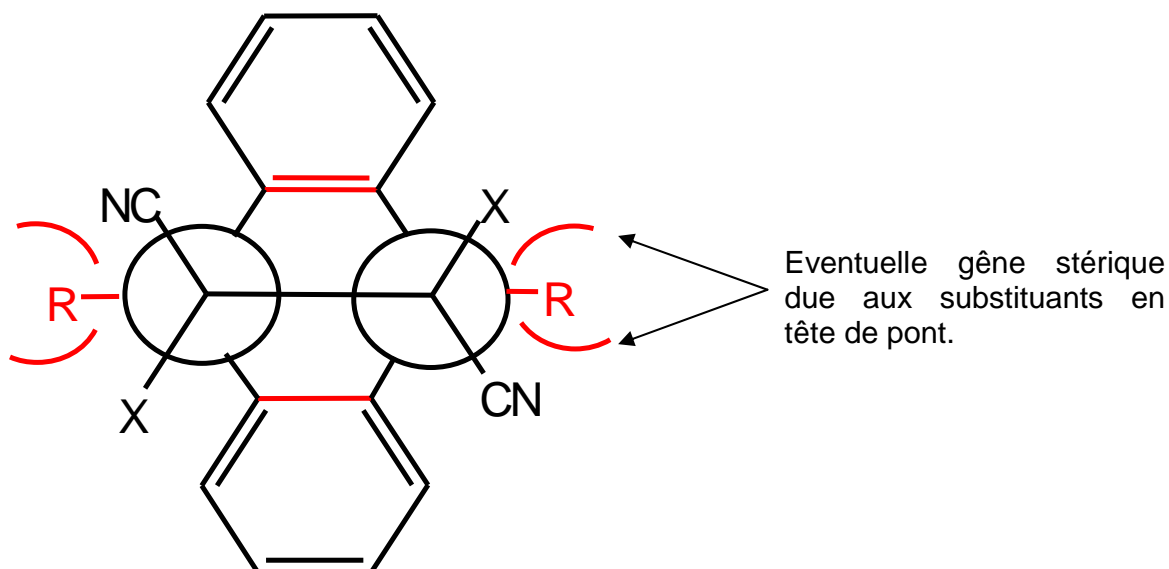


Figure II.35 : Gêne stérique due aux substituants R en tête de pont, et carbones sp^2 dans le bicyclic [2.2.2].

De plus dans le cas de la réversibilité de l'adduit formé par l'isodicyclopentadiène **1** et le tétracyanoéthylène **2** décrit par Bartlett et coll. (Figure II.1), la gêne stérique liée à la substitution dans le pont ou en tête de pont de l'adduit devrait être minimale, tous les substituants étant des hydrogènes. Pourtant la réaction est réversible à 0°C avec le diénophile le plus activé parmi les cyanooléfines. La raison peut être l'importante tension sur les carbones de la double liaison à la fusion des deux bicycles. Cet exemple, que nous n'avons pas reproduit expérimentalement, semble exclure l'hypothèse 1.

Néanmoins, si l'hypothèse 2 semble prédominante, la réalité est probablement une combinaison des deux phénomènes, et il faut noter que les oléfines tétrasubstituées, en plus d'être fortement activées, sont aussi fortement encombrées. En fait, toutes les réactions de Diels-Alder des oléfines tétrasubstituées ne sont pas réversibles à température ambiante. Ce n'est pas non plus le cas pour toutes celles des fulvènes. **Par contre toutes les réactions des fulvènes sur des oléfines tétrasubstituées que nous avons observées forment des adduits réversibles à température ambiante.**

b) Approche énergétique.

Une manière de quantifier l'énergie associée à la contrainte représentée par la présence du carbone sp^2 dans l'adduit est de calculer l'énergie de réaction d'une réaction homodesmotique

impliquant la transformation imaginaire de l'adduit [5,2] en adduit [54,2] (Figure II.36).⁹² Il ne s'agit pas d'une véritable réaction chimique, mais d'un modèle permettant des calculs.

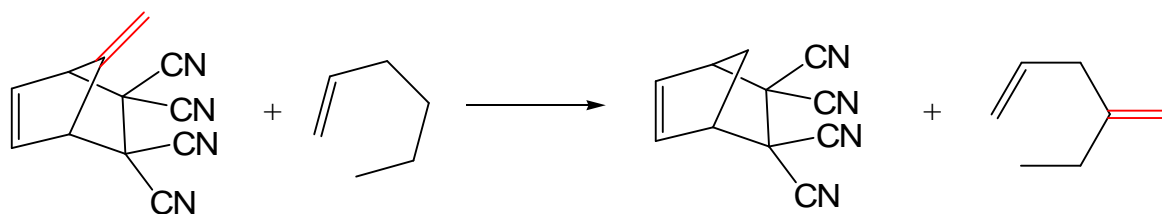


Figure II.36 : Réaction homodesmotique permettant d'évaluer la tension de cycle due au carbone sp^2 dans le pont.

A l'aide du logiciel Chem3D, et en particulier de la méthode MOPAC,⁹³ nous avons minimisé les énergies des structures des molécules impliquées dans la réaction homodesmotique précédente et ainsi calculé l'énergie de réaction. Nous avons trouvé une valeur de $-32,5 \text{ kJ.mol}^{-1}$. Cette valeur pour la tension de cycle paraît réaliste et justifierait le passage d'une réaction équilibrée à une réaction totale. Cela reviendrait, à 300 K, à multiplier la constante d'équilibre par $\sim 5.10^5$ en passant du fulvène au cyclopentadiène. A titre de comparaison, Agranat et coll. ont utilisé une réaction homodesmotique transformant le fulvène en cyclopentadiène.⁷⁹ La variation d'énergie qu'ils observent est presque nulle, indiquant que la tension engendrée par l'introduction du carbone sp^2 dans le cycle à cinq chaînons du fulvène est compensée par l'énergie de stabilisation par résonance, soit environ -52 kJ.mol^{-1}

c) Approche par la longueur des liaisons.

White et coll. ont pu montrer une relation entre l'élongation des liaisons entre les carbones 1 et 2 et la facilité de la réaction de rétro-Diels-Alder (Figure II.37).⁹⁴ En comparant les structures cristallines des bicycles des produits de Diels-Alder, ces auteurs ont observé que les longueurs des

92. Une réaction homodesmotique est une réaction au cours de laquelle, dans l'ensemble des produits de départ et dans l'ensemble de ceux d'arrivée il se trouve :

- i) le même nombre d'atomes de carbone dans leur état particulier d'hybridation,
- ii) le même nombre d'atomes de carbone portant respectivement 0, 1, 2, 3 ou 4 atomes d'hydrogène,
- iii) le même nombre de chacun des types de liaison entre deux carbones.

Ainsi la contribution énergétique des changements dans les états d'hybridation des carbones au cours de la réaction est annulée. Ainsi l'effet énergétique de la tension de cycle peut être évalué. Voir a) réf. 79; b) P. George, M. Trachtman, C. W. Bock, A. M. Brett, *Tetrahedron* **1979**, 32, 317.

93. MOPAC 2000 est un programme de calcul quantique généraliste permettant d'étudier les propriétés et les réactions des espèces chimiques en phase gazeuse, en solution ou à l'état solide. Il inclut les hamiltoniens semi-empiriques: MNDO, MNDO/d, AM1, AM1/d, PM3 et MINDO/3. Il est édité par Fujitsu.

94. a) D. Birney, T. K. Lim, J. H. P. Koh, B. R. Pool, J. M. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 5091; b) B. R. Pool, J. M. White, *Org. Lett.* **2000**, 2, 3505.

liaisons qui se rompent dans la rétro-réaction (d_{1-2}) étaient plus longue de $\sim 0,020$ Å dans les bicycles [2.2.1] issus du cyclopentadiène et de $0,009$ Å dans les bicycles [2.2.2] issus du 1,3-cyclohexadiène par rapport aux produits équivalents saturés. Il s'agit des liaisons colorées en rouge (Figure II.37).

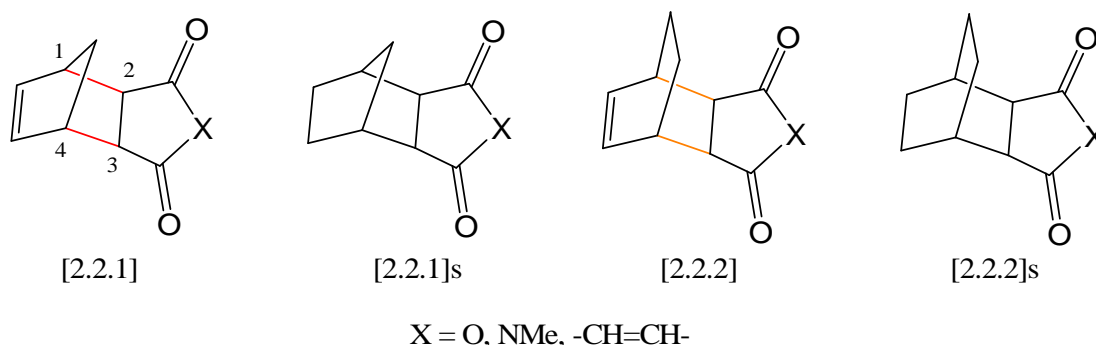


Figure II.37 : Allongements observés de la distance d_{1-2} dans les adduits de Diels-Alder.⁹⁴ « s » après la structure du bicyclic indique qu'il s'agit d'un équivalent saturé d'un adduit bicyclique.

Les structures cristallines des adduits [54,2] et [5,2] permettent de mesurer les distances (d_{1-2}) correspondantes. Une distance moyenne de $1,539$ Å est trouvée pour l'adduit du cyclopentadiène et $1,604$ Å pour l'adduit du fulvène (Figure II.37). Ces distances sont plus grandes que celles des adduits du type [2.2.1] décrits par White et coll. Pour les adduits du tétracyanoéthylène, les liaisons d_{1-2} sont donc $0,034$ Å plus longues dans l'adduit du fulvène et $0,023$ Å plus longues dans celui du cyclopentadiène par rapport à la moyenne de ces longueurs dans les adduits du cyclopentadiène avec l'anhydride maléique ($1,569$ Å), le maléimide ($1,570$ Å), ou la benzoquinone ($1,571$ Å) (Tableau II.6).

	[5,2]	[54,2]	[54,31]	[54,14]	[54,9]
d_{1-2}	1,604	1,593	1,571	1,569	1,570
d_{1-4}	2,251	2,244			
α	96,437	93,26			

Tableau II.6 : Distances d_{1-2} en Å pour les adduits [5,2], [54,2], [54,31], [54,14], [54,9] et distance d_{1-4} et angle α en degrés pour les deux premiers.^{70, 94a}

Ces résultats sont en accord avec les réactivités observées : plus la distance d_{1-2} sera longue, plus facile sera la réversibilité de l'adduit de Diels-Alder. Howard et coll. ont aussi observé l'élongation

de cette longueur et y ont vu une manifestation de la tension de cycle dans l'adduit [5,6].⁷⁰ Ils considèrent aussi que cette tension est la cause de la déstabilisation de l'adduit.

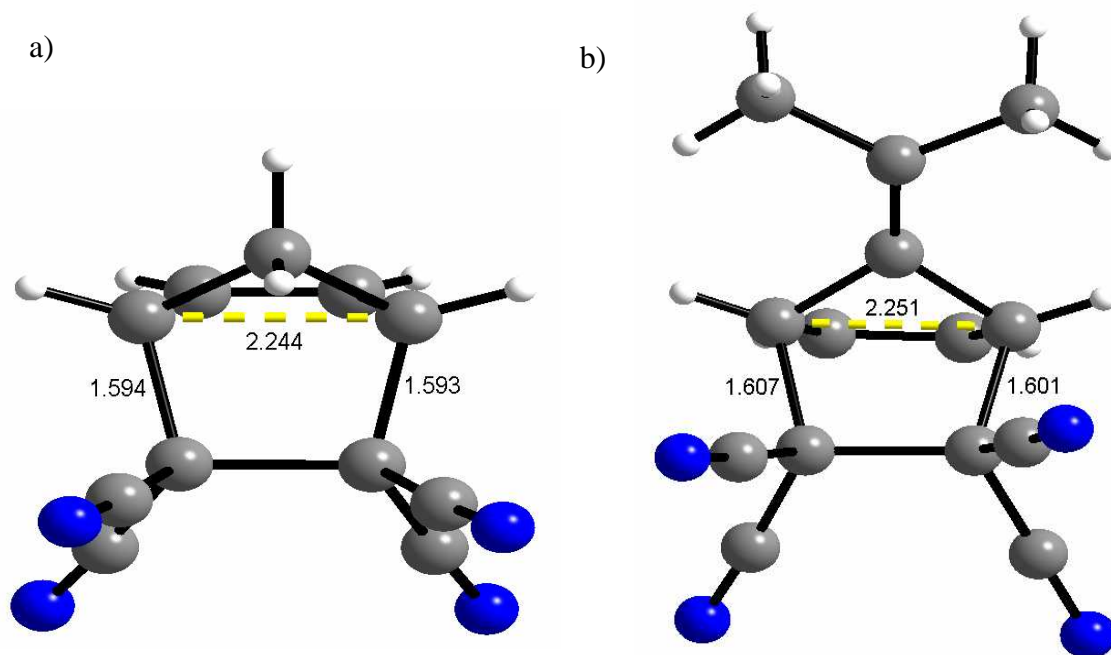


Figure II.38 : Structures cristallines des adduits a) [54,2] et b) [5,2]⁷⁰ faisant apparaître les longueurs des liaisons d_{1-2} et d_{1-4} .

Ces observations concernant les distances d_{1-2} et d_{1-4} ne constituent pas une preuve, ni une explication, mais des faits expérimentaux de plus qui pourraient, dans le cadre de la recherche des éléments qui rendent la réaction de Diels-Alder réversible, permettre une recherche systématique des structures présentant la réversibilité. Elles témoignent d'un renforcement du caractère p dans l'hybridation des orbitales moléculaires des liaisons dans le cycle, ce qui va bien de pair avec leur élongation, et leur fragilisation.

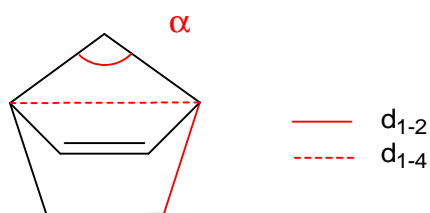


Figure II.39 : Définitions des distances d_{1-2} et d_{1-4} et de l'angle α .

Un autre descripteur est proposé : il s'agit de la distance d_{1-4} (Figure II.38 et II.39). Il est difficile de conclure sur si peu d'exemples, mais il apparaît que dans le cas des adduits du fulvène, cette distance est plus longue que pour celle du cyclopentadiène. C'est la conséquence de la présence du

carbone sp^2 dans le cycle, et peut représenter de la tension dans le cycle de l'adduit [5,2]. Cette géométrie induit un renforcement du caractère p dans l'hybridation des orbitales des liaisons du cycle. L'angle α entre les liaisons dans le pont (Figure II.39) varie en fonction de la présence de l'hybridation du carbone dans le pont. Ce pourrait aussi être un descripteur.

Une recherche systématique dans les bases de données de structures cristallographiques obtenues par diffraction des rayons X sur les bicycles [2.2.1] visant à obtenir les distances d_{1-2} et d_{1-4} et l'angle α pourrait permettre de trouver des relations de type structure-propriétés. Le tracé d'un graphique avec comme coordonnées ces valeurs pourrait être une manière de repérer d'autres structures d'intérêt.⁹⁵ Il est de même envisageable que des résultats puissent être obtenus de la sorte pour les bicycles [2.2.2].

95. Pour un modèle d'étude de ce type : R. Paulini, K. Müller, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1788.

E. Conclusion : aspects structuraux de la dynamique.

L'ensemble des expériences de criblage a permis d'identifier des couples de diènes et diénophiles qui forment ensemble des adduits de Diels-Alder réversibles à température ambiante. Il s'agit des fulvènes et des cyanooléfines, des anthracènes et de ces mêmes cyanooléfines ou des 1,1,2-tricyanoéthynyléthylènes. Par comparaison de leurs structures avec celle de systèmes similaires ne présentant pas ces propriétés de labilité, des règles ont été proposées et seront rediscutées plus tard dans la discussion d'autres systèmes possibles.

Rappelons ces règles :

Les systèmes dynamiques impliquent l'usage :

- de diénophiles très électrodéficients tétrasubstitués.

- de diènes cycliques bloqués en conformation *s-cis*, non aromatiques, ou dont l'aromaticité augmente lors de la réaction (cas de l'anthracène), portant plus de 4 atomes sp^2 dans le cycle.

On peut noter aussi que **les cycles à 5 chaînons réagissent plus vite que les cycles à 6 chaînons.**

Dans le cadre de ces hypothèses les différences de comportement entre les systèmes mettant en jeu les anthracènes et les fulvènes peuvent être expliquées. Les premiers font des adduits plus stables du fait de la deuxième aromatisation obtenue lors de la réaction, alors qu'au contraire, les fulvènes regagnent en énergie de stabilisation lors de la rétro-réaction : les équilibres des anthracènes sont donc plus déplacés vers les adduits. Les fulvènes qui ont un cycle à cinq chaînons offrent un meilleur recouvrement sur les oléfines que les anthracènes. Les fulvènes ont donc une cinétique plus rapide et atteignent leurs états d'équilibre plus rapidement.

D'ores et déjà les systèmes à équilibres rapides et lents sont capables d'exprimer en même temps les produits de départ et les adduits. Ils sont ce que nous cherchions à découvrir. De plus, ceux que nous avons trouvés offrent la possibilité d'ajouter des décorations pour des emplois dans des systèmes dynamiques. Dans la suite de ce travail nous allons analyser les équilibres découverts, et les mettre en jeu dans des expériences prouvant leur aspect dynamique (partie III).

III. Etude des équilibres et réactions de compétition.

Plan :

A. Présentation des fulvènes.	76
B. Présentation des cyanooléfines.	80
1. Tétracyanoéthylène.	80
2. Tricyanoéthylèncarboxylates et dicyanofumarates.	81
3. Tricyanoéthynyléthylènes.	83
C. Equilibres entre fulvènes et cyanooléfines.	83
1. Déplacement thermique des équilibres.	84
a) Réaction du 6,6-diméthylfulvène 5 avec le dicyanofumarate de diéthyle 22 .	84
b) Réaction du 6,6-diméthylfulvène 5 avec le tricyanoéthylèncarboxylate de méthyle 23 .	85
2. Données thermodynamiques.	88
3. Réactions de compétition.	93
a) Compétition entre diènes.	93
b) Compétition entre diénophiles.	96
4. Influence de la dilution.	98
5. Conclusion.	99
D. Equilibres entre anthracènes et cyanooléfines.	99
1. Les cycloadditions des anthracènes.	99
2. Déplacement thermique des équilibres.	102
a) Réactions du 9,10-diméthylantracène 8 avec les dicyanofumarates.	102
b) Réactions du 9,10-diméthylantracène 8 avec les tricyanoéthylèncarboxylates.	104
c) Réactions du 9,10-diméthylantracène 8 avec le 1,1,2-tricyanoéthynyléthylène 44 .	104
d) Réaction avec le 2-cyano-4-[[4-(diméthylamino)phényl]éthynyl]but-2-enedinitrile 45 .	106
3. Réactions de compétition.	109
a) Réactions du 9,10-diméthylantracène 8 avec les cyanooléfines.	109
b) Réactions du 9,10-diméthylantracène 8 avec le 1,1,2-tricyanoéthynyléthylène 44 .	111
c) Réaction avec le 2-cyano-4-[[4-(diméthylamino)phényl]éthynyl]but-2-enedinitrile 45 .	114
4. Conclusion à l'étude des équilibres mettant en jeu les anthracènes.	115
E. Comparaison des données thermodynamiques.	115
F. Conclusion à l'étude des équilibres.	116

A. Présentation des fulvènes.

Les pentafulvènes sont décrits pour la première fois par Thiele en 1900.⁹⁶ Le pentafulvène le plus simple (C_6H_6) est isomère du benzène, mais par ses propriétés et sa réactivité, il en diffère beaucoup. Le pentafulvène non substitué est peu stable, mais la stabilité de ses dérivés croît avec leur substitution. Tous les membres de la famille des pentafulvènes sont intensément colorés, et doivent d'ailleurs leur nom au mot latin « fulvus » qui signifie jaune, leur couleur, si leur conjugaison ne dépasse pas les six atomes de carbone du système π . D'autres type de composés cycliques conjugués possédant une double liaison C=C exocyclique existent et la similitude de leur structure avec celle du pentafulvène a amené les chimistes à appeler ces différentes structures triafulvènes (cycle à 3), heptafulvène (cycle à 7) et nonafulvène (cycle à 9). Toutefois, de par l'antériorité de sa découverte, le pentafulvène est appelé usuellement fulvène (Figure III.1).⁹⁷

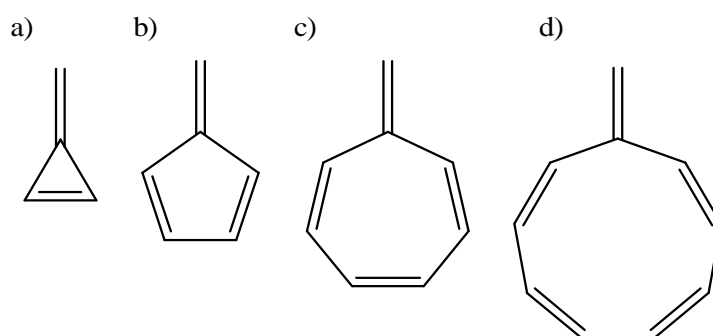


Figure III.1 : Structures des dérivés les plus simples des familles des a) triafulvènes, b) pentafulvènes (ou fulvènes) c) heptafulvènes, d) nonafulvènes.

Ces types de structures peuvent partager la même double liaison exocyclique et former ainsi théoriquement la vaste famille des fulvalènes. (Figure III.2).⁹⁸

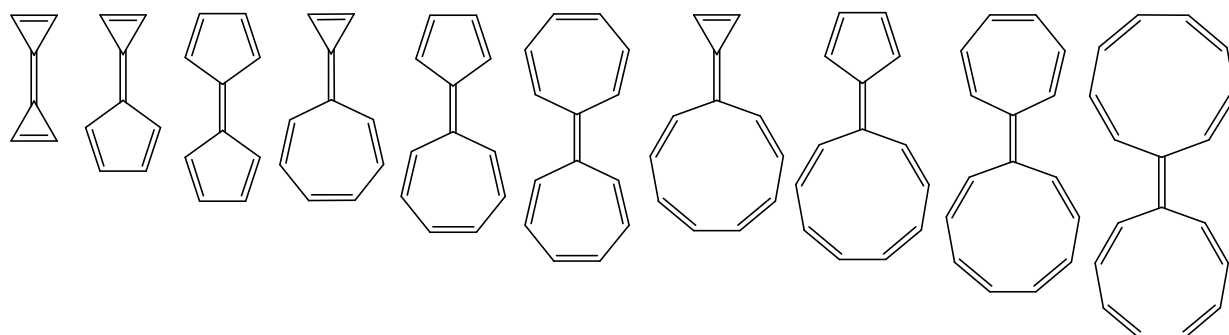


Figure III.2 : Triafulvalène, calicène, pentafulvalène et autres dérivés des fulvalènes.

96. J. Thiele, *Chem. Ber.* **1900**, 33, 672.

97. a) Pour une revue très complète : M. Neuenschwander, *The Chemistry of Functional Groups. Supplement A, The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups* (Ed. : S. Patai), Wiley : Chichester, **1989**, Vol. 2, p.1131-1268; voir aussi : b) J. Day, *Chem. Rev.* **1953**, 53, 167; c) E. D. Bergmann, *Chem. Rev.* **1968**, 68, 41.

98. B. Halton, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3391.

Nous nous intéresserons ici uniquement aux pentafulvènes que nous appellerons simplement fulvènes et qui ont été de loin les plus étudiés. Il faut quand même noter que leur parenté avec les composés précités dépasse la similitude structurale, et qu'ils partagent de nombreuses propriétés et réactivités chimiques.

Du fait de la particularité de la conjugaison partiellement exocyclique de leur structure, les fulvènes ont longtemps posé la question de leur aromaticité, et ce point a fait l'objet de beaucoup d'études théoriques, pour lesquelles ils sont longtemps restés problématiques.⁹⁹ Le fait qu'ils soient colorés et possèdent un moment dipolaire plaide pour leur caractère non-aromatique, mais ceci a pris du temps avant d'être démontré. C'est finalement l'étude de spectres RMN (positions des signaux des protons, constantes de couplage $^3J_{H,H}$), les études par spectroscopie micro-onde, ou les spectres de diffraction de rayons X qui ont démontré le caractère alternant des longueurs des liaisons. Ceci disqualifie le pentafulvène pour l'aromaticité : au contraire du benzène, une différence de longueur entre les liaisons doubles et les liaisons simples est bien observée, donc une localisation de ces liaisons. L'énergie de résonance du 6,6-diméthylfulvène **5** vaut tout de même $\sim 52 \text{ kJ.mol}^{-1}$ soit le tiers de celle du benzène.⁹⁰ Dans la forme de résonance, l'accroissement du caractère aromatique va de pair avec l'augmentation du moment dipolaire (Figure III.3).¹⁰⁰ La substitution par des groupements donneurs d'électrons de la position 6 (soit le carbone exocyclique) stabilise les structures comme c'est le cas pour le 6-diméthylaminofulvène **66**.

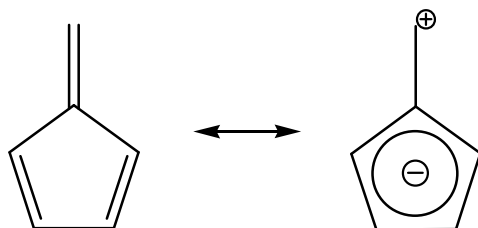
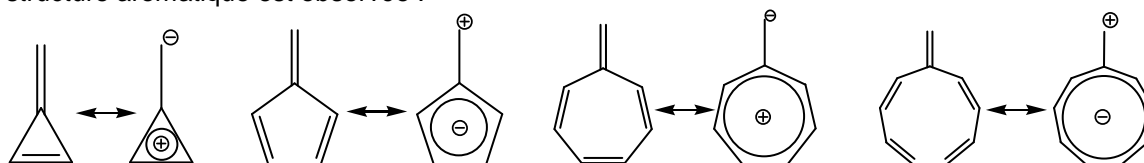


Figure III.3 : Structures mésomères du fulvène dont l'une faisant apparaître une structure à 6 électrons délocalisés sur le cycle à 5 chaînons.

Le niveau de l'orbitale HO du fulvène est relativement élevé, alors que celui de l'orbitale BV est relativement bas. C'est ce qui explique l'absorption de longueurs d'ondes dans les ultraviolets de

99. Ainsi le moment dipolaire du pentafulvène avait d'abord été estimé à 4,7 D alors qu'il n'est que de 0,424 D (d'après P. A. Straub, D. Meuche, E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 517 cité dans réf. 97a).

100. Dans la série des « fulvènes », du fait des variations dans la taille des cycles, une alternance dans la charge délocalisée sur le cycle dans la structure mésomère chargée pour obtenir une structure aromatique est observée :



De ce fait il y a aussi une alternance entre stabilisation par substitution de la position exocyclique par des groupements accepteurs (triafulvènes, heptafulvènes) et des groupements donneurs (pentafulvènes, nonafulvènes).

grande longueur d'onde et donc la couleur jaune ($\lambda_{\max} = 362\text{nm}$).¹⁰¹ Dans l'orbitale HO, les coefficients des carbones de la double liaison exocyclique sont nuls et l'orbitale est localisée sur la partie diène conjugué du cycle. Il en résulte que les fulvènes sont de bons diènes pour la réaction de Diels-Alder. Une autre conséquence est que le niveau de l'orbitale HO des fulvènes est très peu influencé par le caractère donneur ou accepteur d'électrons des substituants en position 6 (Figure III.4). Par contre dans l'orbitale BV, le carbone 6 (exocyclique) a un très fort coefficient. C'est par lui que les fulvènes réagiront avec les nucléophiles.

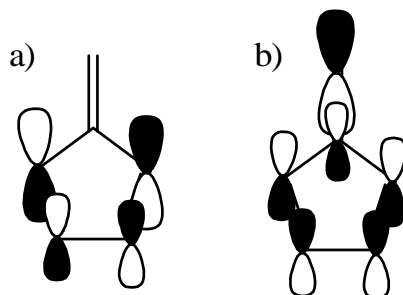


Figure III.4 : Orbitales frontières du fulvène : a) orbitale HO, b) orbitale BV.

Les fulvènes ne font pas uniquement des cycloadditions [4+2] dans le rôle de diène. Ils peuvent aussi réagir comme diénophiles dans des réactions de Diels-Alder à demande inverse, et leurs orbitales sont aussi propices à des cycloadditions [2+2], [6+2], [6+3], [6+4]. Hong et coll. ont exploré ces dernières années systématiquement ces réactions et leurs applications en synthèse totale (Figure III.5).¹⁰² Nous avons déjà évoqué l'intérêt de la réaction de Diels-Alder intramoléculaire pour la synthèse des systèmes polycycliques.^{49b} Les fulvènes par les nombreuses cycloadditions qu'ils sont capables de faire sont donc des synthons très intéressants pour la synthèse de ces systèmes polycycliques.

Les fulvènes servent aussi pour la synthèse des métallocènes substitués ou des ansa-métallocènes (Figure III.6),¹⁰³ dont il est attendu de certaines de ces structures qu'elles présentent une activité anticancéreuse,^{103d} ou comme catalyseurs pour la polymérisation d'oléfines.^{103e} Enfin, il existe des fulvènes substitués ailleurs qu'en position 6, notamment dérivant du fluorène.^{97c} Mais leur

101. D. Meucche, M. Neuenschwander, H. Schaltegger, U. P. Schlunegger, *Helv. Chim. Acta* **1964**, *47*, 1211.

102. En plus des réf. 59 ([6+4]) et 85 ([6+2]) voir a) B.-C. Hong, H.-I. Sun, Z.-Y. Chen, *Chem. Commun.* **1999**, 2125 ([6+3]); b) B.-C. Hong, A. K. Gupta, M.-F. Wu, J.-H. Liao, G.-H. Lee, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1689 (hétéro [6+3]); c) B.-C. Hong, A. K. Gupta, M.-F. Wu, J.-H. Liao, G.-H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1663 ([6+3]); d) B.-C. Hong, J.-L. Wu, A. K. Gupta, M. Siddappa, J.-H. Liao, G.-H. Lee, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3453 ([4+2] à demande inverse); e) B.-C. Hong, F.-L. Chen, S.-H. Chen, J.-H. Liao, G.-H. Lee, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 557 ([4+2] intramoléculaire); f) H.-C. Tseng, A. K. Gupta, B.-C. Hong, J.-H. Liao, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *62*, 1425 (Friedel et Crafts et [4+2]).

103. a) K. M. Kane, P. J. Shapiro, A. Vij, R. Cubbon, and A. L. Rheingold, *Organometallics* **1997**, *16*, 4567; b) S. Fox, J. P. Dunne, R. Dronskowski, D. Schmitz, M. Tacke, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 3039; c) Y. C. Wona, H. Y. Kwona, B. Y. Lee, Y.-W. Park, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 677, 133; d) C. Pampillón, N. J. Sweeney, K. Strohfeltd, M. Tacke, *Inorg. Chim. Acta*, **2006**, 359, 3969; e) G. Erker, G. Kehr, R. Froehlich, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 36.

synthèse la plus aisée utilise le cyclopentadiène, raison pour laquelle la majorité des fulvènes connus ne sont pas substitués sur leur cycle.

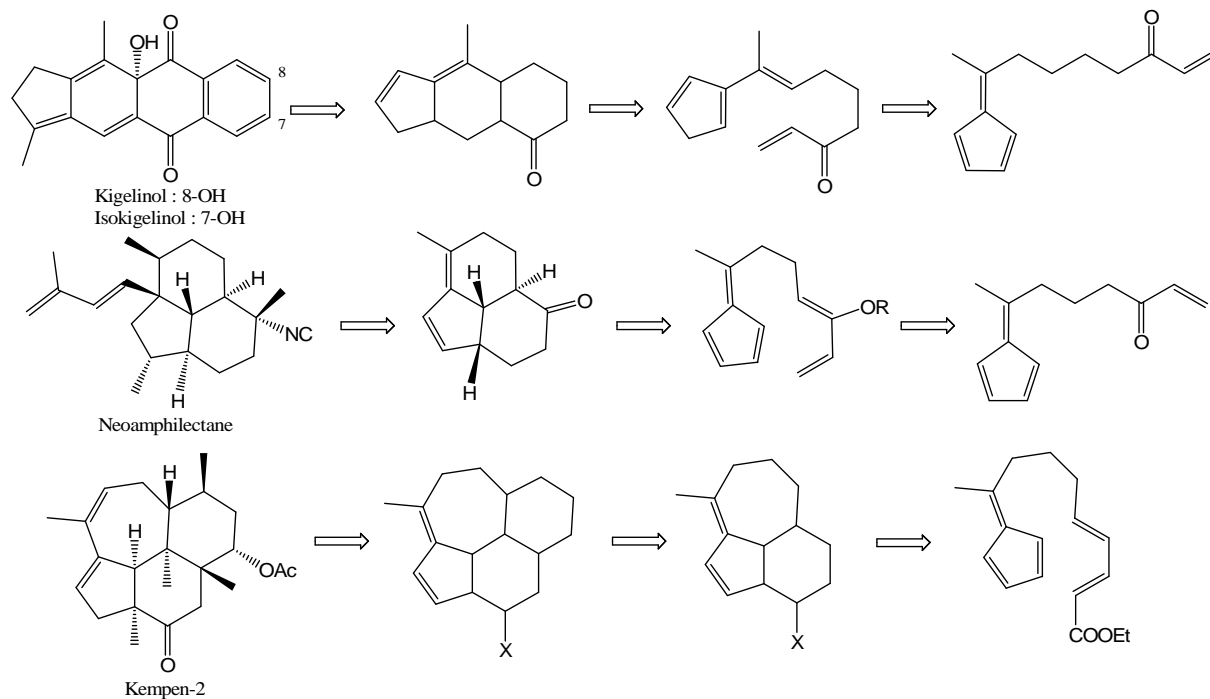


Figure III.5 : Rétrosynthèses de produits naturels utilisant des fulvènes.^{102e}

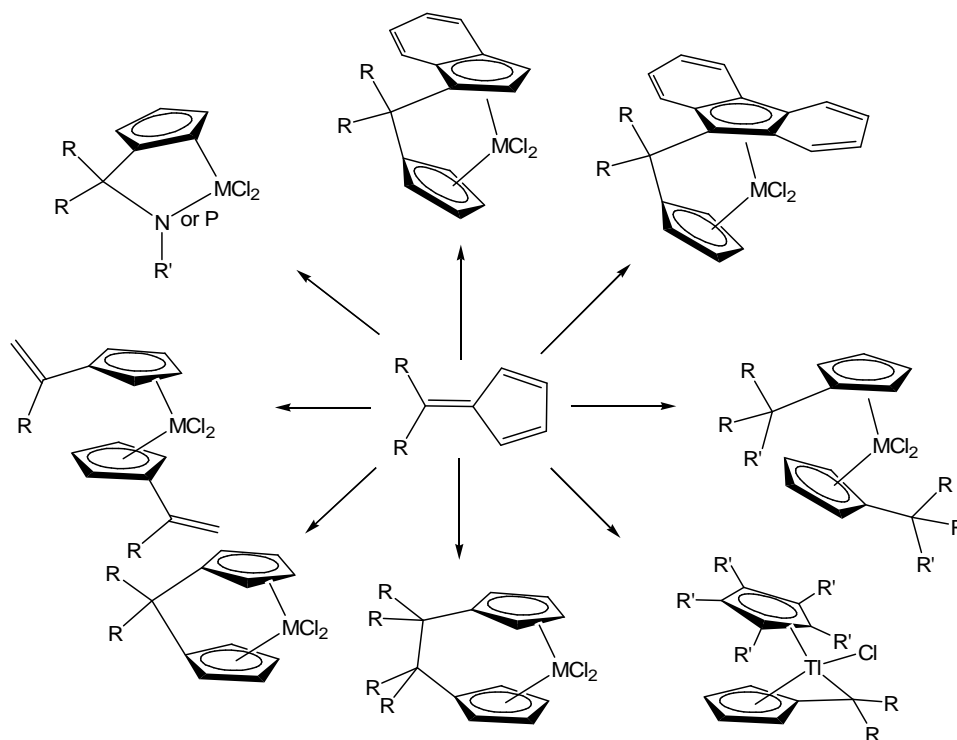


Figure III.6 : Types de métallocènes accessibles à partir du fulvène.^{103d}

Nous verrons leurs synthèses au chapitre V.

B. Présentation des cyanooléfines.

1. Tétracyanoéthylène.

Le tétracyanoéthylène a été découvert dans les laboratoires de recherche de Du Pont de Nemours en 1957.¹⁰⁴ Ces industriels cherchaient alors à faire un polymère percyané analogue au téflon mais dont il était attendu que les propriétés soient encore meilleures, puisque ses liaisons sont encore plus polarisées.¹⁰⁵ Mais malheureusement, à ce jour, il n'a jamais été possible de le faire polymériser, ou même copolymériser. Toutefois, par les propriétés exceptionnelles mises à jour, ces chercheurs de Du Pont ont ouvert la voie à la chimie très riche des composés cyanocarbonés.¹⁰⁶ La synthèse du tétracyanoéthylène procède par dibromation du malonitrile puis couplage du dibromomalonitrile en présence de cuivre (Figure III.7).

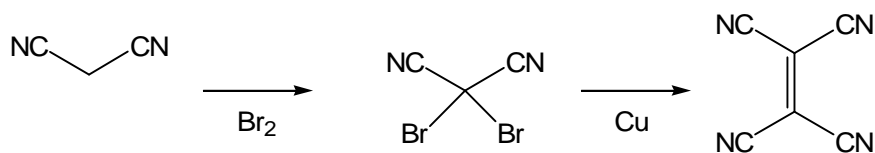


Figure III.7 : Synthèse du tétracyanoéthylène.

La réactivité exceptionnelle du tétracyanoéthylène vient de l'addition de plusieurs propriétés. Il y a d'abord sa capacité à réagir comme un extrêmement bon diénoophile. Il réagit aussi facilement dans des réactions thermiques et non-concertées de type [2+2] avec les oléfines riches en électrons (Figure III.8). Autre réactivité apportée par l'importante électrodéficiance que lui confèrent ses quatre substituants cyano, il est très prompt à réagir avec les nucléophiles comme les amines, les alcools, l'eau, les cétones énolisables et les anilines. Leurs attaques peuvent être suivies par l'élimination d'un groupement cyano, qui manifeste ainsi le rôle de bon groupe partant de ces derniers. C'est aussi un très bon accepteur pour les réactions de Michael (voir partie VI). Enfin il a de remarquables propriétés d'oxydant du fait de la facilité avec laquelle il forme des radicaux et des diradicaux anions en acceptant réversiblement un ou deux électrons (Figure III.8).¹⁰⁷

104. T. L. Cairns, R. A. Carboni, D. D. Coffman, V. A. Engelhardt, R. E. Heckert, E. L. Little, E. G. McGeer, B. C. McKusick, W. J. Middleton, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *79*, 2340.

105. H. K. Hall, A. B. Padias, *J. Polym. Sci. Part A : Polym. Chem.* **2004**, *42*, 2845.

106. Les douze articles d'affilée publiés par les chercheurs de DuPont : T. L. Cairns, R. A. Carboni, D. D. Coffman, J. R. Downing, V. A. Engelhardt, B. S. Fisher, E. C. Howard, R. E. Heckert, C. G. Krespan, E. L. Little, C. E. Looney, E. G. McGeer, B. C. McKusick, R. E. Merrifield, W. J. Middleton, W. J. Mower, W. D. Philips, G. N. Sausen, R. M. Scribner, C. M. Theobald, H. E. Winberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2275-2844.

107. a) A. J. Fatiadi, *Synthesis* **1986**, 246; b) A. J. Fatiadi, *Synthesis* **1987**, 749; c) J. S. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2508; d) D. N. Dhar, *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 611.

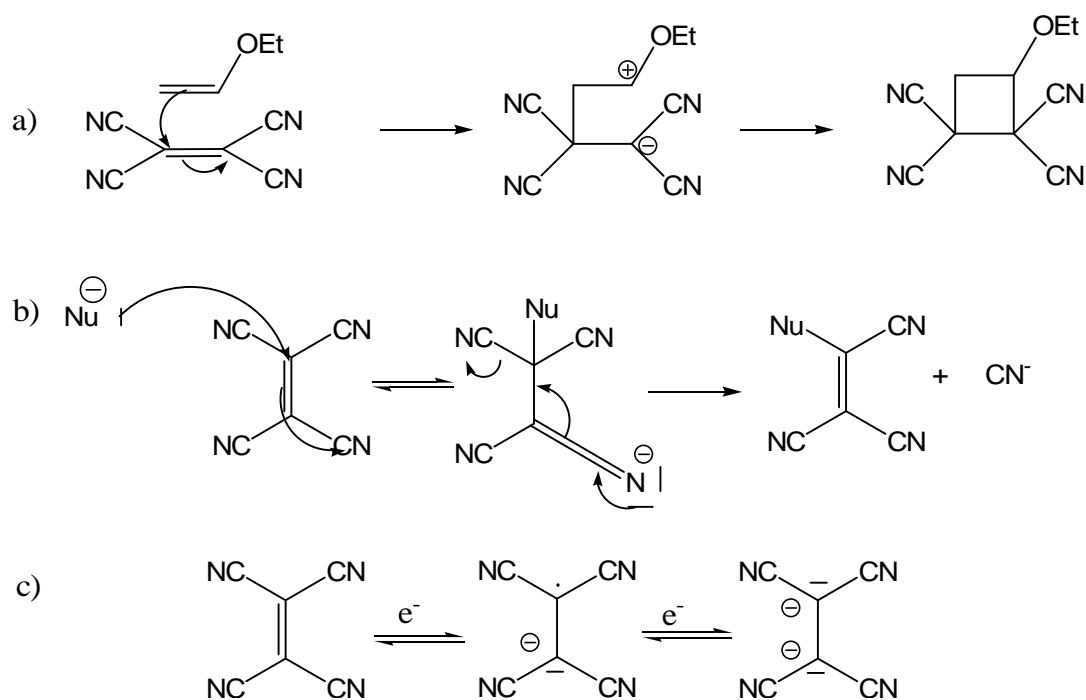


Figure III.8 : Réactivité du tétracyanoéthylène : a) cycloaddition [2+2], b) avec les nucléophiles, c) comme oxydant.

Le tétracyanoéthylène joue, comme remarquable accepteur d'électrons, un rôle important dans l'étude des complexes de transfert de charge avec les composés aromatiques riches en électrons.⁸⁹ Il est aussi capable de jouer le rôle de ligand et est capable de lier jusqu'à quatre métaux avec des applications dans les matériaux présentant des propriétés magnétiques.^{107c} Parmi ses dérivés et structures proches, le 7,7,8,8-tétracyano-*p*-quinodiméthane (TCNQ) peut être cité, qui joue aussi un rôle important dans la formation de complexes de transfert de charge, et l'oxyde de tétracyanoéthylène (TCNO) (Figure III.9).¹⁰⁸ Celui-ci ne réagit pas comme un époxyde, mais via la forme acyclique avec laquelle il est en équilibre, il fait facilement des additions 1,3-dipolaires sur les alcènes.

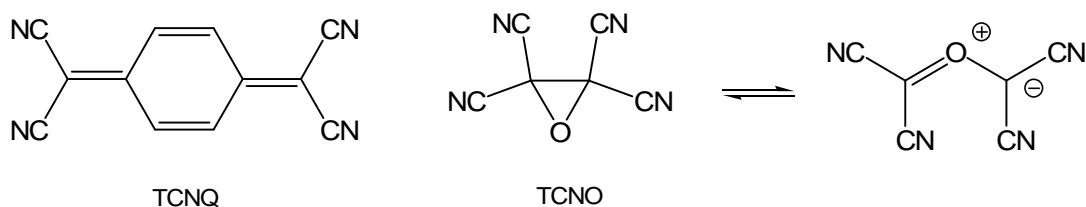


Figure III.9 : Le 7,7,8,8-tétracyano-*p*-quinodiméthane et l'oxyde de tétracyanoéthylène.

2. Tricyanoéthylénecarboxylates et dicyanofumarates.

108. W. J. Linn, O. W. Webster, R. E. Benson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 2032.

Ces deux catégories de composés sont obtenues en remplaçant formellement un ou deux groupements cyano par des groupements esters (Figure III.10).

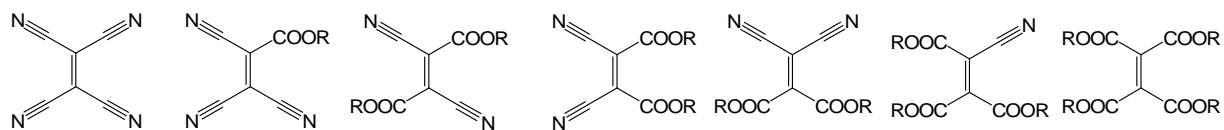


Figure III.10 : Série des composés obtenus en remplaçant formellement les groupements cyano du tétracyanoéthylène par des groupements esters.^{109b, c}

Les tricyanoéthylénecarboxylates ont été décrits pour la première fois par Hall et coll. en 1986. Suite à l'impossibilité de polymériser le tétracyanoéthylène, ils ont effectué une étude poussée des différentes tri- et tétrasubstitutions de l'éthylène par des groupement cyano et esters pour comprendre les facteurs qui les amenaient à copolymériser ou à faire des additions [2+2] avec des oléfines riches en électrons (Figure III.11).^{105,109}

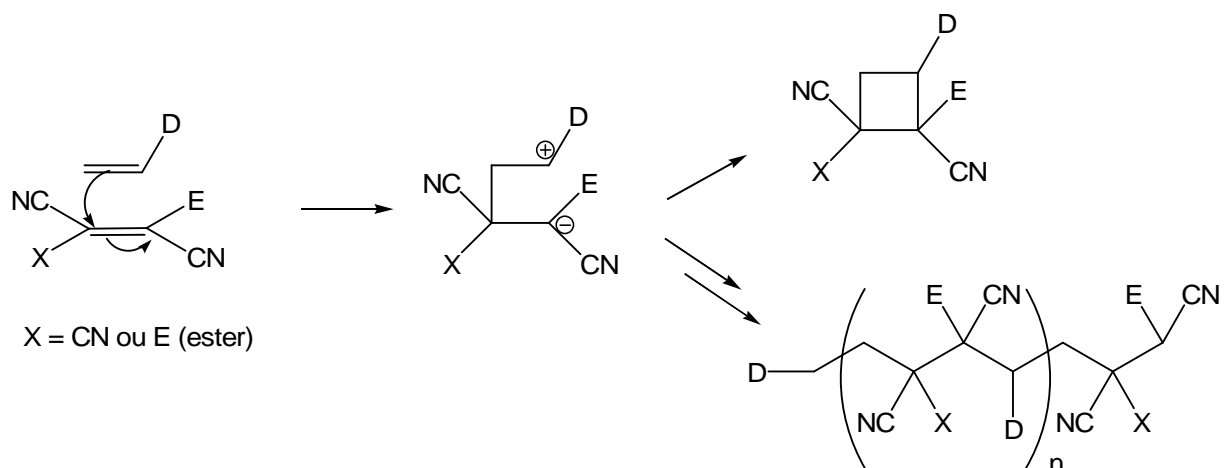


Figure III.11 : Addition [2+2] ou réaction de copolymérisation entre les cyanooléfines et les éthylènes riches en électrons.

Structurellement très proches, les dicyanofumarates ont été décrits par Pizey et coll. en 1976.¹¹⁰ Ils ont trouvé des applications, comme ligands pontants capables d'accepter un transfert de charge, dans le domaine des complexes présentant des propriétés magnétiques.¹¹¹

Nous verrons leurs synthèses au chapitre V.

109. a) H. K. Hall, R. C. Sentman, *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 4572; b) T. Gotoh, A. B. Padias, H. K. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4920; c) H. K. Hall, A. B. Padias, T.-F. Way, B. Bergami, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5528; d) W. Srisiri, A. B. Padias, H. K. Hall, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5424.

110. C. J. Ireland, K. Jones, J. S. Pizey, *Synth. Commun.* **1976**, *6*, 185.

111. a) B.B. Kaul, W. S. Durfee, G. T. Yee, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6862; b) B.B. Kaul, B. C. Noll, G. T. Yee, *J. Solid State Chem.* **2001**, *159*, 420; c) B. B Kaul, G. T. Yee, *Inorg. Chim. Acta* **2001**, *326*, 9.

3. Tricyanoéthynyléthylènes.

On peut faire d'autres variations autour de la structure du tétracyanoéthylène en remplaçant formellement les groupements cyano par des groupements éthynyles (Figure III.12).

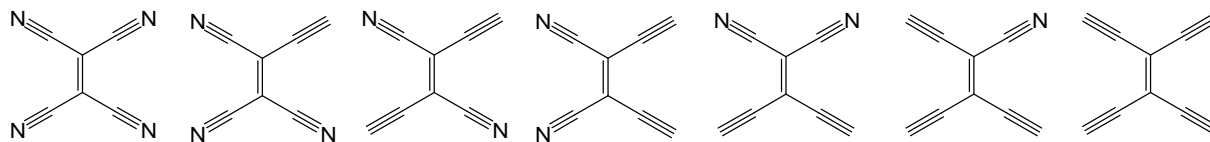


Figure III.12 : Série des composés obtenus en remplaçant formellement les groupements cyano du tétracyanoéthylène par des groupements éthynyles.^{113a}

Les tricyanoéthynyléthylènes substitués ont eux aussi été synthétisés pour la première fois dans le but d'obtenir des composés présentant des propriétés magnétiques intéressantes par Dulog et coll. en 1995.¹¹² Ils ont été réétudiés par Diederich et coll. dans le cadre de leur étude systématique de la chimie des acétylènes. Ils ont montré leurs propriétés de chromophores ou de matériaux pour l'optique non linéaire.¹¹³

C. Equilibres entre fulvènes et cyanooléfines.

Après cette présentation des composés sélectionnés par le criblage, nous allons maintenant étudier les équilibres mettant en jeu les fulvènes **5** et **63** et les cyanooléfines **22** et **23**. Cette étude se fera par déplacement des équilibres sous l'action d'un changement de température et par échanges dynamiques de constituants. Nous l'avons évoqué avant, mais en plus d'être équilibrés, les systèmes mettant en jeu les fulvènes et les dicyanofumarates ou les tricyanoéthylénecarboxylates atteignent leur état d'équilibre en une minute ou moins, à température ambiante, en partant de concentrations initiales de 100 mM. Ce résultat est satisfaisant, et du fait des études par RMN du proton, nous n'avons pas cherché à procéder à des études cinétiques plus poussées. De même, lors des changements de température, le nouvel état d'équilibre est atteint dans le temps mis par l'environnement de la sonde du spectromètre pour atteindre l'équilibre thermique.

112. a) H. Hopf, M. Kreutzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 393, b) L. Dulog, B. Körner, J. Heinze, J. Yang, *Liebigs Ann.* **1995**, 1663.

113. a) N. N. P. Moonen, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, P. Seiler, M. Gross, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3044; b) N. N. P. Moonen, R. Gist, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, P. Seiler, T. Kawai, A. Kishioka, M. Gross, M. Irie, F. Diederich, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2032; c) N. N. P. Moonen, W. C. Pomerantz, R. Gist, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, T. Kawai, A. Kishioka, M. Gross, M. Irie, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3325.

Dans les deux cas que nous allons étudier maintenant, la réaction est trop rapide pour être suivie par RMN, mais à l'œil nu, les deux commencent par la formation d'un complexe de transfert de charge très coloré, et s'accompagnent de la disparition de la couleur jaune du fulvène. Ceci nous donnerait un accès facile au suivi de sa cinétique par spectroscopie en lumière visible, mais nous n'avons pas eu l'occasion de faire cette étude (Figure III.13).

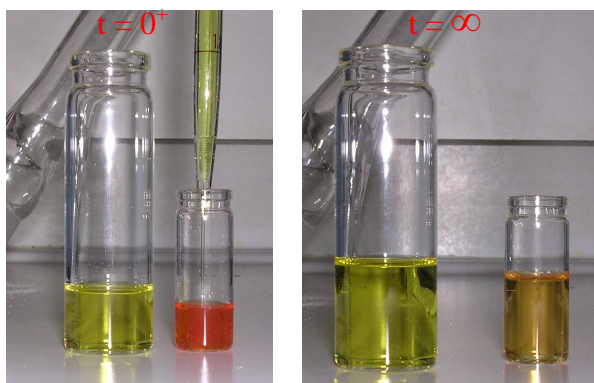


Figure III.13 : Photo de l'ajout de la solution de 6,6-diméthylfulvène **5** (dans le grand pilulier) au dicyanofumarate de diéthyle **22** (dans le petit pilulier). A gauche : au moment de l'ajout, coloration due au complexe de transfert de charge. A droite : coloration à l'équilibre.

1. Déplacement thermique des équilibres.

*a) Réaction du 6,6-diméthylfulvène **5** avec le dicyanofumarate de diéthyle **22**.*

Comme la position d'un équilibre en solution ne dépend que de la température, la fraction de produit qui se trouve sous la forme d'adduit doit pouvoir être variée en changeant la température. Ainsi dans l'équilibre entre le 6,6-diméthylfulvène **5** et le dicyanofumarate de diéthyle **22** et en partant d'une concentration de 100 mM en produit de départ dans le chloroforme deutérié, un état d'équilibre est atteint à 25°C où 66% des produits de départ se trouvent sous forme d'adduit **[5,22]**, le reste étant sous forme libre. Comme l'entropie de réaction est négative, si la température est augmentée jusqu'à 50°C, la proportion d'adduit va diminuer pour atteindre 39% (Figure III.14). Ainsi, il est observé une inversion dans le rapport entre les signaux des groupements méthyles du fulvène libre **A** (2,22 ppm) et ceux de ces mêmes méthyles dans l'adduit **α** (1,72 et 1,78 ppm) qui correspond bien au fait que la majorité des produits de départ se trouve sous forme d'adduit à 25°C alors qu'elle se trouve sous la forme des produits de départ à 50°C. Le système peut passer rapidement d'un état à l'autre et retrouver ces positions précises d'équilibre, la position de celui-ci ne dépendant que de la température, les concentrations et la pression étant fixées. **Ceci constitue bien la preuve que nous avons un système à l'équilibre.**

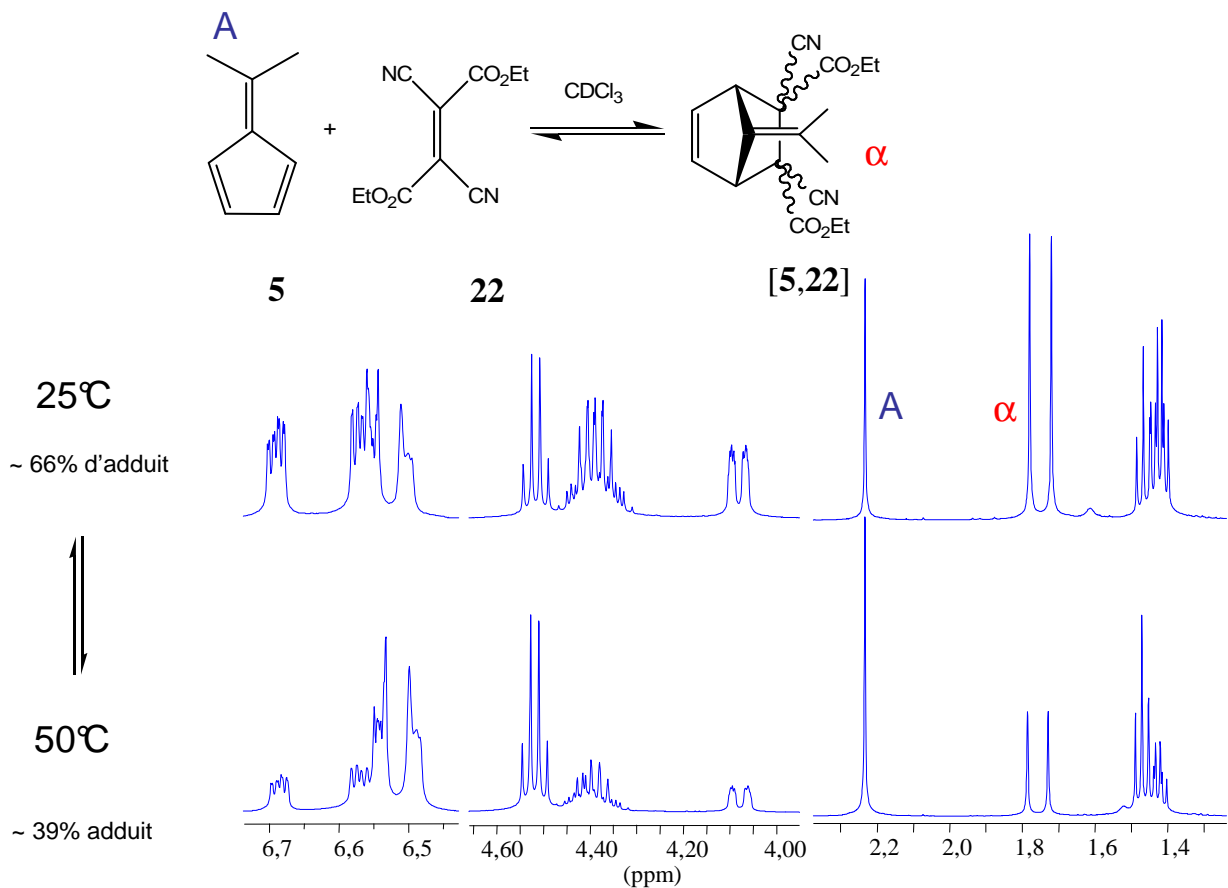


Figure III.14: Déplacement thermique de l'équilibre entre le 6,6-diméthylfulvène **5** et le dicyanofumarate de diéthyle **22**.

*b) Réaction du 6,6-diméthylfulvène **5** avec le tricyanoéthylèncarboxylate de méthyle **23**.*

De la même manière, l'équilibre entre le 6,6-diméthylfulvène **5** et le tricyanoéthylèncarboxylate de méthyle **23** peut être déplacé. Ce dernier étant un diène plus activé que le diène précédent, du fait du remplacement d'un groupement carboxylate par un autre groupement cyano, les équilibres sont plus décalés vers la formation des adduits. La fraction d'adduit passe dans ce cas de 91% à 25°C à 70% à 50°C (Figure III.15). Ce déplacement s'observe par le changement dans les proportions des signaux des méthyles du fulvène libre **A** (2,22 ppm) et dans l'adduit α (1,70-1,85 ppm), mais aussi ceux du méthyle du groupement ester méthylique de **23** libre **B** (4,11 ppm) et dans l'adduit (3,99 et 3,95 ppm).

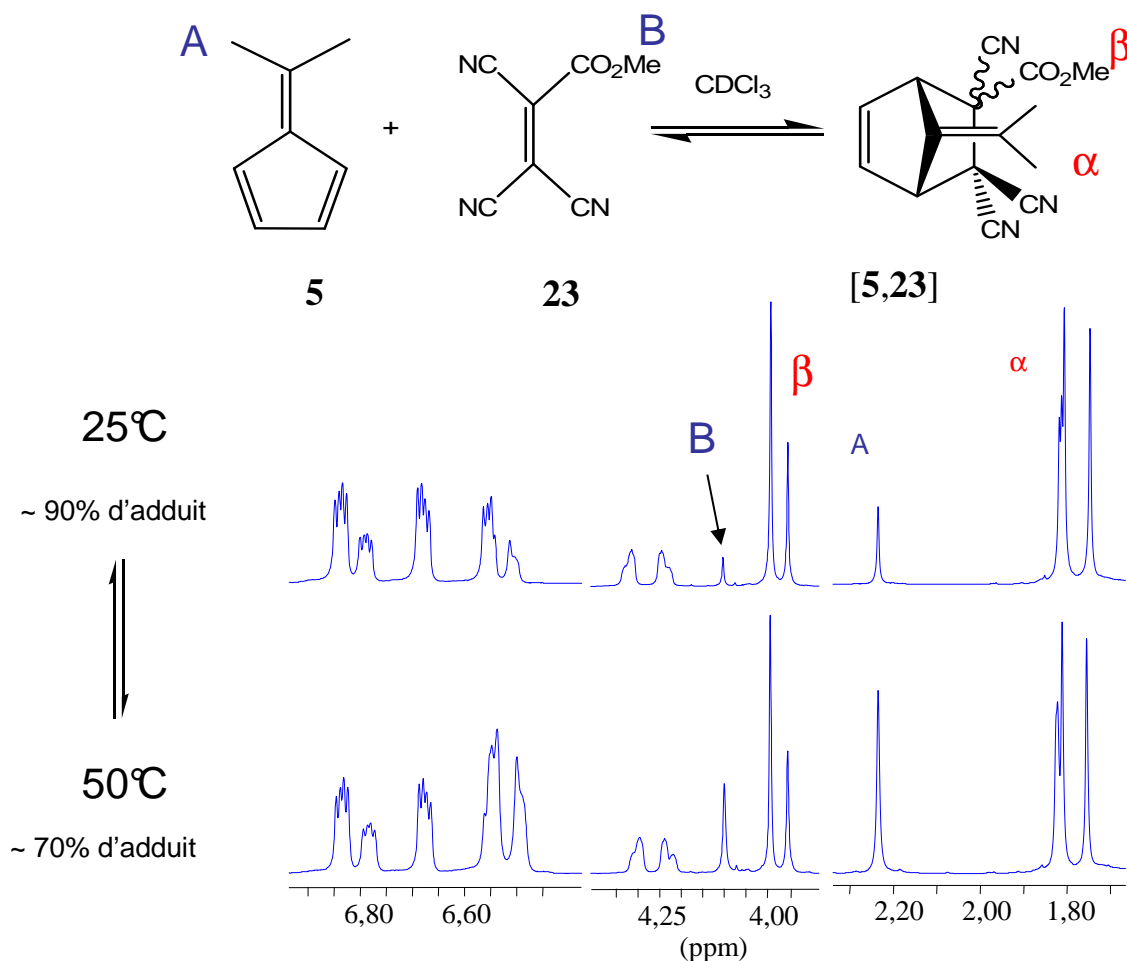


Figure III.15 : Déplacement thermique de l'équilibre entre le 6,6-diméthylfulvène **5** et le tricyanoéthylèncarboxylate de méthyle **23**.

Il est observé que le méthyle β se sépare en deux signaux dont les hauteurs sont différentes, l'un à 3,95 ppm (33%) et l'autre à 3,99 ppm (67%). Comme nous sommes à l'équilibre, donc sous contrôle thermodynamique, le premier est attribué au produit *endo* (donc minoritaire) et le second au produit *exo* (donc majoritaire) (Figure III.17). **Mais nous n'avons pas de preuves structurales pour l'attribution de cette stéréochimie.** Dans la modélisation, le recouvrement des orbitales frontières semble meilleur dans le cas où le groupement carboxylate intervient dans le recouvrement secondaire. En effet les coefficients des azotes des groupements cyano et ceux des oxygènes du groupement carboxylate sont de signes opposés à ceux des atomes de carbone dans l'orbitale BV du diénophile. Leurs recouvrements par l'orbitale HO du fulvène, c'est-à-dire les interactions secondaires, sont donc défavorables. Mais les oxygènes étant moins dans l'axe et leurs coefficients plus petits, ce recouvrement secondaire est moins défavorable quand le groupement carboxylate, qui est aussi le plus volumineux pointe vers le diène. Ceci donne lieu au produit cinétique où le groupement carboxylate, est en position *endo*. Comme c'est le plus gros, ce n'est pas le produit thermodynamique, qui est celui où le groupement carboxylate est en position *exo* (Figure III.16).

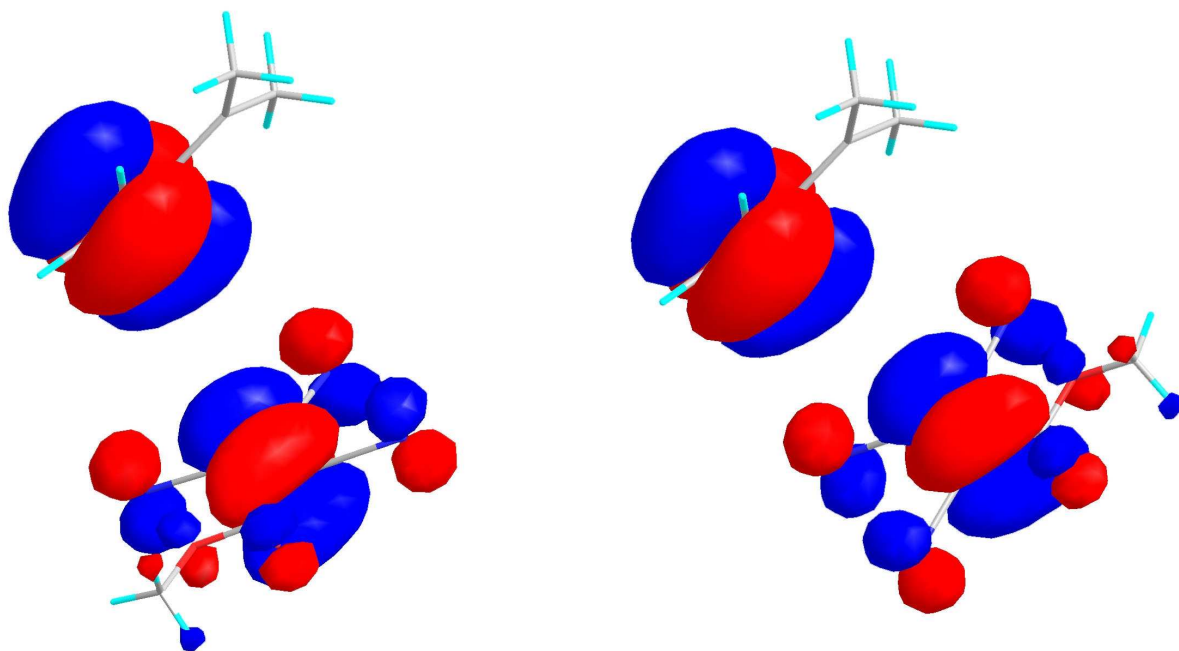


Figure III.16 : Approches des réactifs menant aux adduits a) *endo*, b) *exo*, justifiant le meilleur recouvrement secondaire pour l'adduit *endo*.

Une légère diminution du rapport entre les produits *endo* et *exo* est observée en passant de 25°C à 50°C, mais il est difficile de dire si la mesure par RMN du proton est significative dans ce cas (Figure III.17). Toutefois la variation observée est dans le sens attendu. Il est déduit de leurs proportions que l'adduit *exo* est plus stable que l'adduit *endo* de 1,75 kJ.mol⁻¹.

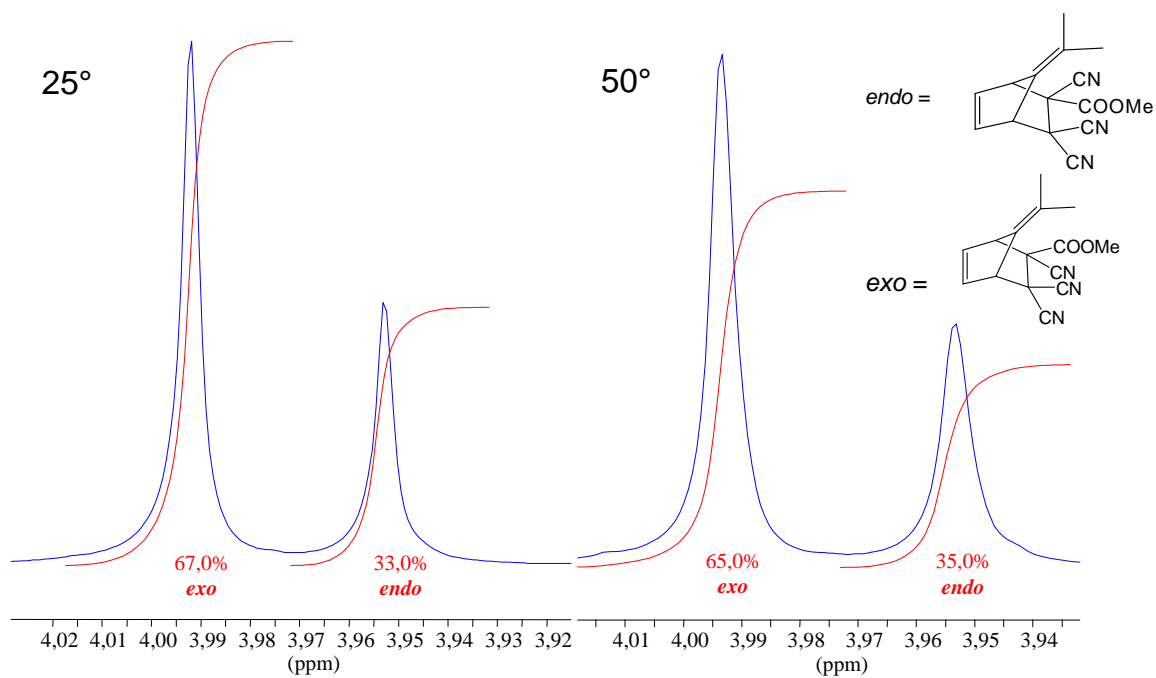


Figure III.17 : Rapport entre les adduits [5,23] *endo* et [5,23] *exo* à 25°C et 50°C.

2. Données thermodynamiques.

On peut aussi suivre les variations de position de l'équilibre sur une plus grande gamme de températures (Figure III.18). Alors que l'équilibre est atteint en moins de quelques minutes au-dessus de 10°C, soit moins de temps qu'il n'en faut pour chauffer ou refroidir la sonde RMN, il faut, en dessous de 10°C, de plus en plus de temps pour que le système atteigne son état d'équilibre. Il faut 4 heures pour que l'équilibre soit atteint à -20°C.

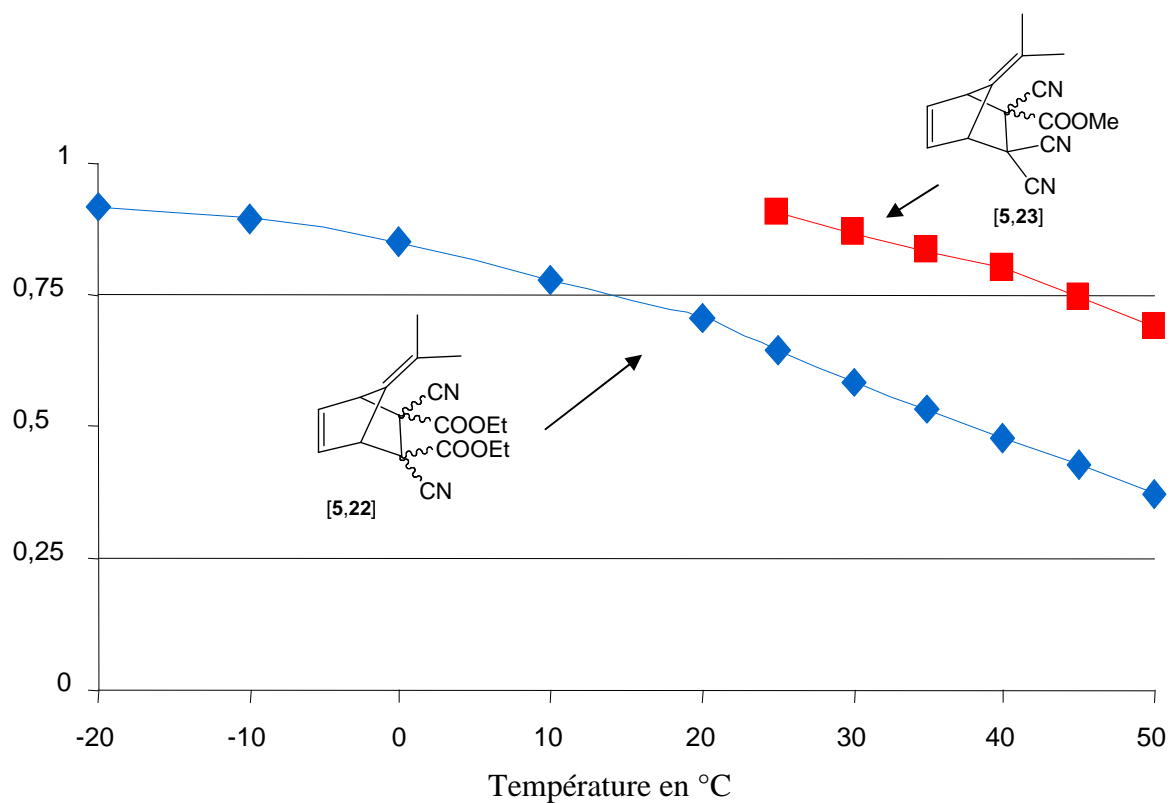


Figure III.18 : Fraction d'adduit dans les équilibres entre **5, 22** et **[5,22]** (♦) et **5, 23** et **[5,23]** (■) en fonction de la température (°C). $C_0 = 100$ mM.

On peut calculer avec ces données les constantes d'équilibre et suivre leurs variations en fonction de la température (Figure III.19).

$$K_{eq}(T) = \frac{[Adduit]}{[Diène] \times [Diénophile]} \quad (11)$$

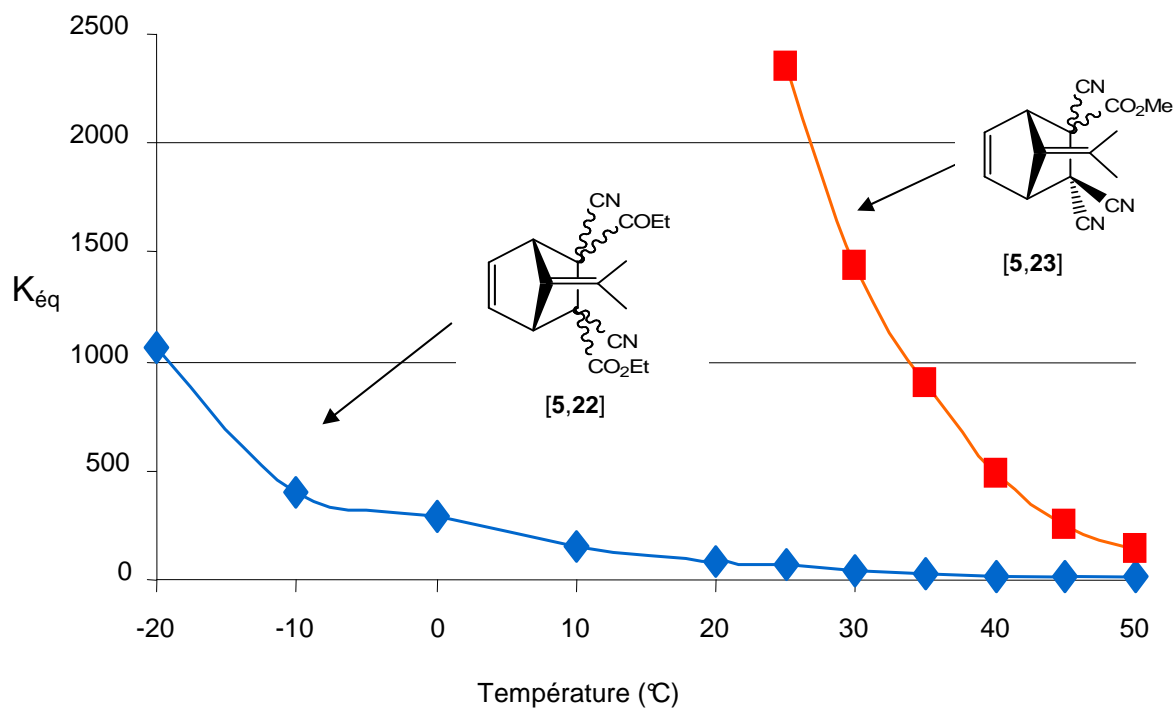


Figure III.19 : Constantes d'équilibre (M^{-1}) 5, 22 et [5,22] (♦) et 5, 23 et [5,23] (■) en fonction de la température ($^{\circ}\text{C}$).

Les variations de cette constante d'équilibre en fonction de la température permettent de tracer la courbe $-\ln(K_{\text{eq}}) = f(1/T)$ (Figure III.20) :

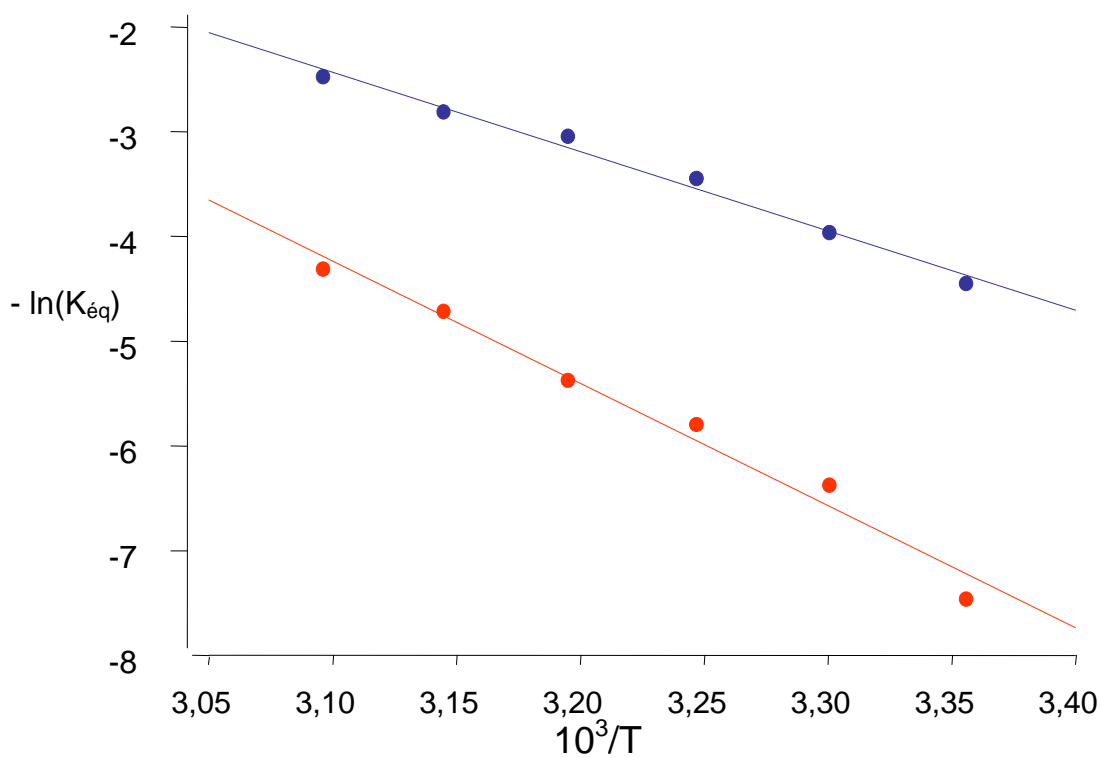


Figure III.20 : Opposés de $\ln(K_{\text{eq}})$ en fonction de l'inverse de la température (K^{-1}) pour les équilibres entre 5, 22 et [5,22] (●) et 5, 23 et [5,23] (●) dans CDCl_3 .

Ce graphique nous permet de calculer les données thermodynamiques de l'équilibre. En effet la pente du graphique de $-\ln(K_{\text{éq}})$ en fonction de l'inverse de la température (T^{-1} en K^{-1}) donne le rapport $\Delta_r H/R$, où $\Delta_r H$ est l'enthalpie de réaction. L'ordonnée à l'origine donne elle $\Delta_r S/R$, où $\Delta_r S$ est l'entropie de réaction. Nous pouvons donc calculer les enthalpies pour l'équilibre entre **5**, **22** et **[5,22]**. Une enthalpie de réaction de -56 kJ.mol^{-1} ($-13 \text{ kcal.mol}^{-1}$) et une entropie de réaction de $-153 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$ ($-36 \text{ cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$) sont trouvées. Pour le cas des l'équilibres entre **5**, **23**, **[5,23]***exo* et **[5,23]***endo*, en faisant l'hypothèse que l'entropie de réaction est identique pour les deux adduits, des enthalpies de réaction de respectivement $-90,5$ et -92 kJ.mol^{-1} ($-21,7$ et $-22 \text{ kcal.mol}^{-1}$) et une entropie de réaction commune de $-239 \text{ J.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$ ($-57 \text{ cal.mol}^{-1}.\text{K}^{-1}$) sont trouvées.

Nous avons été amenés à synthétiser davantage de fulvènes et davantage de cyanooléfines que ceux présentés jusque là (Figure III.21). En procédant de manière similaire à celle que nous avons utilisée dans les deux exemples précédents, nous avons pu calculer les constantes d'équilibre pour les systèmes ainsi formés (Tableau III.1). Il y a toutefois une condition à la réalisation de cette mesure, c'est que leurs spectres RMN du proton s'y prêtent, c'est-à-dire que leurs signaux et ceux des produits qu'ils forment ne se recouvrent pas et permettent leur intégration précise.

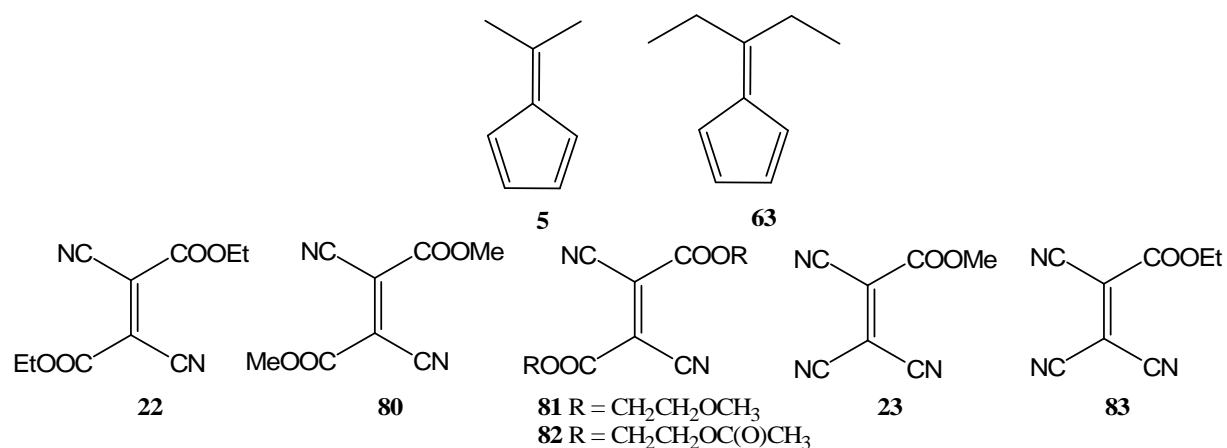


Figure III.21 : Diènes et diénophiles utilisés dans les mesures de constantes d'équilibre.

Le méthyle en position 6 des fulvènes est un signal très appréciable pour suivre les réactions. En RMN du proton, il s'agit d'un singulet qui lors de la formation de l'adduit voit son déplacement chimique diminuer d'environ 0,5 ppm, ce qui en fait un très bon moyen de quantifier la position des équilibres par l'intégration de signaux qui sont bien séparés (Figure III.14). C'est la raison pour laquelle nous avons souvent utilisé des 6-méthylfulvène dans ce travail.

Diène	Diénophile	Constantes d'équilibre (M ⁻¹)*	
		25°C	50°C
5	22	63 ± 3	11 ± 1
63	22	72 ± 2	13 ± 2
5	80	99 ± 6	17 ± 1
5	81	43 ± 2	10 ± 1
5	82	158 ± 3	16 ± 1
5	23	2345 ± 40	140 ± 6
63	23	1616 ± 30	39 ± 3
5	83	581 ± 13	44 ± 4

* Déterminée par intégration du signal de la RMN du proton dans CDCl₃.

Tableau III.1 : Constantes d'équilibre pour les réactions de Diels-Alder dans le chloroforme à 25°C et 50°C.

Une différence entre les valeurs des constantes d'équilibre pour les deux types de diénophiles utilisés est à nouveau observée. Les équilibres mettant en jeu les dicyanofumarates **22**, **80-82** ont des constantes plus faibles que celles des tricyanoéthylènegarboxylates (**23**, **83**). Au sein même d'une série, des variations qui suivent la taille des substituants des réactifs sont observées, à l'exception du cas de **82**. Par exemple les constantes d'équilibre des systèmes mettant en jeu le 6,6-diméthylfulvène **5** sont, pour un même diénophile, toujours plus élevées que celles des systèmes mettant en jeu le 6,6-diéthylfulvène **63**. Ou encore la constante de l'équilibre de formation de l'adduit de le tricyanoéthylènegarboxylate d'éthyle **83** est quatre fois plus petite que la constante de celui du tricyanoéthylènegarboxylate de méthyle **23**. C'est le résultat d'un effet stérique qui débouche sur une plus grande affinité du système pour l'expression de certains adduits, généralement ceux qui sont le moins demandant stériquement.

Ces résultats peuvent être interprétés comme la possibilité pour les substituants de contrôler la position de l'équilibre. Pour interpréter ces différences nous avons calculé l'enthalpie et l'entropie de réaction (Tableau III.2).

Diène	Diénoophile	$\Delta\Delta_r G_{25 \rightarrow 50^\circ\text{C}}$ (kJ.mol ⁻¹)	$\Delta_r H$ (kJ.mol ⁻¹)	$\Delta_r S$ (J.mol ⁻¹ .K ⁻¹)
5	22	3,83	-55,9	-153
63	22	3,71	-54,8	-148
5	80	3,78	-56,4	-151
5	81	3,14	-46,7	-125
5	82	5,10	-73,3	-204
5	23	5,96	-90,4	-239
63	23	8,47	-119,2	-339
5	83	5,61	-82,6	-224

Tableau III.2 : Données thermodynamiques des équilibres entre cyanooléfines et fulvènes montrant l'importance de la taille des chaînes dans l'entropie de réaction.

L'analyse de ces données thermodynamiques montre que les variations des enthalpies sont plus faibles au sein d'une même série que celles des entropies. Celles-ci ont donc un rôle dominant dans la sélectivité et correspondent à la perte de degré de liberté des chaînes dans les adduits.

3. Réactions de compétition.

a) Compétition entre diènes.

Si un nouveau constituant (diène ou diénoophile) est ajouté à un système dynamique équilibré basé sur la chimie de Diels-Alder, celui-ci va entrer en compétition avec les molécules qui ont la même fonction que lui. C'est ce qu'illustre l'expérience où du 6,6-diméthylfulvène **5** est ajouté à un mélange à l'équilibre de 6,6-diéthylfulvène **63** et de dicyanofumarate de diéthyle **22** (Figure III.22).

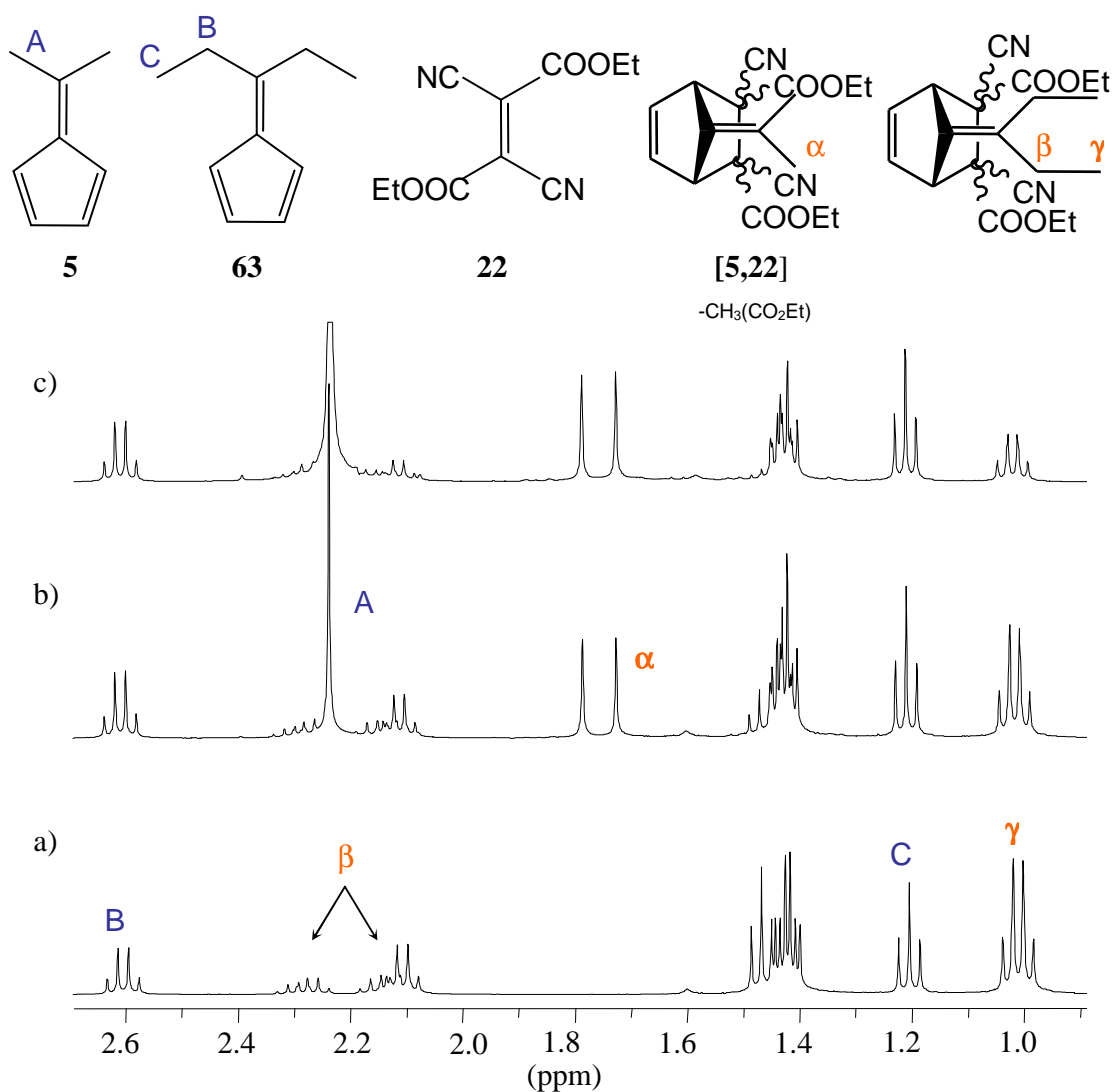


Figure III.22 : Compétition et échange de diènes. a) **63** et **22** à l'équilibre avec leur adduit [**63,22**], b) solution a) après addition de 1 équivalent de **5** (compétition), c) solution a) après addition de 5 équivalents de **5** (échange).

Partant de l'équilibre obtenu en mélangeant dans le chloroforme deutérié, à température ambiante, le 6,6-diéthylefulvène **63** et le dicyanofumarate de diéthyle **22** tous les deux à une concentration initiale de 100 mM, un premier équilibre qui est caractérisé par 26% de produits de départ libre (a) est obtenu à température ambiante. Lorsque environ exactement un équivalent de **5** est ajouté, la compétition entre **5** et **63** pour former avec **22** un adduit de Diels-Alder (b) est observée. La proportion de **63** libre passe alors à 52%. La fraction de **5** libre est elle, proche de 50% et à eux deux, les deux diènes consomment 90% du diénophile introduit dans le milieu. Chaque produit étant introduit dans le système en proportions équivalentes, la répartition des diènes dans la population des adduits formés devrait refléter le rapport des constantes d'équilibres. Un rapport [**63,22**]/[**5,22**] de 1,12

est mesuré, ce qui est significativement proche du rapport des constantes d'équilibres qui vaut $72/63 = 1,14$ (Figure III.23).

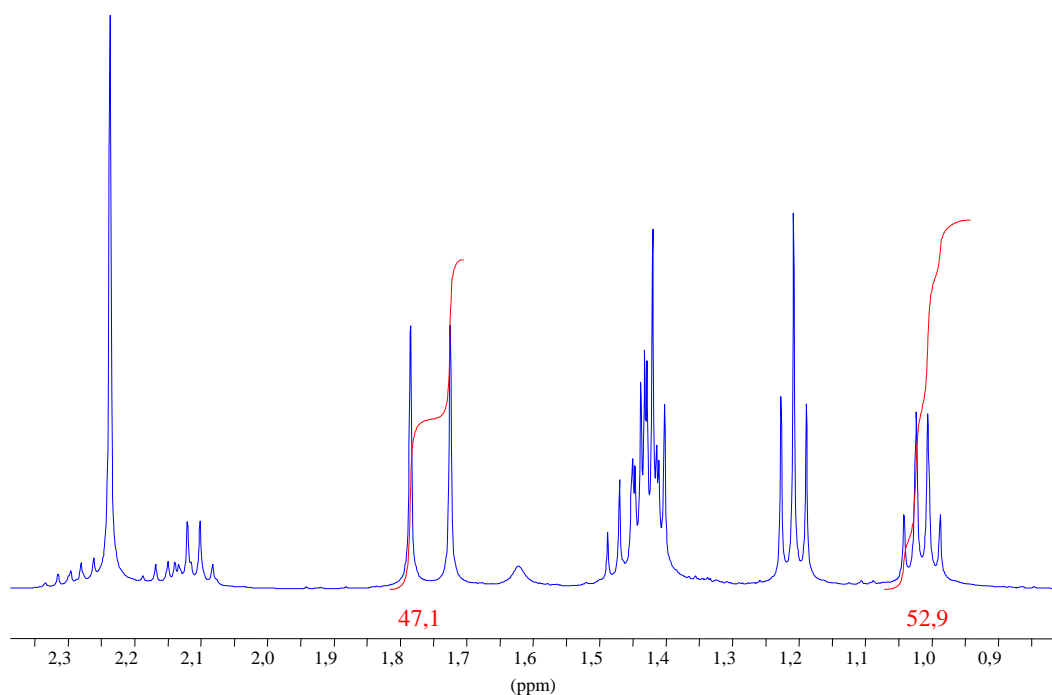


Figure III.23 : Répartition du diénophile **22** entre les diènes **5** et **63** à 25°C.

Suite à l'ajout de 4 équivalents supplémentaires de 6,6-diméthylfulvène **5** celui-ci est alors majoritaire et la formation de l'adduit **[5,22]** est observée préférentiellement aux dépens de l'adduit **[63,22]** (c). Cette expérience peut aussi être interprétée comme la formation d'une bibliothèque combinatoire dynamique, c'est-à-dire un ensemble de molécules dont les constituants s'échangent (Figure III.24). La composition du mélange final est indépendante de l'ordre dans lequel les constituants sont introduits; ces constituants sont mis en jeu dans plus d'un équilibre, ce qui en fait un système dynamique.

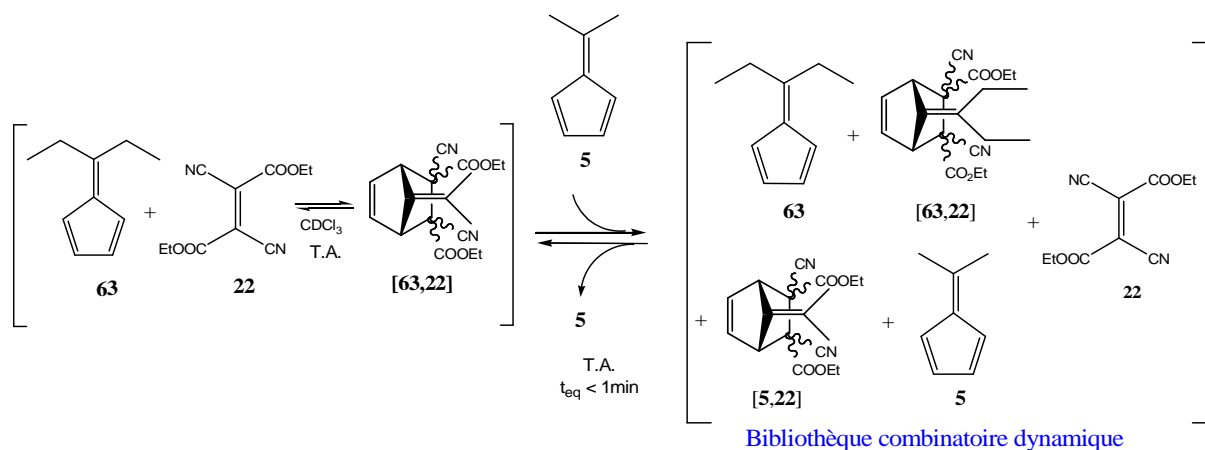


Figure III.24 : Création d'une bibliothèque combinatoire dynamique par ajout de **5** à l'équilibre entre **63**, **22** et leur adduit **[63,22]**.

b) Compétition entre diénophiles.

De la même manière, la mise en compétition de deux types de diénophiles a été réalisée. Mais nous disposons ici d'une subtilité supplémentaire, car nous pouvons faire une compétition biaisée entre deux diénophiles ayant des affinités sensiblement différentes pour le fulvène. Le tricyanoéthylènedicarboxylate de méthyle **23** a une plus grande affinité pour le 6,6-diméthylfulvène **5** que le dicyanofumarate de diéthyle **22**, comme en témoigne la comparaison de leurs constantes d'équilibre à 25°C : 2345 M^{-1} pour **5** et **23** contre 63 M^{-1} pour **5** et **22**. Logiquement dans le mélange équimolaire de **5**, **22** et **23**, l'adduit majoritaire est très largement **[5,23]** comme le prouve le spectre RMN du proton suivant (Figure III.25). Pourtant nous sommes loin des $2345/63 \sim 37$ théorique. La cause de cette imprécision peut venir des pesées et des mesures, mais aussi d'un écart possible à ce comportement théorique.

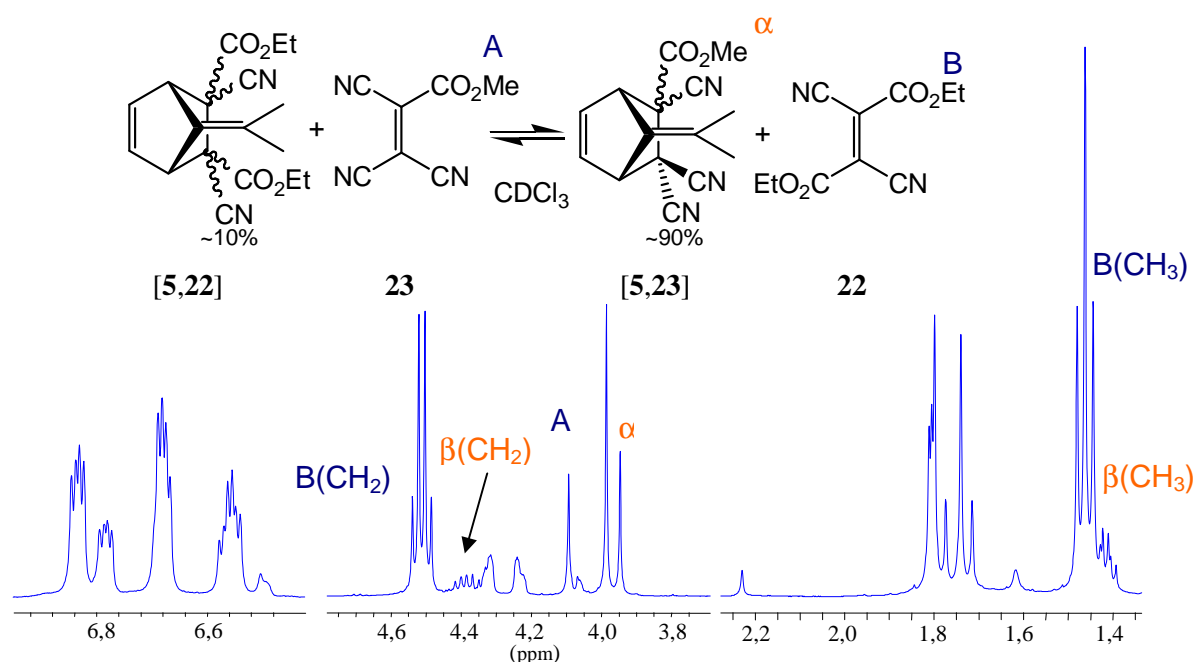


Figure III.25 : Compétition entre **22** et **23** pour la formation d'un adduit de Diels-Alder avec **5**, à 25°C.

On constate qu'il y a environ dix fois plus d'adduit **[5,23]** (singulet 3,95 ppm (adduit *endo*) et singulet à 3,99 ppm, (adduit *exo*) dont la somme des deux représentent 90% du signal, pour trois protons) que d'adduit **[5,22]** (multiplet entre 4,34 et 4,46 ppm qui représente 10% du signal pour quatre protons) (Figure III.26). Une intégration précise ne peut être obtenue, à cause du recouvrement des signaux.

Là aussi, cette expérience peut être interprétée comme la formation d'une bibliothèque combinatoire dynamique. Et de plus, le même état d'équilibre est atteint quel que soit l'ordre d'addition des composés.

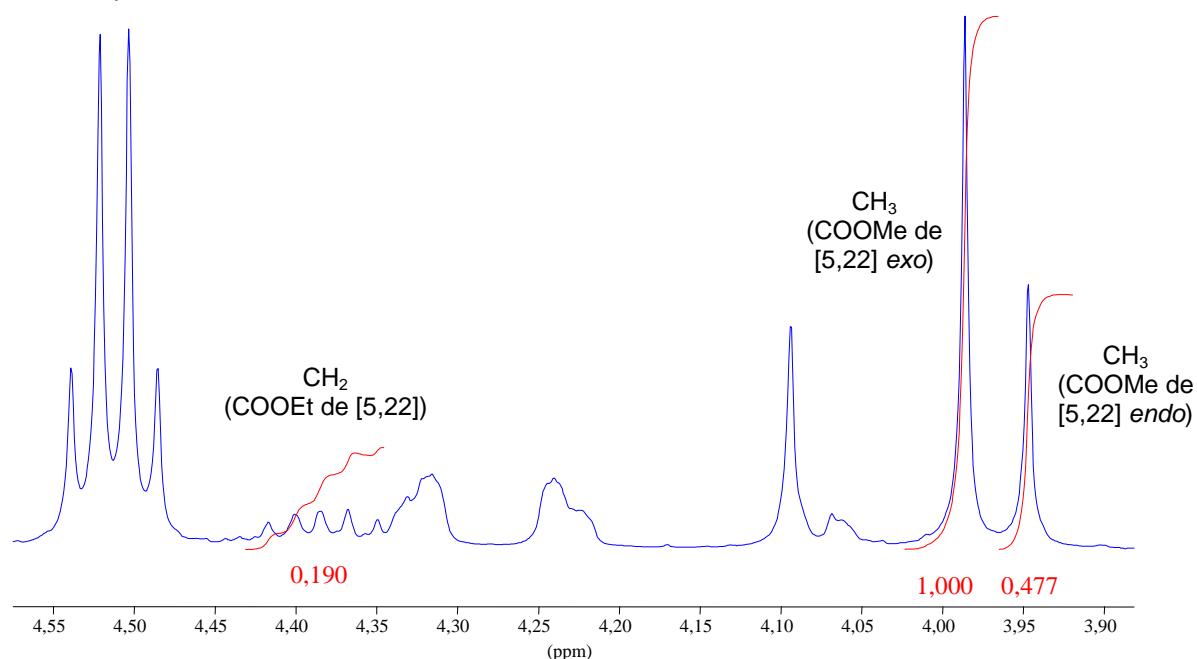


Figure III.26 : Répartition du diène **5** entre les diénophiles **22** et **23** à 25°C.

De la même manière nous avons réalisé les échanges de diénophiles mettant en jeu **5**, **80** et **82**; les systèmes entre crochets sont à l'équilibre (Figure III.27 et III.28) :

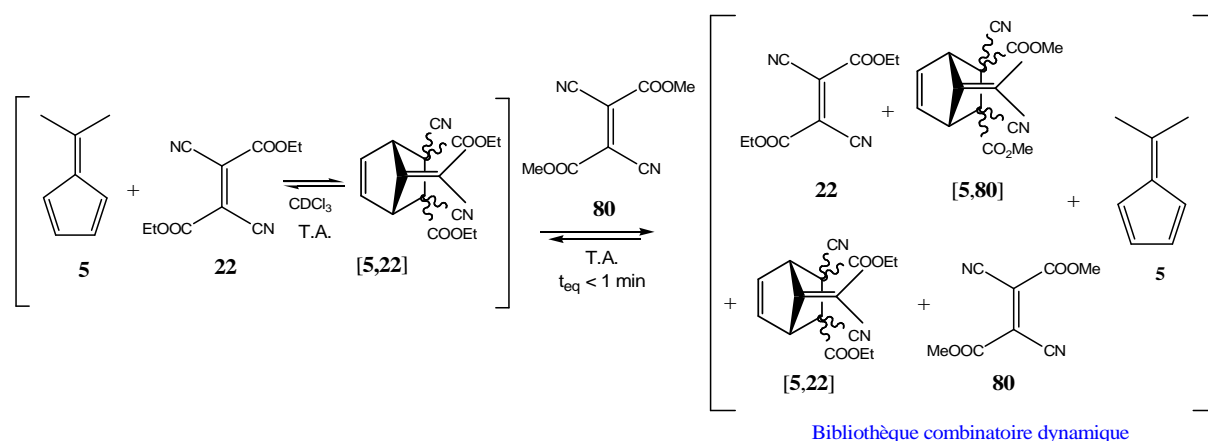


Figure III.27 : Echange de diénophiles impliquant **80** et **22**

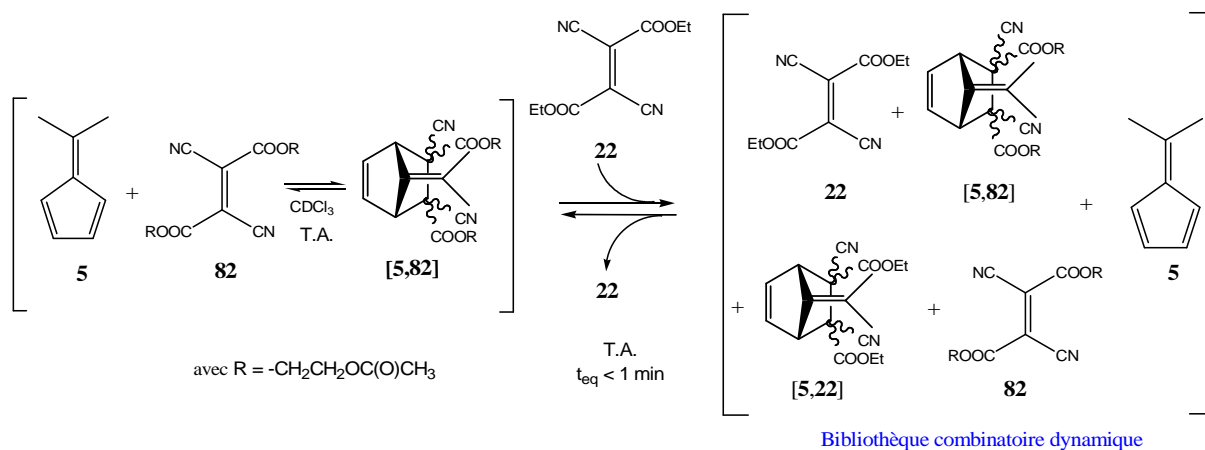


Figure III.28: Echanges de diénophiles impliquant **82** et **22**.

4. Influence de la dilution.

Enfin, comme l'équilibre implique une compétition entre deux réactions l'une du second ordre et l'autre du premier ordre, la concentration influe sur la proportion d'adduit dans le système, du fait de la loi d'action de masse. La Figure III.29 représente la variation du pourcentage de diène ou de diénophile de départ sous forme d'adduit dans un mélange équimolaire de **5** et **22** dans le chloroforme à des concentrations comprises entre 0,5 mM et 1,0 M.

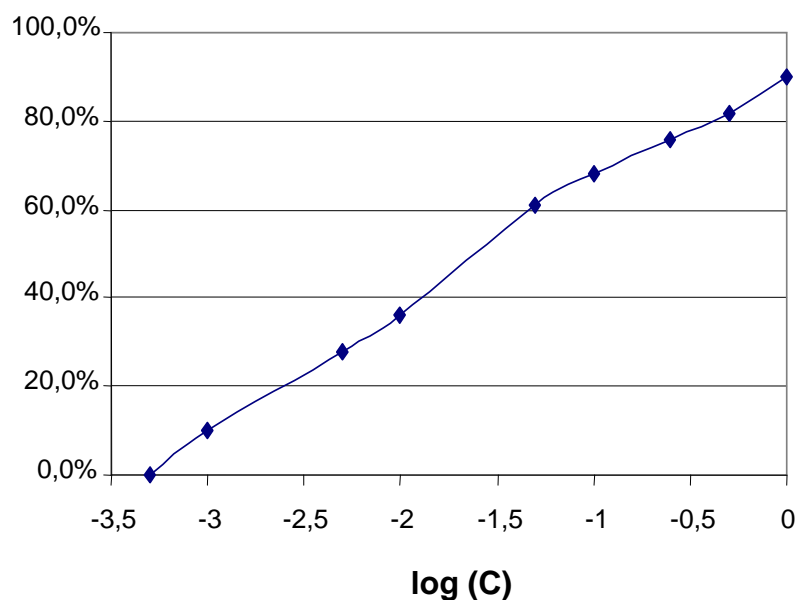


Figure III.29 : Variation du pourcentage de diène ou de diénophile de départ sous forme d'adduit en fonction du logarithme de la concentration dans le système équilibré formé par **5**, **22** et leur adduit [**5,22**], à 25°C.

5. Conclusion.

Les systèmes dynamiques basés sur les fulvènes et les cyanooléfines présentent des propriétés très intéressantes qui en font des bons candidats pour une utilisation en chimie dynamique constitutionnelle. La vitesse à laquelle s'établissent les équilibres et se font les échanges est une qualité très appréciable, car elle permettra d'obtenir des systèmes susceptibles de réagir très vite à une modification de leur environnement, ou encore de les mettre en œuvre à des températures inférieures à la température ambiante. Un autre avantage est le fait de disposer de deux types de diénophiles différents possédant des affinités différentes pour les fulvènes. Ceci est un levier supplémentaire dans le cadre de l'utilisation de ces systèmes. Un exemple de l'usage de cette possibilité sera donné avec les polymères dynamiques (Chapitre IV).

D. Equilibres entre anthracènes et cyanooléfines.

1. Les cycloadditions des anthracènes.

L'anthracène est le composé aromatique obtenu par la fusion linéaire de trois cycles de benzène. Lui et ses dérivés constituent une importante classe de composés, notamment pour leur capacité à interagir avec la lumière. C'est un vaste champ d'étude qui dépasse le propos de ce travail. De ce fait, nous n'aborderons ici que leurs propriétés de cycloaddition. Leur fluorescence sera abordée au chapitre IV.

Le cycle central de l'anthracène a un caractère moins aromatique que les deux cycles périphériques, et c'est de ce fait la localisation privilégiée pour les cycloadditions.¹¹⁴ Cette position est favorisée du fait de l'aromatization des deux cycles périphériques dans l'adduit qui en résulte (contre une aromaticité unique dans l'anthracène). La substitution aux positions 9 et 10 influe de ce fait particulièrement sur la réactivité (Figure III.30a). Le fait que l'anthracène et ses dérivés soient capables de se dimériser sous l'action de la lumière a été observé dès 1866. De fait, les règles de Woodward et Hoffmann stipulent que la dimérisation, qui est une réaction de type [4+4] n'est pas possible à l'état fondamental, et requiert le passage de l'anthracène de son état fondamental à son état excité singulet. Cette excitation est effectuée par la lumière. La dimérisation est réversible, et le produit de départ peut être régénéré soit en chauffant, soit par irradiation à une autre longueur d'onde. En présence de diénophiles ou de diènes, les anthracènes réagissent photochimiquement soit par un mécanisme [4+4] avec les diènes, soit par un mécanisme [4+2] avec les diénophiles, non pas de

114. H. Bouas-Laurent, J.-P. Desvergne, *Photochromism : Molecules and Systems*, (Eds. : H. Dürr, H. Bouas-Laurent), Elsevier, **2003**, Chapitre 14, p. 561.

manière concertée comme lors d'une réaction de Diels-Alder, mais via le passage par un intermédiaire biradicalaire (Figure III.30b).¹¹⁵ Il en résulte, dans ce cas de cycloaddition [4+2] photochimique la perte de la stéréochimie du diénophile.

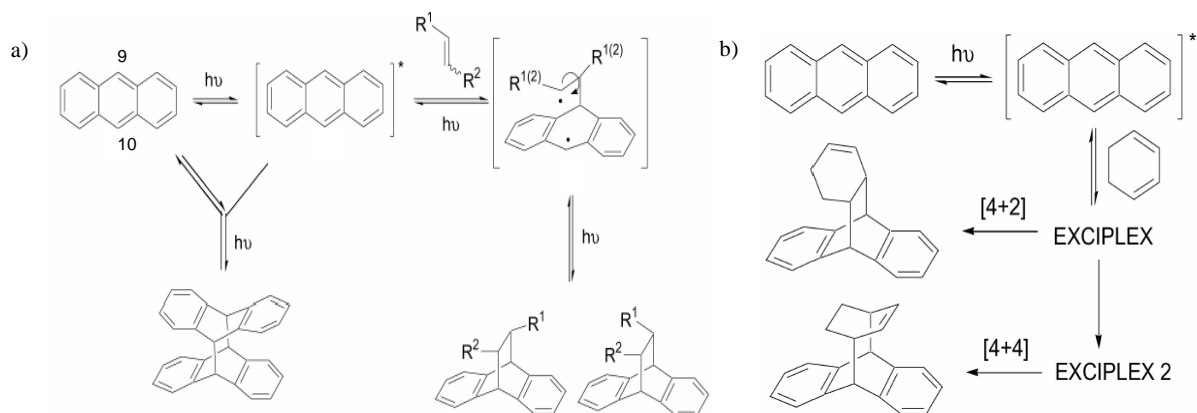


Figure III.30 : Anthracène, a) positions 9 et 10, photodimérisation et photo [4+2], b) réactions photochimiques de type [4+2] et [4+4].^{115a}

Mais les anthracènes sont aussi capables de faire des réactions de Diels-Alder, qui sont des cycloadditions concertées thermiques [4+2] où ils jouent le rôle de diène. Cette réaction a été observée avec un grand nombre de diénophiles, mais requiert généralement une élévation de température. Par ailleurs, la réversibilité thermique de la réaction est possible, et a été obtenue dès 1935 par Kloetzel et coll.¹¹⁶ Elle requiert des températures encore plus élevées. Ces auteurs ont ainsi pu observer qu'un état d'équilibre était atteint en chauffant différents dérivés de l'anthracène avec de l'anhydride maléique dans le xylène à reflux (Figure III.31). Ils ont remarqué que la position de l'équilibre, ou autrement dit la facilité de la rétro-réaction, variait avec les substituants de l'anthracène.

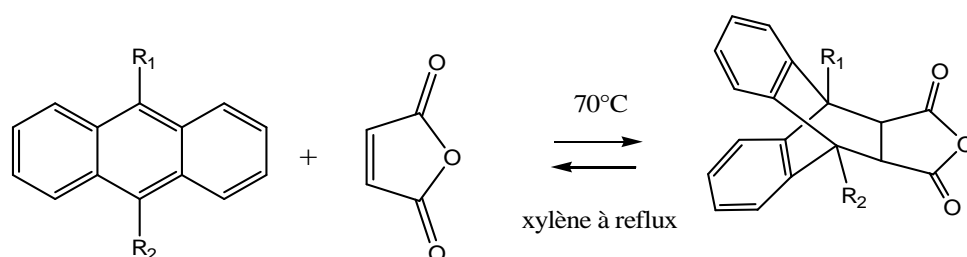


Figure III.31 : Equilibre entre l'anthracène, l'anhydride maléique et leur adduit dans le xylène à reflux.

115. a) J. C. C. Atherton, S. Jones, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 9039; b) G. Kaupp, *Liebigs. Ann. Chem.* **1977**, 254; c) G. Kaupp, H.-W. Gürter, *Chem. Ber.* **1980**, 113, 1458.

116. W. E. Bachmann, M. C. Kloetzel, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 481.

La réversibilité de cet adduit de Diels-Alder a été utilisée par Snyder et coll. à des fins de synthèse asymétrique.¹¹⁷ Pour ce faire, l'anhydride maléique, ou l'un de ses dérivés, réagit avec un anthracène portant en position 9 un groupement chiral. Ce groupement induit l'énantiosélectivité des transformations chimiques qui sont ensuite conduites sur les groupements carbonyles provenant du diénophile. La rétro-réaction est ensuite obtenue sous vide à 230°C (Figure III.32).

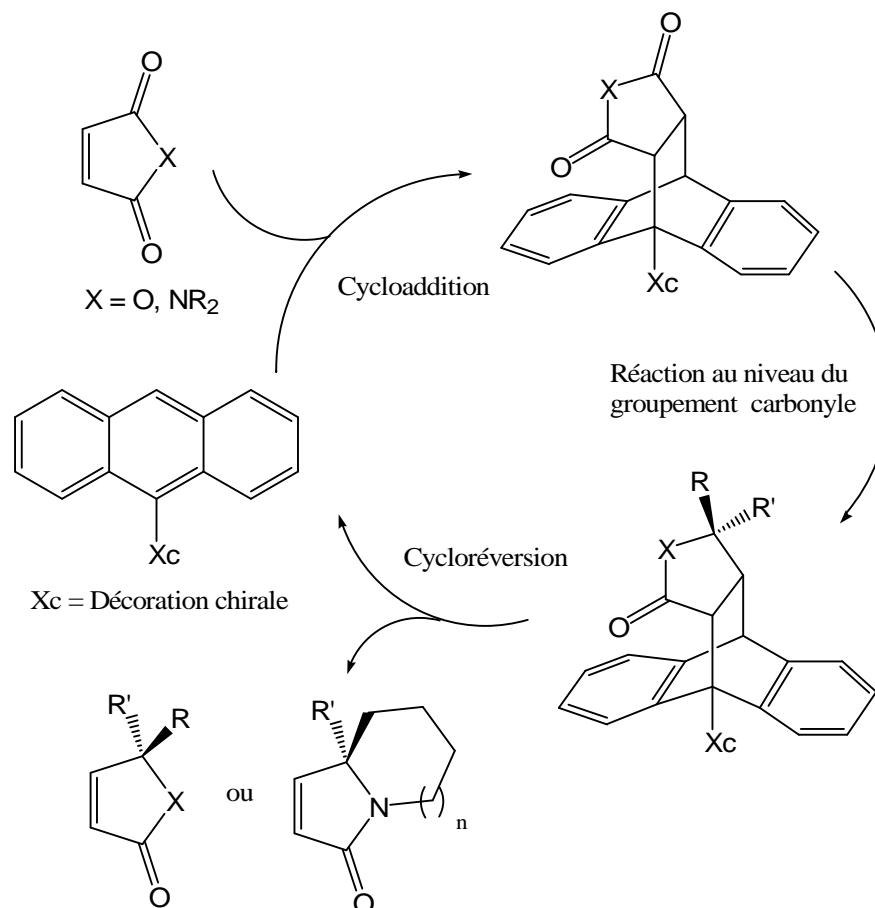


Figure III.32 : Utilisation d'un anthracène chiral comme agent de contrôle de la géométrie.¹¹⁷

Parmi les diénophiles qui ont été utilisés pour faire des réactions de Diels-Alder avec l'anthracène, il en est un particulier, tant par sa nature que par sa réactivité : c'est le fullerène. Celui-ci fait des réactions de Diels-Alder en tant que diénophile avec les dérivés du furane, le cyclopentadiène, ou les o-quinodiméthane sur ses positions équatoriales (c'est-à-dire les doubles liaisons qui relient deux cycles à 5 carbones), et les adduits obtenus sont réversibles à des températures relativement peu élevées.¹¹⁸ Dès 80°C par exemple pour le cyclopentadiène, ce qui est plus bas que toutes ses rétro-réactions connues. Mais comme nous l'avons déjà évoqué, le 9,10-diméthylantracène **8** forme

117. a) A. Sanyal, Q. Yuan, J. K. Snyder, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2475; b) K. L. Burgess, M. S. Corbett, P. Eugenio, N. J. Lajkiewicz, X. Liu, A. Sanyal, W. Yan, Q. Yuan, J. K. Snyder, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 5299.

118. a) Y. Rubin, S. Khan, D. I. Freeberg, C. Yeretzyan, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 344; b) L. M. Giovane, J. W. Braco, T. Yadav, A. L. Lafleur, J. A. Marr, J. B. Howard, V. M. Rotello. *J. Phys. Chem.* **1993**, *97*, 8560.

des adduits de Diels-Alder réversibles dès la température ambiante avec les doubles liaisons équatoriales des fullerènes (C_{60} et C_{70} , figure III.33).⁷³ L'addition peut même se répéter jusqu'à six fois.

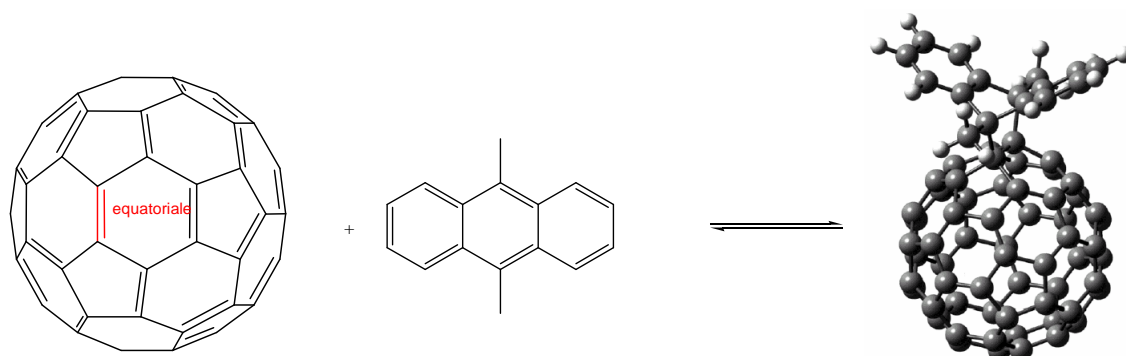


Figure III.33 : Addition du 9,10-diméthylantracène **8** sur une des positions équatoriales du C_{60} .

Du fait de l'intérêt pour les fullerènes, cette propriété a été étudiée et utilisée de nombreuses fois, notamment pour purifier ou solubiliser les fullerènes.¹¹⁹ Elle a aussi été mise en oeuvre pour des polymères réversibles (voir chapitre IV).¹²⁰ Ces résultats nous ont amenés à nous intéresser à ses capacités à jouer le rôle de diène dans des réactions de Diels-Alder dynamiques avec les cyanooléfines que nous avons utilisées avec les fulvènes. A notre grande satisfaction nous avons découvert que les adduits de Diels-Alder formés par l'antracène **8** et les deux familles de cyanooléfines décrites au chapitre précédent étaient réversibles.

2. Déplacement thermique des équilibres.

*a) Réactions du 9,10-diméthylantracène **8** avec les dicyanofumarates.*

Comme c'est le cas pour les systèmes décrits entre les fulvènes et les cyanooléfines, la position des équilibres peut être déplacée en variant la température. Il y a cependant une différence avec les équilibres décrits précédemment : la cinétique de la réaction est beaucoup plus lente, et peut être suivie par RMN puisque l'équilibre est atteint avec les anthracènes en une à plusieurs heures. Cet équilibre est toujours plus déplacé du côté des adduits que dans le cas des fulvènes. Dans le cas de la réaction du 9,10-diméthylantracène **8** et du dicyanofumarate de diéthyle **22**, partant d'un mélange d'une concentration initiale en diène et en diénophile de 100 mM dans le chloroforme, il se forme 98% d'adduit à 25°C et 95% à 50°C (Figure III.34).

119. a) G.-W. Wang, Z.-X. Chen, Y. Murata, K. Komatsu, *Tetrahedron* **2005**, *61*, 4851; b) Y. Takaguchi, Y. Sako, Y. Yanagimoto, S. Tusboi, J. Motoyoshiya, H. Aoyama, T. Wakahara, T. Akasaka, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5777.

120. B. Nie, V. M. Rotello, *Macromolecules* **1997**, *30*, 3949.

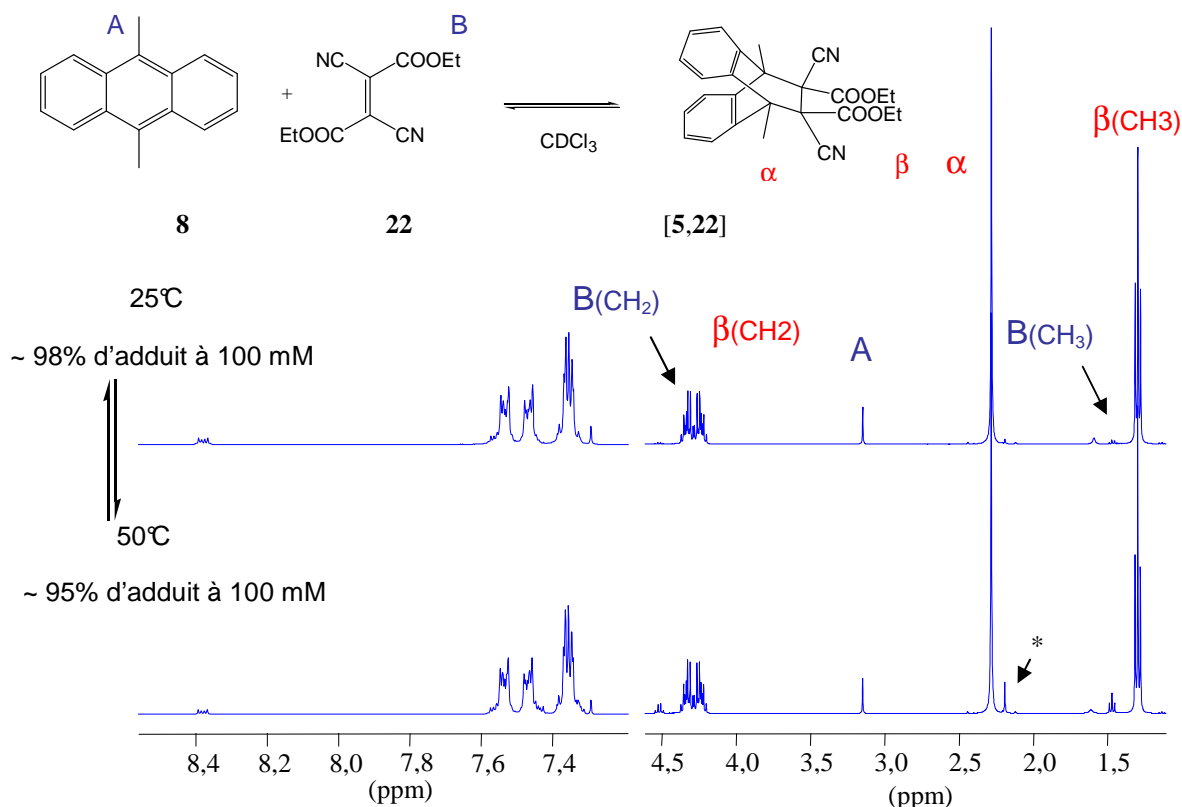


Figure III.34 : Déplacement thermique de l'équilibre entre **8**, **22** et leur adduit **[5,22]**.
* produit de dimérisation de **8**.

Des constantes d'équilibres de $2,4 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}$ à 25°C et $3,8 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1}$ à 50°C en sont déduites. De ces deux points l'enthalpie et l'entropie de réaction sont calculées : $\Delta_r H = -60 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ ($-13,6 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1}$) et $\Delta_r S = -116 \text{ J} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$ ($-26,5 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{K}^{-1}$).

La cinétique de ces processus est plus lente que dans les cas des fulvènes. A 25°C , le système décrit ici met environ trois heures à atteindre son état d'équilibre, comme le montre la courbe ci-dessous (Figure III.35), le temps mis pour atteindre la moitié de la position d'équilibre est $t_{1/2} = 2,5 \text{ min}$, et la constante de vitesse dans le sens aller peut être minorée, en se plaçant à $t=0^+$ quand la concentration d'adduit et donc la vitesse de la rétro-réaction peuvent être négligées :

$$v_0 = \frac{d[C]}{dt}(t = 0^+) = k \cdot [A]_0 \cdot [B]_0 \quad (11)$$

$$\text{d'où } k = \frac{1}{[A]_0 \cdot [B]_0} * \frac{d[C]}{dt}(t = 0^+) > \frac{1}{[A]_0 \cdot [B]_0} * \frac{[C]_{t=3 \text{ min}}}{180} \quad (12)$$

soit avec $[A]_0 = [B]_0 = 0,100 \text{ M}$ et $[C]_{t=3 \text{ min}} = 0,033 \text{ M}$ $k > 0,055 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$.

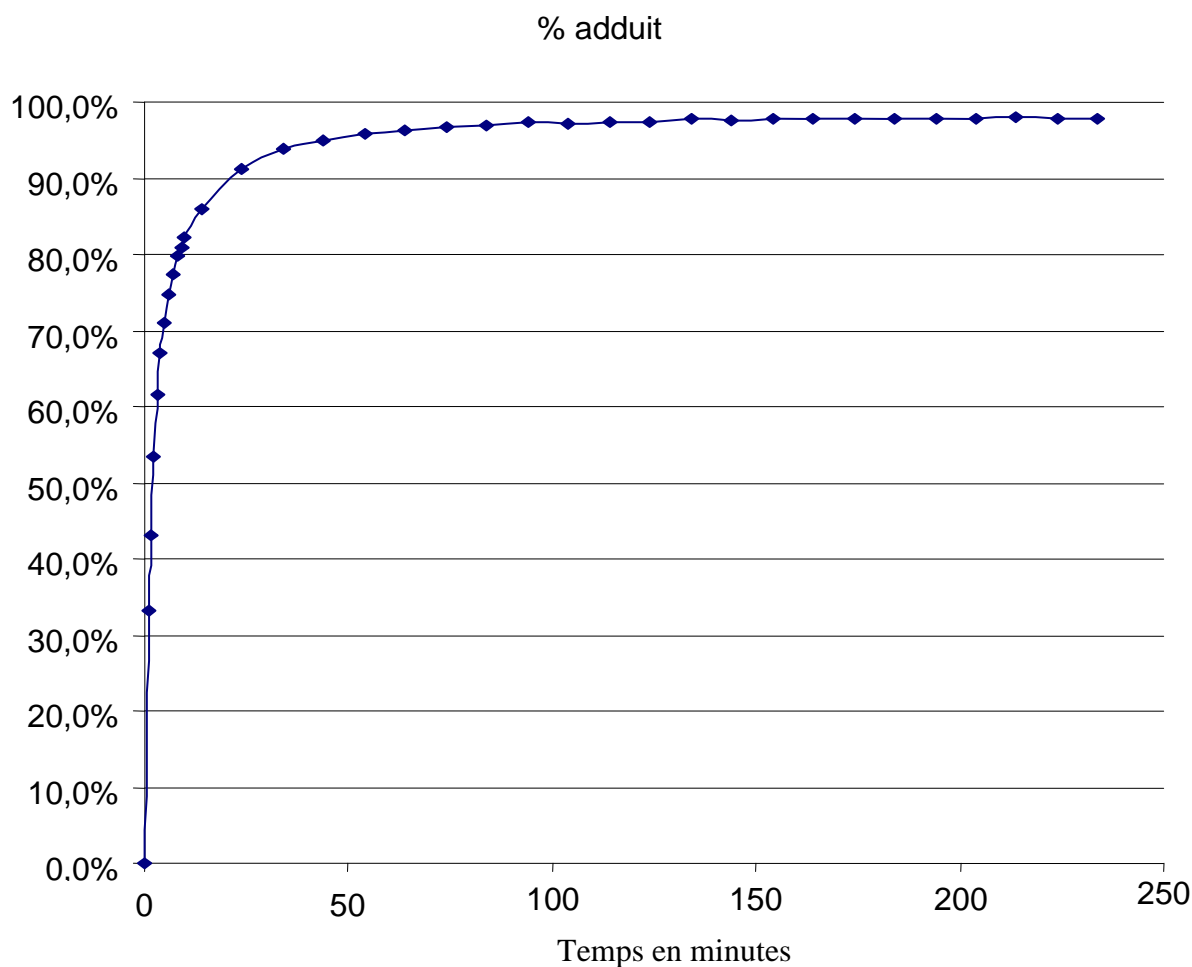


Figure III.35 : Fraction d'adduit en fonction du temps (en minutes) dans la réaction entre **8** et **22** à 25°C.

*b) Réactions du 9,10-diméthylanthracène **8** avec les tricyanoéthylènedicarboxylates.*

La réaction entre les tricyanoéthylènedicarboxylates **23** et **49** est quantitative à 25°C. Le signal correspondant aux produits de départ n'est plus observé.

*c) Réactions du 9,10-diméthylanthracène **8** avec le 1,1,2-tricyanoéthynyléthylène **44**.*

La réaction du 9,10-diméthylanthracène **8** avec le 4-phényl-1-butène-3-yne-1,1,2-tricarbonitrile **44** donne un système équilibré avec leur adduit [**8,44**]. Partant d'un mélange à une concentration initiale en diène et en diénophile de 100 mM dans le chloroforme, il se forme à l'équilibre 96% d'adduit à 25°C et 86% à 50°C. Soit des constantes d'équilibre de 4700 M⁻¹ à 25°C et de 450 M⁻¹ à 50°C (Figure III.36).

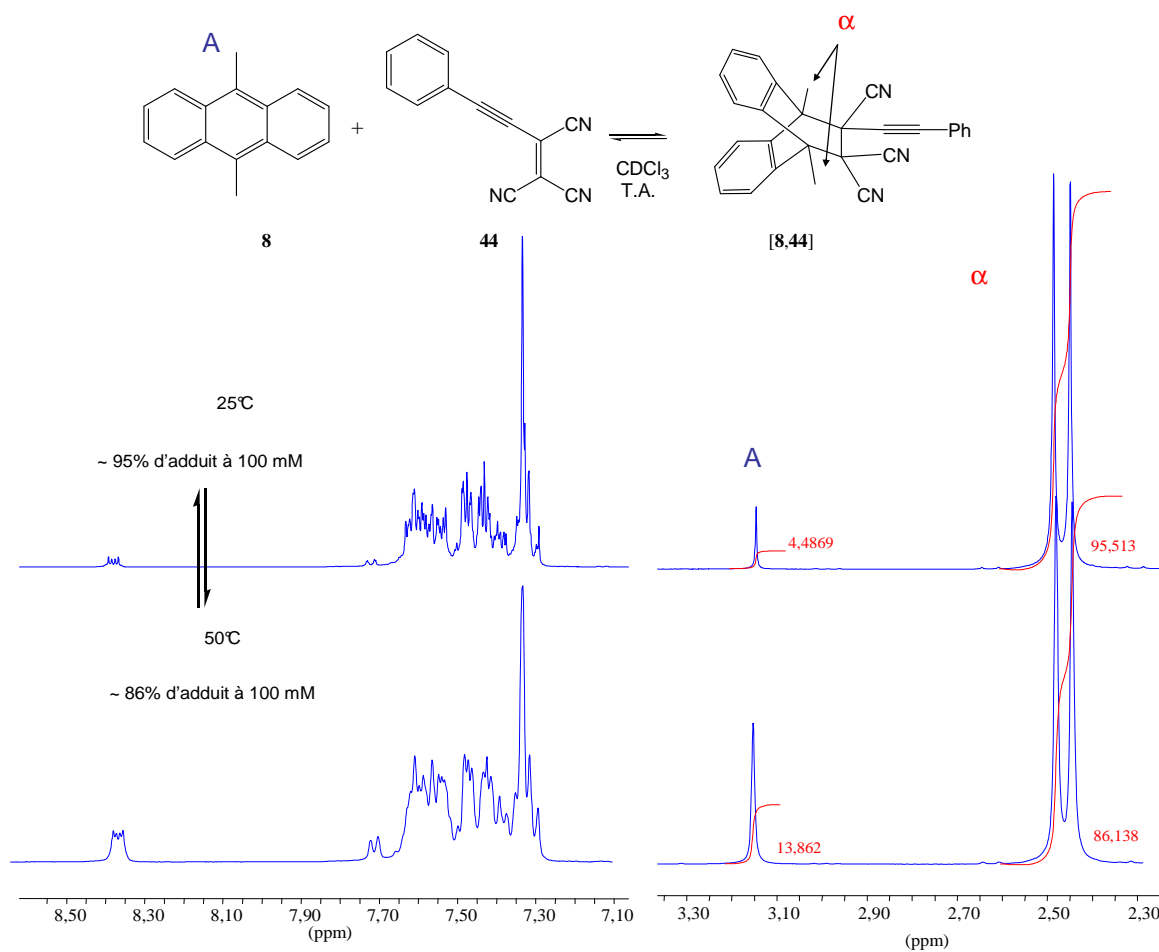


Figure III.36 : Déplacement thermique de l'équilibre entre **8**, **44** et leur adduit **[8,44]**.

L'enthalpie et l'entropie de réaction en sont déduits : $\Delta_r H = -76 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($-18 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) et $\Delta_r S = -183 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ($-43 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$). La cinétique de ce système est plus rapide puisqu'un état d'équilibre est atteint en environ 60 minutes, $t_{1/2} < 1 \text{ min}$, $k > 0,92 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{s}^{-1}$ (Figure III.37).

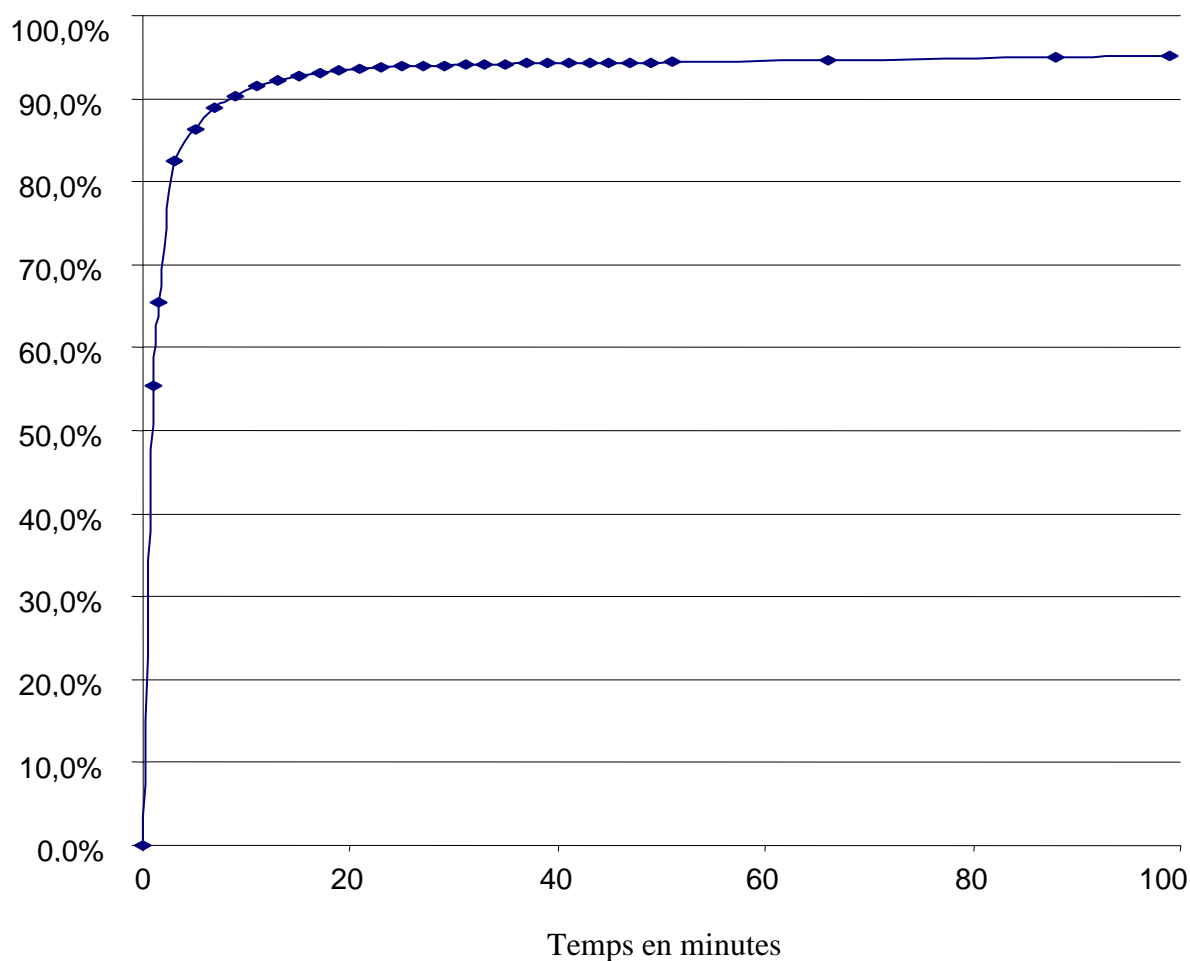


Figure III.37 : Fraction de produit de départ sous forme d'adduit en fonction du temps (en minutes) dans la réaction entre **8** et **44** à 25°C.

*d) Réaction avec le 2-cyano-4-[[4-(diméthylamino)phényl]éthynyl]but-2-ènedinitrile **45**.*

Ce composé décrit pour la première fois par Diederich et coll. a vivement attiré notre attention. Il nous est apparu que le groupement 1,1,2-tricyanoéthylène qui y figure et y joue le rôle de fort accepteur d'électrons, pouvait aussi intervenir comme diénophile pour une réaction de Diels-Alder dynamique. De fait, la réaction de **8** avec **45** fournit l'adduit de Diels-Alder [**8,45**] qui est en équilibre avec les réactifs de départ. La réaction est équilibrée en 10h et à 25°C; il se forme 50% d'adduit (Figure III.38 et III.40). A 50°C, l'équilibre est atteint en ~50 min et il se forme 24,5% d'adduit. Les constantes d'équilibres sont donc 20 M^{-1} à 25°C et $4,4 \text{ M}^{-1}$ à 50°C. L'enthalpie et l'entropie de réaction en sont déduites : $\Delta_r H = -48 \text{ kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ ($-11 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) et $\Delta_r S = -138 \text{ J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$ ($-33 \text{ cal}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$).

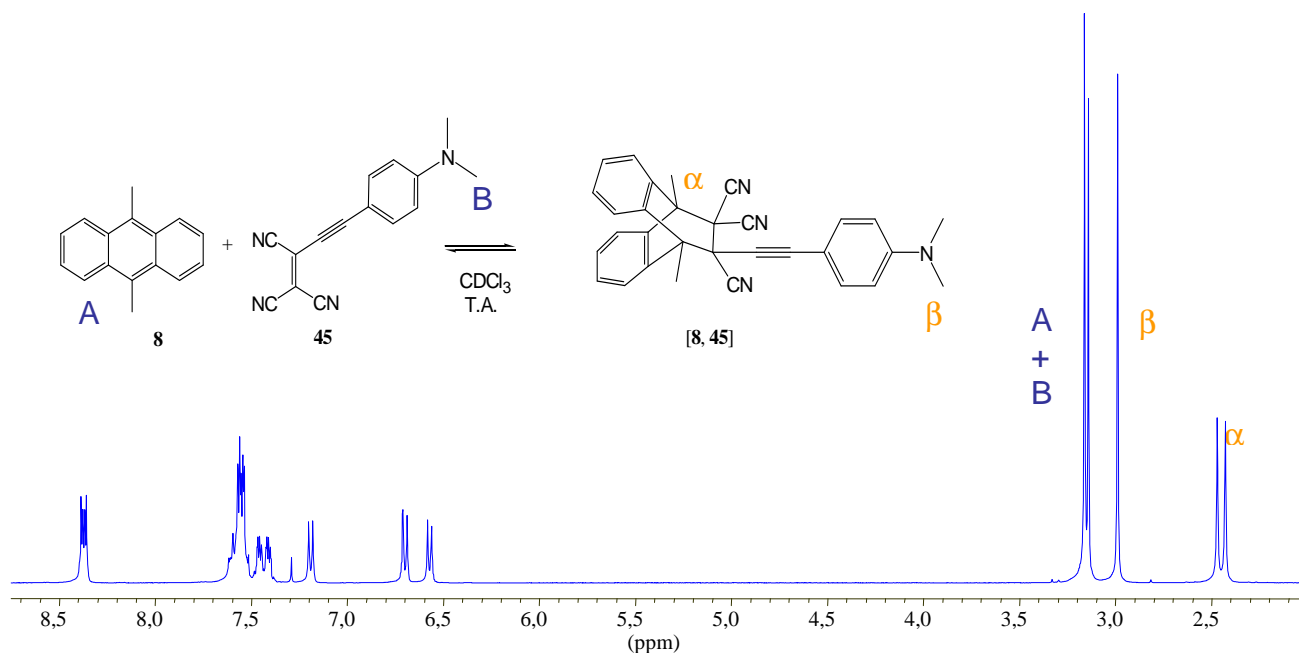


Figure III.38 : Equilibre entre **8**, **45** et leur adduit **[8,45]**.

Cette fois-ci les paramètres cinétiques peuvent être calculés à 25°C et à 50°C. Le temps de demi-réaction est plus élevé : $t_{1/2} \sim 55$ min à 25°C et $t_{1/2} \sim 12$ min à 50°C. Vu la lenteur de la réaction, une bonne approximation de la constante de vitesse peut être obtenue. Elle vaut à 25°C $k_{25^\circ\text{C}} = 1,2 \cdot 10^{-3} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ et à 50°C $k_{50^\circ\text{C}} = 2,5 \cdot 10^{-3} \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$ (Figure III.39 et III.40). Une enthalpie d'activation $\Delta H^\ddagger = 23 \text{ kJ} \cdot \text{mol}^{-1}$ est calculée.

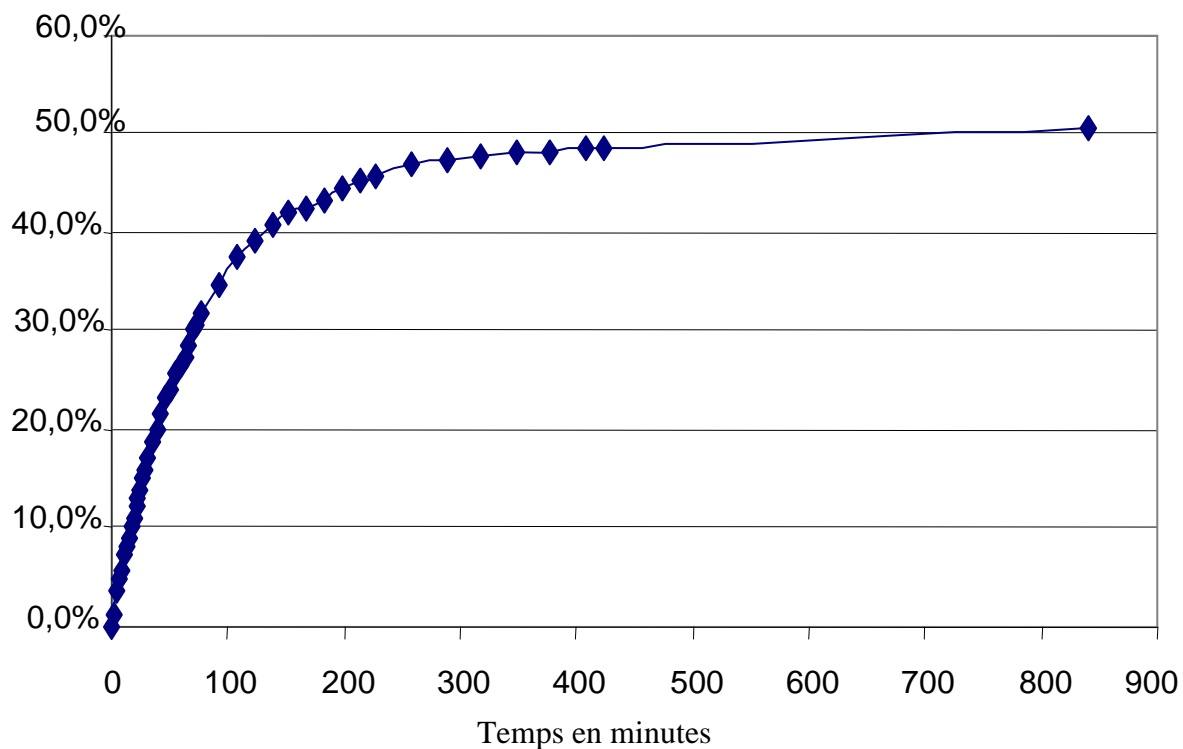


Figure III.39 : Fraction de produit de départ sous forme d'adduit en fonction du temps (en minutes) dans la réaction entre **8** et **45** à 25°C.

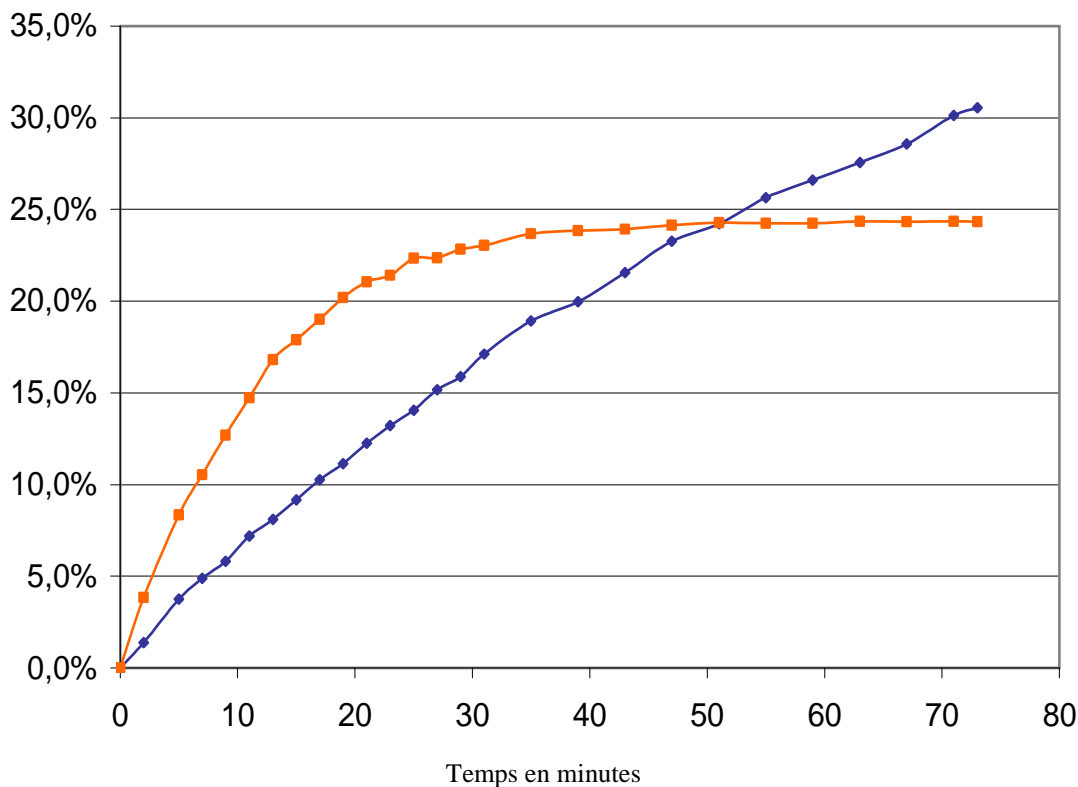


Figure III.40 : Fraction de produit de départ sous forme d'adduit en fonction du temps (en minute) dans la réaction entre **8** et **45** à 25°C (◆) et 50°C (■).

L'effet du transfert de charge interne sur la vitesse de réaction est important : la double liaison C=C dans **44** qui ne présente pas ce transfert de charge, est beaucoup plus pauvre en électrons que celle de **45**, et donc son affinité électronique devrait être plus forte. En comparant les vitesses des réactions de ces deux composés avec le 9,10-diméthylantracène **8**, qui présentent des géométries de réactifs de départ quasiment identiques, l'effet de la variation de l'affinité électronique est observé, comme nous l'avons évoqué au paragraphe II.B.3, équation 10. Un autre phénomène expérimental d'intérêt est l'absence de réactivité de **46**, dont la structure ne diffère de celle de **45** que par le remplacement de la triple liaison C≡C par une double liaison C=C. L'efficacité de la conjugaison au travers de la double liaison de **46** est meilleure qu'au travers de la triple liaison de **45**. C'est un résultat connu dans le domaine de molécules à transfert de charge (voir chapitre IV.C.2).

Le groupement tricyanoéthylène de **46** est donc encore moins électrodéficient que dans **45**, ce qui en fait un diénophile encore moins activé. Cette propriété se reflète aussi dans le déplacement chimique des carbones de la double liaison qui porte les deux groupements cyano : celui de **46** est 12 ppm plus bas que celui de **45**. Par contre la longueur d'onde des maximums de leur absorbance en lumière visible est plus élevée pour **45** que pour **46**, mais les deux valeurs sont très proches. (Tableau III.3).

Composé	$\delta_{\text{C}(=\text{C}(\text{CN})_2)$ (ppm)	λ_{max} (nm)
44	100,5	401
45	91,5	591
46	79,5	585

Tableau III.3 : Sélection de données physiques pour les composés **44-46**, les spectres d'absorbance ont été pris dans le chloroforme.

Il n'a pas été possible de faire réagir **46** par une réaction de Diels-Alder, même en le protonant en milieu organique. Cette protonation qui rend le doublet non liant de l'azote indisponible pour le transfert de charge interne, fait pourtant disparaître la couleur bleue intense caractéristique des composés **45** et **46**.

3. Réactions de compétition.

*a) Réactions du 9,10-diméthylanthracène **8** avec les cyanooléfines.*

Le 9,10-diméthylanthracène **8** et le dicyanofumarate de diméthoxyéthyle **81** réagissent à 25°C pour donner [**8,81**]. La fraction d'adduit est de 97%, cet équilibre est caractérisé par une position similaire à celle de **8** et **22**. Il s'agit ici de deux systèmes isoénergétiques. Après l'ajout d'environ exactement un équivalent de dicyanofumarate de diéthyle **22** au mélange équilibré de **8**, **81** et leur adduit [**8,81**], la formation de l'adduit [**8,22**] est observée. Du fait de la cinétique plus lente de ces réactions, il faut plusieurs jours pour atteindre le nouvel état d'équilibre, où 41% de **22** se trouve maintenant sous forme d'adduit (Figure III.41 et III.42).

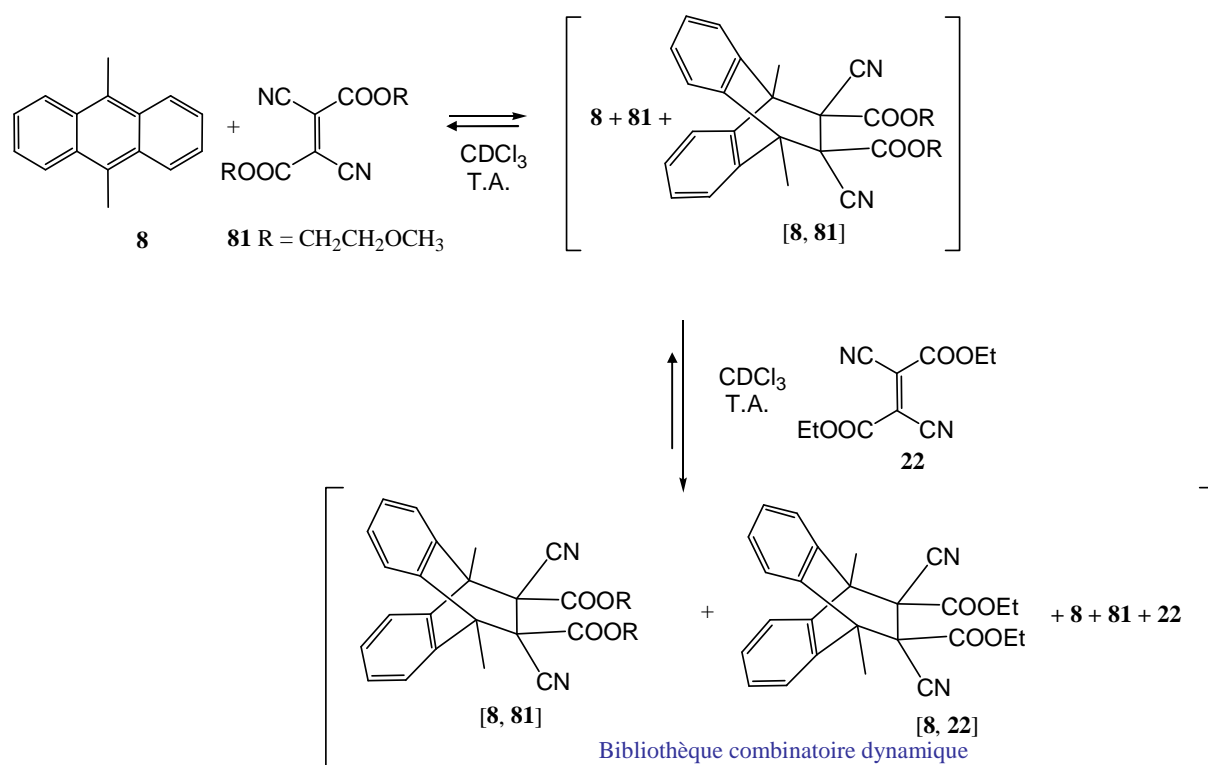


Figure III.41 : Compétition entre **81** et **22** pour la formation d'un adduit avec **8**.

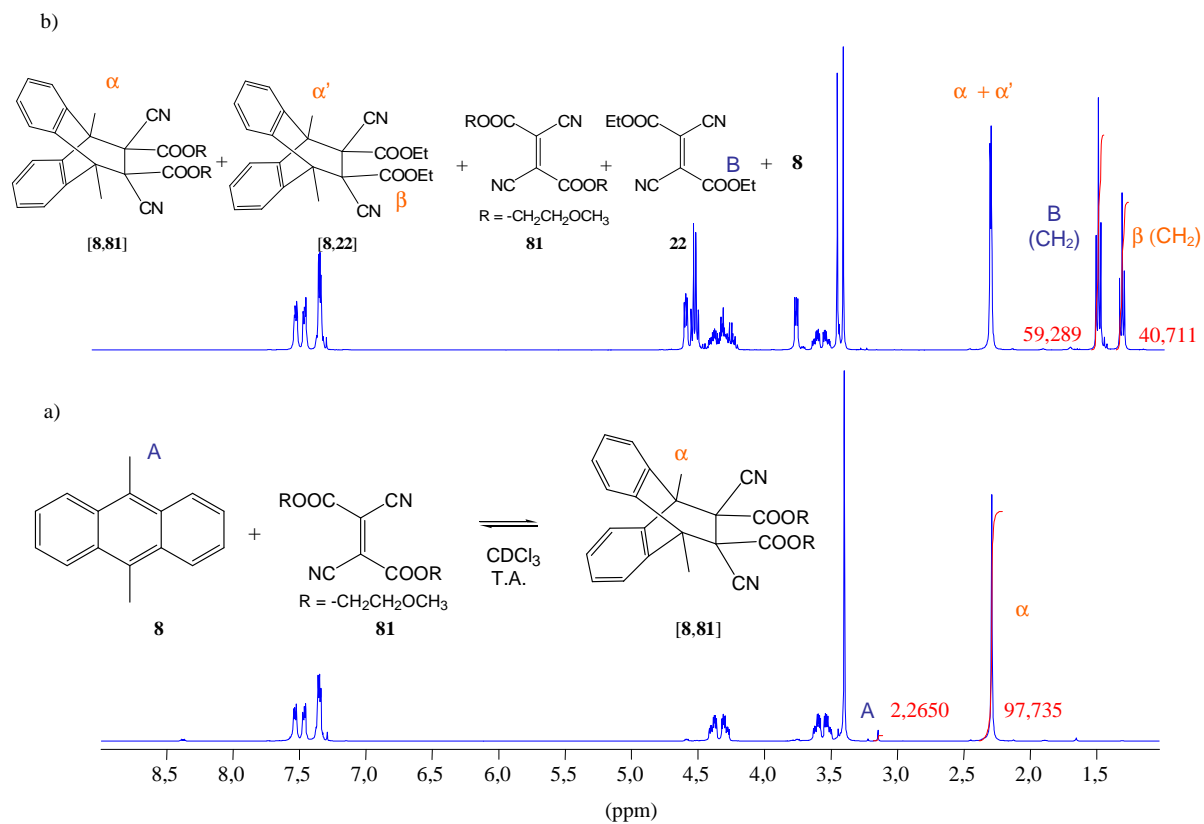


Figure III. 42: Compétition entre **81** et **22** : a) équilibre entre **8**, **81** et **[8,81]**, b) nouvel état d'équilibre après la compétition **81** et **22** pour la formation d'un adduit de Diels-Alder avec **8**.

On peut aussi réaliser un échange où le nouveau constituant consomme quantitativement le diène en déplaçant un dicyanofumarate avec un tricyanoéthylèncarboxylate (Figure III.43).

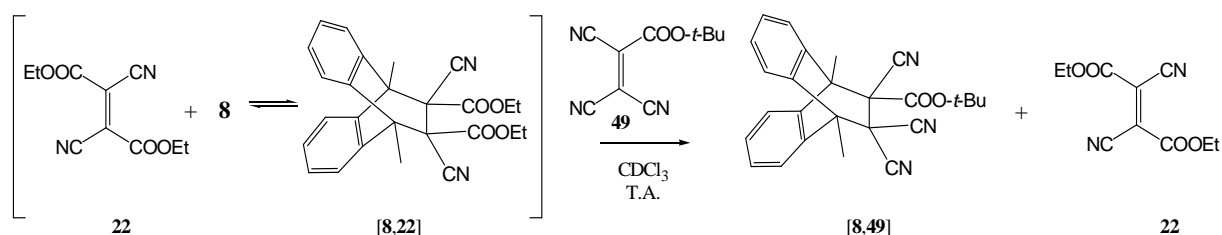


Figure III.43: Echange complet de **8** entre **22** et **49**.

Contrairement aux systèmes formés avec les fulvènes, des comportements différents sont observés dans les systèmes formés avec le 9,10-diméthylanthracène **8** et, soit les dicyanofumarates, qui donnent des systèmes équilibrés, soit les tricyanoéthylèncarboxylates pour lesquels les réactions sont équilibrées quantitatives. Ces deux comportements ouvrent des possibilités nouvelles en terme d'échanges et de relargages. Cependant leurs cinétiques sont beaucoup plus lentes que dans les systèmes mettant en jeu les fulvènes.

*b) Réactions du 9,10-diméthylanthracène **8** avec le 1,1,2-tricyanoéthynyléthylène **44**.*

Suite à l'ajout d'un équivalent de dicyanofumarate de diéthyle **22** à un mélange équilibré de **8**, **44** et leur adduit [**8,44**], la formation de l'adduit [**8,22**] est observée. Du fait de la cinétique lente de ces réactions, il faut plusieurs jours pour atteindre le nouvel état d'équilibre (Figure III.44 et III.45). Il est observé que **22** remporte la compétition et se trouve majoritairement sous forme d'adduit.

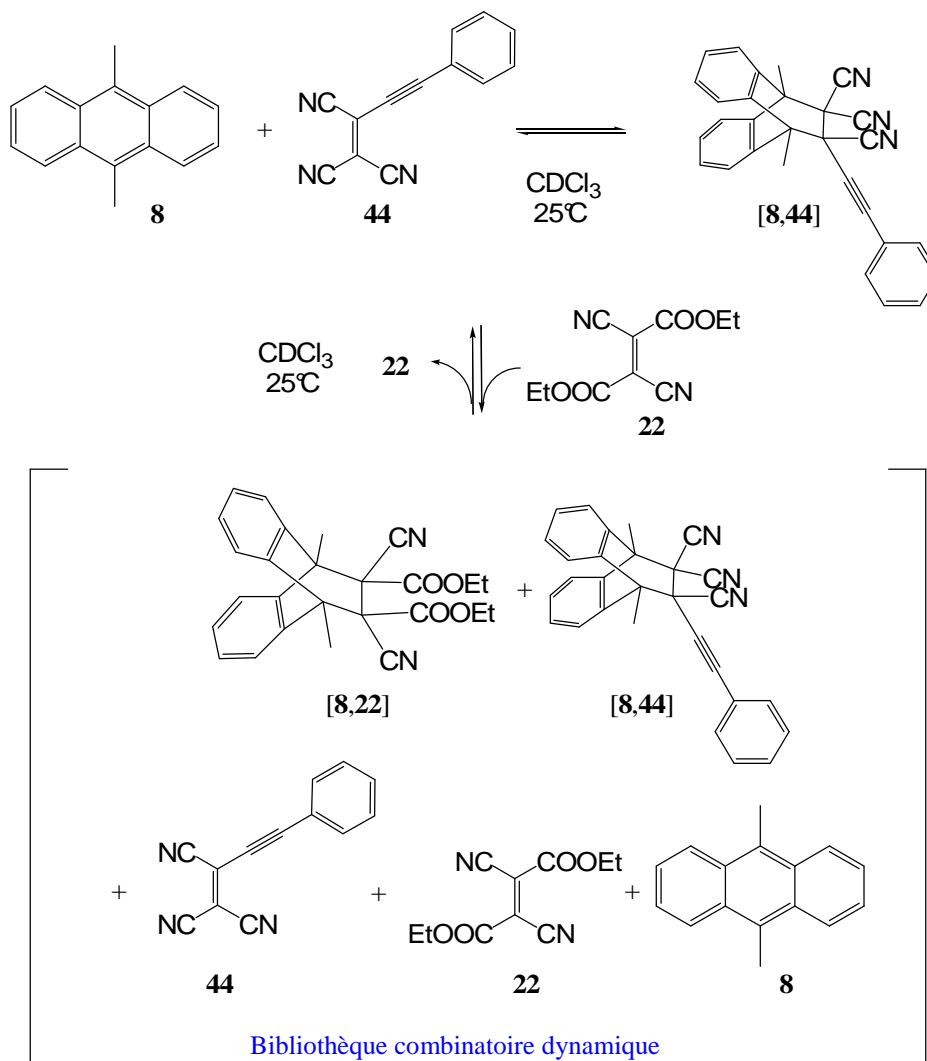


Figure III.44 : Réaction de compétition entre **44** et **22** pour la formation d'un adduit avec **8**.

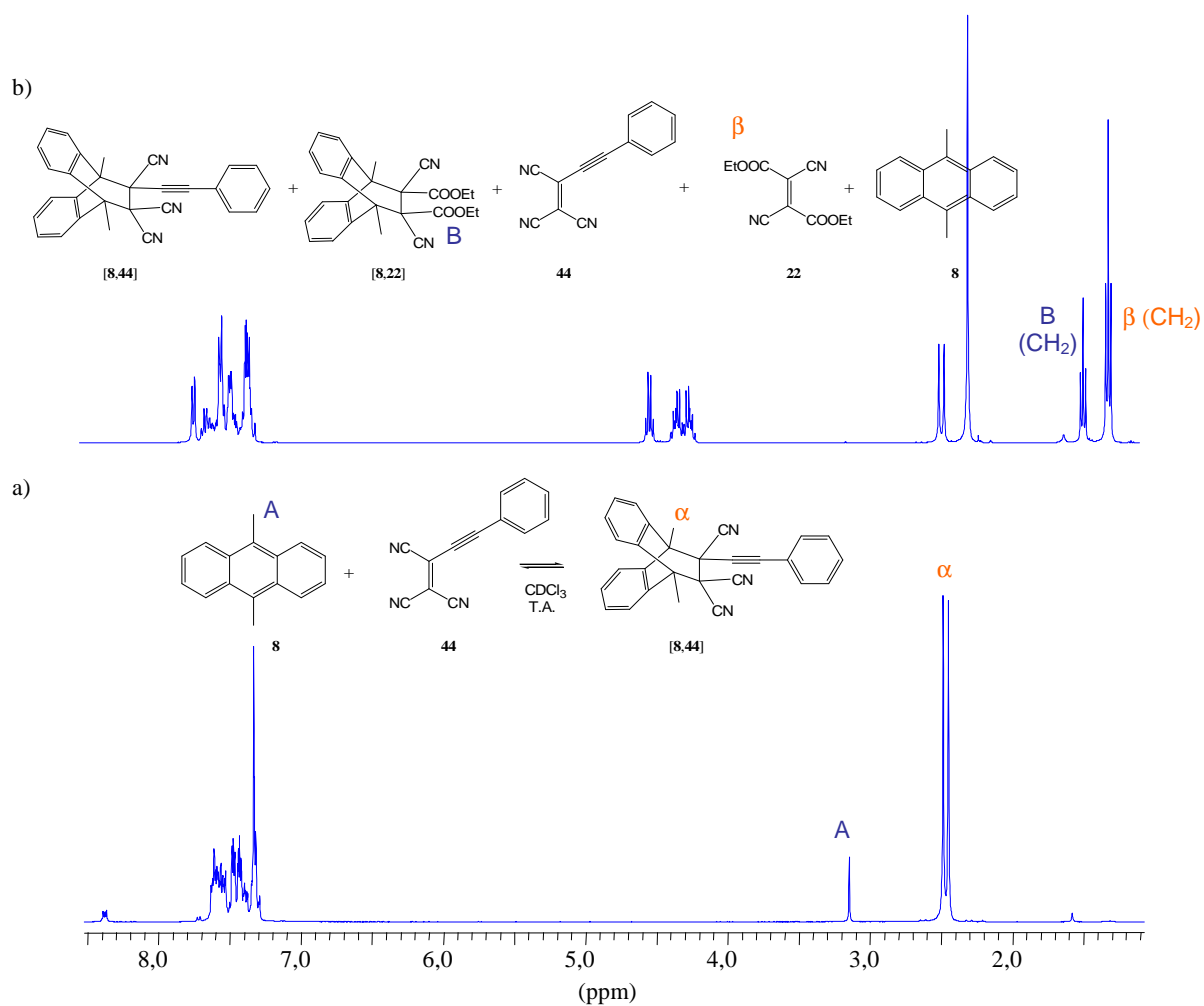


Figure III.45 : a) équilibre entre **8**, **44** et leur adduit **[8,44]**, b) compétition avec **22**.

On peut également réaliser l'échange avec **49** et déplacer complètement l'équilibre (Figure III.46).

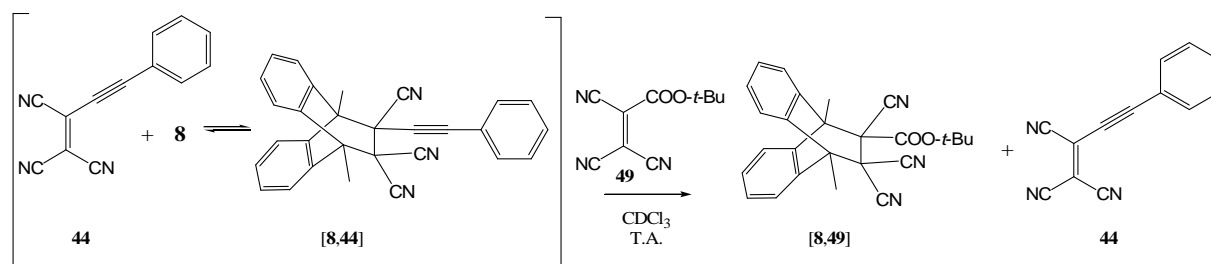


Figure III.46 : Extinction de l'équilibre entre **44**, **8** et leur adduit par addition de **49**.

Une expérience de double échange a été réalisée (Figure III.47). La formation du premier adduit met 1 heure, le premier échange environ 40h, et le deuxième plusieurs jours.

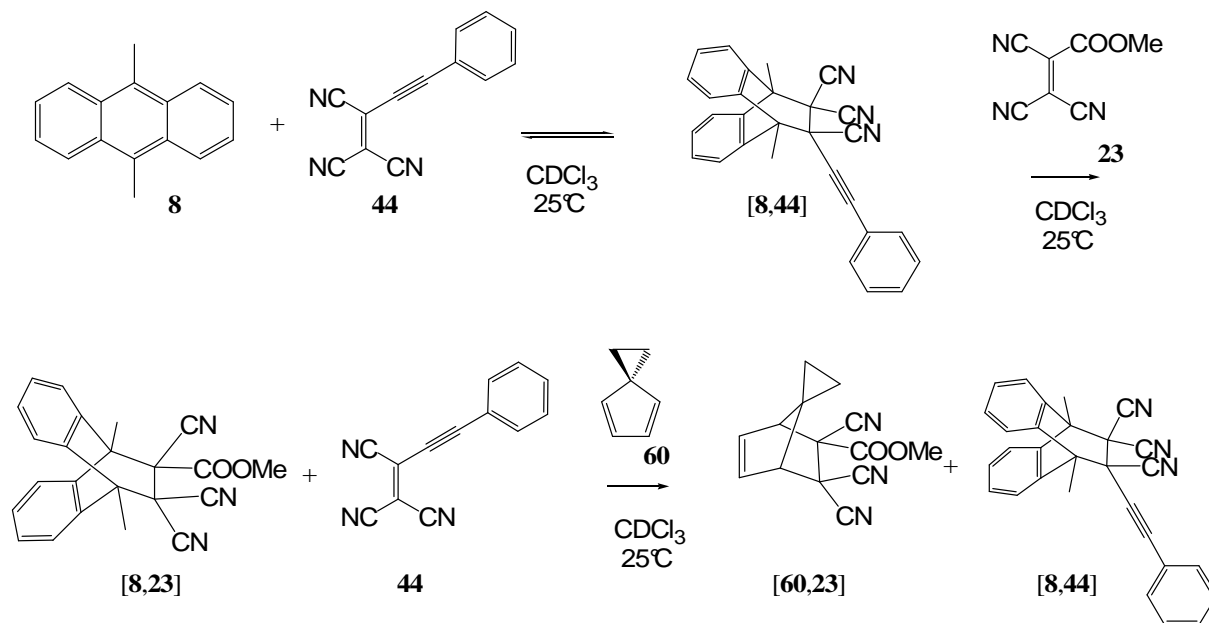


Figure III.47 : Double échange illustrant l'utilisation d'équilibres ayant des positions des constantes d'équilibre de plus en plus élevées.

c) Réaction avec le 2-cyano-4-[[4-(diméthylamino)phényl]éthynyl]but-2-ènedinitrile **45**.

L'ajout d'un équivalent de dicyanofumarate de diéthyle **22** déplace l'équilibre et libère presque quantitativement la fraction de **45** qui était sous forme d'adduit en deux jours (Figure III.48).

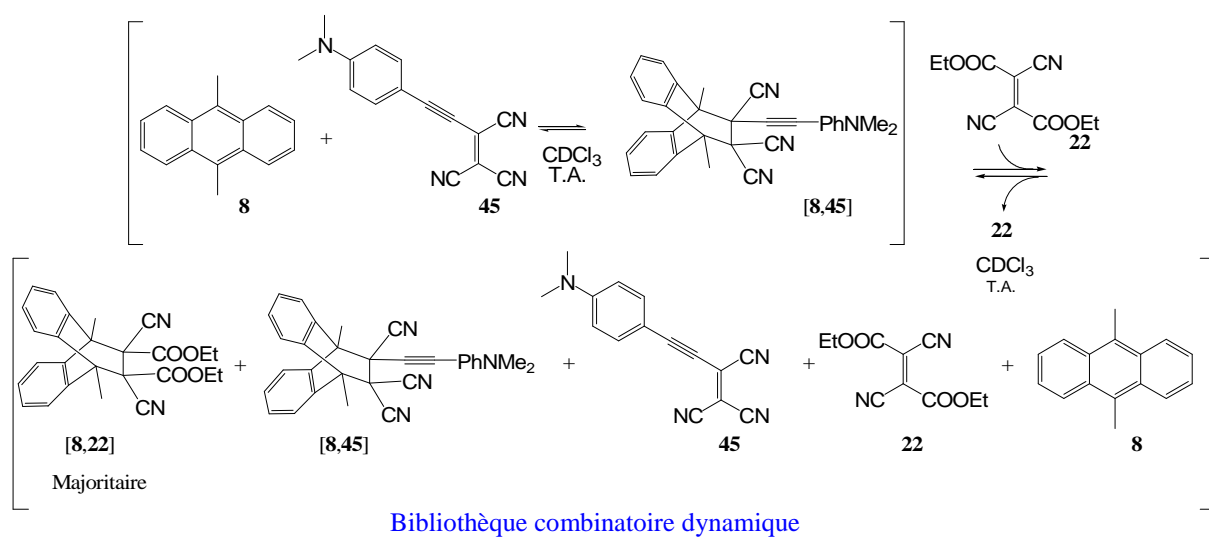


Figure III.48 : Déplacement de **45** par l'ajout de **22**.

Cette expérience peut être interprétée comme le relargage du chromophore **45**. Son intérêt sera discuté au chapitre IV (paragraphe C.2).

4. Conclusion à l'étude des équilibres mettant en jeu les anthracènes.

Le 9,10-diméthylanthracène **8** apporte de nouveaux types de réactivités avec les tricyanoéthylènedicarboxylates, et permet aussi des réactions dynamiques avec **44** et surtout **45** dont la réaction avec les fulvènes donne plusieurs sous-produits. Ceci permet d'envisager d'autres types de comportements dans des systèmes dynamiques. Mais en plus la réaction dynamique de **8** avec **45** ouvre la perspective de moduler les propriétés d'optique non linéaire de ce dernier (chapitre IV).

E. Comparaison des données thermodynamiques.

Diène	Diéophile	$\Delta_r H$	$\Delta_r S$	$\Delta_r G(25^\circ\text{C})$	$K_{\text{exp}} 25^\circ\text{C}$	$K_{\text{exp}} 50^\circ\text{C}$
8	22	-60,0	-116	-25,4	24 500	3 800
8	44	-75,6	-183	-21,1	4720	445
8	45	-48,5	-138	-7,4	20	4,4
5	22	-56,0	-153	-10,4	63	11
5	23	-91,0	-239	-19,8	2345	140
63	22	-54,8	-148	-10,6	72	13
5	80	-56,4	-151	-11,4	99	17
5	81	-46,7	-125	-9,3	43	10
5	82	-73,3	-204	-12,5	158	16
63	23	-119,2	-339	-18,3	1616	39
5	83	-82,6	-224	-15,8	581	44

Tableau III.4 : Ensemble des données thermodynamiques des différents systèmes étudiés ($\Delta_r G$ et $\Delta_r H$ en $\text{kJ}\cdot\text{mol}^{-1}$ et $\Delta_r S$ en $\text{J}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{K}^{-1}$), et des valeurs mesurées des constantes d'équilibres.

F. Conclusion à l'étude des équilibres.

Dans cette partie nous avons vu que les systèmes dynamiques que nous avons découverts lors du criblage offrent différents comportements. Les systèmes mettant en jeu les fulvènes sont très rapides et atteignent leurs états d'équilibres en une minute ou moins. Les systèmes mettant en jeu les anthracènes prennent, à température ambiante, entre une et dix heures pour le faire. Dans les deux cas, différentes valeurs de fraction d'adduit peuvent être obtenues en fonction de l'activation des diénophiles. Ces valeurs reflètent la stabilité des produits obtenus.

Ces caractéristiques, qui découlent des données thermodynamiques et cinétiques des systèmes, donnent accès à une modulation du comportement souhaité au sein d'une bibliothèque combinatoire dynamique par le choix judicieux des couples diènes/diénophiles utilisés comme unités de reconnaissance basées sur la chimie de Diels-Alder.

Nous verrons dans le prochain chapitre deux utilisations des propriétés de ces équilibres que nous avons pu obtenir.

IV. Utilisations des propriétés dynamiques.

Plan :

A. Précédents d'application de la réversibilité de la réaction de Diels-Alder.	118
1. Utilisation pour la modification de propriétés physiques.	119
2. Utilisation en chimie supramoléculaire.	119
B. Application au photorelaxage.	120
C. Modulation des propriétés d'interaction avec la lumière.	122
1. Fluorescence de l'anthracène.	122
2. Modulation des propriétés d'optique non linéaire.	125
3. Conclusion.	126
D. Polymères dynamiques.	127
1. Polymères basés sur la chimie de Diels-Alder.	128
2. Polymères supramoléculaires et polymères dynamiques.	129
3. Vers des polymères dynamiques basés sur la chimie de Diels-Alder.	130
4. Etude en solution par résonance magnétique nucléaire.	130
5. Etude en solution par diffusion de neutrons.	132
a) Principe d'une expérience de diffusion de neutrons.	132
b) Spectre de diffusion d'une solution de chaînes macromoléculaires flexibles.	134
c) Description et analyse des résultats expérimentaux.	135
6. Etude en phase solide.	141
a) Polymères associés par liaisons hydrogène.	142
b) Polymères linéaires sans association.	143
c) Polymères réticulés.	143
d) Analyse.	147
7. Conclusion.	149
E. Conclusion de l'étude de l'utilisation des propriétés dynamiques.	149

A. Précédents d'application de la réversibilité de la réaction de Diels-Alder.

1. Utilisation pour la modification de propriétés physiques.

Comme cela a été mentionné précédemment, peu de groupes ont essayé de tirer profit de la réversibilité thermique de l'adduit de Diels-Alder pour obtenir de nouvelles propriétés. La dynamique du système décrit par Hirsch et coll.⁷³ a été utilisée par Rotello et coll. pour faire des copolymères de fullerènes et de dianthracènes dont la formation peut être contrôlée thermiquement (Figure IV.1).¹²⁰ Le polymère se forme à température ambiante en 168h, et commence à se décomposer à 50°C. La décomposition est obtenue en 20 minutes à 75°C. Un autre exemple d'usage des propriétés de réversibilité thermique est décrit par le groupe de McElhanon. Il se base sur la chimie du classique couple furane – maléimide pour former de manière réversible des dendrimères ou des surfactants.¹²¹ Les molécules ainsi constituées se dissocient aux températures élevées, et cette modification de la structure des molécules induit une perte de la fonction qui lui est associée (Figure IV.1).

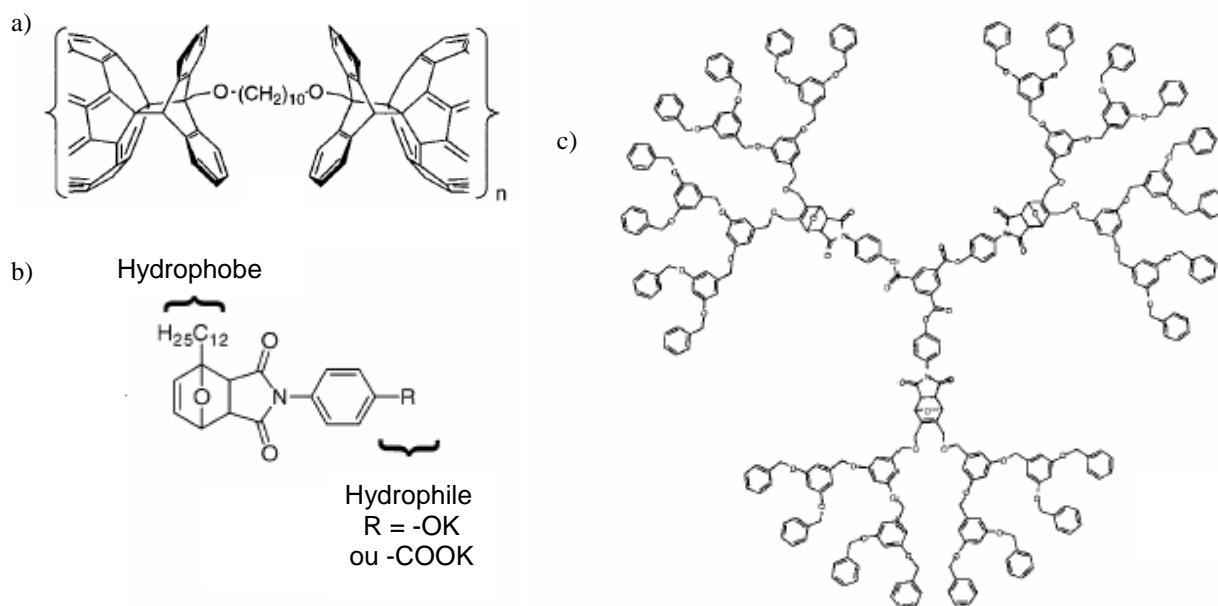


Figure IV.1 : Utilisation de la réaction de rétro-Diels-Alder pour des applications de la réversibilité dans a) un polymère¹²⁰, b) un surfactant,^{121b} c) un dendrimère.^{121a}

Wudl et coll. ont également utilisé le couple furane – maléimide pour faire un polymère réticulé capable d'autoréparation thermique.¹²² Nous reviendrons sur cet exemple au paragraphe D. Dans les deux derniers cas, l'utilisation de ces systèmes est limitée par la température élevée à laquelle se

121. a) J. R. McElhanon, D. R. Wheeler, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2681; b) J. R. McElhanon, T. Ziefer, S. T. Kline, D. R. Wheeler, D. A. Loy, G. M. Jamison, T. M. Long, K. Rahimian, B. A. Simmons, *Langmuir* **2005**, 21, 3259.

122. a) X. Chen, M. A. Dam, K. Ono, A. K. Mal, H. Shen, S. R. Nutt, K. Sheran, F. Wudl, *Science* **2002**, 295, 1698; b) X. Chen, F. Wudl, A. K. Mal, H. Shen, S. R. Nutt, *Macromolecules* **2003**, 36, 1802.

produit la rétro-réaction. La dissociation des adduits ne se faisant à des vitesses satisfaisantes qu'au-delà de 110°C.

2. Utilisation en chimie supramoléculaire.

Leigh et coll. ont décrit un système de navette utilisant une réaction de Diels-Alder et sa rétro-réaction comme stimuli du déplacement d'un anneau sur l'axe d'un rotaxane. La structure de cet axe comporte deux positions : un fumaramide et un dérivé de l'acide succinique présentant une fonction ester et une fonction amide. Le premier site est capable de former quatre fortes liaisons hydrogène entre le macrocycle et les oxygènes des groupements amides de l'axe, alors que dans le site dérivant de l'acide succinique la paire de liaisons hydrogène formées avec l'ester est moins forte (Figure IV.2). Le site dérivant de l'acide succinique, plus rigide, du fait de la double liaison C=C, est aussi mieux préorganisé pour former les liaisons hydrogène. De ce fait ce site représente la position de l'anneau la plus stable. Si la double liaison issue de l'acide fumarique est mise à réagir avec du cyclopentadiène à 80°C, l'adduit de Diels-Alder se forme et cette position ne peut plus accueillir l'anneau qui va se déplacer vers l'autre position. La rétro-Diels-Alder, à 250°C sous un vide de 10^{-2} Torr, libère la position fumaramide, ce qui entraîne un retour de l'anneau sur cette position.¹²³ Ces déplacements sont réversibles et permettent ainsi de contrôler la position de l'anneau sur l'axe par la réaction de Diels-Alder et son processus inverse.

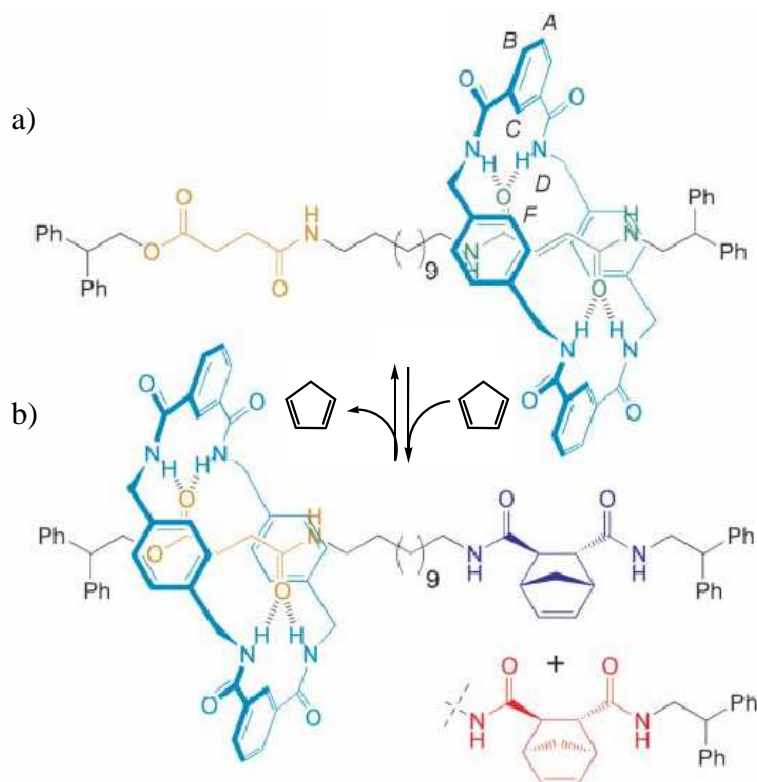


Figure IV.2 : Déplacements d'une navette contrôlés par une réaction de Diels-Alder et son processus inverse.¹²³

123. D. A. Leigh, E. M. Pérez, *Chem. Commun.* **2004**, 2262.

Philip et coll. ont décrit un système basé sur le couple furane - maléimide qui est capable de former une paire de fortes liaisons hydrogène entre un acide carboxylique et une amidopyridine.¹²⁴ Cette liaison devient intramoléculaire quand l'adduit se forme. Ils ont montré qu'au sein d'une petite bibliothèque variant par la longueur de l'espaceur entre les groupements intervenant dans la liaison hydrogène, il se forme dans un premier temps le produit cinétique. Puis, à 50°C, les proportions évoluent au profit du produit le plus stable (Figure IV.3). Cependant après 10h, le système n'est pas arrivé à son état d'équilibre.

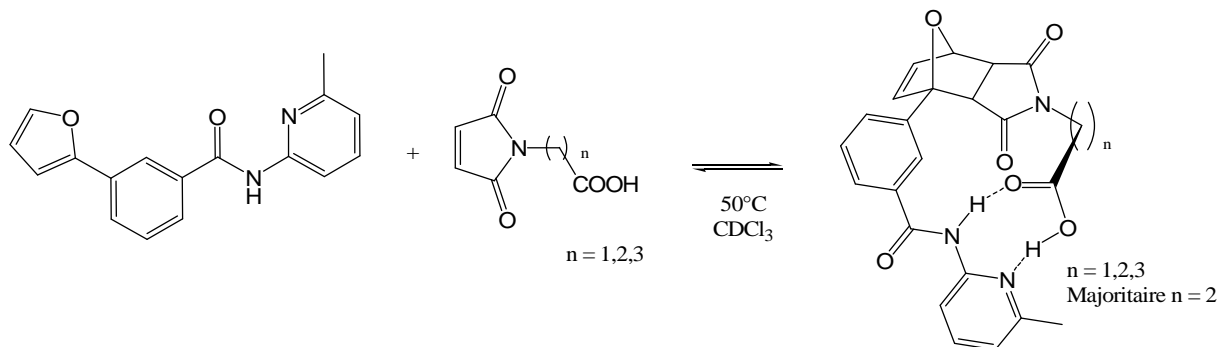


Figure IV.3 : Sélection au sein d'une bibliothèque dirigée par une liaison hydrogène.¹²⁴

Dans le cas des systèmes basés sur le couple furane maléimide, les phénomènes d'échange à température ambiante ou légèrement au dessus sont observables. Mais ils sont pénalisés par la lenteur de la réaction de Diels-Alder. Celle-ci vient du caractère aromatique du furane, qui implique une forte barrière d'activation. De ce fait, la rétro-réaction est encore plus lente à température ambiante, et prend plusieurs jours pour pouvoir être observée. Pour les applications où il est nécessaire de faire revenir en arrière une quantité significative d'adduit, comme celles des dendrimères ou des surfactants citées au paragraphe précédent, ce système requiert donc un chauffage au-delà de 100°C.

Les systèmes que nous avons découverts sont réversibles dès la température ambiante, et nous avons pensé que nous pourrions les mettre en œuvre pour obtenir des propriétés intéressantes à cette température.

B. Application au photorelargage.

La possibilité d'avoir un système covalent dynamique et rapide dès la température ambiante offre de nouvelles possibilités. Les systèmes dynamiques basés sur la réaction de Diels-Alder entre les fulvènes et les dicyanofumarates que nous avons décrits ont été intégrés par Branda et coll. dans un système de photocommutateur visant à des applications de relargage.¹²⁵ Ils avaient décrit précédemment un système photochrome basé sur un dérivé du cyclohexadiène qui, suite à une

124. R. M. Bennes, D. Philip, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3651.

125. a) V. Lemieux, N. R. Branda, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2969; b) V. Lemieux, S. Gauthier, N. R. Branda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6820.

réaction de Diels-Alder avec l'anhydride fumarique à 65°C, faisait apparaître la structure d'un 1,2-dithiénylène. Une fois obtenu, celui-ci pouvait subir une cyclisation photochimique intramoléculaire par irradiation avec des rayonnements ultraviolets pour obtenir la forme fermée. L'irradiation de cette dernière par de la lumière visible induisait la rétro-cyclisation, ce qui induisait le retour à la forme ouverte (Figure IV.4a).

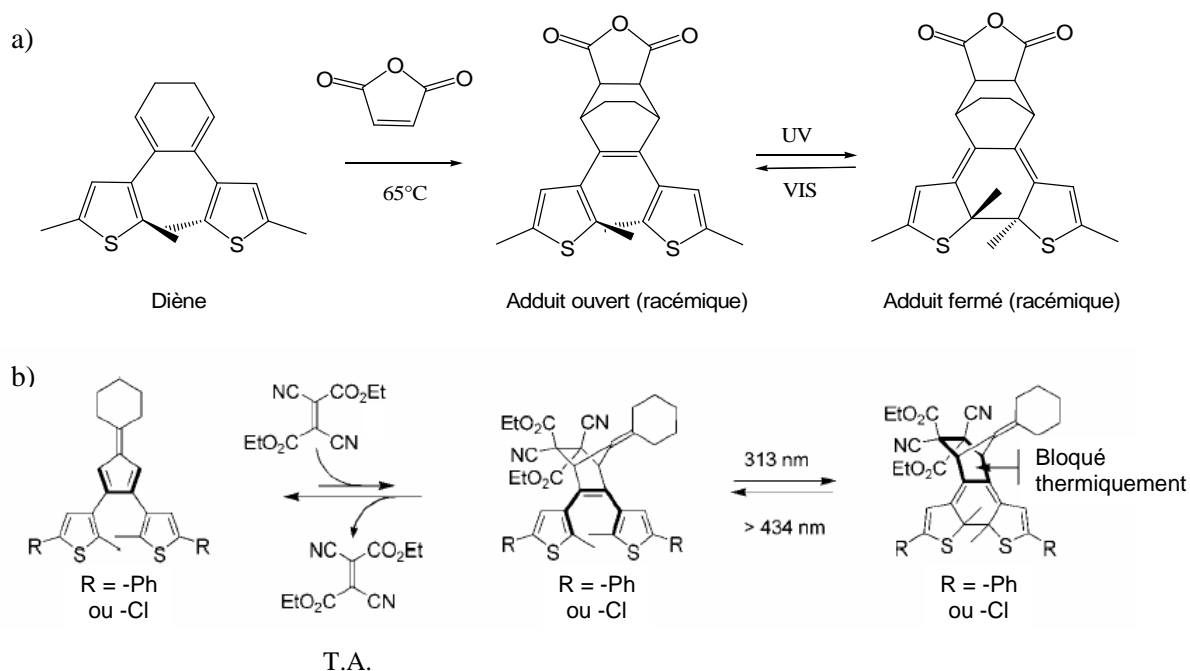


Figure IV.4 : Systèmes de type dithiénylène induits par une réaction de Diels-Alder : a) statique, b) dynamique.¹²⁵

Le remplacement du cyclohexadiène par un fulvène et celui de l'anhydride maléique par le diénophile plus activé qu'est le dicyanofumarate de diéthyle **22** rendent le système dynamique. Une autre conséquence est que la réaction de Diels-Alder se fait dès la température ambiante puisqu'il s'agit d'un système beaucoup plus réactif. De la même manière que précédemment, la cyclisation de l'adduit permet d'obtenir la forme fermée par irradiation à 313 nm. Dans cette forme fermée, la réaction de rétro-Diels-Alder ne peut plus avoir lieu, et l'adduit sous cette forme ne participe plus à l'équilibre entre diène, diénophile et adduits de Diels-Alder. Par contre l'irradiation de la forme fermée de l'adduit avec de la lumière visible déclenche la rétro-cyclisation, et régénère l'adduit de Diels-Alder, qui est réversible dans ces conditions. L'ensemble de ces phénomènes peut être considéré comme un système capable de relargage induit par la lumière (Figure IV.4b). En effet la forme fermée de l'adduit est stable et donc isolable. Lorsqu'il est mis en solution et irradié avec de la lumière visible, le relargage du dicyanofumarate va pouvoir être déclenché. Pour l'instant, seule une preuve de principe de cette séquence a été réalisée. Mais la décoration du diénophile par des groupements présentant une activité biologique ouvrirait la voie à d'intéressantes applications d'intérêt biologique.

De plus, par la modification des groupements –R portés par les thiophènes, la longueur d'onde de la lumière qui déclenche la rétro-cyclisation peut être variée. Ceci offre la possibilité d'adapter la longueur d'onde qui déclenche le relargage en fonction de l'application souhaitée, en particulier s'il s'agit de traverser des tissus biologiques pour une forme de photothérapie.¹²⁶ Vue la réactivité des cyanooléfines, le relargage *in situ* d'un substrat-suicide est une stratégie envisageable. Une autre possibilité serait de former un mélange de formes fermées d'adduits qui auraient des longueurs d'ondes de déclenchement de la rétro-cyclisation différentes. Un relargage séquentiel du diénophile/substrat en diminuant la longueur d'onde d'irradiation serait ainsi obtenu. Enfin de nombreuses applications pour le stockage de l'information et les commutateurs moléculaires ont déjà été développées à partir des diaryléthènes.¹²⁷ La chimie développée à partir de nos travaux par Branda et coll. devrait permettre d'ajouter à toutes ces applications un caractère dynamique.

C. Modulation des propriétés d'interaction avec la lumière.

Comme nous l'avons vu au paragraphe précédent, la capacité de former des adduits de Diels-Alder dynamiques peut être intégrée dans des systèmes présentant d'autres fonctions, et notamment les interactions avec la lumière. Des systèmes auxquels nous nous sommes intéressés découlent directement deux applications : la modulation des propriétés de fluorescence des anthracènes et celle des propriétés d'optique non linéaire du composé à transfert de charge interne **45**.

1. Fluorescence de l'anthracène.

L'anthracène et ses dérivés présentent des propriétés de fluorescence en solution. La possibilité de l'utilisation et de la modulation de ces propriétés dans des dispositifs supramoléculaires faisant intervenir des éthers couronnes a déjà été décrites par Desvergne et coll. avec des applications à la détection.¹²⁸ Nous avons étudié la possibilité d'utiliser les réactions de Diels-Alder dynamiques pour moduler les propriétés de fluorescence. Les systèmes mettant en jeu le 9,10-diméthylantracène **8** décrits dans le chapitre III permettent intrinsèquement d'envisager cette application. Et il est envisagé que la fluorescence de l'adduit de Diels-Alder soit beaucoup plus faible, du fait de la disparition de la structure de l'anthracène dans l'adduit. Nous avons cherché à pouvoir moduler l'intensité de la fluorescence avec la température dans des systèmes équilibrés basés sur la réaction de Diels-Alder de l'anthracène **8**. En effet, plus la température est élevée, moins la fraction d'adduit est importante, et donc plus la fluorescence devrait être importante (Figure IV.5).

126. a) H. Kato, *J. Photochem. Photobiol. B : Biol.* **1998**, *42*, 96; b) J. L. Sessler, R. A. Miller, *Biochem. Pharmacol.* **2000**, *59*, 733; c) K. Plaetzer, T. Kiesslich, T. Verwanger, B. Krammer, *Med. Laser Appl.* **2003**, *18*, 7; d) A. P. Castano, T. N. Demidova, M. R Hamblin, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* **2004**, *1*, 279; e) A. P. Castano, P. Mroz, M. R Hamblin, *Nature Reviews* **2006**, *6*, 535.

127. M. Irie, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1685.

128. H. Bouas-Laurent, J.-P. Desvergne, F. Fages, P. Marsau, *Frontiers in Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry*, (Eds. : H.-J. Schneider, H. Dürr), VCH, Weinheim, **1991**, p. 265.

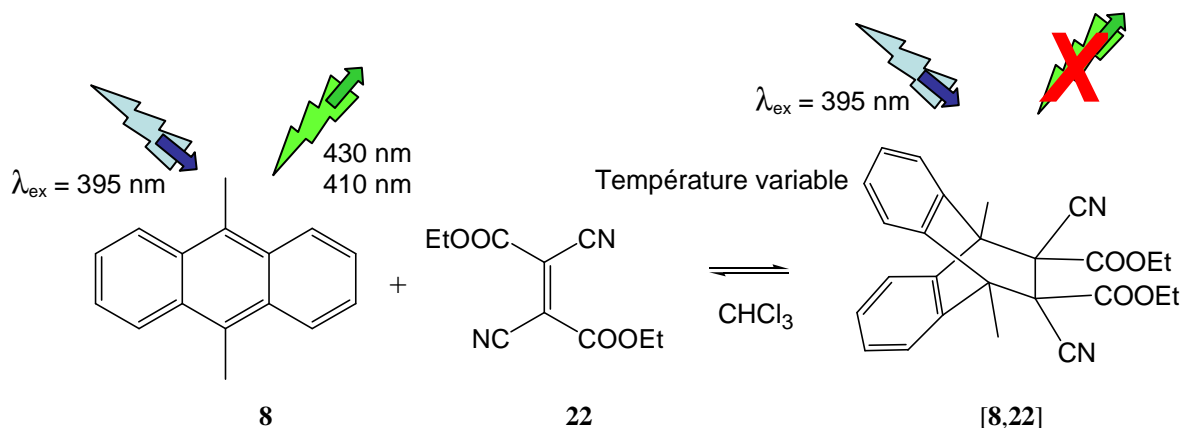


Figure IV.5 : Equilibre entre la forme fluorescente de l'antracène et son adduit peu fluorescent.

Mais en réalité, vu la valeur de la constante d'équilibre à 25°C ($2,4 \cdot 10^{-4} \text{ M}^{-1}$), les concentrations requises pour que la formation de l'adduit soit importante sont supérieures à 10 mM. Or, à ces concentrations, une extinction importante de la fluorescence est observée du fait de l'empilement des anthracènes (Figures IV.6 et IV.7).^{128,129} Elle s'accompagne de la disparition de la bande à 410 nm.

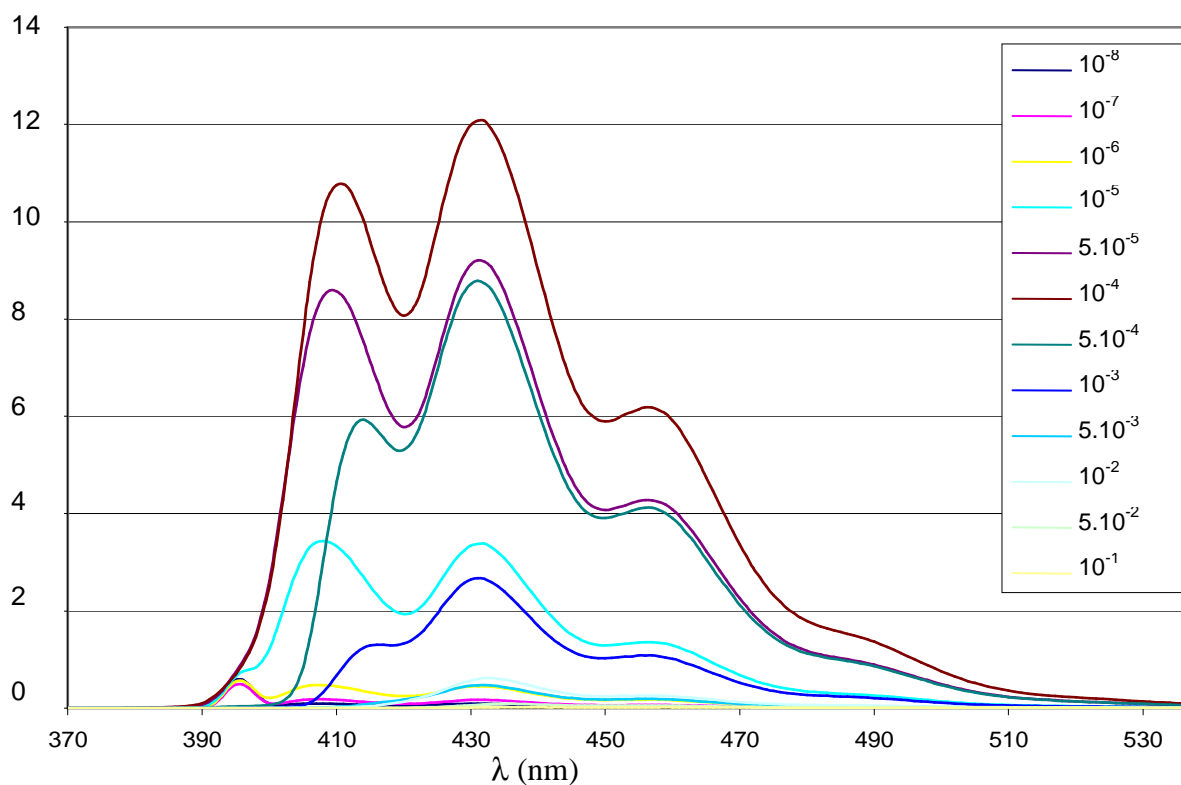


Figure IV.6 : Variation de la fluorescence du 9,10-diméthylantracène **8** dans le chloroforme, en fonction de la concentration. L'extinction de fluorescence aux concentrations supérieures à 10^{-4} M est mise en évidence dans le chloroforme (excitation à 395 nm, unité arbitraire).

129. a) J. B. Birks, *Photophysics of Aromatic Molecules*, Wiley-Interscience, New-York, **1970**; b) J. B. Birks, J. B. Aladekomo, *Photochem. Photobiol.* **1963**, 2, 415.

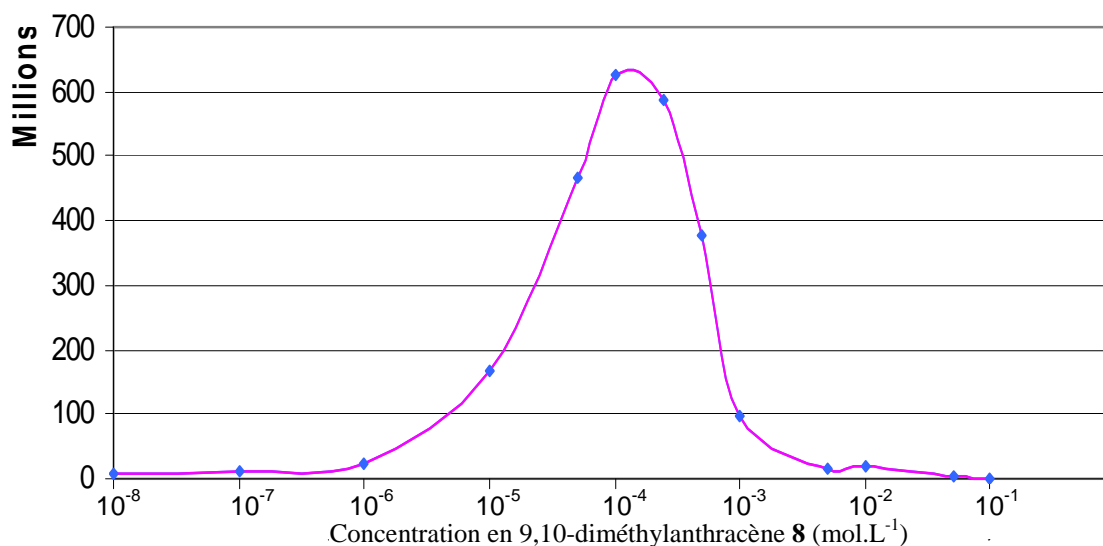


Figure IV.7 : Intégration de la fluorescence en fonction de la concentration en 9,10-diméthylantracène **8** dans le chloroforme (excitation à 395 nm, unité arbitraire).

L'ajout d'un équivalent de dicyanofumarate de diéthyle **22** à une solution de 9,10-diméthylantracène **8** à une concentration de 10 mM entraîne la formation de l'adduit de Diels-Alder dynamique et réduit la concentration d'antracène en solution à 0,6 mM. L'extinction de fluorescence diminue et la fluorescence mesurée est multipliée par un facteur 9. En augmentant la température à 50°C, l'adduit est plus dissocié et la concentration de **8** monte à 1,5 mM, et l'extinction de fluorescence est à nouveau observée, et la disparition de la bande à 410 nm caractéristique de cette extinction. Il en résulte une commutation de la fluorescence dans le sens opposé à celui attendu : l'augmentation de température éteint la fluorescence (Figure IV.8).

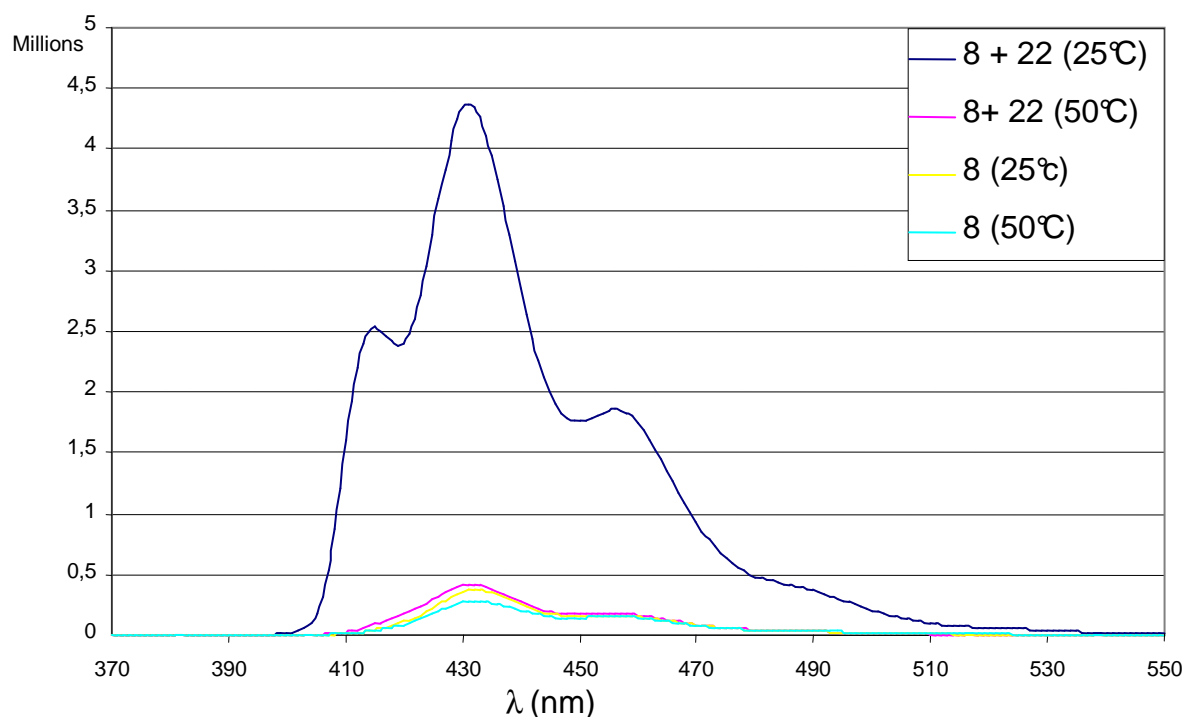


Figure IV.8 : Modulation de la fluorescence du diméthylantracène **8** par réaction de Diels-Alder dynamique avec le dicyanofumarate de diéthyle **22** dans le chloroforme et commutation thermique (excitation à 395 nm, unité arbitraire).

Une autre application serait le relargage de substances fluorescentes stockées sous forme d'adduit dans un milieu, en introduisant un diène compétiteur. Nous avons vu un prototype d'une telle fonction moléculaire dans la partie II avec la séquence réactionnelle suivante où l'ajout du diène **60** induit l'augmentation de la concentration d'antracène libre en solution (Figure IV.9) :

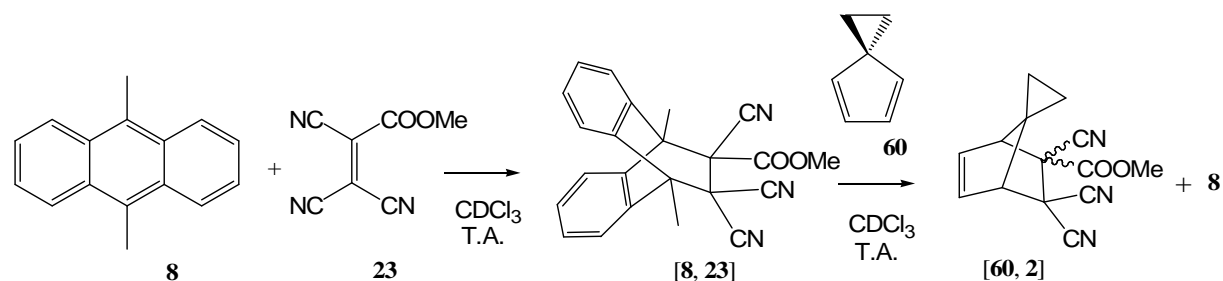


Figure IV.9 : Déclenchement chimique de la fluorescence par ajout du diène **60** à l'adduit **[8,23]**.

De manière similaire, le relargage du diénophile stocké sous forme d'adduit induit par la photodimérisation de l'antracène peut aussi être envisagé. Sous forme de dimère, l'antracène ne peut plus jouer le rôle de diène et au fur et à mesure de sa dimérisation, la quantité de diénophile en solution augmente (Figure IV.10). La vitesse du photorelargage ainsi obtenu peut aussi être contrôlée. Nous n'avons pas essayé cette expérience.

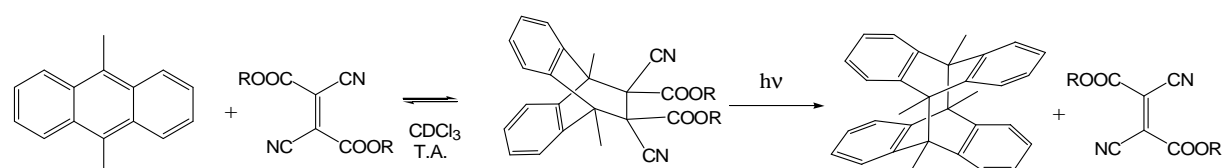


Figure IV.10 : Principe d'un photorelargage de diénophile par dimérisation de l'antracène.

Les exemples présentés ici sont très simples, mais leur intégration dans des systèmes supramoléculaires plus complexes devrait permettre des fonctions plus intéressantes, comme la détection,^{125a} l'imagerie de phénomènes chimiques ou biologiques ou la sélection assistée par fluorescence.²⁹

2. Modulation des propriétés d'optique non linéaire.

L'intérêt pour les molécules à transfert de charge interne va croissant. Elles sont une classe importante de chromophores possédant les propriétés optoélectroniques.¹³⁰ Parmi ces propriétés,

130. H. Meier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2482.

citons la génération de seconds et troisièmes harmoniques ou l'absorption à deux photons.¹³¹ Ces molécules sont obtenues en reliant un ou plusieurs groupements donneurs d'électrons à un ou plusieurs groupements accepteurs d'électrons par des systèmes entièrement conjugués linéaires ou branchés.¹³² Les structures branchées présentent de très bonnes propriétés d'absorption à deux photons.¹³³ La force des groupements donneurs ou accepteurs, la longueur, la nature et la rigidité du système conjugué liant ces groupements influent aussi sur les propriétés de ces molécules à transfert de charge interne.

Diederich et coll. ont décrit le composé **45** dans le cadre de leur recherche de nouvelles structures présentant des propriétés d'optique non-linéaire.^{113a,b} Il nous est apparu que le groupement 1,1,2-tricyanoéthylène, qui joue dans cette molécule le rôle d'accepteur d'électrons pour le transfert de charge interne,¹³⁴ de par sa structure plane et peu encombrée et son caractère pauvre en électrons pouvait jouer le rôle de diénophile très activé. C'est ce qui nous a amené à synthétiser **45** et à étudier la possibilité de l'utiliser dans des réactions de Diels-Alder dynamiques. L'idée est que la formation de l'adduit déconnecte le groupement 1,1,2-tricyanoéthylène du reste de la structure à transfert de charge interne, ce qui laisse envisager une commutation de cette propriété. Comme dans le cas de la fluorescence, il peut être envisagé soit un contrôle thermique (Figure IV.11), soit un contrôle par relargage.

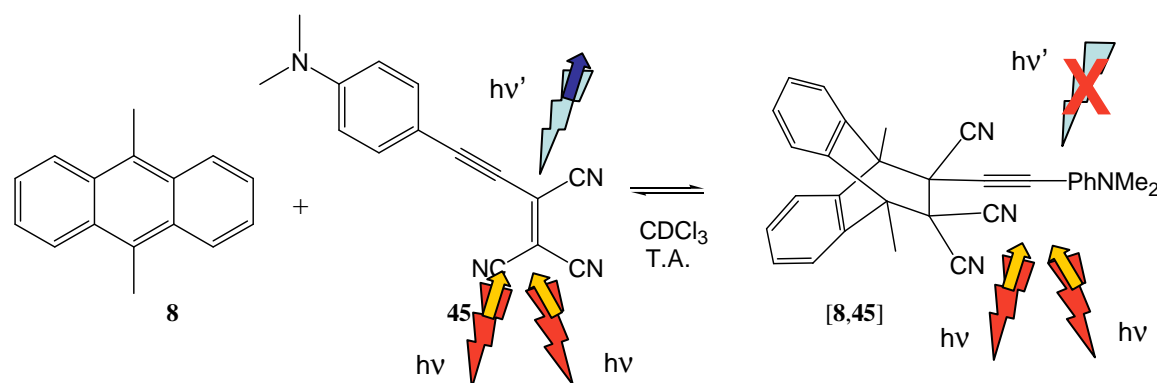


Figure IV.11 : Commutation des propriétés d'absorbance à deux photons de **45** par réaction de Diels-Alder dynamique avec **8**, $v' < v$.

131. a) M. Albota, D. Beljonne, J.-L. Brédas, J. E. Ehrlich, J.-Y. Fu, A. A. Heikal, S. E. Hess, T. Kogej, M. D. Levin, S. R. Marder, D. McCord-Maughon, J. W. Perry, H. Röckel, M. Rumi, G. Subramaniam, W. W. Webb, X.-L. Wu, C. Xu, *Science* **1998**, *281*, 1653; b) M. Rumi, J. E. Ehrlich, A. A. Heikal, J. W. Perry, S. Barlow, Z. Hu, D. McCord-Maughon, T. C. Parker, H. Röckel, S. Thayumanavan, S. R. Marder, D. Beljonne, J.-L. Brédas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9500.

132. M. Barzoukas, M. Blanchard-Desce, *J. Chem. Phys.* **2000**, *113*, 3951.

133. a) C. Katan, F. Terenziani, O. Mongin, M. H. V. Werts, L. Porrès, T. Pons, J. Mertz, S. Tretiak, M. Blanchard-Desce, *J. Phys. Chem. A* **2005**, *109*, 3024; b) J. A. Marsden, J. J. Miller, L. D. Shirtcliff, M. H. Haley, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2464.

134. a) H. Meier, J. Gerold, D. Jacob, *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1915; b) W. Peng, Z. Peiwang, W. Chuanguang, Y. Cheng, *Theochem* **1999**, *459*, 155.

Comme nous l'avons vu au chapitre III, en présence du 9,10-diméthylanthracène **8**, **45** est engagé dans un équilibre avec l'adduit de Diels-Alder qu'il forme avec **8**. Mais à 25°C, la constante d'équilibre n'est que de 20 M⁻¹. Pour des systèmes dilués, peu de molécules se trouveraient sous forme d'adduit, ce qui ne représente pas un commutateur très efficace. Une solution serait de travailler à plus basse température, ou avec un excès d'anthracène. Nous n'avons pas pu faire ces expériences. Mais il faut noter que nous n'avons pas optimisé la structure de l'anthracène utilisé pour augmenter la constante d'équilibre. Les anthracènes sont propices à la fonctionnalisation et offrent pour ce faire dix positions différentes. Il est donc envisageable de pouvoir accorder la position de l'équilibre en fonction des propriétés souhaitées par ingénierie moléculaire de l'anthracène. Il serait souhaitable que des modifications dans la structure des fulvènes puissent permettre d'éviter les réactions secondaires, pour donner des systèmes plus robustes, et aussi plus rapides que ceux mettant en jeu les anthracènes.

Les molécules à transfert de charge interne ont trouvé des applications dans le domaine du stockage d'information¹³⁵, des sondes d'environnement chimique local,¹³⁶ ou de l'imagerie biologique ou médicale.¹³⁷ Comme dans le cas des systèmes photochromes, l'ajout des propriétés de dynamique aux propriétés déjà existantes permettrait de nouveaux développements.

3. Conclusion.

Dans le cas de la fluorescence comme dans celui des molécules à transfert de charge interne, des perspectives de commutateurs moléculaires agissant sur des propriétés d'interaction avec la lumière très intéressantes ont été démontrées. Les systèmes décrits ici sont très simples et sont loin de présenter les propriétés requises, mais ils montrent qu'il est possible d'envisager de tels développements à la chimie que nous avons initiée avec ce travail.

135. G. Jiang, T. Michinobu, W. Yuan, M. Feng, Y. Wen, S. Du, H. Gao, L. Jiang, Y. Song, F. Diederich, D. Zhu, *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 2170.

136. a) C. Le Droumaguet, O. Mongin, M. H. V. Werts, M. Blanchard-Desce, *Chem. Commun.* **2005**, 2802; b) S. J. K. Pond, O. Tsutsumi, M. Rumi, O. Kown, E. Zojer, J.-L. Brédas, S. R. Marder, J. W. Perry, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9291.

137. a) J. J. La Clair, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7676; b) E. E. Nesterov, J. Skoch, B. T. Hyman, W. E. Klunk, B. J. Bacskai, T. M. Swager, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5452; c) T. R. Krishna, M. Parent, M. H. V. Werts, L. Moreaux, S. Gmouh, S. Charpak, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, M. Blanchard-Desce, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4645.

D. Polymères dynamiques.

1. Polymères basés sur la chimie de Diels-Alder.

Les cycloadditions, et parmi celles-ci la réaction de Diels-Alder, ont été utilisées pour former des polymères.¹³⁸ Dans ce cadre, la rétro-réaction a, jusque récemment, plutôt été considérée comme un désavantage, et dans de nombreux cas la formation des polymères a été rendue irréversible par l'aromatisation de l'adduit suite à la perte d'une molécule d'eau ou de dioxyde de carbone. Mais en 2002, Wudl et coll. ont décrit l'usage de la réversibilité de la réaction de Diels-Alder entre le furane et le maléimide pour la préparation de polymères capables d'auto-réparation thermique.¹²² Le mélange d'un dérivé du pentaérythritol portant quatre fois la fonctionnalité furane et de bismaléimides ou de trismaléimides, en l'absence de solvant, est chauffé à 120°C. Il se forme un gel qui en se refroidissant lentement à température ambiante donne un solide dur et transparent, en accord avec la structure hautement réticulée attendue. Il a été montré que ce solide est capable de cicatriser une cassure réalisée dans l'échantillon avec une bonne récupération des propriétés mécaniques lorsqu'il est chauffé à 120°C puis refroidi à température ambiante. Ce fait est interprété comme la rupture des adduits de Diels-Alder à haute température, puis la reformation de ceux-ci, en partie au-delà de la cassure lors du refroidissement. Il en résulte une réunification chimique des chaînes au travers de la position où la fracture était présente, ce qui correspond à une réparation sans ajout de matière (Figure IV.12).

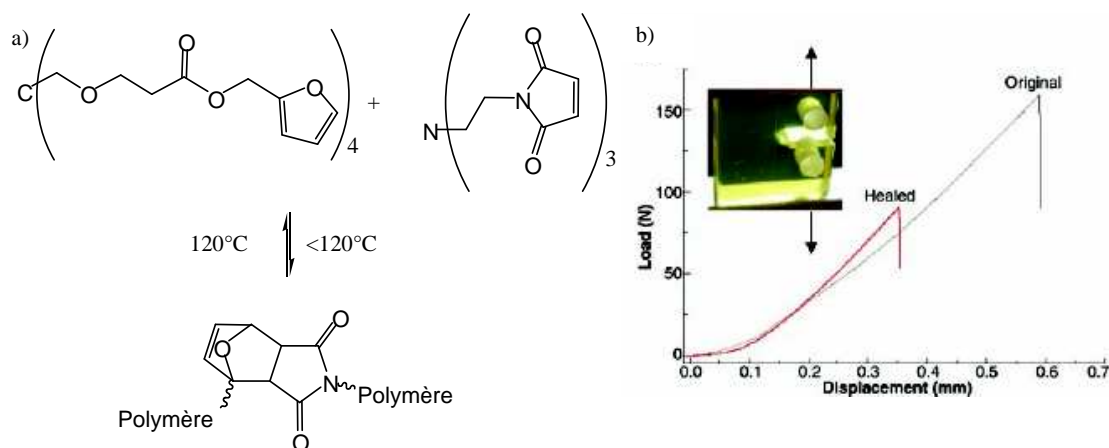


Figure IV.12 : Polymère capable d'auto-réparation thermique : a) structure des monomères formant un réseau réticulé, b) résistance à la contrainte avant (en noir) et après autoréparation (en rouge).^{122a}

138. Pour une revue voir : G. W. Goodall, W. Hayes, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 280.

Cette approche a depuis été réutilisée pour effectuer une réticulation réversible à haute température de polymères portant des furanes et des maléimides sur des chaînes latérales.¹³⁹ Cette démarche a été étendue au greffage de chaînes latérales sur des polymères en utilisant la réaction entre des dérivés d'antracène et de maléimide, pour une fonctionnalisation post-synthèse (ou post-fonctionnalisation) de polymères. Ici, ce n'est plus la réversibilité qui est recherchée, mais la facilité de la transformation et sa tolérance vis-à-vis des autres groupements chimiques présents dans le reste du système. Suivant une mode actuelle pour les cycloadditions 1,3-dipolaires entre les azotures et les alcynes,¹⁴⁰ cette démarche a été baptisée Diels-Alder « Click chemistry ».¹⁴¹

2. Polymères supramoléculaires et polymères dynamiques.

Les polymères supramoléculaires sont nés de l'idée d'utiliser des liaisons non-covalentes pour relier entre eux les monomères. Parmi les chimies utilisées pour leur formation citons l'usage de liaisons hydrogène, la coordination de métaux par des monomères portant des ligands, ou l'empilement de structures aromatiques comme c'est le cas de certains cristaux liquides.¹⁴² L'utilisation de métaux est très intéressante car elle allie les propriétés optiques des complexes à celles mécaniques des polymères.¹⁴³ L'usage d'interactions supramoléculaires peut aussi être limité à l'accrochage de chaînes latérales à des chaînes covalentes, ou à la réticulation de ces chaînes. L'usage de plusieurs types de liaisons supramoléculaires au sein de la même architecture est possible.¹⁴⁴ Les polymères supramoléculaires présentent des similitudes importantes avec les polymères covalents, mais possèdent aussi des propriétés propres aux matériaux supramoléculaires.¹⁴⁵ Parmi celles-ci, la diminution rapide de la viscosité qui est observée quand la température augmente et qui rend originale et intéressante leur mise en œuvre. Dans le cadre de ce travail, c'est une autre propriété sur laquelle il convient d'insister en particulier : c'est leur réversibilité et leur dynamique qui en font potentiellement des matériaux adaptatifs. Mais en suivant le même raisonnement que nous avons tenu dans l'introduction, ces propriétés peuvent être conservées en remplaçant les interactions supramoléculaires par des liaisons covalentes dynamiques.¹⁴⁶ Les

139. a) E. Goiti, M. B. Huglin, J. M. Rego, *Eur. Polym. J.* **2004**, *40*, 219; b) Y.-L. Liu, C.-Y. Hsieh, Y.-W. Chen, *Polymer* **2006**, *47*, 2581.

140. a) R. Huisgen, *Pure Appl.Chem.* **1989**, *61*, 613; b) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2004.

141. a) T.-D. Kim, J. Luo, J.-W. Ka, N. M. Tucker, M. Haller, J.-W. Kang, A. K.-Y. Jen, *Macromolecules* **2006**, *39*, 1676; b) B. Gacal, H. Durmaz, M. A. Tasdelen, G. Hizal, U. Tunca, Y. Yagci, A. L. Demirel, *Macromolecules* **2006**, *39*, 5330.

142. a) pour une revue sur les polymères supramoléculaires par liaisons hydrogène voir : L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, E. W. Meijer, R. P. Sijbesma, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 4071; b) pour une revue sur les polymères métallo-supramoléculaires voir : R. Dobrawa, F. Würthner, *J. Polym. Sci. Part A: Polym. Chem.* **2005**, *43*, 4981; c) pour une revue sur les polymères supramoléculaires par empilements de structures aromatiques voir : T. Kato, N. Mizoshita, K. Kishimoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 38.

143. C. F. Chow, S. Fujii, J.-M. Lehn, manuscrit en préparation.

144. H. Hofmeier, R. Hoogenboom, M. E. L. Wouters, U. S. Schubert, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2913.

145. J.-M. Lehn, *Polym. Int.* **2002**, *51*, 825.

146. J.-M. Lehn, *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 814.

matériaux polymères dont tout ou partie des liaisons entre les monomères sont dynamiques sont qualifiés de dynamères, et ceci, indépendamment du fait que ces liaisons soient supramoléculaires ou covalentes. La liaison imine a été utilisée dans des dynamères capables d'échanger leurs constituants pour changer leur structure et leurs propriétés optiques en fonction de leur environnement.¹⁴⁷ Des exemples de dynamères utilisant dans leurs chaînes des liaisons imine et des liaisons hydrogène ont été décrits.¹⁴⁸

3. Vers des polymères dynamiques basés sur la chimie de Diels-Alder.

L'intérêt d'intégrer la propriété moléculaire de jonction dynamique rapide à température ambiante basée sur des liaisons covalentes des systèmes que nous avons développés au sein de polymères nous est rapidement apparu évident. En effet, elle laisse envisager les propriétés d'auto-réparations décrites par Wudl et coll.,¹²² mais dès la température ambiante. En effet si des molécules présentant deux fois (ou plus) la fonction de diène et d'autres deux fois (ou plus) celle de diénophile sont mélangées dans des proportions stoechiométriques, elles vont polymériser. Dans notre cas particulier de réaction de Diels-Alder dynamique, nous aurions donc un polymère covalent de type alterné dont les jonctions entre les monomères seraient réversibles et capables de faire des échanges rapidement. De nouvelles propriétés peuvent être attendues de ces caractéristiques. Nous avons déjà parlé de l'auto-réparation à température ambiante, mais la capacité d'échanger des composants tant en solution qu'en phase solide mérite aussi d'être signalée. Pour tester ces propriétés, des monomères portant des unités de reconnaissance fulvènes et cyanooléfines ont été synthétisés.

4. Etude en solution par résonance magnétique nucléaire.

La preuve de la formation de polymères en solution passe par la caractérisation de la présence de chaînes et de l'évaluation de la taille de celles-ci. Du fait de la dynamique attendue du système, la longueur des chaînes est rapidement moyennée et dépend de la température. Mais la vitesse très rapide à laquelle s'effectuent, en solution, les échanges, si elle est une qualité manifeste du système, ne facilite pas l'étude des polymères. La spectroscopie par résonance magnétique nucléaire en solution s'avère inefficace du fait de la largeur des signaux des polymères. Pour essayer de surmonter cette difficulté, nous avons synthétisé un système présentant le spectre de résonance magnétique nucléaire le plus simple possible. Le bis(tricyanoéthylènedicarboxylate) **84** ne présente qu'un unique signal en résonance RMN du proton, et **85** a un des spectres les plus simples possibles pour un produit portant deux fois la fonctionnalité fulvène (Figure IV.13)

147. a) N. Giuseppone, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1148; b) N. Giuseppone, G. Fuks, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1723.

148. E. Kolomiets, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **2005**, 1519.

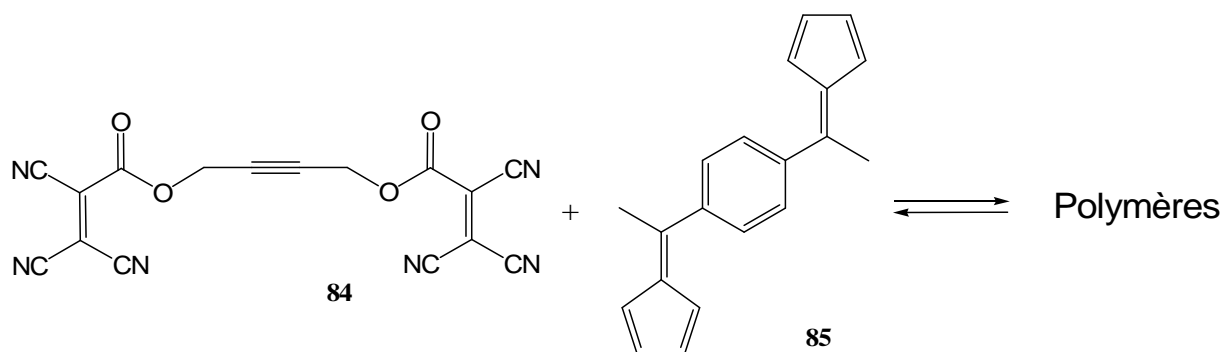


Figure IV.13: Structure des monomères **84** et **85** utilisés pour une étude de la polymérisation par RMN.

Lors du mélange de ces composés à une concentration de 100 mM dans l'acétone deutériée, le spectre obtenu témoigne, par la largeur de ses pics et la complexité du signal, de la formation d'un polymère, mais il est trop compliqué pour en tirer une information, sur la structure du polymère (Figure IV.14). La solubilité de ce système pose aussi un problème.

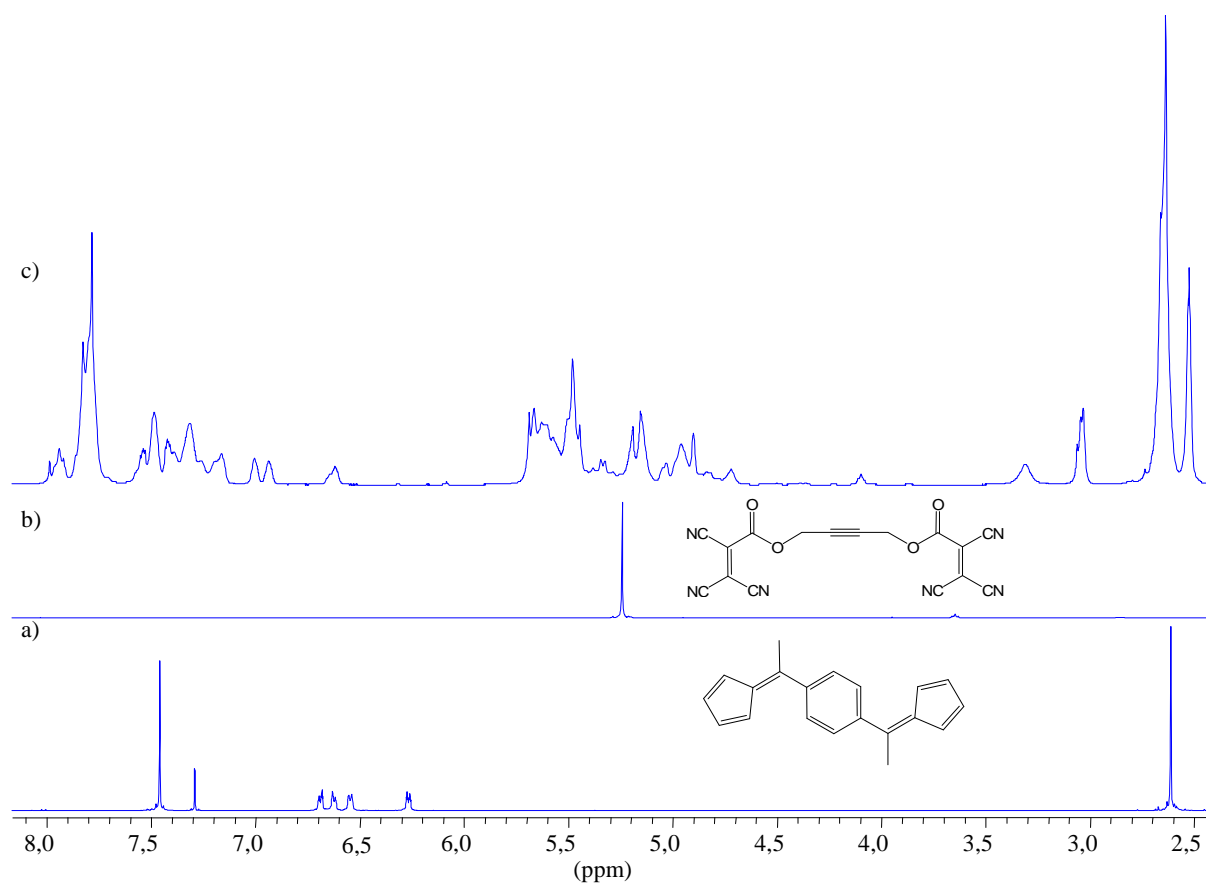


Figure IV.14 : Spectres RMN du proton a) du monomère **85**, b) du monomère **84**, c) du polymère dynamique formé suite au mélange de ces deux monomères dans l'acétone deutériée à une concentration de 100mM.

De plus, la variation dans la forme du spectre RMN au cours du temps ne peut être suivie, puisque l'équilibre est atteint en moins d'une minute. Cette grande vitesse d'équilibration interdit aussi de recourir à des techniques de chromatographie, et notamment la chromatographie par exclusion stérique : les chaînes sont en constante rééquilibration et leur taille, moyennée très rapidement, ne dépend que de la concentration. Un essai de mesure de coefficients de diffusion par RMN (DOSY) a été tenté,¹⁴⁹ mais la solution utilisée était trop peu concentrée (10mM) à en juger par les coefficients de diffusion mesurés. Comme attendu en fonction des constantes d'équilibre, seuls des oligomères ont été détectés. Mais de manière plus gênante, il est difficile d'exploiter les résultats, car nous n'avons pas de modèle pour la forme des structures obtenues. Il nous faudrait soit connaître les dimensions du volume occupé par une chaîne de polymère, soit avoir un polymère de structure similaire dans des tailles différentes pour faire un étalonnage. Or, nous n'avons pas ces données ni ces modèles.

La spectroscopie de masse par électrospray montre la formation d'oligomères allant jusqu'à 5 unités, mais vues les constantes d'association, des chaînes plus longues seraient attendues.

5. Etude en solution par diffusion de neutrons.

a) Principe d'une expérience de diffusion de neutrons.

La diffusion de neutrons constitue une technique non perturbative pertinente pour l'étude de la structure des polymères en solution.¹⁵⁰ Cette technique se base sur l'interaction des neutrons avec les noyaux des atomes qui constituent les molécules. Lors d'une collision avec un atome, le neutron est soit absorbé, soit diffusé. C'est ce dernier processus qui permet d'obtenir des renseignements sur la structure de l'échantillon. Les mesures présentées dans ce travail ont été effectuées au Laboratoire Léon Brillouin à Saclay.

Dans une expérience de diffusion de neutrons, le détecteur mesure un flux de particules dans un angle solide Ω donné. La section efficace de diffusion par unité de volume est proportionnelle à l'intensité diffusée absolue (ou fonction de diffusion) $I(q)$ où q est le vecteur d'onde défini par l'équation (13)

$$q = \frac{4\pi}{\lambda} \sin \frac{\theta}{2} \quad (13)$$

149. Y. Cohen, L. Avram, L. Frish, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 520.

150. a) E. Buhler, F. Boué, *Macromolecules* **2004**, *37*, 1600; b) E. Kolomiets, E. Buhler, S. J. Candau, J.-M. Lehn, *Macromolecules* **2006**, *39*, 1173.

L'expression habituelle de l'intensité absolue combine une fonction de diffusion de la particule isolée $S_1(q)$, et un terme d'interactions interparticulaire $S_2(q)$. L'expression du facteur de forme intraparticulaire $S_1(q)$ peut être écrite comme suit (14) :

$$S_1(q) = V_{\text{chaîne}} \Phi P(q) \quad (14)$$

où $P(q)$ est le facteur de forme caractéristique de la conformation macromoléculaire locale (rigide, flexible, semi-flexible, etc.). L'expression de l'intensité diffusée est donc (15) :

$$I(q)(\text{cm}^{-1}) = (\Delta\rho)^2 (S_1(q) + S_2(q)) = (\Delta\rho)^2 (V_{\text{chaîne}} \Phi P(q) + S_2(q)) \quad (15)$$

où $(\Delta\rho)^2 = (\rho_{\text{monomère}} - \rho_{\text{solvant}})^2$ est le contraste par unité de volume entre le polymère et le solvant et est déterminé en fonction de la composition chimique, car ρ , la longueur diffractée par unité de volume vaut :

$$\rho = \frac{\sum_i n_i b_i}{\sum_i n_i m_i v / N_A} \quad (16)$$

où N_A est le nombre d'Avogadro, b_i représente la longueur diffractée de l'espèce i , m_i la masse de l'espèce i et v le volume spécifique du monomère ou du solvant. Le volume des chaînes $V_{\text{chaîne}} = Nvm/N_A$ est le volume de N monomères de masse m , et Φ est la fraction volumique du monomère, c'est-à-dire la concentration divisée par la densité. En régime dilué, à une fraction volumique inférieure à fraction volumique de recouvrement des chaînes Φ^* , le signal diffusé peut être considéré comme provenant uniquement des chaînes isolées. Aux valeurs élevées de q , $S_2(q) = 0$ et donc :

$$I(q) = (\Delta\rho)^2 V_{\text{chaîne}} \Phi P(q) \quad (17)$$

Par ailleurs, quand q tend vers 0, et toujours en régime dilué, le facteur de forme $P(q)$ vaut 1 et l'expression de $I(q)$ est donnée par :

$$\frac{(\Delta\rho)^2}{I(q \rightarrow 0)} = \frac{1}{M_w} + (2A_2 c) \quad (18)$$

où A_2 est le deuxième coefficient du développement viriel de la pression osmotique qui est relié au paramètre d'interactions de Flory-Huggins χ par la relation $A_2 = \frac{1}{2} - \chi$, c étant la concentration massique en polymères et M_w la masse moléculaire moyenne. La mesure de l'intensité lorsque q et la concentration tendent vers zéro ($q \rightarrow 0$, $c \rightarrow 0$) permet d'évaluer la masse moléculaire. Par contre à une concentration finie, seule la valeur apparente de la masse moléculaire M_{app} est obtenue du fait des interactions de volume exclu.

En régime semi-dilué,

$$I(q \rightarrow 0) = (\Delta\rho)^2 \cdot V_{\text{chaîne}} \Phi \xi^3 \quad (19)$$

Où ξ est la longueur de corrélation représentant la maille du réseau transitoire formé par l'enchevêtrement des macromolécules.

b) Spectre de diffusion d'une solution de chaînes macromoléculaires flexibles.

Le spectre obtenu lors d'une expérience de diffusion de neutrons pour des chaînes ayant une longueur de persistance L_p peut être décrit de manière qualitative pour trois régimes.

Régime de Guinier ($qR_g \ll 1$).

Aux très petits vecteurs d'onde, ($q \rightarrow 0$) qui correspondent aux grandes échelles, la mesure de l'intensité diffusée nous renseigne sur la taille des pelotes formées par les chaînes isolées. Pour q très inférieur à l'inverse du rayon de giration $1/R_g$, l'équation de Guinier s'écrit :

$$I(q) = I(0) \left(1 - \frac{(qR_g)^2}{3} \right) \quad (20)$$

Régime intermédiaire en q ($L_p < q^{-1} < R_g$).

Dans ce régime, se sont les corrélations intramoléculaires à l'intérieur de la pelote qui interviennent. L'intensité diffusée $I(q)$ varie en loi de puissance comme $q^{-\mu}$ avec un exposant $-\mu$ déduit de la forme analytique du facteur de forme de la pelote, qui peut être calculé selon différents modèles. Pour une chaîne gaussienne, un exposant $\mu = 2$ est attendu, alors que pour une chaîne statistique auto-évitante, à volume exclu, $\mu = 5/3$.¹⁵¹

Régime rigide ($q^{-1} < L_p$).

Sur des échelles d'observation inférieures à la longueur de persistance, soit pour les hautes valeurs de q , l'intensité diffusée $I(q)$ décroît en q^{-1} . La transition entre le régime intermédiaire où la pente vaut $-\mu$ et le régime rigide où la pente vaut -1 , nous donne q^* qui est relié à la longueur de persistance L_p par la relation :¹⁵²

$$L_p = \frac{1,91}{q^*} \quad (21)$$

151. P. G. de Gennes, *Scaling Concepts in Polymer physics*, Cornell University Press, Ithaca, NY, **1979**.

152. O. Glatter, O. Kratky, *Small Angle X-Ray Scattering*, Academic Press, London, **1982**.

L'ensemble des résultats ci-dessus n'est valable que dans le régime dilué.

En régime semi-dilué, la longueur décrivant le système est la longueur de corrélation ξ qui sépare les enchevêtrements des chaînes (Figure IV.15). Pour $q^{-1} < \xi$, les comportements précédents décrits pour le régime dilué sont retrouvés. Aux faibles valeurs de q , c'est l'équation d'Ornstein-Zernicke (22), dont la forme est voisine de celle de Guinier, qui permet de relier $I(q)$, $I(0)$ et ξ pour des chaînes interagissant par des interactions de volume exclu.

$$\frac{1}{I(q)} = \frac{1}{I(0)} (1 + (q\xi)^2) \quad (22)$$

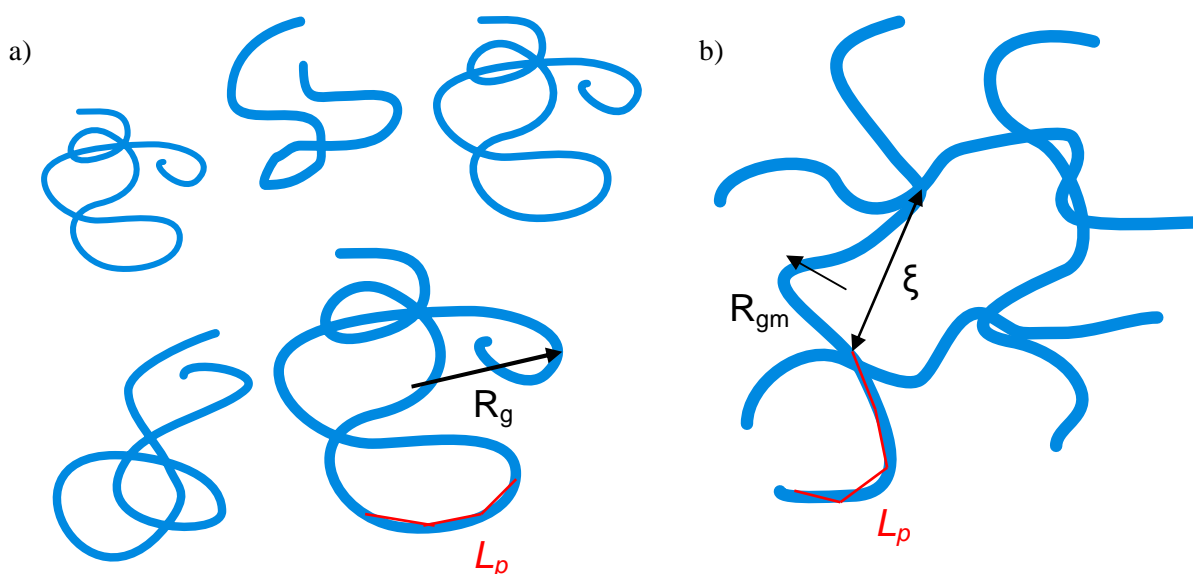


Figure IV.15 : Structure de l'échantillon de polymère dans a) le régime dilué où les chaînes sont sous forme de pelotes isolées caractérisées par leur rayon de giration R_g et leur longueur de persistance L_p , b) dans le régime semi-dilué où les chaînes sont enchevêtrées et est caractérisé par un réseau transitoire dont la maille vaut ξ .

c) Description et analyse des résultats expérimentaux.

Pour les études par diffusion de neutrons, un monomère bis(fulvène) **86** plus soluble et plus flexible a été synthétisé, à partir d'un polyéthylène glycol. Ce monomère est de ce fait lui-même plus difficile à caractériser puisque ce n'est pas un composé pur au sens chimique, mais il est attendu que ses propriétés de solubilité facilitent les études en solution et en phase solide (voir paragraphe suivant). Les adduits étant localement très rigides, et notamment du fait de la triple liaison utilisée dans **84**, le polyéthylène glycol est utilisé pour apporter de la flexibilité à la structure du polymère et

contrebalancer la rigidité locale. Suite au mélange de **84** et **86** tous deux à une concentration de 100 mM dans l'acétone deutériée, il a été obtenu une solution qui a été analysée par diffusion de neutrons (Figure IV.16).

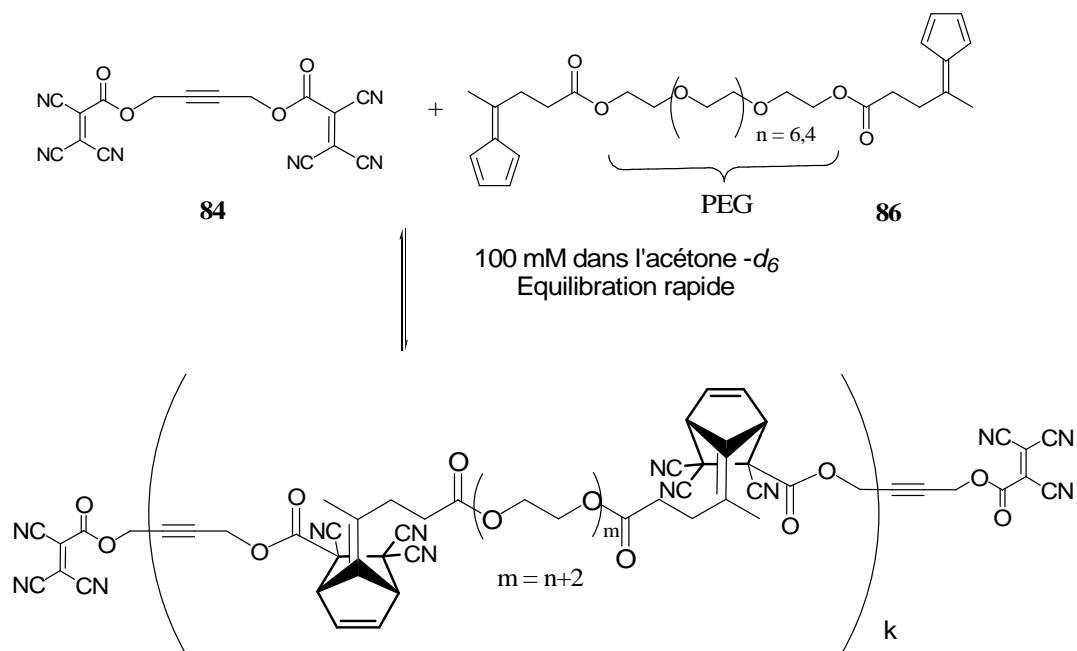


Figure IV.16 : Structure du polymère dynamique étudié par diffusion de neutrons.

Nous n'avons pu effectuer qu'une étude préliminaire à une seule concentration choisie arbitrairement assez élevée pour avoir des chaînes suffisamment longues. Il se trouve que cette concentration est supérieure à la concentration de recouvrement, comme nous le verrons ultérieurement. Quatre mesures différentes ont pu être prises à quatre températures différentes. Elles nous ont permis le tracé des courbes de l'intensité diffusée en fonction de la norme du vecteur d'onde q . Elles nous ont permis de tirer des informations sur la structure du polymère (Figures IV.17 à IV.20).

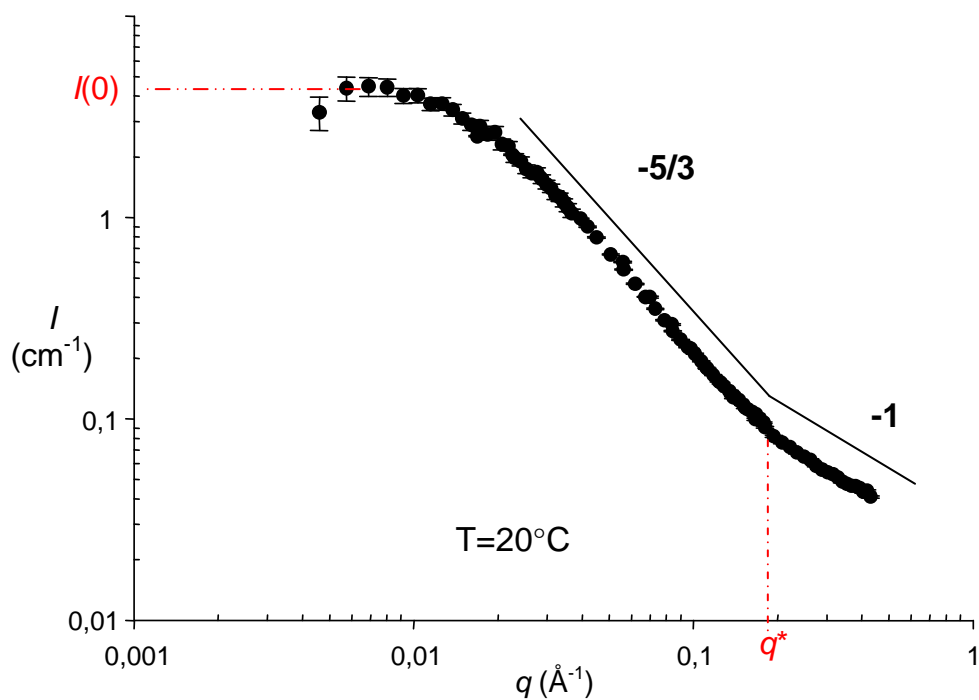


Figure IV.17 : Tracé de l'intensité de l'onde diffusée en fonction du vecteur d'onde pour le polymère dynamique formé par le mélange de **84** et **86** à une concentration de 100mM dans l'acétone deutériée à 20°C , après soustraction du bruit de fond.

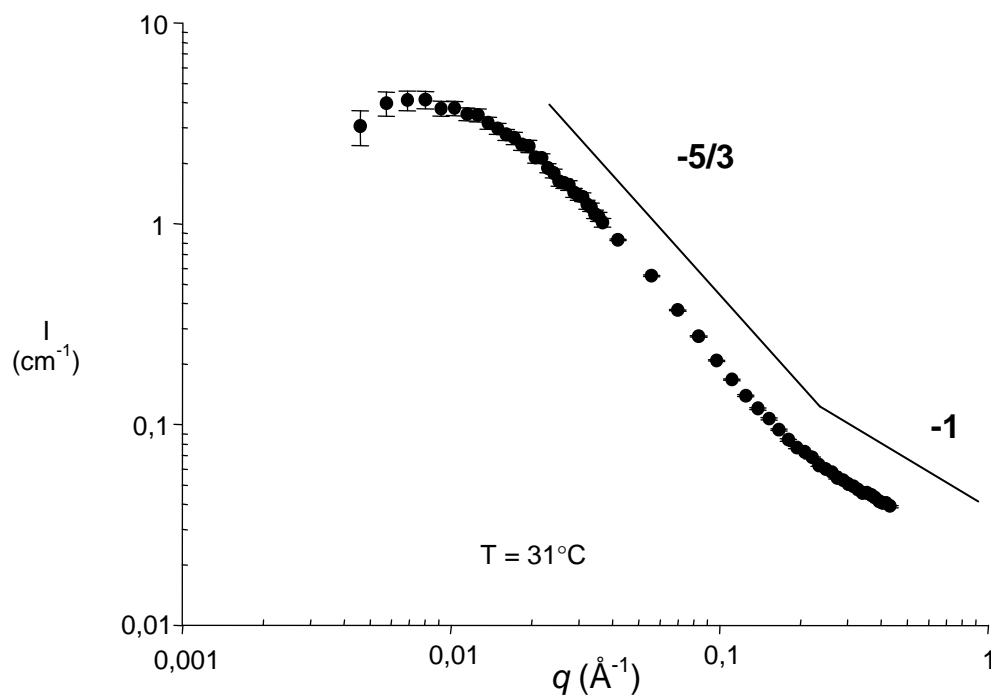


Figure IV.18 : Tracé de l'intensité de l'onde diffusée en fonction du vecteur d'onde pour le polymère dynamique formé par le mélange de **84** et **86** à une concentration de 100mM dans l'acétone deutériée à 31°C , après soustraction du bruit de fond.

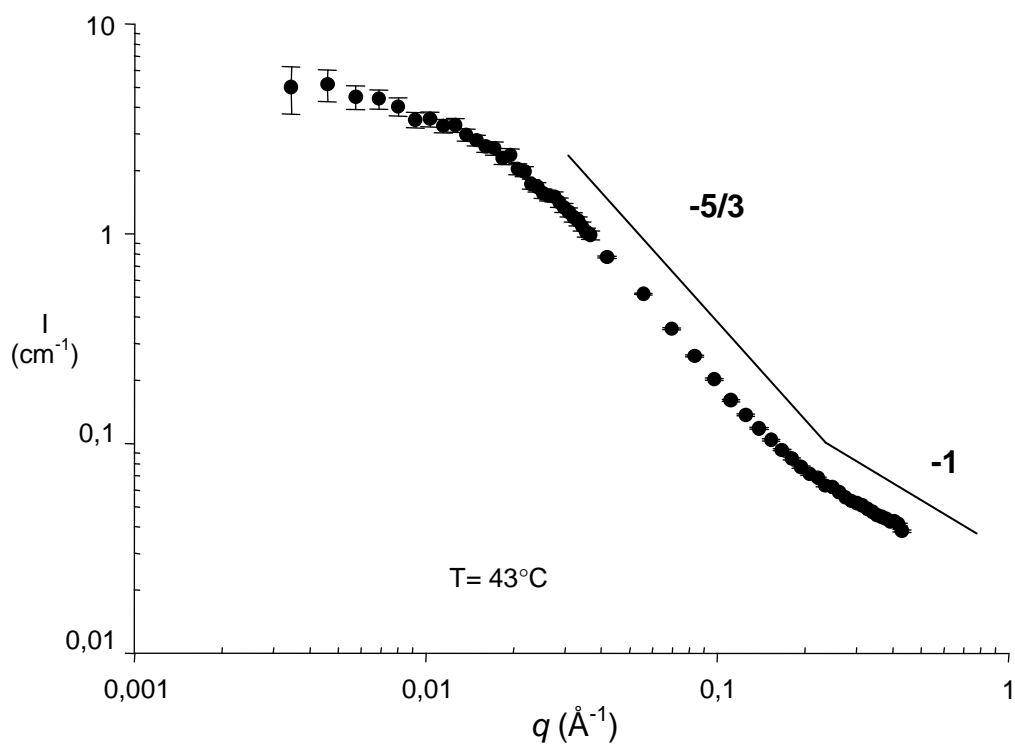


Figure IV.19: Tracé de l'intensité de l'onde diffusée en fonction du vecteur d'onde pour le polymère dynamique formé par le mélange de **84** et **86** à une concentration de 100mM dans l'acétone deutériée à 43°C , après soustraction du bruit de fond.

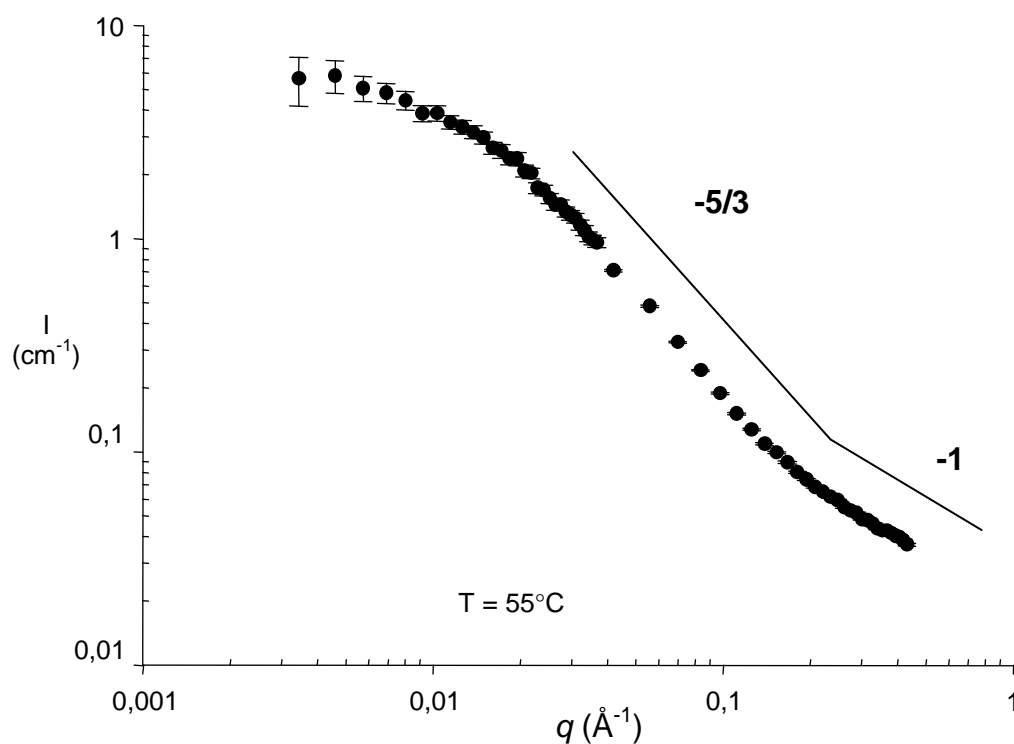


Figure IV.20 : Tracé de l'intensité de l'onde diffusée en fonction du vecteur d'onde pour le polymère dynamique formé par le mélange de **84** et **86** à une concentration de 100mM dans l'acétone deutériée à 55°C , après soustraction du bruit de fond.

Ces quatre courbes montrent bien les trois régimes décrits précédemment. Aux valeurs élevées de q , le comportement observé dans le diagramme log-log est une droite avec une pente voisine de -1. Une valeur pour q^* de 0,19 est mesurée, ce qui correspond à une longueur de persistance L_p de l'ordre de 10 Å. Dans le régime intermédiaire, l'intensité diffusée obéit à une loi de puissance de q avec un exposant voisin de -5/3. Dans le régime des q faibles, le comportement observé peut être décrit par une loi de Guinier ou de Ornstein-Zernicke

La superposition des quatre courbes aux quatre températures différentes (Figure IV.21) montre que la conformation ne varie pas sensiblement quand la température change. Ce résultat suggère qu'à la concentration étudiée nous nous trouvons dans le régime semi-dilué. En effet, dans ce régime, les variations aux q faibles de la fonction de diffusion $I(q)$ ne témoignent que la longueur de corrélation ξ . Or ce paramètre est peu sensible à la température. Ce comportement est contraire à celui de la taille globale des chaînes de polymères. Celle-ci devrait diminuer significativement lorsque la température augmente, dans le cadre de nos polymères dynamiques basés sur la chimie de Diels-Alder.

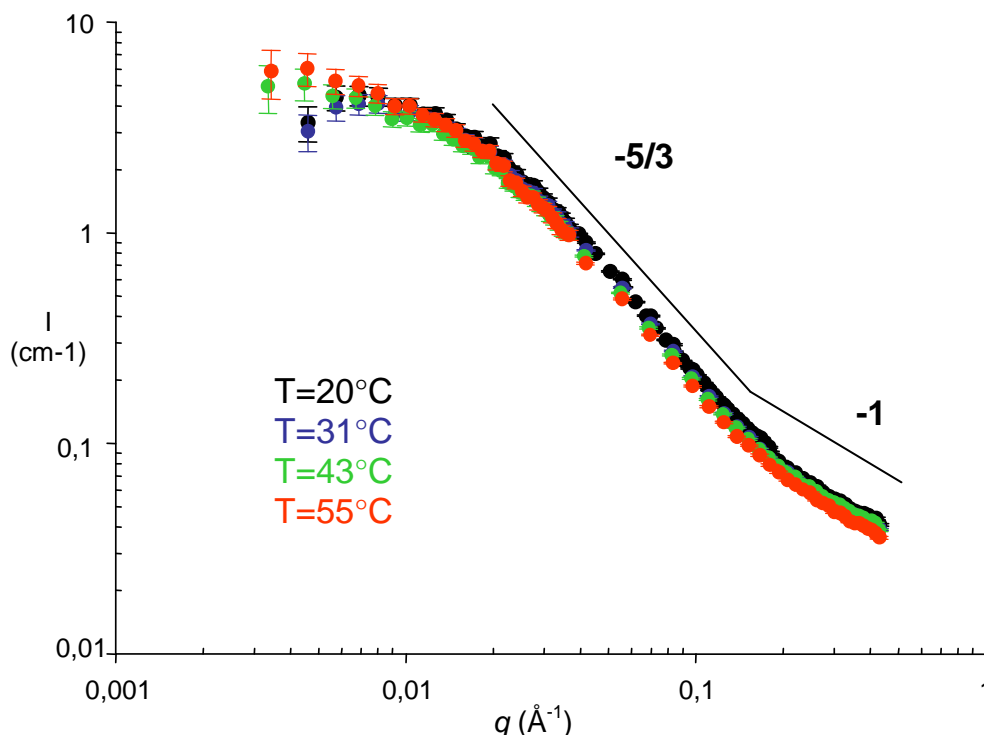


Figure IV.21 : Superposition des tracés de l'intensité de l'onde diffusée en fonction du vecteur d'onde pour le polymère dynamique formé par le mélange de **84** et **86** à une concentration de 100mM dans l'acétone deutériée à 20°C, 31°C, 43°C et 55°C, après soustraction du bruit de fond.

La valeur de l'exposant μ proche de 5/3 est la signature d'une chaîne flexible en bon solvant. Sa longueur de persistance L_p est d'environ 10 Å, soit une valeur inférieure à la longueur de l'unité de répétition constituée par les deux monomères, en accord avec le fait que l'un des deux est très flexible. Cette longueur peut correspondre à la partie rigide constituée par l'enchaînement d'un adduit de l'espaceur but-2-yne et d'un autre adduit.

Dans les conditions dans lesquelles nous travaillons, c'est l'équation d'Ornstein-Zernicke qui s'applique. Le tracé de l'inverse de l'intensité diffusée en fonction du carré de l'intensité du vecteur d'onde pour les différentes températures donne quatre droites (Figure IV.22). Leurs ordonnées à l'origine et pentes nous donnent respectivement l'inverse de $I(0)$, et la longueur de corrélation ξ . A partir des équations (18) et (22), la masse moléculaire apparente M_{App} et le rayon de giration R_g sont obtenus. Le rayon de giration est obtenu en multipliant la longueur de corrélation par $\sqrt{3}$ (Tableau IV.1). La masse moléculaire apparente est la masse de la portion de chaîne comprise entre deux enchevêtrements successif (c'est la maille du réseau transitoire).

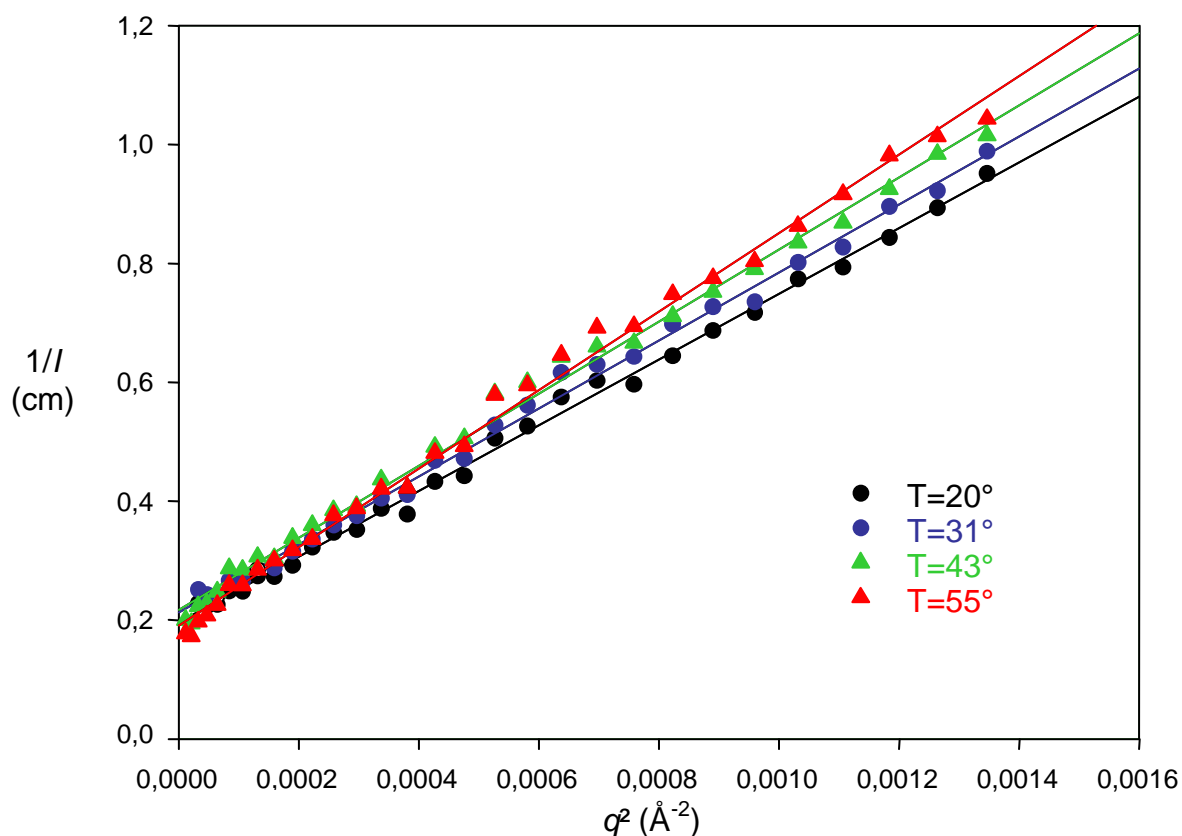


Figure IV.22 : Variation avec la température de l'inverse de l'intensité diffusée en fonction du carré de l'intensité du vecteur d'onde.

Température	$I(0)$ (cm^{-1})	ξ (Å)	R_g (Å)	M_{app} ($\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$)
20°C	5,107	53,0	91,8	29401
31°C	4,694	51,8	89,7	27024
43°C	4,610	52,9	91,6	26540
55°C	5,243	58,8	101,8	30184

Tableau IV.1 : Données mesurées par diffusion de neutrons pour le polymère dynamique formé par le mélange de **84** et **86** à une concentration de 100 mM dans l'acétone deutériée.

Il faut cependant signaler que pour les courbes prises à 20 et 31°C, le premier point, aux q faibles, se trouve sous le plateau qui correspondrait à un régime de Guinier. D'autres expériences à plus faibles q permettraient de préciser l'apparence de la fonction de diffusion dans ce domaine. L'examen du tableau IV.1 montre qu'aux erreurs expérimentales près, la longueur de corrélation et la masse apparente ne varient pas significativement avec la température. Cela confirme que la solution se trouve en régime semi-dilué.

En conclusion, les résultats de l'étude par diffusion de neutrons montrent que les polymères dynamiques se forment et que leurs chaînes sont flexibles et que l'acétone deutériée est un bon solvant pour ce polymère. Mais ces résultats ne sont que préliminaires. **De nouvelles études de diffusion des neutrons vont être réalisées. Elles viseront à déterminer la concentration de recouvrement C^* en faisant varier la concentration lors de l'étude. Une fois cette concentration déterminée, il sera possible d'étudier l'effet de la température sur la structure des chaînes.**

6. Etude en phase solide.

Afin de tester l'influence des propriétés moléculaires à l'échelle macroscopique, nous avons décidé de réaliser des films minces avec des polymères formés par l'emploi des systèmes dynamiques basés sur la réaction de Diels-Alder entre les fulvènes et les cyanooléfines. Cela a été réalisé en parallèle à leur étude en solution. Dans ce but, nous avons donc préparé les monomères bis(cyanooléfine)s **85**, **87** et **88** et bis(fulvène)s **86**, **89** et **90** (Figures IV.23 et IV.24).

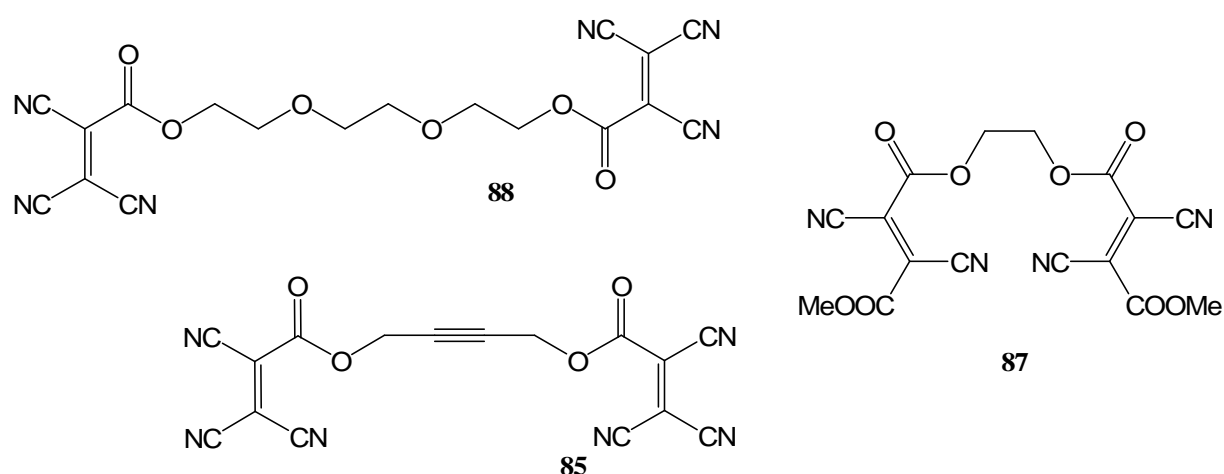


Figure IV.23 : Monomères bis(diénophile)s utilisés dans notre étude.

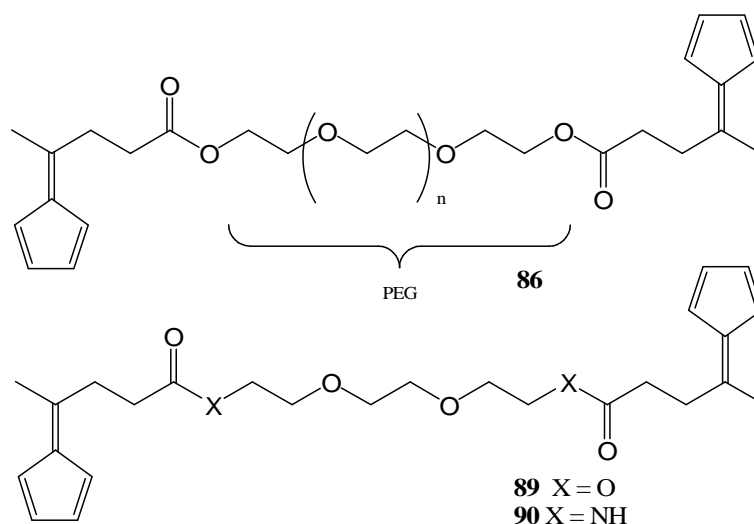


Figure IV.24 : Monomères bis(diène)s utilisés dans notre étude.

La réalisation des films se fait en dissolvant des quantités stoechiométriques de diènes et diénophiles dans un solvant volatil, puis en évaporant le solvant à des températures entre 30 et 60°C, sous vide. Les difficultés à synthétiser **88** avec une bonne pureté ont conduit à nous intéresser à des bis(diène)s courts, que nous pouvions précipiter (voir partie V). Pour compenser leurs courtes chaînes et ainsi garder des chaînes flexibles et solubles qui sont nécessaire pour obtenir des films de bonne qualité, les espaceurs utilisés entre les fulvènes ont été allongés. Les molécules utilisées comme précurseurs de ces espaceurs sont des polyéthylènes glycols, dont la structure présente une distribution assez large. Cette démarche est rendue possible par le fait que nous recherchons une fonction, et non une structure particulière. La description de ces films sera uniquement qualitative car nous n'avons pas fait de mesures physiques qui constitueraient un développement très intéressant à ces travaux.

a) Polymères associés par liaisons hydrogène.

En nous basant sur des résultats obtenus précédemment par Takashi Ono dans notre groupe avec des films de polyacylhydrazones, nous avons commencé nos études en utilisant des monomères formés avec des groupements amide.¹⁵³ La présence de liaisons hydrogène, qui permet une structuration interchaînes, avait permis l'obtention de films avec de bonnes propriétés mécaniques. Mais les films que nous avons réalisés en mélangeant le triéthylène glycol bis(tricyanoéthylène carboxylate) **88** et le triéthylène glycol bis(fulvénamide) **90** sont rigides et cassants. Nous avons essayé d'augmenter la mobilité des chaînes les unes par rapport aux autres en diminuant le nombre de liaisons hydrogène par l'utilisation de stoechiométries allant jusqu'à 80% (molaire) de polyéthylène

153. T. Ono, T. Nobori, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **2005**, 1522.

glycol bis(fulvène) **86** pour seulement 20% de **90**. Mais les films obtenus sont toujours des films cassants.

b) Polymères linéaires sans association.

Pour étudier l'effet de l'absence de structuration par liaisons hydrogène, nous avons essayé de former des films n'utilisant comme bis(fulvène) que **86**. Mais quel que soit le bis(diénoophile) linéaire utilisé, les polymères constitués uniquement de bis(fulvène) **86** donnent une huile visqueuse à température ambiante dont la viscosité décroît à plus haute température.

c) Polymères réticulés.

La réticulation des chaînes est à l'origine du comportement élastique observé chez les élastomères. Dans leurs positions d'équilibre, les chaînes d'un échantillon de polymère ont une conformation de pelote, et sont caractérisées par leur rayon de giration. Ces pelotes s'interpénètrent. Lorsque l'échantillon est soumis à un étirement, ces chaînes vont être déformées dans le sens de l'élongation, ce à quoi va correspondre une nouvelle position hors d'équilibre. Dans un polymère non réticulé non cristallin, les chaînes vont se déplacer les unes par rapport aux autres pour réduire leur élongation, et retrouver leur conformation d'équilibre. Si la contrainte dure dans le temps, au fur et à mesure que les chaînes vont se rapprocher de leur position d'équilibre, le module de l'élasticité va tendre vers zéro, valeur qu'il aura atteint quand les chaînes auront trouvé une nouvelle position d'équilibre, c'est-à-dire retrouvé la conformation d'une pelote caractérisée par leur rayon de giration. Elles auront ainsi relaxé la contrainte.

Mais dans le cas des polymères réticulés dont les chaînes sont flexibles, les chaînes sont entrecroisées et les nœuds que forment leur réseau les empêchent de s'écouler les unes par rapport aux autres. Sous la contrainte d'une élongation, les chaînes vont être étirées, mais ne vont pas se déplacer les unes par rapport aux autres et si l'élongation dure dans le temps, elles ne pourront jamais retrouver leur position d'équilibre et ainsi relaxer la contrainte. Le module d'élasticité reste constant au cours du temps. Ce comportement est issu de la perte d'entropie des chaînes de polymères du fait de leur allongement induit par l'étirement. Cette perte d'entropie vient du fait que le nombre de conformations permettant la longueur allongée est plus petit que celui permettant la longueur à l'équilibre. Si la contrainte est relâchée, les chaînes vont essayer de retrouver leur position d'équilibre. Il en résulte une force dont le sens est opposé à celui de l'étirement et dont la norme est exprimée par la relation (25) :

$$F = -T \left(\frac{\partial S}{\partial x} \right)_{T,V} \quad (23) \text{ où } x \text{ est la longueur de l'échantillon de polymère.}$$

Nous avons donc étudié l'effet de la réticulation sur nos polymères dynamiques. Elle a été obtenue par l'emploi du dérivé du pentaérythritol **91** (Figure IV.25).

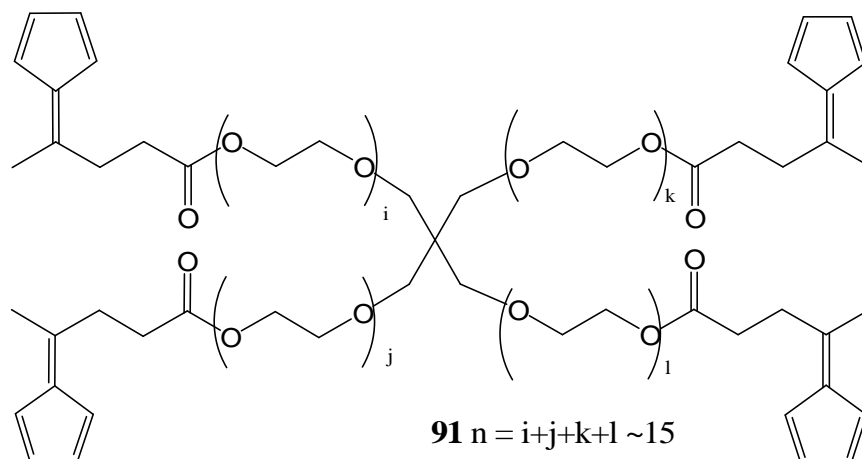


Figure IV.25 : Dérivé tétra(fulvène) **91** obtenu à partir d'un dérivé du pentaérythritol.

Cette transformation dans la structure a donné des résultats très intéressants. Utilisé comme seul monomère dérivant du fulvène, il donne avec les bis diénophiles **84** et **87** des films qui ne peuvent être étirés, mais ils peuvent être pliés et ensuite reviennent à leur forme initiale. L'emploi de **86** en combinaison avec **91** donne des films souples, étirables et élastiques même sans ajout d'agents plastifiants (Figure IV.26).



Figure IV.26 : Film translucide obtenu par évaporation d'une solution contenant 1 équivalent de **87**, 0,8 de **86** et 0,1 de **91**.

Nous avons observé une propriété supplémentaire. Suite à l'étirement du film pendant quelques secondes, celui-ci revient à une taille proche de celle initiale, mais reste légèrement plus grande. Une explication à cette absence de retour à la position d'équilibre dans un élastomère qui serait dynamique, et donc capable de recombinaison ses chaînes, pourrait être qu'un autre mécanisme de retour à une position d'équilibre est possible. Sous la contrainte de l'élongation, l'ouverture des adduits qui lient les chaînes, peut permettre la relaxation de la partie de chaîne comprise entre les deux nœuds que la chaîne rompue liait précédemment. Ces nouveaux bouts de chaînes vont pouvoir se relaxer puis vont former de nouvelles liaisons, formant ainsi un nouveau réseau plus proche de sa conformation d'équilibre. Si l'élongation dure, le réseau va utiliser cette manière de relaxer la contrainte. Il en résulte une augmentation de la longueur du film dans l'axe de l'étirement dans la nouvelle position d'équilibre, sans changement du volume total de l'échantillon (Figure IV.27).

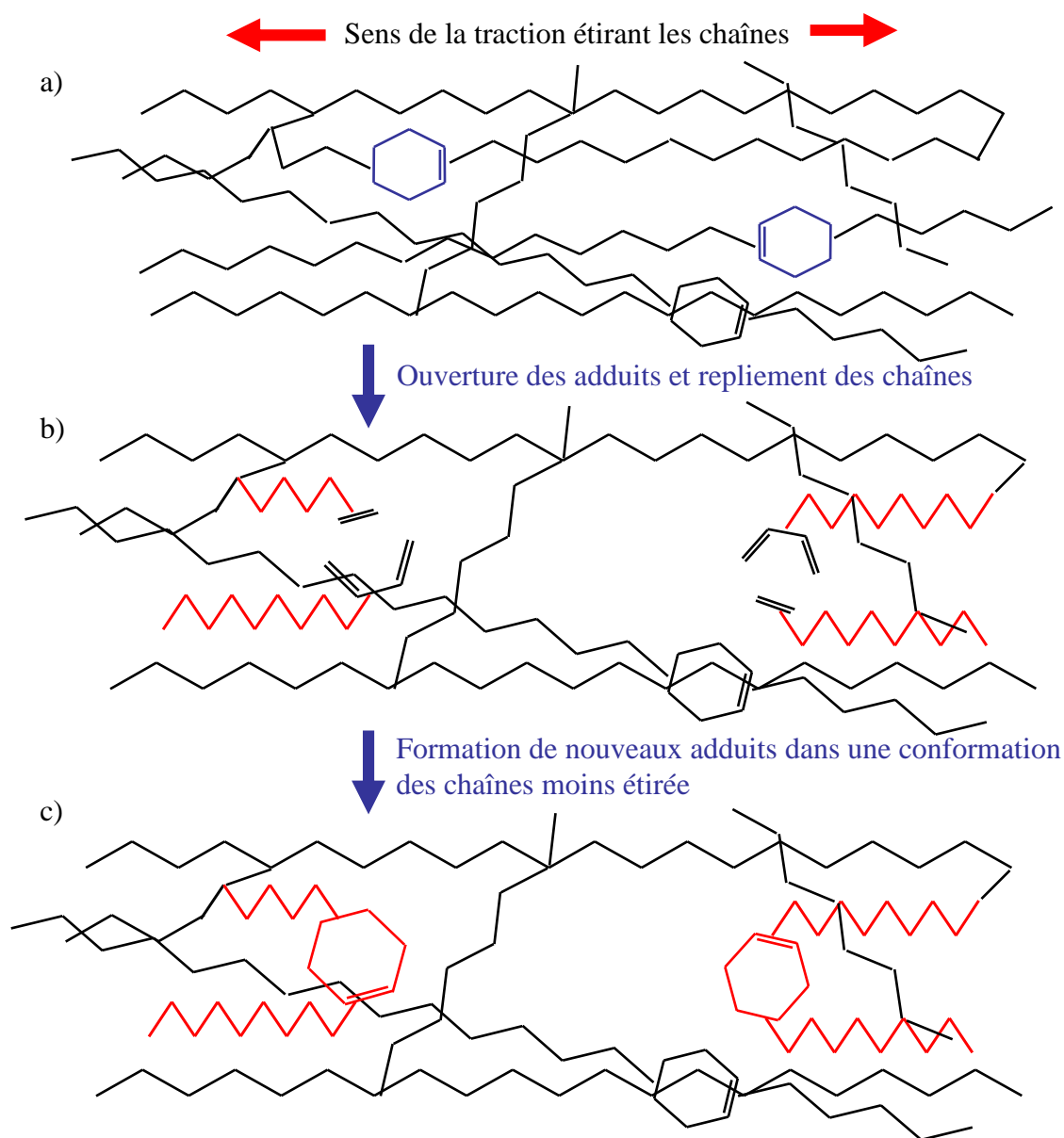


Figure IV.27 : Echanges interchaînes conduisant à une nouvelle position du film plus étirée, suite à une élongation : a) chaînes en conformation étirée suite à l'étirement du film, b) ouverture des adduits de Diels-Alder et repliement des chaînes, c) reformation de nouvelles chaînes suite à l'échange.

Le temps nécessaire à la relaxation de la contrainte devrait diminuer quand la température augmente.

Les plus souples parmi les films obtenus sont capables d'auto-réparation : quand deux parties du film sont posées l'une sur l'autre et soumises à une légère pression pour assurer leur contact, ces deux parties se soudent en une dizaine de secondes. Cette autoréparation est possible de manière homogène, en recollant deux parties de même nature chimique, ou de manière hétérogène en recollant deux parties issues de deux films de compositions différentes. Le film obtenu retrouve ses propriétés de souplesse et d'étirabilité (Figure IV.28)

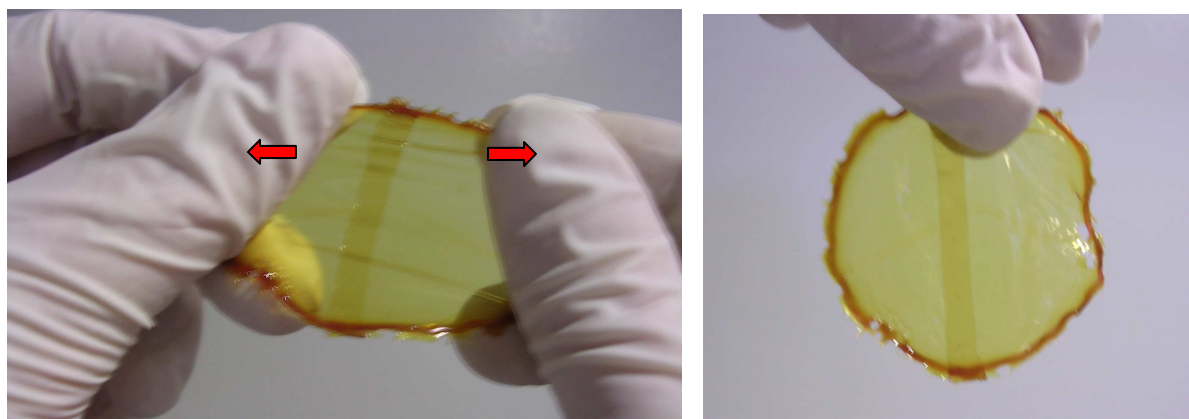


Figure IV.28 : Le même film après autoréparation.

Pour l'heure, aucune expérience chimique n'a permis de valider le fait que cette autoréparation soit d'origine chimique, par la formation d'adduits de Diels-Alder dynamique, comme ces polymères ont été conçus pour. La conception et la mise en œuvre d'une telle expérience sont un défi. Nous avons envisagé la RMN en phase solide (Figure IV.29). Le pic en dessous de 20 ppm dans le spectre en phase solide d'un échantillon de film est suffisamment défini pour envisager d'observer son évolution en augmentant la température. L'apparition du pic à 21 ppm du méthyle pour le fulvène non réagit serait attendu. Un autre type d'expérience envisagé serait un échange avec un film ayant une autre constitution chimique. Des signaux à de nouveaux déplacements témoigneraient de la formation de nouveaux types d'adduit suite à un échange de constituants entre les films. Mais ces études n'ont pas encore été réalisées.

L'analyse par spectroscopie de masse d'un échantillon solide de film inclus dans une matrice puis ionisé par laser (MALDI) est aussi envisagée.

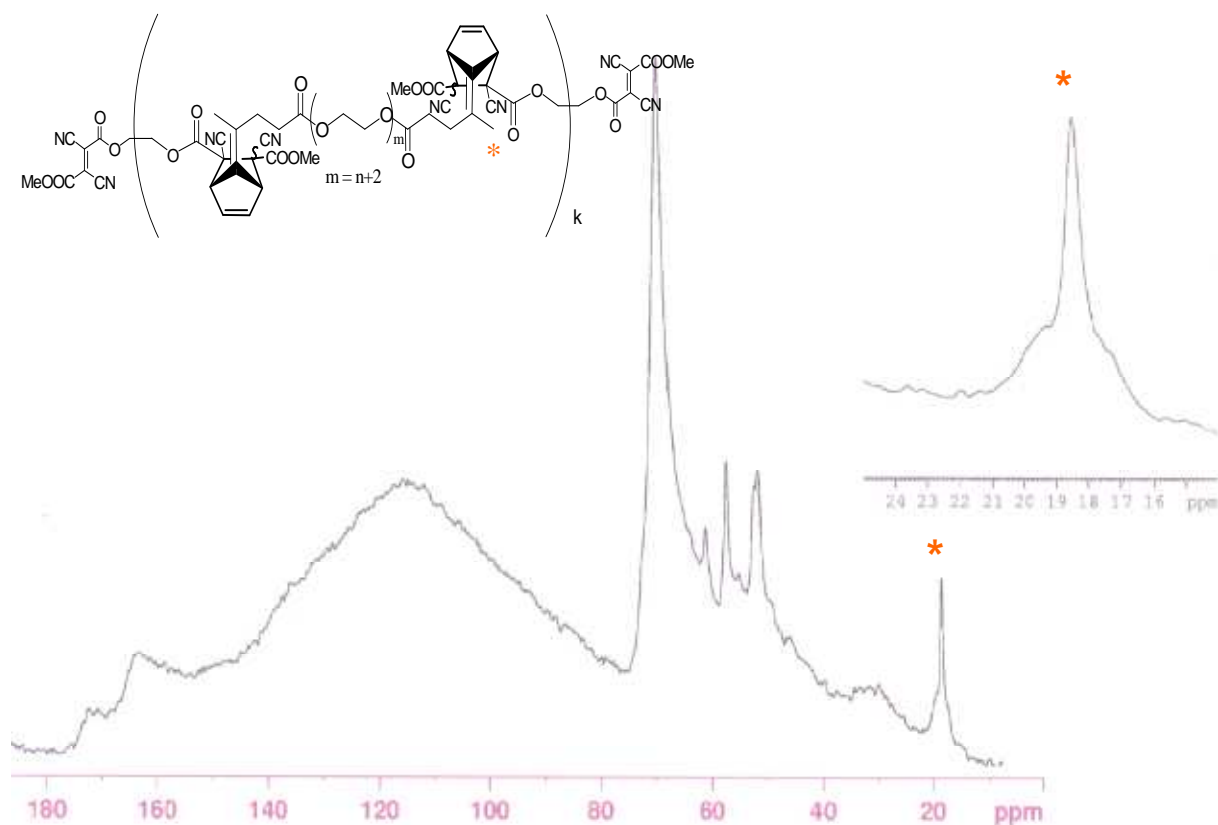


Figure IV.29 : Spectre RMN en phase solide du film de la figure IV.28. Le pic en dessous de 20 ppm correspond au méthyle issu du fulvène dans l'adduit *. Le pic du méthyle libre est attendu à 21 ppm, et n'est pas discernable ici.

Toutefois, comme il s'agit de polymères réticulés, il n'est pas envisageable que la diffusion des chaînes puisse être assez rapide pour assurer l'autoréparation sans échanges chimiques entre les chaînes.

d) Analyse.

Les caractéristiques des différents échantillons que nous avons réalisés en fonction de leur composition sont réunies dans le tableau suivant :

Bisdiènophile	Equivalent de chaque polydiène			propriété
	90	86	91	
88	1	0	0	cassant
88	0	1	0	huile
85	1	0	0	cassant
85	0	1	0	huile
85	0,5	0,5	0	cassant
85	0,2	0,8	0	cassant
85	0	0	0,5	rigide non cassant
85	0	0,6	0,2	élastique
85	0	0,8	0,2	élastique
87	0	1	0	huile
87	0,2	0,8	0	cassant
87	0	0	0,5	rigide non cassant
87	0	0,6	0,2	élastique
87	0	0,8	0,1	élastique

Tableau IV.2 : Influence de la composition sur les propriétés à température ambiante.

Vues les comparaisons des équilibres en solution, il est attendu que les chaînes des polymères contenant des bis(dicyanofumarate)s soient plus courtes. Cette hypothèse est en accord avec l'observation expérimentale de ces films qui sont plus jaunes, donc possèdent plus de fulvènes non réagis.

Les propriétés d'autoréparation ont été obtenues pour les films les plus souples. Ce sont ceux qui sont aussi les plus élastiques avec une proportion de monomère tétrafonctionnalisé inférieure à 50%. Nous ne pouvons pas remarquer de différence dans la qualité de l'auto réparation liée à l'usage de monomères bis(dicyanofumarate)s ou bis(tricyanoéthylènedicarboxylate)s. Des essais d'autoréparation sur des films rigides n'ont pas donné de résultats. C'est la souplesse des chaînes qui permet aux brins portant les groupements libérés par la réaction de rétro-Diels-Alder de se déplacer. Ils peuvent ensuite réagir avec leurs groupements complémentaires non réagis sur d'autres chaînes. Or l'absence de réticulation ne conduit pas à une structure de film. Il apparaît de cette courte étude que c'est la combinaison des deux propriétés structurales, la réticulation et la souplesse des chaînes, alliées à la présence de jonctions dynamiques très rapides qui permet d'obtenir un polymère souple, élastique et capable d'autoréparation rapide.

Un mécanisme similaire à celui montré dans la figure IV.27 est proposé pour cette autoréparation. Les chaînes étant flexibles, les adduits ont la possibilité de se dissocier par rétro-Diels-Alder. Les nouveaux bouts de chaînes se retrouvent alors face à face. Ils peuvent réagir ensemble à nouveau et reformer la même chaîne. Mais comme les chaînes sont flexibles, ces bouts de chaînes peuvent aussi se déplacer, et se trouver trop éloignés pour pouvoir réagir à nouveau entre eux. Ils vont continuer à diffuser dans le réseau des chaînes du polymère jusqu'à se trouver dans une

conformation propice à leur réaction avec le bout de chaîne dont ils sont le complémentaire. Ils peuvent alors réagir pour former une nouvelle chaîne. Par ce mécanisme, le polymère est en constant échange des constituants de ses chaînes, son réseau évolue constamment. Au contact d'un autre film, il devrait par ce même mécanisme pouvoir former des chaînes au-delà de la séparation initiale des deux films.

7. Conclusion.

Empiriquement nous sommes arrivés à obtenir des propriétés permettant de fabriquer des films formés à partir d'une assemblée de petites molécules et dotés de propriétés d'auto-réparation à température ambiante,¹⁵⁴ ce qui était le but recherché. Cette étude sur la structure chimique des polymères et leurs propriétés physiques reste très rudimentaire. Il est probable que d'autres modifications de leurs structures permettront de mettre mieux en valeur les propriétés macroscopiques qui découlent des propriétés moléculaires des constituants de ces polymères.

E. Conclusion de l'étude de l'utilisation des propriétés dynamiques.

Les études présentées ici ont montré la possibilité de créer une fonction macroscopique par l'intégration de propriétés moléculaires qui ont été développées dans ce travail. Ces études sont pour l'heure incomplètes. Il est de plus exagéré de parler d'application à proprement parler, mais la propriété d'auto-réparation est très souhaitable pour les matériaux pour de nombreuses applications. Il apparaît que leur nouveauté pourrait leur offrir un potentiel non négligeable, comme nous avons voulu en donner l'exemple pour des modulations de fluorescence ou dans des polymères dynamiques. La variation de leurs propriétés avec la température est aussi une voie par laquelle des applications pourraient être développées.

154. L. Liebler, travaux non publiés.

V. Synthèses.

Plan :

A. Synthèses non optimisées.	152
B. Synthèse des fulvènes.	153
C. Synthèses des cyanooléfines.	157
1. Synthèse des cyanoacétates.	157
2. Synthèse des dicyanofumarates.	157
a) Synthèse.	157
b) Purification.	158
c) Essai de postmodifications.	159
d) Autres synthèses assimilées.	160
3. Synthèse des tricyanoéthylèncarboxylates.	160
a) Synthèse et mécanisme.	160
b) Purification.	162
c) Essais de postmodifications.	165
d) Extension de la méthodologie de synthèse.	165
4. Essais de nouvelles méthodes de purification des cyanooléfines.	166
a) Protection des cyanooléfines.	166
b) Immobilisation sur phase solide.	169
D. Synthèses des tricyanoéthynyléthylènes.	171
E. Bilan des méthodologies de synthèse des cyanooléfines.	174
1. Dimérisation oxydante.	174
2. Addition - extrusion.	174
3. Attaque nucléophile.	175
4. Conclusion.	176

Dans ce chapitre, les synthèses ou les voies de synthèse que nous avons utilisées seront décrites, et détaillées quand elles n'ont jamais été décrites dans la littérature. Les restrictions qu'elles imposent sur l'usage et le développement de la chimie décrite dans ce travail de thèse, qui n'ont été qu'évoquées dans les chapitres précédents, seront discutées ici en détail. Les stratégies mises en œuvre ou envisagées pour les contourner seront aussi présentées.

A. A propos de quelques synthèses non optimisées.

Nous allons commencer par décrire les synthèses que nous n'avons pas cherché à améliorer. Elles ont été réalisées une seule fois, et à ce titre peu de commentaires peuvent être faits. Mais nous avons souhaité les présenter. Les nitroacrylates **29** et **30** ont été synthétisés en suivant le protocole décrit par Vankar et coll. (Figure V.1).¹⁵⁵

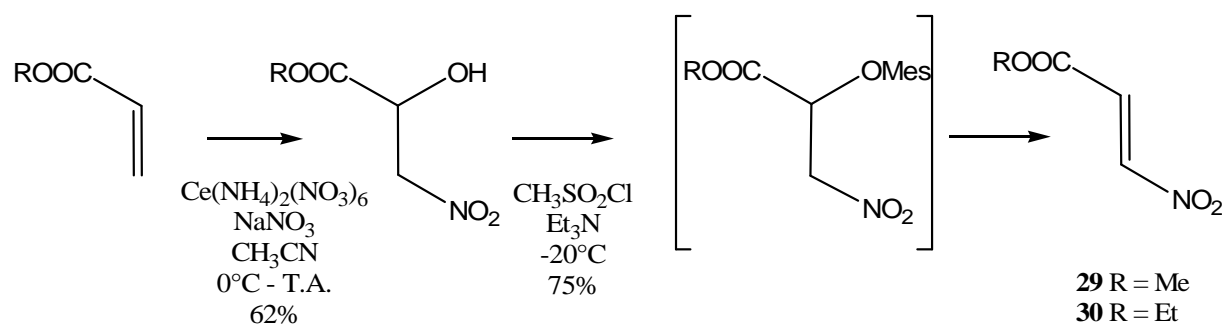


Figure V.1: Synthèse des nitroacrylates.¹⁵⁵

Les composés **13**, **60** et **69** ont été synthétisés en suivant sans modification les procédures décrites dans la littérature (Figure V.2).¹⁵⁶⁻¹⁵⁸

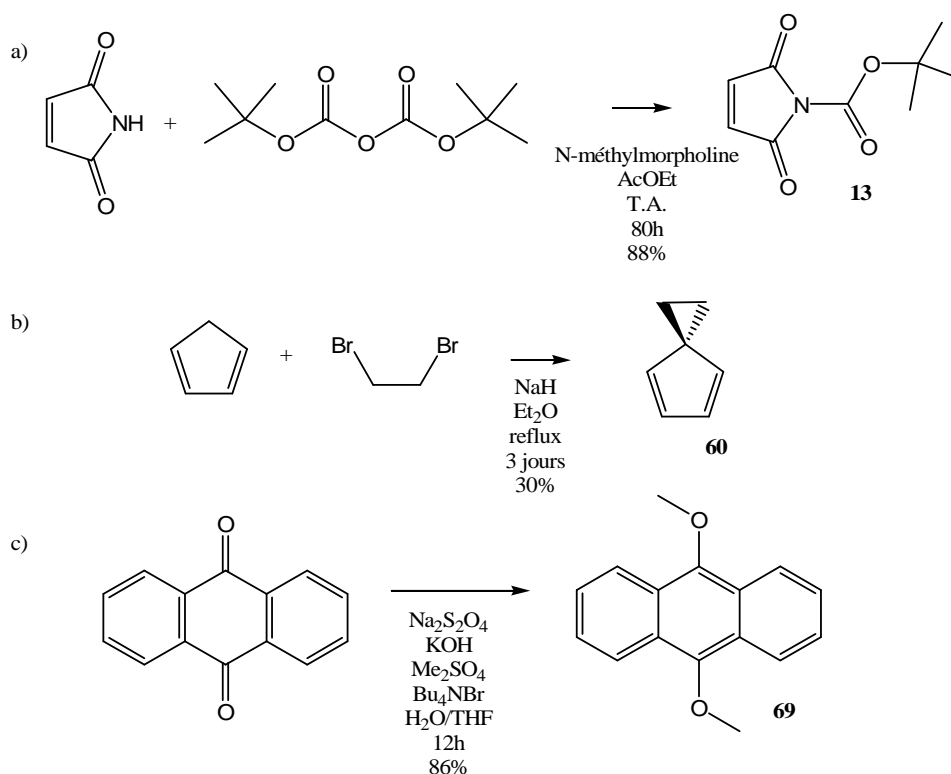


Figure V.2 : Synthèses des composés a) **13**,¹⁵⁶ b) **60**,¹⁵⁷ c) **69**.¹⁵⁸

155. a) K. Jayakanthan, K. P. Madhusudanan, Y. D. Vankar, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 397; b) M. V. R. Reddy, B. Mehrotra, Y. D. Vankar, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4861.
 156. H. Röschert, R. Dammel, G. Pawlowski, K.-J. Przybilla, brevet EP 0 523 556 A1, **1993**.

Les dérivés du furane **50** et **51** ont été synthétisés à partir du 5-hydroxyméthylfurfurale, par réduction avec du borohydrure de sodium¹⁵⁹ puis méthylation avec de l'iodométhane (Figure V.3).

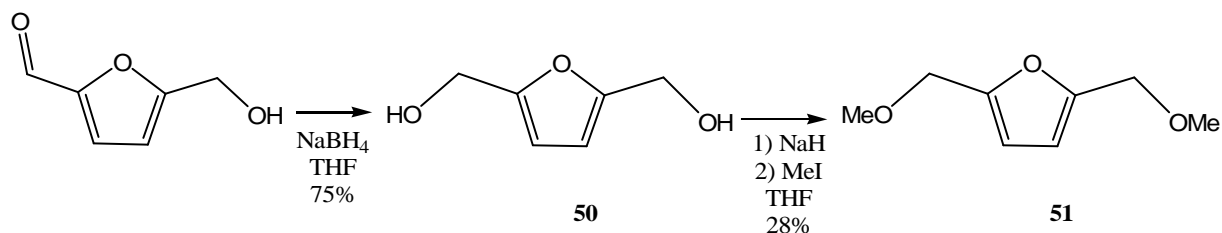


Figure V.3 : Synthèses des dérivés du furane **50**¹⁵⁹ et **51**.

B. Synthèse des fulvènes.

La synthèse utilisée pour les fulvènes est celle présentée par Little et coll.¹⁶⁰ Elle consiste à faire réagir une cétone avec un excès de cyclopentadiène (>1,5 équivalents), obtenu par craquage du dicyclopentadiène et fraîchement redistillé, en présence de 1,5 équivalents de pyrrolidine à 0°C où à température ambiante. Comme décrit dans la littérature, sa cinétique dépend de l'encombrement de la cétone et de sa richesse en électrons et varie de 20 min pour le 6,6-diméthylfulvène **5**, à plusieurs heures. Elle est efficace pour la synthèse du 6,6-diméthylfulvène **5**,¹⁶⁰ du 6,6-diéthylfulvène **63**,¹⁶¹ et des 6-méthylfulvènes que nous avons utilisés avec des rendements pour les fulvènes non volatils issus de cétones aliphatiques dépassant 80% comme le décrits la littérature (Figure V.4).^{97a, 160} Le début de la réaction est marqué par l'apparition de la couleur jaune caractéristique des fulvènes, puis son intensification à mesure que la réaction avance. L'emploi de tétrahydrofurane seul ralentit la réaction. L'ajout de 10% ou plus en volume de méthanol ou d'éthanol accélère nettement la réaction.

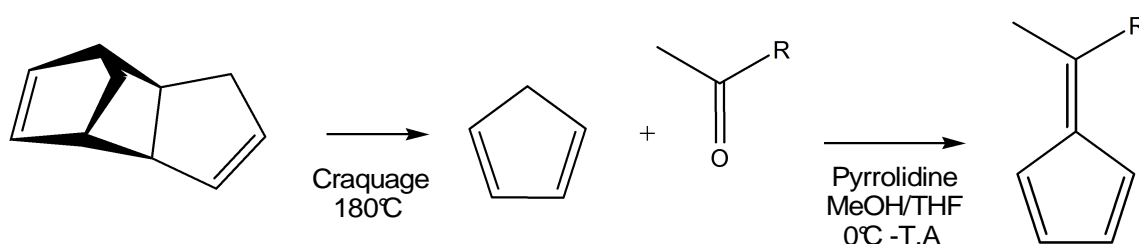


Figure V.4 : Synthèse des 6-méthylfulvènes.

Afin d'obtenir une méthode générale pour décorer les fulvènes, nous avons cherché à synthétiser ceux portant une fonction acide carboxylique. Il est apparu que la fonction acide pouvait

157. a) M. C. Pirrung, P. M. Kenney, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2335; b) F. Amor, P. Royo, T. P. Spaniol, J. Okuda, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *604*, 126.

158. G. A. Kraus, T. O. Man, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1037.

159. L. Cottier, G. Descotes, Y. Soro, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 4285.

160. K. J. Stone, R. D. Little, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1849.

161. S. Collins, Y. Hong, M. Kataoka, T. Nguyen, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3395.

être utilisée sans protection, moyennant l'emploi d'un excédant de pyrrolidine. La coloration jaune témoignant du début de la réaction n'apparaît qu'après l'ajout d'un équivalent de pyrrolidine. Nous avons donc essayé la mise en œuvre de plusieurs acides carboxyliques aliphatiques possédant une fonction cétone en position ω_2 (Figure V.5).

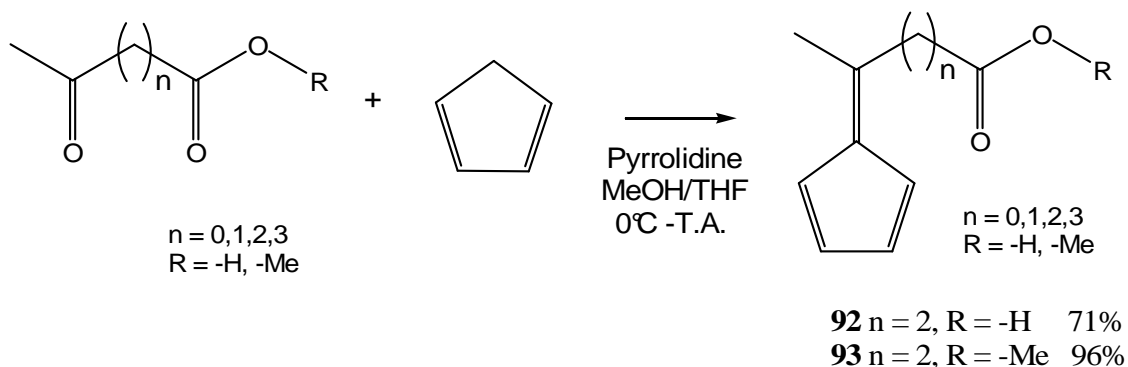


Figure V.5: Utilisation des acides aliphatiques possédant une fonction cétone en position ω_2 pour la synthèse des fulvènes.

Il s'avère qu'ils ne sont pas tous stables. Si les fulvènes portant des fonctions acides carboxyliques et leurs dérivés esters et amides sont obtenus aisément pour $n = 2$ et 3 , cette synthèse ne nous a pas permis d'obtenir les dérivés du fulvène correspondants pour $n = 1$ ou 0 . L'acidité des protons entre les groupements carbonyle et carboxylique de l'acide acétoacétique **94** ($n = 1$) semble responsable de l'échec de la synthèse du dérivé fulvène correspondant. La formation de plusieurs produits colorés est observée où des traces de fulvène sont observées par RMN du proton. De même, pour $n = 0$, l'usage de diéthylcétomalonate **95** ne conduit pas à la formation du fulvène attendu, mais à un mélange de produits colorés (Figure V.6).

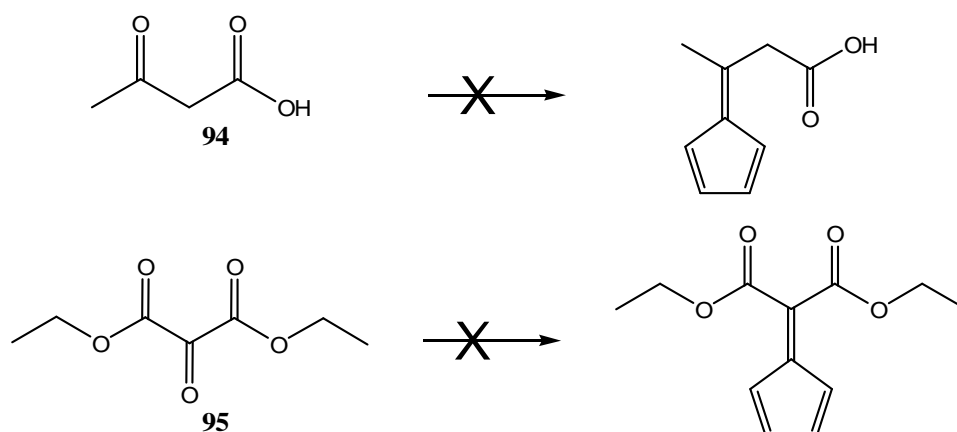


Figure V.6 : Echecs des synthèses utilisant l'acide acétoacétique **94** et le diéthylcétomalonate **95**.

La formation de la liaison amide avant celle du fulvène est possible et nous a permis de synthétiser le composé portant un résidu d'intérêt biologique modèle **99** (Figure V.7 et chapitre VI).

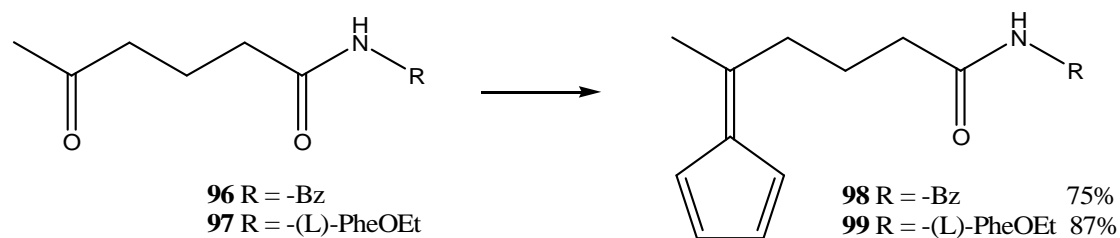


Figure V.7 : Dérivés de fulvènes portant la fonction amide.

La fonctionnalisation avec un groupement alcool a été obtenue de la même manière. Les composés **100** et **101** sont stables s'ils sont conservés à -30°C , mais polymérisent s'ils sont gardés à température ambiante (Figure V.8).

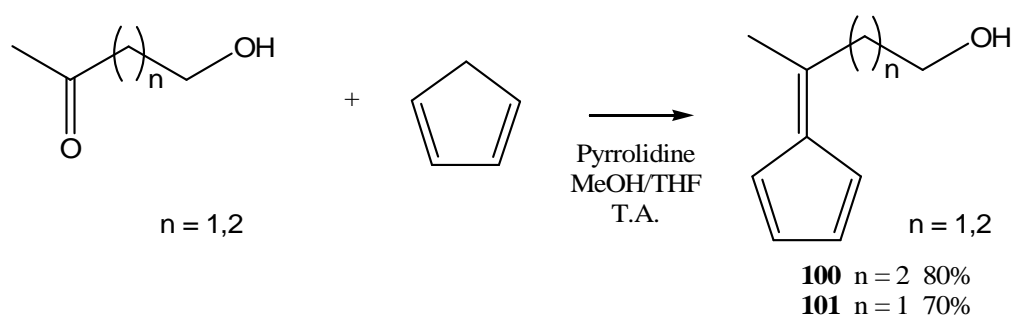


Figure V.8 : Dérivés alcools des fulvènes utilisés.

Les fulvènes se décomposent en présence de bases fortes telle que l'hydrure de sodium, de chlorure d'acide ou de thionyle, ou de tribromure de phosphore. Nous avons donc utilisé des agents de couplage de type carbodiimide pour dériver les fulvènes.

C'est ainsi qu'ont été obtenus les monomères bis- et tétrafulvènes polydispersés (partie IV). Leur caractérisation a été obtenue en comparant la structure de leurs spectres RMN du proton et du carbone à celle du produit modèle **89**, en s'assurant que les signaux correspondant aux produits de départ étaient absents. Leurs spectres de masse font bien apparaître des masses espacées de $44,03 \text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$, soit la masse d'un monomère d'éthylène glycol (Figure V.9).

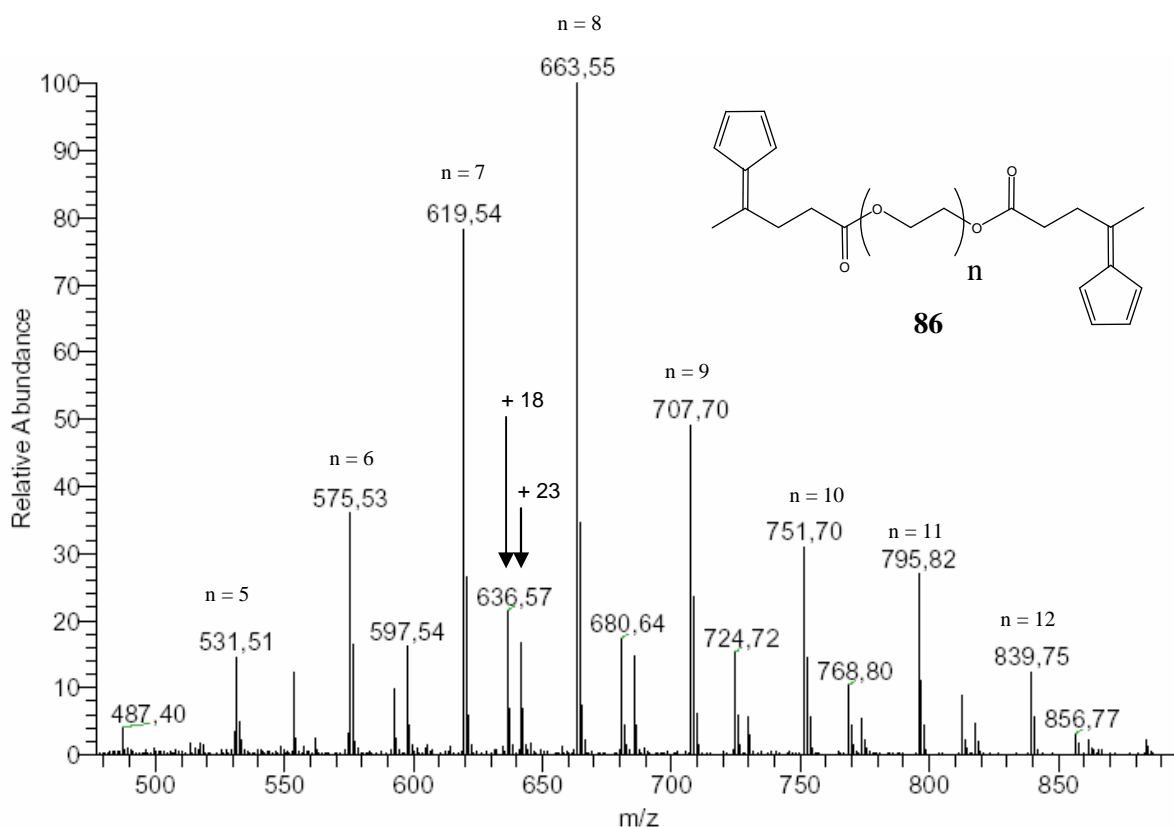


Figure V.9 : Spectre de masse de **86** faisant apparaître la structure polydispersée.

En présence de dicyclohexylcarbodiimide, **101** perd une molécule d'eau pour former **102** (Figure V.10). Cette réaction est toutefois plus lente que la formation de l'ester, et n'est qu'un sous produit. Le composé **102** n'a pas pu être obtenu en faisant réagir la méthacroléine avec le cyclopentadiène. Le dérivé méthanesulfoné de **101** n'est pas stable en l'absence de solvant.

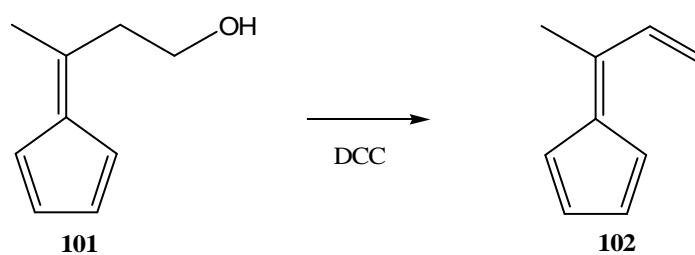


Figure V.10 : Déshydratation de **101** en présence de dicyclohexylcarbodiimide (DCC).

D'autres synthèses des fulvènes ont été décrites dans la littérature.^{97a, 162}

162. K. Chajara, H. Ottosson, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6741.

C. Synthèses des cyanooléfines.

1. Synthèse des cyanoacétates.

Les cyanoacétates sont les précurseurs aux synthèses des dicyanofumarates et des tricyanoéthylènedicarboxylates. Ils ont été synthétisés efficacement en faisant réagir un excès d'acide cyanoacétique **103** avec l'alcool correspondant dans le toluène à reflux (Figure V.11). L'eau formée est soutirée du milieu réactionnel avec un piège de Dean & Stark et la réaction est totale en quelques heures. L'avantage de cette méthode tient dans la purification du produit qui est obtenue par simples lavages du mélange réactionnel avec une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium. De ce fait les rendements obtenus varient avec la solubilité dans l'eau du produit obtenu. Elle est généralement suffisamment faible pour obtenir un bon rendement, sauf dans le cas des polyéthylènes glycols.

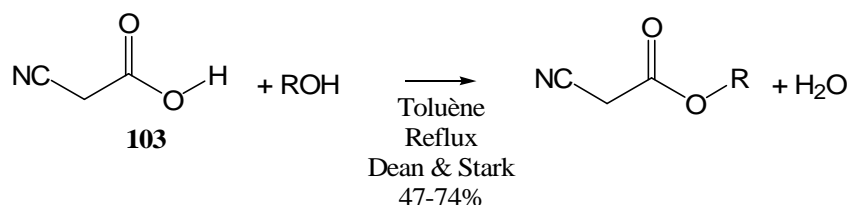


Figure V.11 : Synthèse des cyanoacétates.

2. Synthèse des dicyanofumarates.

a) Synthèse.

Les dicyanofumarates sont obtenus en suivant la procédure décrite dans la littérature par Pizey et coll.¹¹⁰ D'autres méthodes basées sur des oxydations ont été décrites.¹⁶³ Les composés symétriques sont obtenus en faisant réagir le cyanoacétate parent avec 4 équivalents ou plus de chlorure de thionyle dans le tétrahydrofurane à 65°C (Figure V.12). Un seul isomère est observé et il est décrit dans la littérature comme étant l'isomère *E*. Ce fait se vérifie dans les adduits de Diels-Alder où les deux groupements esters sont différents, sans qu'on observe de variation dans leur rapport en changeant la température, ce qui serait le cas si on avait une oléfine de géométrie *Z* qui conduirait à des adduits *endo* et *exo* différents et dont les proportions varieraient en fonction de la température. La réaction s'accompagne d'un dégagement gazeux. Pour les dicyanofumarates portant des chaînes relativement courtes tels que **22**, **80-82**, le produit précipite quand le mélange réactionnel est amené à température ambiante ou à 0°C. Cette précipitation peut être induite ou rendue plus complète par

163. a) D. Villemin, A. Ben Alloum, *Synth. Commun.* **1992**, 22, 3169; b) L. Y. Cho, J. R. Romero, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 8757.

l'ajout d'un solvant apolaire comme le cyclohexane. Ils sont purifiés par recristallisation et les rendements sont de l'ordre de 50% (Tableau V.1). La réaction n'a pas lieu pour les cyanoacétates présentant des groupements stériquement encombrés, et de ce fait, le dicyanofumarate de di-*t*-butyle n'a pas pu être synthétisé. Ce point aura son importance pour la synthèse des tricyanoéthylènedicarboxylates.

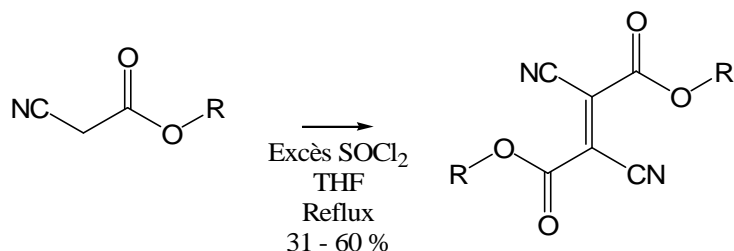


Figure V.12 : Schéma de synthèse des dicyanofumarates.

Composé	80	81	82	87
Rendement (%)	31	61	57	47

Tableau V.1 : Rendements des synthèses de dicyanofumarates.

La réaction dans le tétrahydrofurane conduit à une réaction secondaire de celui-ci avec le chlorure de thionyle formant du 4-chlorobutanol. Sa présence ne pose pas de problème dans le cas où le produit précipite. Pour les autres, cette réaction secondaire peut être évitée en utilisant du toluène comme solvant, ou même le chlorure de thionyle lui-même.

b) Purification.

La synthèse des dicyanofumarates qui ne sont pas des solides n'a pas pu être obtenue. Les composés se forment, mais ne peuvent pas être purifiés car ils sont très sensibles aux nucléophiles et ne sont pas stables sur la silice ou l'alumine. Ils migrent toutefois et une partie du produit est récupérée, mais contaminée par des sous-produits. Nous n'avons pas essayé l'usage de phases inverses. D'autres voies de purification ont été envisagées et seront abordées ultérieurement. Autre restriction imposée par cette voie de synthèse, seuls les composés ne comportant pas de fonctions nucléophiles, et stables en présence de chlorure de thionyle sont envisageables.

Le tétraéthylidicyanofumaramide **24** a été obtenu avec un rendement de 13% en suivant la même procédure. Mais cette méthode a échoué dans le cas des amides issus d'amines primaires. Notons enfin que l'acide dicyanofumarique n'a jamais été décrit.

La synthèse de dicyanofumarates non symétriques a été étudiée. Elle se heurte au problème récurrent de la purification des cyanooléfines. Le mélange de deux cyanoacétates en présence d'un excès de chlorure de thionyle dans le tétrahydrofurane devrait fournir un mélange de dicyanofumarates symétriques et non symétriques. Le nombre de produits peut être réduit de quatre à trois en mettant à réagir un excès de l'un des cyanoacétates. C'est ce qui a été observé lorsque du cyanoacétate de 2-bromoéthyle a été mis à réagir avec un excès de cyanoacétate de méthyle et de chlorure de thionyle. Le produit majoritaire est le dicyanofumarate de diméthyle **80** qui présente la particularité d'être peu soluble. Mais les essais de séparation par précipitation fractionnée n'ont pas suffi à les séparer. Une tentative de chromatographie sur silice a aussi été effectuée en partant de l'idée que les impuretés générées par la réaction de la cyanooléfine avec la silice pourraient être séparées efficacement, elles, par cristallisation. Mais la séparation sur colonne n'est pas assez efficace, et le mélange après cristallisation contient toujours les deux dicyanofumarates (Figure V.13).

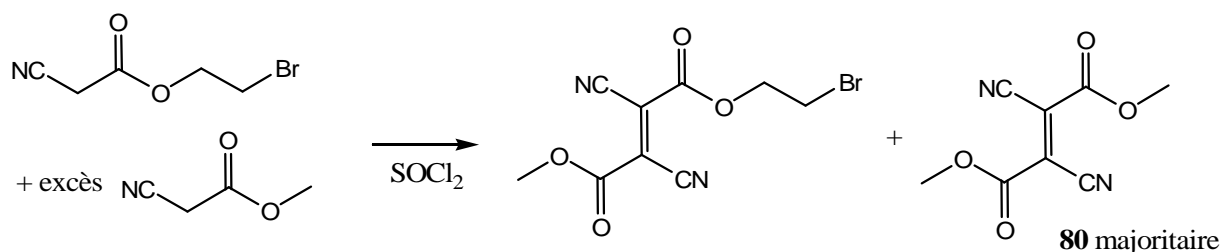


Figure V.13 : Essai de synthèse d'un dicyanofumarate non symétrique.

Un autre exemple de synthèse de dicyanofumarate non symétrique s'est avéré plus efficace. Il s'agit de celui de l'éthylène glycol bis(dicyanofumarate de diméthyle) **87**. Il est formé par la réaction de dicyanoacétate d'éthylène glycol et d'un excès de cyanoacétate de méthyle. Il se trouve que dans ce cas, c'est le produit recherché qui est le moins soluble. Il est donc obtenu par précipitation fractionnée du mélange de produits et peut être synthétisé en quantité suffisante pour la fabrication des films présentés au chapitre IV. Par contre sa mauvaise solubilité interdit son usage pour les études en solution. En présence de monomère bis(fulvène), sa dissolution est améliorée en refroidissant le mélange et en rendant ainsi la formation des chaînes plus complète.

c) Essais de postmodifications.

Les essais de transestérification des dicyanofumarates effectués avec comme catalyseur du $\text{Ti}(\text{On-Bu})_4$ sont restés inopérants.¹⁶⁴ L'usage d'alcoolates est interdit par la sensibilité aux nucléophiles. Nous n'avons pas réussi à mettre au point une synthèse permettant de faire des transformations chimiques sur les dicyanofumarates formés. Celles-ci ne doivent mettre en jeu aucun nucléophile. Les dicyanofumarates ne sont pas stables en milieu organique en présence d'amines (même tertiaires) ni de thiols. Mais ils le sont en présence d'alcool et d'eau.

164. a) P. Krasik, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4223; b) R. F. Righettini, brevet US 6,180,813 B1, **2001**.

d) *Autres synthèses assimilées.*

La synthèse des dicyanostilbènes **26a** et **26b** a été effectuée de manière similaire par une dimérisation oxydative de dérivés de phénylacétonitrile en présence d'iode et de méthanolate de sodium (Figure V.14).¹⁶⁵ Le contrôle de la température de la réaction permet de contrôler la formation de l'isomère *E*. A température ambiante, il se forme l'isomère *Z* qui évolue pour donner le maléimide correspondant.^{165c}

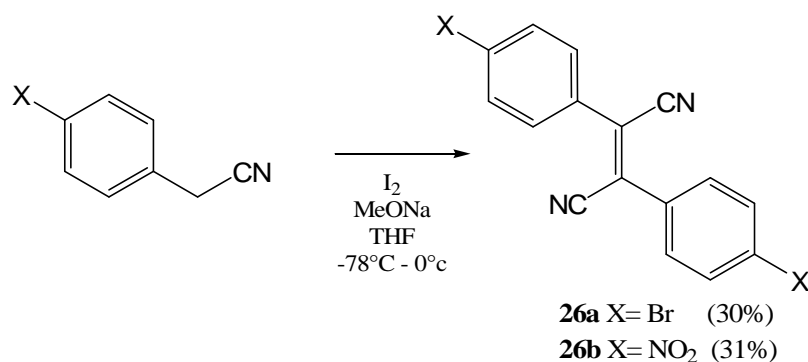


Figure V.14 : Synthèse des dicyanostilbènes **26a** et **26b**.

3. Synthèse des tricyanoéthylénecarboxylates.

a) *Synthèse et mécanisme.*

La synthèse des tricyanoéthylénecarboxylates a été effectuée suivant une modification de celle décrite par Hall et coll.^{109b, 109c, 112b} Elle utilise aussi les cyanoacétates qui réagissent avec le tétracyanoéthylène (Figure V.15).

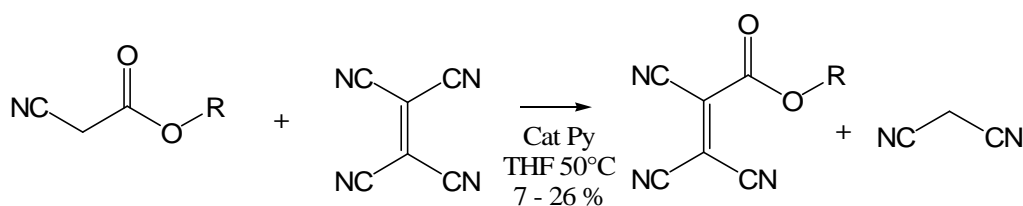


Figure V.15 : Synthèse des tricyanoéthylénecarboxylates à partir du tétracyanoéthylène et des cyanoacétates.

165. a) M. Weizmann, S. Patai, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2587; b) S. Vagin, M. Barthel, D. Dini, M. Hanack, *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 2683; c) H.-C. Yeh, W.-C. Wu, Y.-S. Wen, D.-C. Dai, J.-K. Wang, C.-T. Chen, *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6455.

Composé	23	49	83	84
Rendement (%)	4,1	41	15	12

Tableau V.2 : Rendements des synthèses des tricyanoéthylèncarboxylates.

Le mécanisme de leur formation commence par la déprotonation par la pyridine du cyanoacétate. L'anion formé effectue une addition de Michael sur la double liaison du tétracyanoéthylène. L'intermédiaire a alors le choix d'éliminer le cyanoacétate et de revenir ainsi au tétracyanoéthylène, ou d'éliminer du malonitrile pour former le tricyanoéthylèncarboxylate (Figure V.16). La force motrice de cette réaction est la formation d'une oléfine moins déficiente en électrons, et donc énergétiquement plus stable.

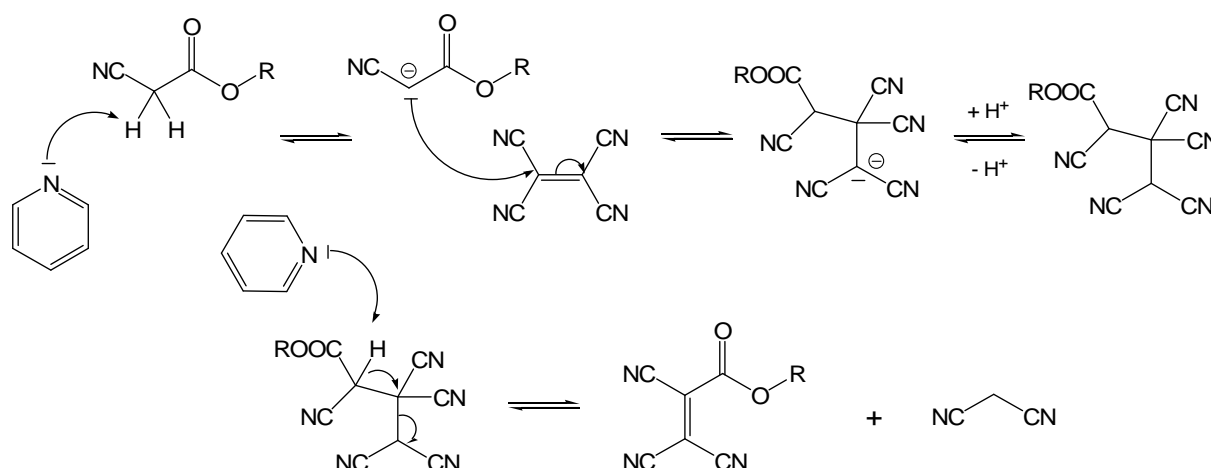


Figure V.16 : Mécanisme de la formation des tricyanoéthylèncarboxylates à partir du tétracyanoéthylène et des cyanoacétates.

Mais le tricyanoéthylèncarboxylate reste une oléfine activée et ce mécanisme peut se produire une seconde fois pour former le dicyanofumarate correspondant (Figure V.17). La force motrice de cette réaction est à nouveau le passage à une oléfine moins électrodéficiente. Pour éviter la formation de ces dicyanofumarates, le tétracyanoéthylène doit être utilisé en excès (de 5 à 10 équivalents) lors de la synthèse des tricyanoéthylèncarboxylates. Ceci a des conséquences sur la facilité de purification de ces produits. Dans le cas du *t*-butylacétate, cette formation n'a pas lieu, et l'usage d'une quantité stoechiométrique de tétracyanoéthylène est possible, ce qui rend la synthèse de **49** plus facile. Il est obtenu avec un rendement record dans ce travail de 41%.

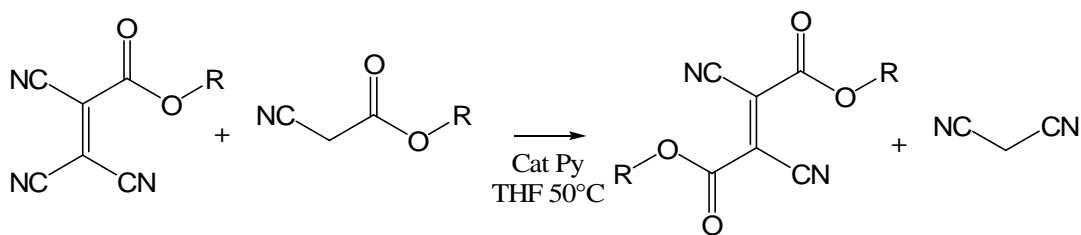


Figure V.17 : Deuxième extrusion de malonitrile conduisant à la formation de dicyanofumarate

Cette réaction offre une voie d'accès aux dicyanofumarates non symétriques en partant d'un tricyanoéthylencarboxylate peu encombré. Mais cette possibilité n'a pas été exploitée du fait de la difficulté à obtenir ceux-ci (voir prochain paragraphe).

Le diméthyle tricyanoéthylencarboxamide **25** a été obtenu lui dans un rendement de 3%.

b) Purification.

Le problème de cette synthèse est la purification du produit obtenu, ou plus exactement du mélange de produits obtenu. Les tricyanoéthylencarboxylates étant encore plus activés que les dicyanofumarates, ils sont encore plus sensibles aux nucléophiles. Seuls ceux à longues chaînes aliphatiques migrent sur la silice en se décomposant. La synthèse décrite par Hall et coll.^{109c} utilise une distillation par Kugelrohr puis une chromatographie sur phase inverse greffée avec des groupements cyano. Cette méthode est décrite pour le méthyle tricyanoéthylencarboxylate **23**. Dulog et coll. ont utilisé eux la sublimation.^{112b} Il apparaît que l'usage de la sublimation ou encore plus clairement d'une distillation par Kugelrohr n'est possible que pour des tricyanoéthylencarboxylates portant des groupements ester simples comme **23**, mais n'est pas possible pour des molécules de masse moléculaire plus lourde ou portant des groupements sensibles à la chaleur. Nous avons donc essayé dès le début de trouver une autre méthode de purification. Cette méthode ne s'est pas avéré apporter une amélioration pour les petits substituants, comme le prouve le rendement obtenu pour le tricyanoéthylencarboxylate de méthyle **23**, mais a le mérite d'offrir une alternative pour les molécules plus grandes.

La première utilisée a été la recristallisation. La difficulté consiste à séparer des produits dont la structure est proche et dont le produit à isoler n'est pas le produit majoritaire. En effet, en fin de réaction, le mélange réactionnel contient majoritairement le reste de l'excès de tétracyanoéthylène, le tricyanoéthylencarboxylate obtenu et un équivalent de malonitrile. De ces trois produits, le tétracyanoéthylène est le moins soluble. Une grande partie de celui-ci peut-être précipitée puis filtrée en réduisant la polarité du milieu. Plus la chaîne portée par le tricyanoéthylencarboxylate le rendra lipophile, plus la différence de solubilité entre celui-ci et le tétracyanoéthylène sera grande en milieu peu polaire, et plus la polarité pourra être abaissée rendant la séparation encore plus efficace. Le filtrat est ensuite dilué encore plus dans un solvant apolaire peu volatil, puis concentré sous vide

jusqu'à l'apparition d'un nouveau précipité. Cette opération peut être répétée plusieurs fois. La pureté des fractions solides recueillies augmente en général. Elles sont purifiées par recristallisations successives. Lors de la première synthèse que nous avons faite, il a fallu répéter 21 fois cette opération pour obtenir 10 mg de tricyanoéthylèncarboxylate de méthyle **23** avec une bonne pureté. Ce nombre a pu être réduit à 5 en ajoutant une infime quantité de fulvène dans le milieu lors de la dernière recristallisation pour piéger le tétracyanoéthylène sous forme d'adduit qui est plus soluble que le tricyanoéthylèncarboxylate. Mais ces recristallisations sont coûteuses du point de vue du rendement : il est de l'ordre de quelques pourcents.

Une amélioration de ce procédé a été découverte fortuitement. Il se trouve que le tétracyanoéthylène réagit rapidement avec l'eau en milieu basique pour former un produit chargé qui est soluble dans l'eau et ne l'est plus en phase organique (Figure V.18).^{107c,166} Après la première précipitation, la teneur en tétracyanoéthylène du mélange peut donc être réduite de manière conséquente en lavant plusieurs fois la phase organique avec de l'eau. Ceci enlève aussi la pyridine et le malonitrile. Au fur et à mesure que la purification a lieu, la couleur du mélange réactionnel passe du marron au rouge lie de vin puis au violet très clair. Le passage en phase aqueuse du produit formé par le tétracyanoéthylène s'accompagne d'une coloration verte de la phase aqueuse. Mais le tricyanoéthylèncarboxylate réagit lui aussi, plus lentement, avec l'eau. L'extraction de tout le tétracyanoéthylène ne peut être effectuée car elle consommerait trop de produit. De plus, cette méthode n'enlève pas le dicyanofumarate dont la formation est inévitable même si elle peut être diminuée, car les dicyanofumarates sont stables en milieu aqueux. La précipitation du tricyanoéthylèncarboxylate permet de séparer ces derniers composés. Mais malheureusement les dicyanofumarates sont généralement moins solubles que les dérivés tricyanoéthylèncarboxylates correspondants, et la précipitation de ces derniers ne peut être poussée trop loin. Dans ces conditions de purification, le rendement peut dépasser les 20 pourcents.

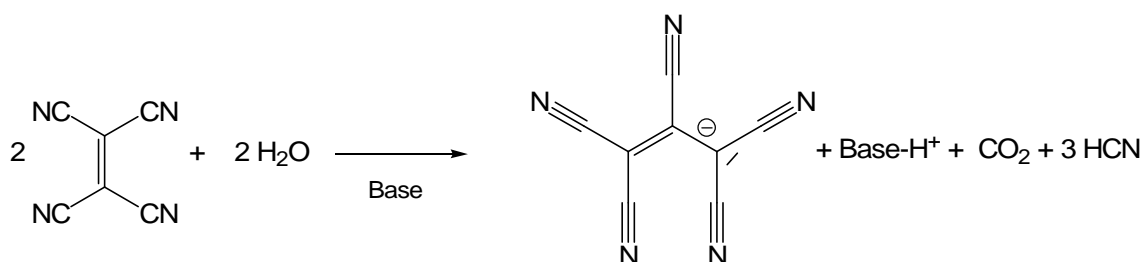


Figure V.18 : Réaction du tétracyanoéthylène avec l'eau en milieu basique.^{107c, 166}

Cette méthode améliore la synthèse mais ne permet pas de purifier tous les produits. Le bis(tricyanoéthylèncarboxylate) de triéthylène glycol **88** ne peut pas être purifié complètement de la sorte, et ne peut pas non plus être précipité. Ses spectres RMN du proton et du carbone montrent une bonne pureté, mais le produit garde lui une couleur très sombre, signe qu'il n'est pas pur.

166. W. J. Middleton, E. J. Little, D. D. Coffman, V. A. Engelhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *80*, 2795.

La reproductibilité de ce mode opératoire n'est pas évidente tant d'un produit à un autre que pour un même produit. De ce fait il a été difficile d'évaluer l'impact de la quantité de pyridine sur le résultat de la synthèse. Une faible quantité, 100µL dans 20 mL de solvant semble suffisante. Mais l'usage d'une quantité supérieure ne pose pas de problèmes. La formation d'un produit secondaire très coloré issu de la réaction de la pyridine et du tétracyanoéthylène est observée. Sa nature n'a pas pu être déterminée, mais il semble être à l'origine de la coloration violette que peut prendre le produit après sa cristallisation, ce qui indiquerait une structure avec une séparation de charge. L'usage de 2,6-lutidine en remplacement de la pyridine n'a pas permis d'obtenir de meilleurs résultats.

Il a alors été envisagé de synthétiser des composés qui seraient suffisamment solubles pour être séparés efficacement de la majorité du tétracyanoéthylène, mais qui présenteraient des éléments structuraux facilitant leur empilement et donc leur précipitation. Deux bis(tricyanoéthylèncarboxylate)s ont été synthétisés en partant de cette idée utilisant soit un espaceur bishydroxyéthyléther d'hydroquinone **104** conduisant au monomère **106**, soit un espaceur but-2-yne-1,4-diol **107** conduisant à **86** (Figure V.19). La mise en œuvre du premier n'a pas apporté le résultat escompté, mais celle du second permet d'obtenir un solide blanc de bonne pureté qui a pu être utilisé pour préparer les films, tout en gardant une solubilité suffisante pour pouvoir faire des études en solution des polymères. Dans ce cas, la fraction de produit la plus pure est la première obtenue après les lavages à l'eau, preuve du succès de la démarche.

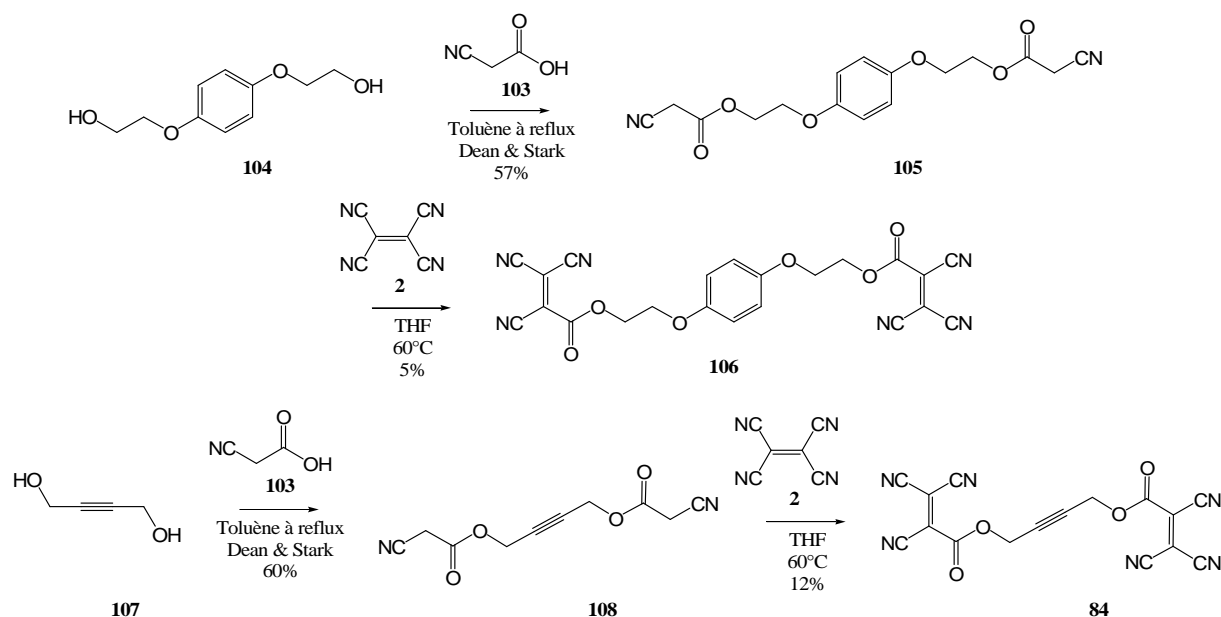


Figure V.19 : Synthèse des monomère bis(tricyanoéthylèncarboxylate)s favorisant la précipitation du produit final.

D'autres techniques envisagées pour résoudre le problème de la purification des cyanooléfines seront présentées au paragraphe C.4.

c) Essais de postmodifications.

Comme dans le cas des dicyanofumarates, des essais de modifications de la structure après la formation du groupement tricyanoéthylène ont été effectués. La limitation est toujours l'emploi d'une méthodologie qui n'emploie pas de nucléophile. La métathèse des oléfines a été envisagée, et pour ce faire le tricyanoéthylèncarboxylate d'allyle **110** a été synthétisé. La différence d'encombrement stérique et de densité électronique entre les deux doubles liaisons C=C devrait laisser la partie tricyanoéthylène intacte. Mais nous n'avons pas réussi à observer de réaction dans le chloroforme, ni à température ambiante, ni à 50°C (Figure V.20). Le suivi par RMN du proton du mélange réactionnel montre qu'il se forme une petite quantité d'une nouvelle espèce, puis que le système n'évolue plus. Ceci peut s'expliquer par l'empoisonnement du catalyseur par la formation d'une espèce stable. Nous n'avons pas d'indication sur sa nature.

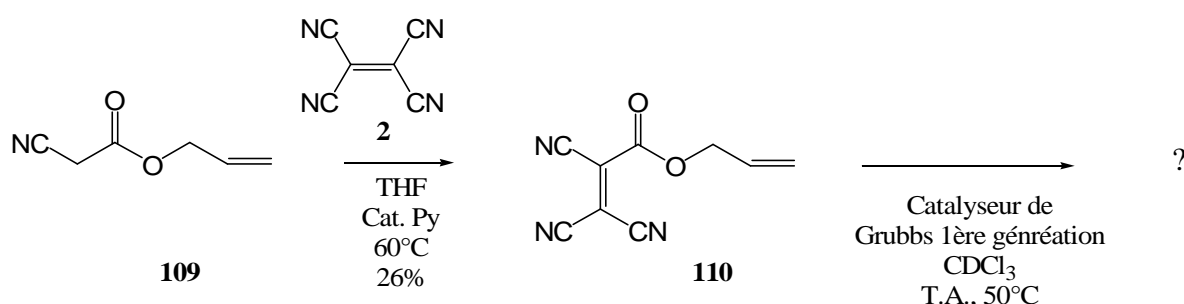


Figure V.20 : Essai de métathèse des oléfines à partir du tricyanoéthylèncarboxylate d'allyle **110**.

d) Extension de la méthodologie de synthèse.

Nous avons voulu étudier la possibilité d'étendre cette méthodologie à la synthèse de nouvelles oléfines activées en utilisant d'autres molécules possédant un groupement CH₂ portant un ou deux groupements attracteurs d'électrons. La synthèse du 4-nitrophényltricyanoéthylène **48** a ainsi pu être obtenue à partir du 4-nitrobenzonitrile (Figure V.21). Ce produit présente l'avantage d'être stable lors de sa chromatographie sur silice.

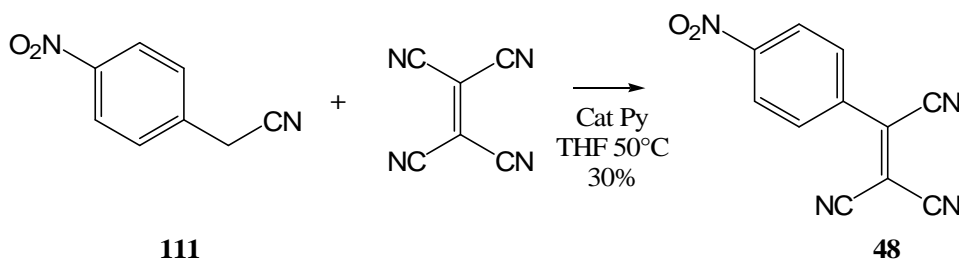


Figure V.21 : Synthèse du 4-nitrophényltricyanoéthylène **48**.

L'usage de diéthylmalonate a permis d'obtenir le diéthyl-2,2-dicyanoéthylène dicarboxylate, mais ce produit est un liquide et se décompose lorsqu'il est chromatographié sur silice. Sa purification n'a pas été possible. Nous avons aussi essayé d'utiliser cette même méthodologie pour un dérivé

encore moins activé portant un seul groupement cyano comme le 3-cyanopropène, mais aucun signe de réaction n'a été observé (Figure V.22).

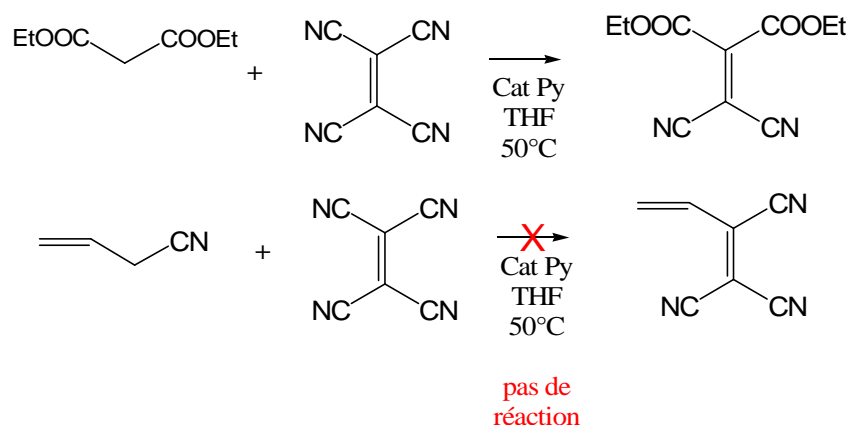


Figure V.22 : Tentatives d'extension de la méthodologie à d'autres cyanooléfines.

4. Essais de nouvelles méthodes de purification des cyanooléfines.

Devant la difficulté de la purification des deux catégories de cyanooléfines précédentes il a été recherché la mise en œuvre d'autres méthodologies se basant sur les propriétés des réactions de Diels-Alder de ces produits. La première méthode consiste à protéger la double liaison par la formation d'un adduit de Diels-Alder, et l'autre à capter sélectivement les oléfines activées puis à les relâcher. Ces essais sont très préliminaires, mais montrent la possibilité de développements futurs.

a) *Protection des cyanooléfines.*

Lorsque le cyclopentadiène **54** est mis à réagir avec le tricyanoéthylènedicarboxylate de *t*-butyle **49** à température ambiante, la formation du produit n'est pas réversible et le rapport entre le produit *endo* et *exo* est sous contrôle cinétique et vaut 68/32. Lorsqu'on chauffe ce mélange pendant 2h dans le toluène à reflux, ce rapport s'inverse pour passer à 36/64, pour donner majoritairement le produit *exo* qui est le produit thermodynamiquement le plus stable. Le passage d'une forme d'adduit à l'autre implique le passage par une rétro-réaction (Figure V.23).

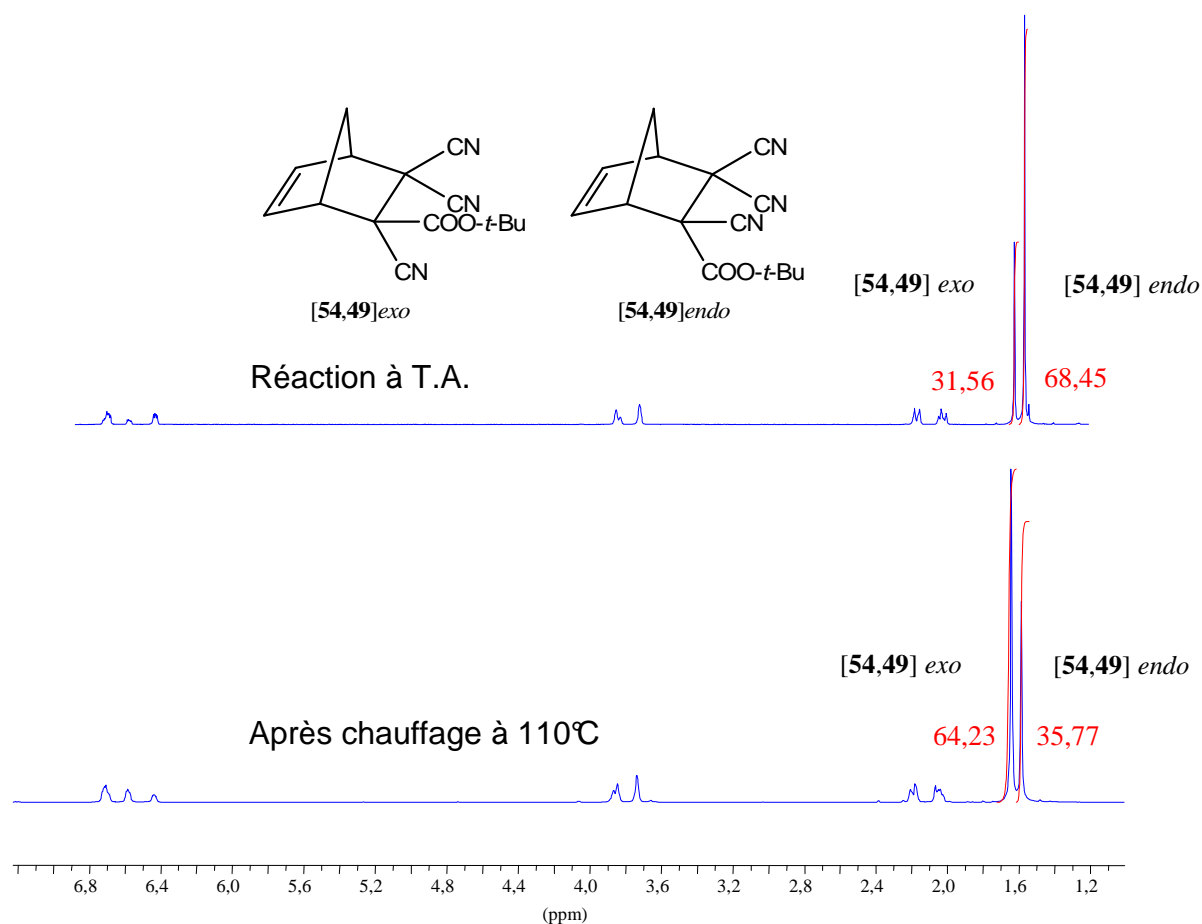


Figure V.23 : Inversion des proportions entre les formes *endo* et *exo* de l'adduit [54,49] suite à leur chauffage à 110°C.

L'emploi du spiro[2.4]hepta-4,6-diène **60** conduit à un adduit plus encombré qui devrait rendre cette rétro-réaction encore plus facile.⁸⁶ Quand l'adduit [60,49] est formé à température ambiante, le rapport *endo/exo* vaut 93/7. Il passe à 59/41 suite à un chauffage de 6h à 110°C dans le toluène, signe à nouveau d'une rétro-réaction (Figure V.24). Le chauffage dans le xylène à 150°C conduit à la décomposition de l'adduit en d'autres produits que le diène et le diénoophile.

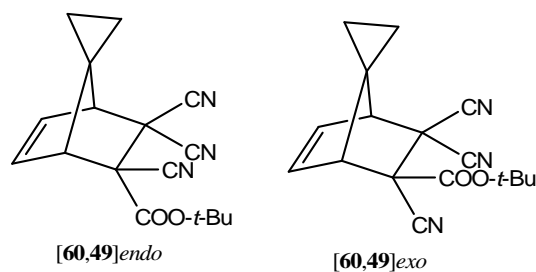


Figure V.24 : Formes *endo* et *exo* de l'adduit [54,49].

Il est donc envisagé de protéger la double liaison C=C des cyanooléfines (dicyanofumarates ou tricyanoéthylènedicarboxylate) par la formation d'un adduit de Diels-Alder, leur modification chimique, puis la régénération du diénophile par la rétro-réaction et la distillation du diène servant à la protection (Figure V.25). Mais nos essais de chauffage de l'adduit [60,49] à 120°C sous vide et en l'absence de solvant n'ont pas permis d'obtenir le diénophile 49. Au contraire, une légère décomposition du produit a été observée. L'emploi de pyrolyse sous vide à une température plus élevée sur un temps plus bref serait une alternative intéressante. Elle n'a pas encore pu être mise en œuvre.

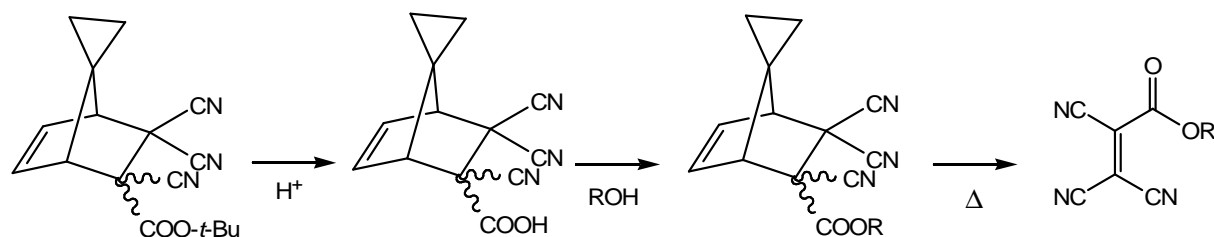


Figure V.25 : Séquence réactionnelle envisagée pour la modification des tricyanoéthylènedicarboxylates.

Pour réaliser cette protection, l'usage des adduits de Diels-Alder réversibles à température ambiante avec les fulvènes et les anthracènes a été envisagé. Pour étudier son efficacité, la réaction de la 2-(1-méthylhydrazino)pyridine **113** avec la 2-pyridinecarboxaldéhyde **112** pour former le N-MéthylPAPHY **114** (Figure V.26) a été mise en compétition avec l'addition de **113** sur le tricyanoéthylènedicarboxylate de méthyle **23**. En l'absence de diène pour assurer la protection de **23**, les deux réactions sont observées. Mais dans le cas de l'ajout de 20 équivalents de 6,6-diméthylfulvène **5** à 0°C, comme dans le cas de la protection du diène par 10 équivalents de 9,10-diméthylantracène **8** à température ambiante, l'addition de **113** sur **23** n'est pas observée, et la formation de **114** est complète en 2h. Cette protection est aussi assurée par l'antracène, dans les mêmes conditions, au dicyanofumarate de diéthyle **22**. L'emploi de seulement 10 équivalents de fulvènes, au lieu de vingt, ne suffit pas à protéger le tricyanoéthylènedicarboxylate. Mais contrairement au cas du fulvène facile à éliminer par distillation, l'élimination de l'antracène n'a pas été résolue.

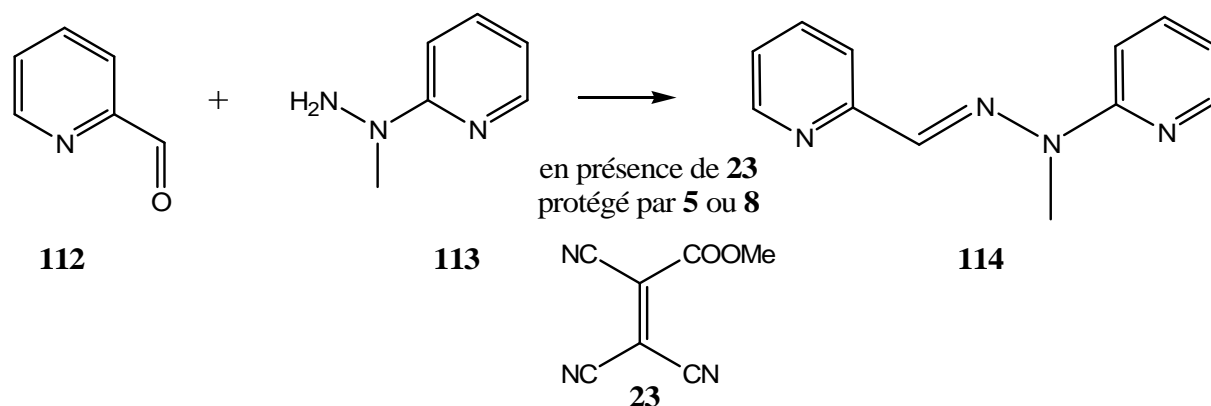


Figure V.26 : Réaction test utilisée en compétition à l'addition de l'hydrazine **113** sur le tricyanoéthylènedicarboxylate de méthyle **23**.

b) Immobilisation sur phase solide.

Une autre stratégie a été testée utilisant une résine fonctionnalisée avec du fulvène. Si celle-ci est mise à réagir dans une solution contenant une cyanooléfine et des impuretés, la cyanooléfine va former des adduits de Diels-Alder avec les fulvènes. Ceux-ci sont réversibles à température ambiante ou au-dessus, mais peuvent être bloqués à -20°C ou en-dessous. C'est cette propriété qu'il est envisagé d'utiliser pour séparer les cyanooléfines d'un mélange réactionnel. Suite à la formation à froid des adduits de Diels-Alder, qui à cette température ne sont plus réversibles, la résine est filtrée et lavée à froid. Cette opération sépare les impuretés qui sont emportées dans la phase liquide, alors que les cyanooléfines restent attachées à la résine sous forme d'adduit. La résine est ensuite lavée à 50°C , température à laquelle les adduits sont réversibles, les cyanooléfines emportées et la résine ainsi recyclée (Figure V.27).

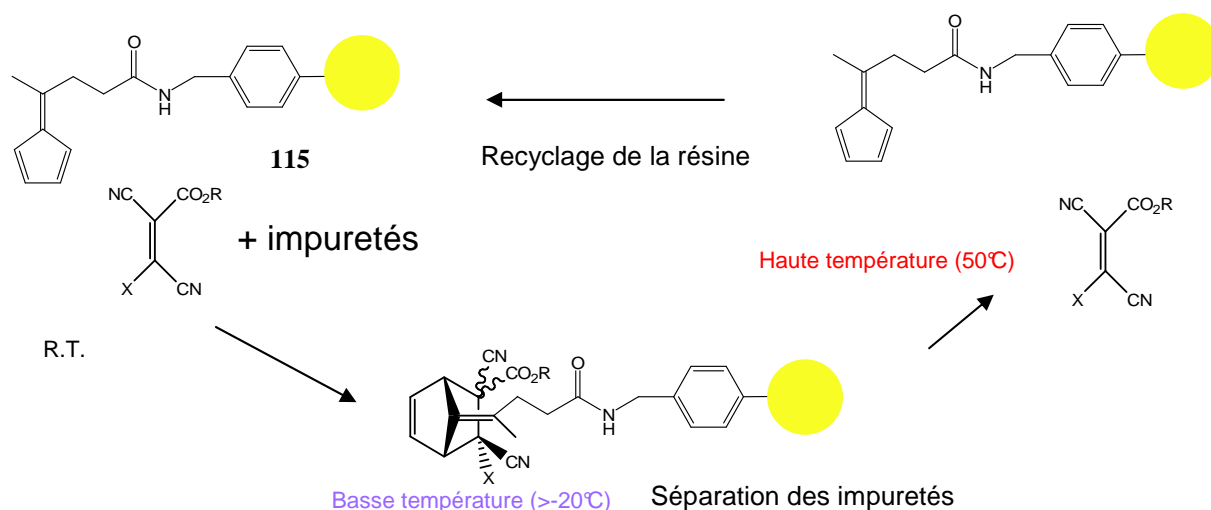


Figure V.27 : Schéma de principe de la purification des cyanooléfines par l'emploi d'une résine fonctionnalisée par des fulvènes.

Pour étudier la possibilité de cette séquence, le fulvène portant la fonction acide carboxylique **101** a été couplé à l'aide de diisopropylcarbodiimide à une résine polystyrène réticulée portant 1,5 à 2 moles de fonction benzylamine par gramme pour donner **115**. Comme les cyanooléfines sont très sensibles aux amines, les éventuels groupes benzylamine non réagis ont été acétylés avec de l'anhydride acétique. Un mélange de dicyanofumarate de diéthyle et de cyanoacétate d'éthyle dans le chloroforme a été mis en présence de la résine et traité selon le protocole décrit précédemment. Le choix du cyanoacétate d'éthyle a été fait afin de tester l'absence d'interactions non spécifiques entre la résine et des molécules portant les mêmes fonctions que les cyanooléfines à purifier. Comme cela était attendu, le filtrat et le lavage à -20°C laissent passer le cyanoacétate et l'excès de dicyanofumarate. Lors du lavage de la résine suivant, à température ambiante, il reste une trace d'acétate, et enfin, les lavages à 50°C donnent uniquement le dicyanofumarate. Le recyclage est

assuré par le lavage avec un grand volume de chloroforme à 50°C qui extrait le reste de diénophile (Figure V.28).

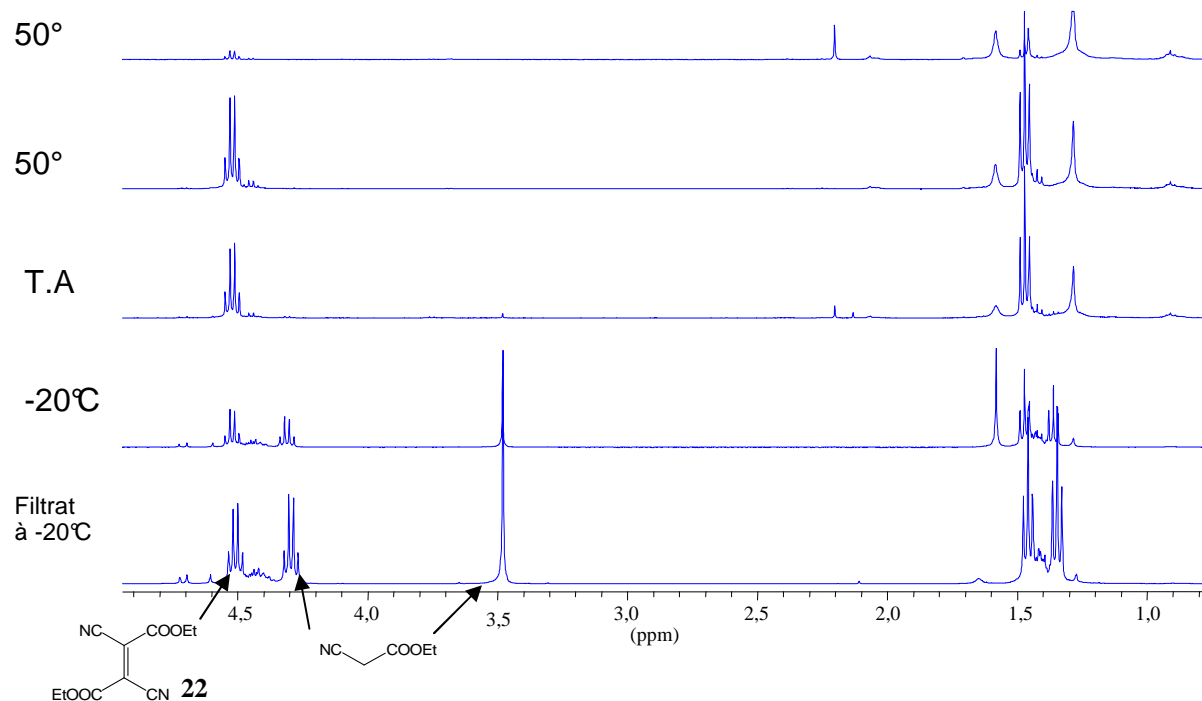


Figure V.28 : Suivi par RMN du proton de la séparation d'un mélange de cyanoacétate d'éthyle et de dicyanofumarate de diéthyle **22** par l'emploi de la résine **115**. De bas en haut : spectre du filtrat à -20°C, spectre du lavage à -20°C, spectre du lavage à température ambiante, puis des deux lavages à 50°C successifs, marquant respectivement l'obtention de **22** après séparation, et le recyclage de la résine.

Un des problèmes d'une telle stratégie est la présence de tétracyanoéthylène dans les mélanges à purifier. Celui-ci reste lié à la résine et il en résulte une baisse de fonctionnalité de la résine.

Il a aussi été envisagé d'utiliser cette résine comme une phase stationnaire pour une chromatographie basée sur les interactions spécifiques entre la résine et les cyanooléfines. Cet usage est rendu possible par la vitesse à laquelle se font et se défont les adduits. Utilisée de manière optimale, elle devrait pouvoir permettre de séparer les composés monotopiques des composés di- ou polytopiques, ou les dicyanofumarates des tricyanoéthylènedicarboxylates. En effet, ils ont des affinités différentes avec la phase solide, soit par additivité des interactions, soit par différence de la constante d'équilibre. Mais les expériences qui ont été tentées ne se sont pas avérées fructueuses. Les conditions telles que la quantité de résine à utiliser par rapport à la quantité de produit à purifier, ou la vitesse et le volume d'élution ne sont pas évidentes à optimiser. Cette méthode semble pourtant très intéressante et des efforts pour la rendre opérationnelle permettraient une grande avancée dans la purification des cyanooléfines.

D. Synthèse des tricyanoéthynyléthylènes.

La synthèse du 4-phényl-1-butèn-3-yne-1,1,2-tricarbonitrile **44** a été réalisée suivant le protocole décrit par Dulog et coll.^{112b} Elle utilise le phénylacétylène **116** qui réagit avec le tétracyanoéthylène **2** en présence d'une quantité stoechiométrique d'acétate de cuivre (I) (Figure V.29)

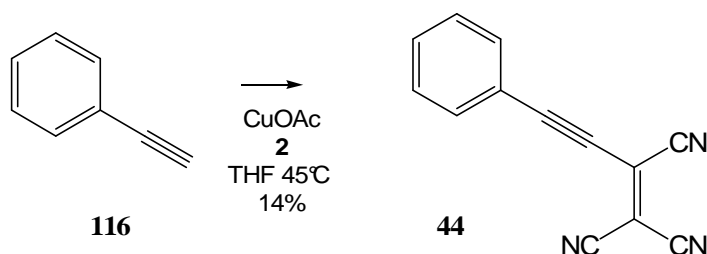


Figure V.29 : Synthèse du 4-phényl-1-butèn-3-yne-1,1,2-tricarbonitrile **44**.^{112b}

Comme Diederich et coll. nous nous sommes inspirés de cette synthèse pour faire le 2-cyano-4-[[4-(diméthylamino)phényl]éthynyl]but-2-ènedinitrile **45**.¹¹³ Elle commence par l'iodation de la N,N-diméthylaniline **117** dans l'eau, en présence d'iode et d'hydrogénocarbonate de sodium.^{137a} La 4-iodo-N,N-diméthylaniline **118** est traitée par un couplage de Sonogashira avec du triméthylsilylacétylène pour donner l'intermédiaire silylé **119a** qui après déprotection donne l'alcyne **120**.¹⁶⁷ Cette séquence réactionnelle peut aussi être remplacé par le couplage de Sonogashira de **118** avec l'alcool propargylique^{137a} qui est une source d'alcyne nettement moins onéreuse que le triméthylsilylacétylène. Elle permet l'utilisation d'un excès d'alcyne, ce qui permet en plus de descendre à 1% molaire de complexe de palladium. Autre avantage, l'alcool propargylique est bien moins volatil que le triméthylsilylacétylène ce qui permet de chauffer plus la réaction. La déprotection de **119b** en présence d'un excès de dioxyde de manganèse et de potasse fournit **120**.¹⁶⁸ La dernière étape est beaucoup plus compliquée. Elle emploie un protocole similaire à celui de la synthèse **44** (Figure V.30).

En effet, lors de la dernière étape, en plus de la réaction souhaitée, l'alcyne riche en électrons **120** peut réagir avec le tétracyanoéthylène **2** pour former le 1,1,4,4-tétracyanobutadiène **121**.¹⁶⁹ En présence de cuivre (II), les alcynes terminaux peuvent se dimériser suivant le couplage de Glaser pour former **122**. Or l'acétate de cuivre (I) n'est pas stable et contient toujours du cuivre (II), ce qui explique la formation du dimère et aussi du produit de sa réaction avec le tétracyanoéthylène pour former **123** selon un mécanisme similaire à celui de la formation de **121**.^{169b} L'ajout d'une quantité

167. Y. Miki, A. Momotake, T. Arai, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2655.

168. a) A. Godt, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7471; b) H. Kukula, S. Veit, A. Godt, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 277.

169. a) T. Michinobu, J. C. May, J. H. Lim, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, P. Seiler, M. Gross, I. Biaggio, F. Diederich, *Chem. Commun.* **2005**, 737; b) T. Michinobu, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, B. Frank, N. N. P. Moonen, M. Gross, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1889.

catalytique de cuivre (0) pour entraîner la médiamutation du cuivre (II) en cuivre (I), l'emploi de bromure de cuivre (I) au lieu d'acétate, en présence ou non d'acétate de sodium, la déprotonation préalable de la 4-diméthylaminoéthyne **120** avec du butyllithium, la variation du temps de réaction ou l'abaissement de la température à -78°C , s'ils changent les profils des produits secondaires ne permettent pas d'améliorer significativement le rendement.

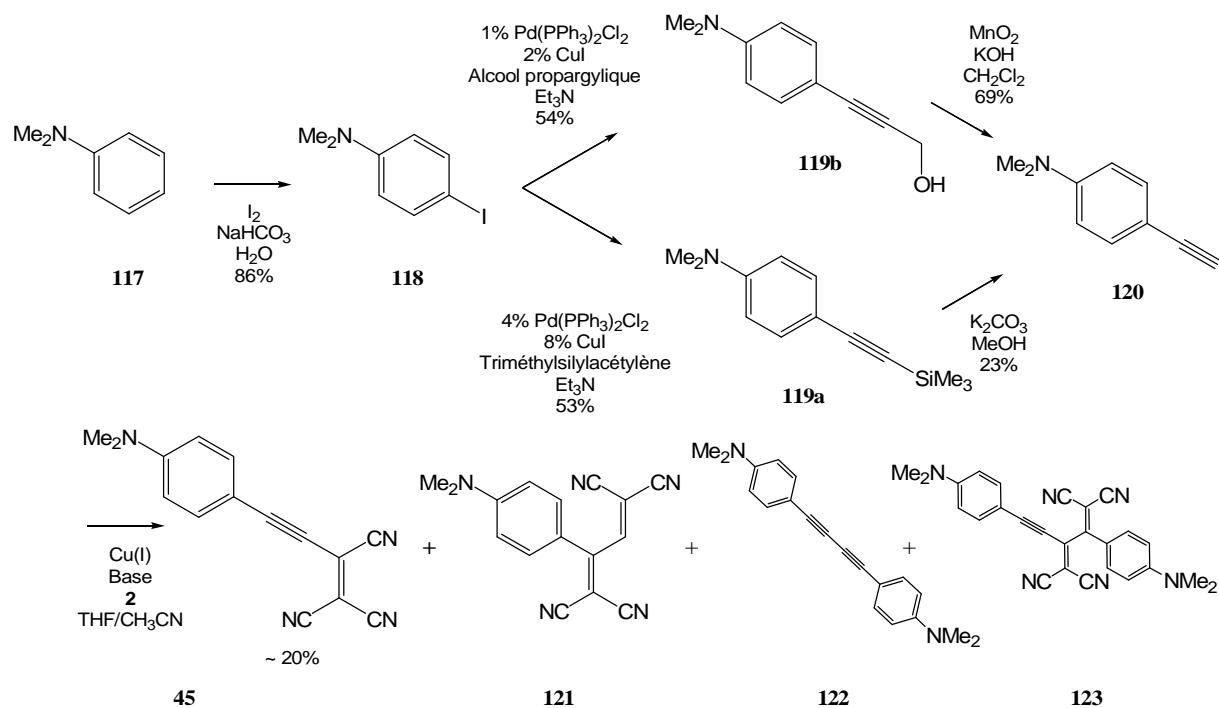


Figure V.30 : Voie de synthèse du composé à transfert de charge interne **45**.

La synthèse de l'analogue **46** de **45** possédant une double liaison C=C à la place de la triple liaison C≡C s'est faite selon une procédure décrite par McKusick et coll.¹⁷⁰ Le 4-(N,N-diméthylamino)cinnamaldéhyde **124** réagit avec le malonitrile en présence d'une quantité catalytique de base selon une réaction de Knoevenagel pour former **125** qui est traité par KCN puis réoxydé avec du tétraacétate de plomb pour former le composé à transfert de charge **46**. La force motrice de ces deux réactions est la stabilisation énergétique apportée par l'accroissement du transfert de charge. Par contre, si **124** est remplacé par du cinnamaldéhyde, la condensation de Knoevenagel se fait bien,¹⁷¹ mais l'étape suivante ne permet de détecter que des traces du produit recherché. En l'absence du groupement diméthylamine, le transfert de charge n'existe pas, ce qui diminue la force motrice de la réaction (Figure V.31).

170. B. C. McKusick, R. E. Heckert, T. L. Cairns, D. D. Coffman, H. F. Mower, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2806.

171. Y. I. Binev, I. G. Binev, I. N. Juchnovski, *Theochem* **2000**, *553*, 31.

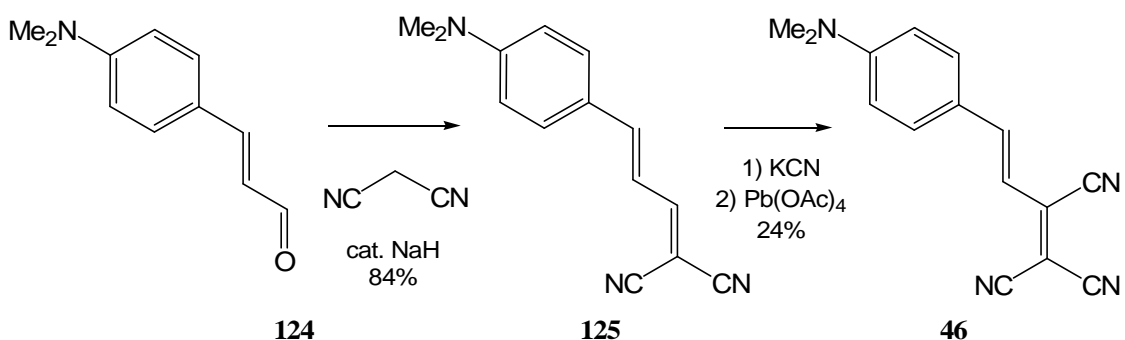


Figure V.31 : Voie de synthèse de **46**.¹⁶⁹

Cette voie de synthèse a été essayée pour former **45** et ainsi éviter les nombreuses réactions secondaires qui ont lieu lors de la dernière étape. Mais là aussi, la dernière étape ne permet pas de former le groupement tricyanoéthylène (Figure V.31). Ce fait peut s'interpréter à nouveau comme la moins bonne efficacité du transfert de charge interne au travers de la triple liaison (voir chapitre III), ce qui diminue à nouveau la force motrice de la réaction. Des modifications dans les conditions expérimentales de la dernière étape, en particulier la nature de l'oxydant, pourraient permettre de déboucher sur une synthèse intéressante de **45** ou de composés similaires.

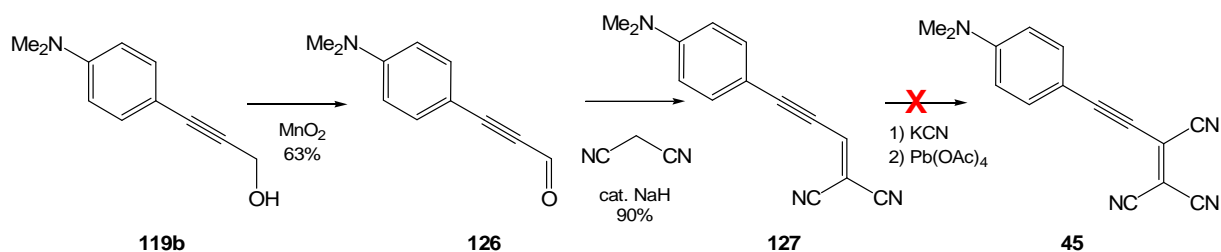


Figure V.31 : Echec de la voie de synthèse par condensation de Knoevenagel pour former **45**.

La synthèse de **47** s'effectue aisément en mélangeant de la N,N-dimétylaniline **117** au tétracyanoéthylène **2** (Figure V.33).^{107a, 107d, 172}

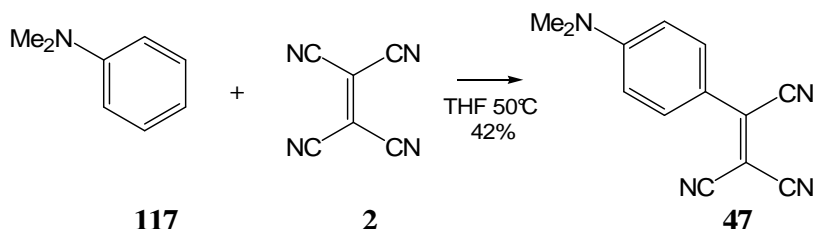


Figure V.33 : Synthèse de **47**.

172. a) T. L. Cairns, B. C. McKusick, *Angew. Chem.* **1961**, 73, 520; b) Z. Rappoport, *J. Chem. Soc.* **1963**, 4489; c) R. Henderson, W. A. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1967**, 32, 856; d) C. Lambert, W. Gaschler, E. Schmäzlin, K. Meerholz, C. Bräuchle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 577.

E. Bilan des méthodologies de synthèse des cyanooléfines.

Faisons maintenant le bilan des synthèses des cyanooléfines. Les synthèses que nous avons utilisées peuvent être séparées en trois catégories de méthodologies qui correspondent aux trois grands types de diénophiles que nous avons utilisés. Nous cherchons maintenant à les systématiser à la synthèse de plus de cyanooléfines, par analogie.

1. Dimérisation oxydante.

Il s'agit du mode de synthèse des dicyanofumarates, mais aussi des dicyanostilbènes **26a** et **26b**. Le schéma général de leur synthèse correspond à la formation d'un composé symétrique par dimérisation d'un composé présentant un carbone portant deux groupements électroattracteurs, dont un cyano dans notre cas, et deux protons acides (Figure V.34).

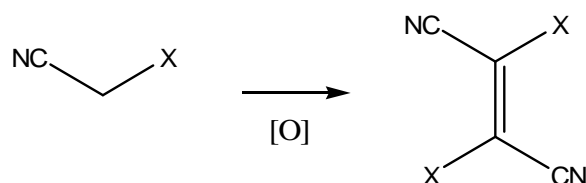


Figure V.34 : Voie de synthèse par dimérisation oxydante.

2. Addition - extrusion.

Le modèle général de ce type de synthèse est la déprotonation d'un composé ayant un carbone portant deux groupements électroattracteurs (X et Y sur la figure V.35) et deux protons acides, suivie de l'addition de Michael de l'anion formé sur la double liaison du tétracyanoéthylène, puis de l'extrusion d'un malonitrile. La force motrice est la formation d'une double liaison moins électrodéficiente que celle du tétracyanoéthylène. C'est la synthèse des tricyanoéthylénecarboxylates, mais elle a pu être étendue à celle de **48**, et semble permettre celle d'encore plus de composés.

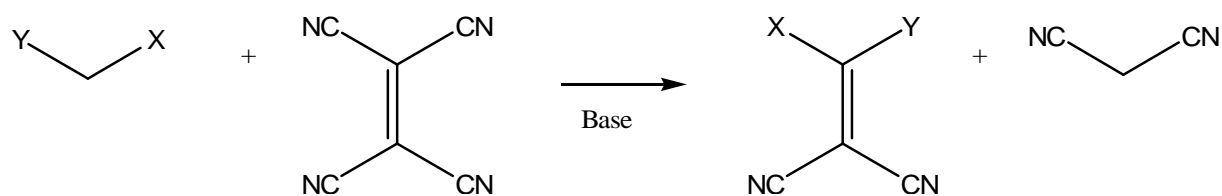


Figure V.35 : Voie de synthèse par addition – extrusion.

3. Attaque nucléophile.

La première étape de cette méthode, comme pour la précédente, manifeste le caractère électrophile du tétracyanoéthylène. Mais cette fois-ci le groupement partant est un groupement cyano, et non un malonitrile comme précédemment. La force motrice est l'augmentation de la taille du système π , et éventuellement la baisse du caractère électrodéficient du groupement tricyanoéthylène (Figure V.36). C'est la voie de synthèse des tricyanoéthynyléthylènes, mais aussi de **47**.

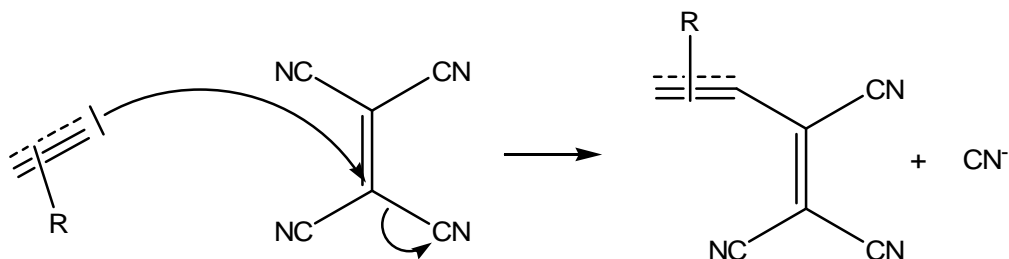


Figure V.36 : Voie de synthèse par attaque nucléophile.

Il semble envisageable que cette méthode puisse être étendue par l'emploi de métaux à d'autres types de systèmes insaturés via la formation d'espèces organométalliques. La mise en œuvre d'autres cyanooléfines serait aussi un développement intéressant. Elle semble envisageable dans la mesure où ce qui est requis est d'avoir une oléfine déficiente en électrons possédant un groupe partant (Figure V.37).

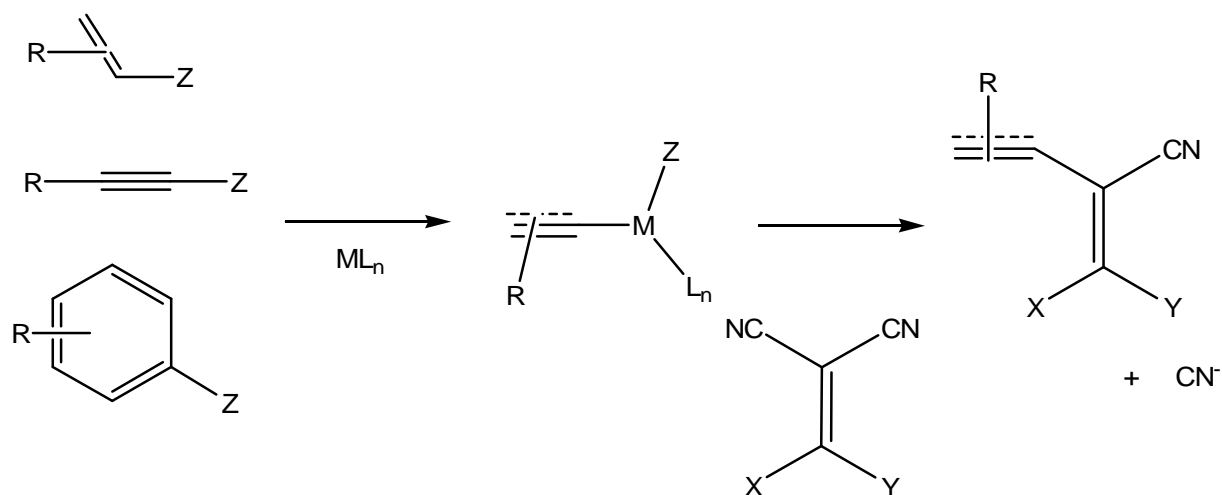


Figure V.37 : Hypothèse d'extension de la voie de synthèse par attaque nucléophile.

4. Conclusion.

Ce travail aura permis de rassembler les trois méthodologies différentes pour la synthèse des cyanooléfines exposées précédemment. Ces méthodologies semblent pouvoir être étendues à plus d'oléfines déficientes en électrons. Certaines d'entre elles posent encore des problèmes importants pour l'obtention de bons rendements. Leur amélioration a demandé de la créativité pour augmenter leur efficacité, et des pistes ont été proposées pour faire face aux difficultés rencontrées. Ces pistes constituent des développements intéressants à ce travail.

VI. Perspectives.

Avant de conclure cette étude, voici quelques pistes de développements supplémentaires à ce projet. Au chapitre précédent, nous avons envisagé des solutions pour résoudre le problème que constitue la synthèse des cyanooléfines. L'accès à une quantité importante de cyanooléfines, qui n'est pas possible actuellement, serait un atout certain pour le développement de cette chimie. Si ce n'est une condition sine qua non. Dans l'attente d'un développement favorable, une autre alternative serait de trouver d'autres systèmes présentant ces propriétés. Ce chapitre exposera les idées qui ont été envisagées, mais faute de temps ou de moyens n'ont pas pu être étudiées suffisamment pour aboutir à des résultats.

A. Recherche de nouveaux systèmes.

Les règles que nous avons tirées du criblage pour l'obtention de la dynamique à température ambiante laissent envisager que plus de systèmes dynamiques basés sur la chimie de Diels-Alder sont envisageables. Nous avons essentiellement travaillé sur les cyanooléfines, mais d'autres diénophiles très activés existent. C'est en particulier le cas des azodicarboxylates qui semblent des cibles intéressantes. Leurs réactions avec les fulvènes et les anthracènes sont complètes, mais l'emploi de diènes encore plus prompts à la rétro-Diels-Alder pourrait déboucher sur des systèmes dynamiques eux aussi. L'isodicyclopentadiène **1** serait un candidat très intéressant. Rappelons que selon Bartlett et coll., l'adduit qu'il forme avec le tétracyanoéthylène **2** est réversible dès 0°C (Figure VI.1).⁶⁸

Ces auteurs décrivent aussi la formation de l'adduit de Diels-Alder entre **1** et la 4-phényl-1,2,4-triazoline-3,5-dione **42** qui est aussi un diénophile très activé. Ils observent que la structure cristalline du produit qu'ils ont obtenu est celle de l'adduit *exo*, soit le produit thermodynamique alors qu'ils attendaient le produit *endo*. Ce fait avait aussi été observé par Paquette et coll.¹⁷³ Une explication, à la lumière de notre travail, serait le fait que l'adduit *exo* soit irréversible quand l'adduit *endo* serait lui réversible. C'est ce qui se passe dans le cas des adduits du fulvène avec les maléimides décrits par Woodward et coll.⁸¹ amenant à l'observation de l'adduit *exo* uniquement. Ceci peut être interprété comme le fait que l'adduit *exo* soit légèrement trop stable pour être réversible. Il est envisageable que l'emploi d'un azodicarboxylate puisse faire des réactions de Diels-Alder réversibles.

173. L. A. Paquette, R. V. Carr, P. Charumillind, J. F. Blount, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4922.

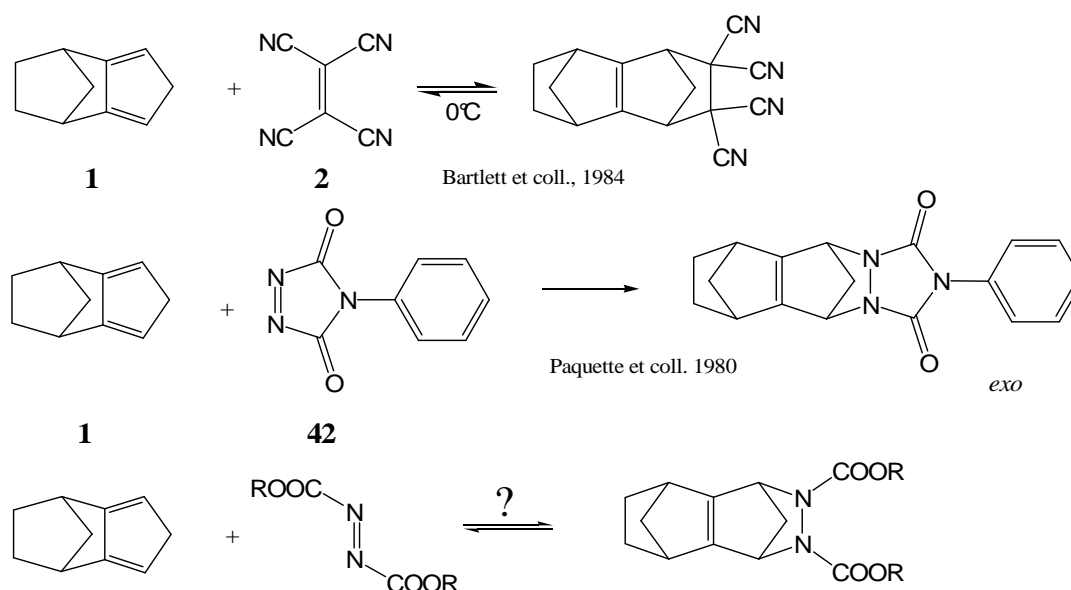


Figure VI.1 : Possibilité de l'emploi de d'isodicyclopentadiène dans des réaction de Diels-Alder dynamiques avec les azodicarboxylates.

En dehors de ce cas particulier, à plus vaste échelle, nous avons proposé l'idée de recherches systématiques se basant sur des éléments structuraux pour trouver de nouveaux systèmes dynamiques. Au chapitre II, nous avons parlé de la longueur des liaisons dans le bicyclic formé et de la tension de cycle. Au chapitre III, nous avons parlé du déplacement chimique des carbones de la double liaison du diénophile comme critère d'électrodéfiance, donc de réactivité. C'est ce qui nous a amené à nous intéresser aux nitrooléfines. Cette classe de molécules possède sans doute aussi un potentiel.⁸⁴

Au chapitre II, nous avons évoqué l'emploi de systèmes catalytiques. Ils apparaissent séduisants en théorie, et donneraient un accès au gel des équilibres. Rappelons que dans notre cas, seul la baisse de température bloque les cinétiques d'échange. Une stratégie faisant intervenir deux sites catalytiques différents pour chacune des réactions peut être envisagée.¹⁷⁴ Il serait une alternative à la difficulté pratique d'avoir un unique catalyseur pour les deux réactions.

B. Réaction dans l'eau et bibliothèques combinatoires dynamiques.

Comme nous l'avons mentionné dans l'introduction, l'eau joue un rôle de catalyseur sur la réaction de Diels-Alder, mais dans certaines conditions sur la réaction de rétro-Diels-Alder aussi.¹⁷⁵ Dans le cas de nos systèmes, si des tricyanoéthylèncarboxylates ne sont pas stables en présence d'eau, les dicyanofumarates semblent l'être. Mais nous avons échoué à préparer un dicyanofumarate

174. M. V. Gomez, A. Cantin, A. Corma, A. de la Hoz, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, 240, 16.

175. J. W. Winjen, J. B. F. N. Engberts, *J. Org. Chem.* **1997**, 2, 2039.

qui serait soluble dans l'eau. Ces systèmes ne manqueraient pas d'intérêt. Par exemple, les systèmes utilisant les anthracènes, par leur fort taux d'association, pourraient jouer un rôle double : sonde moléculaire par leurs propriétés de fluorescence, et liaison covalente dynamique. Dans les cas où cette liaison unirait deux motifs capables de se reconnaître, (typiquement, une interaction entre deux brins d'oligonucléotides), la stabilisation supplémentaire du système devrait rendre la réaction quantitative. Il se formerait alors une liaison covalente semblable à celle introduite par la « click chemistry ».¹⁴⁰ Avec l'intérêt supplémentaire de rester intrinsèquement réversible. Cette réversibilité pourrait être réexprimée par dénaturation de l'interaction surstabilisante. La fluorescence de l'anthracène permettant de suivre cette séquence de processus.

L'emploi des tricyanoéthynyléthylènes serait aussi envisageable, si une solubilité suffisante dans l'eau leur était conférée. Les interactions hydrophobes locales sur ces groupement très peu hydrophiles permettraient d'accélérer leur réaction avec l'anthracène. Nous n'avons pas pu les développer, mais ce type d'usage pourrait s'appliquer aux bibliothèques combinatoires dynamiques.

C. Polymères dynamiques.

Les résultats obtenus avec les polymères dynamiques basés sur les fulvènes et les cyanooléfines sont encourageants. D'autres combinaisons, avec les anthracènes par exemple pourraient donner de nouvelles propriétés. De par leurs constantes d'association basse en solution, les systèmes que nous avons décrits gardent la possibilité de pouvoir évoluer en phase solide amorphe où ils se trouvent très concentrés, comme dans les films que nous avons fabriqués. Les gels sont aussi des milieux où leurs propriétés leur donnent du potentiel. D'un point de vue général, même si cela n'est pas évident dans le cas de nos cyanooléfines, un des avantages de la réaction de Diels-Alder est sa tolérance vis-à-vis des autres groupements chimiques ce qui est un atout pour des application de formulation. Deux axes d'utilisation sont prévisibles : l'auto-réparation et la réponse aux changements de température.

L'emploi des propriétés de la chimie combinatoire dynamique intégrées par leur usage dans le domaine des polymères prouve et prouvera sans doute encore sa fécondité et sa capacité à fournir de nouvelles fonctions.

VII. Conclusions.

Nous avons réussi à trouver des systèmes se basant sur la réaction de Diels-Alder capables d'exprimer un caractère dynamique à température ambiante.¹⁷⁶ Les objectifs initiaux de ce travail ont donc été atteints.

L'étude menée a suivi un schéma visant à l'obtention de nouvelles propriétés par une exploitation originale de propriétés préexistantes. Ce schéma peut être exporté à d'autres types de recherche.

Il est encourageant de voir que d'autres groupes cherchent à obtenir des systèmes basés sur des réactions de Diels-Alder qui soient facilement réversibles.^{86, 87} Il est également encourageant de constater que notre travail a déjà été réapproprié pour être utilisé dans un tout autre système.¹²⁵

Il n'est pas facile de dire si le choix que nous avons fait de nous intéresser essentiellement aux cyanooléfines a été judicieux. La difficulté de leur synthèse reste un frein au développement de cette chimie. C'est pourquoi la recherche de nouveaux systèmes est nécessaire.

Le travail effectué valide l'idée que la réaction de Diels-Alder est utile en chimie dynamique constitutionnelle. Même si l'emploi que nous en avons fait relève surtout de la preuve de principe.

Les propriétés trouvées s'avèrent intéressantes et originales. Et **ce n'est pas le moindre des mérites de ce travail d'avoir prouvé qu'il était possible d'utiliser une réaction pourtant déjà bien connue pour de nouveaux usages.**

A titre personnel, le défi que j'ai essayé de relever, était de goûter au maximum de domaines possible tout en gardant en tête le danger qu'il y a à trop se disperser. Donner toute mon attention à chacun des ces domaines et aux différentes branches de la chimie qui constituent ce travail aura été un grand enrichissement pour moi.

Je souhaite longue vie à cette chimie naissante. Et qu'elle trouve sa voie !

176. P. J. Boul, P. Reutenauer, J.-M. Lehn, Org. Lett. 2005, 7, 15.

VIII. Partie expérimentale.

A. General Methods.

1. Solvents and Chemical Reagents

General: All reagents were purchased from commercial suppliers and used without further purifications unless otherwise noted. Tetrahydrofuran was dried over sodium•benzophenone complex and dichloromethane over of phosphorus pentachloride.

2. Chromatographic Methods.

Thin Layer Chromatography was performed with silica supported on plastic sheets (Polygram SIL G/UV₂₅₄, Macherey-Nagel) or basic/neutral/acidic aluminium oxide supported on plastic sheets (Polygram Alox N/UV₂₅₄, Macherey-Nagel). In most cases, irradiation using a *Bioblock VL-4C* UV-Lamp (6 W, 254 nm), or staining with iodine were used for visualization.

Preparative Adsorption Flash Column Chromatography was performed using silica gel (Geduran, silica gel 60 (230 – 400 mesh, 40 – 63 μm , Merck).

3. Analytical Methods and Instruments

¹H-NMR Spectroscopy 400 MHz ¹H-NMR spectra were recorded on a *Bruker Advance 400* spectrometer. The spectra were internally referenced to the residual proton solvent signal. In the ¹H-NMR assignments, the chemical shifts are given in ppm. The coupling constants *J* are listed in Hz. The following notation is used for the ¹H-NMR spectral splitting patterns: singlet (s), doublet (d), triplet (t), q (quadruplet), qi (quintuplet), multiplet (m), large (l). Unless stated explicitly, spectra were recorded at 25°C.

¹³C-NMR Spectroscopy 100 MHz ¹³C-NMR spectra were recorded on a *Bruker Advance 400* spectrometer. All ¹³C-NMR spectra were broadband decoupled and internally referenced to the carbon chemical shifts of the solvents. The chemical shifts are given in ppm. Spectra were recorded at r.t. The following notation is used for the ¹³C-NMR spectral assignment: (C_{Ar}) for carbon on a aromatic ring.

NMR Kinetic determination and exchange reaction. Typical protocol for studying reversibility, component exchange or kinetics in the Diels-Alder reactions: 0.10 mmol of dienophile was dissolved in 1.00 mL of a 100 mM solution of diene in CDCl₃. The resulting solution was placed in an NMR tube and spectra were taken at the desired temperature. For an exchange experiment, a second diene or dienophile component was added to the initial solution in stoichiometric proportions or in excess. The proportions of library constituents were obtained simply by integration of the proton signals.

Mass Spectrometry (MS): Electron Impact (EI) mass spectra were performed by the Service de Spectrométrie de Masse, Institut de Chimie, Université Louis Pasteur. *Electrospray* (ESI and ESI-TOF) studies were performed on a *Bruker Micro TOF* mass spectrometer by Jean-Louis Schmitt. Sample solutions were introduced into the mass spectrometer source with a syringe pump with a flow rate of 40 $\mu\text{L min}^{-1}$).

Fluorescence Spectroscopy was performed on an *Jobin-Yvon Horiba Fluorolog 3.22* spectrometer.

Electronic Absorption Spectroscopy Ultraviolet/Visible spectra were recorded on a *Varian CARY 3* spectrophotometer. The absorption maxima (λ_{max}) are given in nm (in Chapter III).

Melting Points (M.p.) were recorded on a Büchi Melting Point B-540 apparatus and are uncorrected.

Elemental Analyse : Microanalyses were performed by Céline Desvignes at the Service de Microanalyse, Institut de Chimie, Université Louis Pasteur.

X-Ray Crystallography was performed at the service de cristallographie, UNiveristé Louis Pasteur, Strasbourg. The crystals were placed in oil and a single crystal was selected, mounted on a glass fibber and placed in a low-temperature N₂ stream. The X-ray diffraction data were collected on a Nonius-Kappa-CCD diffractometer with a graphite monochromatized Mo-K_α radiation ($\lambda = 0.71071 \text{ \AA}$), phi scans, with using a "phi scan" type scan mode.

Small-Angle Neutron Scattering (SANS). SANS experiments were carried out on the PACE spectrometer in Léon Brillouin Laboratory at Saclay (LLB, France). The chosen incident wavelength, λ , depends on the set of experiments, as follows. For a given wavelength, the range of the amplitude of the transfer wave vector q was selected by changing the detector distance, D . Three sets of sample-to-detector distances and wavelengths were chosen ($D = 1 \text{ m}$, $\lambda = 6 \pm 0.5 \text{ \AA}$; $D = 4.68 \text{ m}$, $\lambda = 6 \pm 0.5 \text{ \AA}$; and $D = 4.68 \text{ m}$, $\lambda = 17 \pm 1.5 \text{ \AA}$) so that the following q -ranges were respectively available : $3.62 \times 10^{-2} \leq q (\text{\AA}^{-1}) \leq 3.68 \times 10^{-1}$, $6.9 \times 10^{-3} \leq q (\text{\AA}^{-1}) \leq 7.35 \times 10^{-2}$, and $2.42 \times 10^{-3} \leq q (\text{\AA}^{-1}) \leq 2.58 \times 10^{-2}$. Measured intensities were calibrated to absolute values (cm^{-1}) using normalization by the attenuated direct beam classical method. Standard procedures to correct the data for the transmission, detector efficiency, and backgrounds (solvent, empty cell, electronic, and neutronic background) were carried out. The scattered wave vector, q , is defined by equation 13, where θ is the scattering angle (see chapter IV).

$$q = \frac{4\pi}{\lambda} \sin \frac{\theta}{2} \quad (13)$$

B. Synthetic procedures and characterisation.

1. Dienophiles

a) Maleimides and maleic anhydride.

Maleimide **9**, N-methylmaleimide **10**, N-methylmaleimide **11**, N-*t*-butylmaleimide **12**, maleic anhydride **14**, 2,3-dimethylmaleic anhydride **15** and 2,3-dimethylmaleic anhydride **16** were commercially available. N-*t*-butylcarbonyl-maleimide **13** was synthesised following the procedure found in the literature.¹⁵⁶

b) Maleates, fumarates, cyanoolefines and activated olefines.

Diethylmaleate **17**, dimethylfumarate **18**, diethylfumarate **19**, *E*-dichloroethylene **20**, tetraethylethylene tetracarboxylate **21**, diethyldicyanofumarate **22**, 2-(dicyanmethylene)indane-1,3-dione **27**, methyl trifluoropropenoate **28**, methyl cyanoacetate, ethyl cyanoacetate, *t*-butyl cyanoacetate, allyl cyanoacetate and N,N-dimethylcyanoacetamide were available commercially. Bis(4-bromophenyl)fumaritrile **26a**, bis(4-nitrophenyl)fumaritrile **26b**, methyl 2-nitroacrylate **29** and ethyl 2-nitroacrylate **30** were prepared according to the procedure described in the literature.¹⁵⁵

General procedure for the syntheses of cyanoacetates and dicyanoacetates.

10g (118 mmol) of cyanoacetic acid and 0.8 equivalent of alcohol (or 0.33 equivalent of diol) were dissolved in 100 mL of toluene. The reaction mixture was heated to reflux under inert atmosphere, and the water was collected with a Dean and Stark trap. The reaction was carried out until no more water was produced, which takes around 5h. The reaction mixture was cooled down to room temperature, diluted with ethyl acetate, washed three times with a saturated aqueous solution of sodium hydrogenocarbonate, and once more with brine, dried over magnesium sulphate, and evaporated to dryness under reduced pressure, giving the product in a good purity.

2-methoxyethylcyanoacetate, $C_6H_9NO_3$, $M = 143.06 \text{ g mol}^{-1}$.

Colourless oil. Yield = 73%. $^1\text{H-NMR}$ ($d\text{-CDCl}_3$, 400 MHz): 4.39 (t, $J = 4.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.66 (t, $J = 4.7 \text{ Hz}$, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.42 (s, 3H); $^{13}\text{C-NMR}$ ($d\text{-CDCl}_3$, 100 MHz): 163.0 (-C(=O)O-), 112.9 (-C \equiv N), 69.8 (C(=O)O-C-C-O), 65.7 (-C-C-O-C), 59.0 (O-C), 24.7 (N \equiv C-C-C(=O)O). **ESI-TOF-MS**: m/z calcd for $C_6H_9NO_3Li^+$: 150.0737; found: 150.0715 (100%) [$M+Li$] $^+$.

2-bromoethylcyanoacetate, $C_5H_6BrNO_2$, $M = 192.01 \text{ g mol}^{-1}$.

Light red oil. Yield = 47%. $^1\text{H-NMR}$ ($d\text{-CDCl}_3$, 400 MHz): 4.55 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.57 (t, $J = 6.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.56 (s, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ ($d\text{-CDCl}_3$, 100 MHz): 162.6 (-C(=O)O-), 112.6 (-C \equiv N), 65.8 (O-C-C-Br), 27.6 (N \equiv C-C-C(=O)O), 24.6 (O-C-C-Br).

Cyanoacetic acid 2-(2-cyano-acetoxy)-ethyl ester, or ethylene glycol dicyanoacetate
 $C_8H_8N_2O_4$, $M = 196.16 \text{ g mol}^{-1}$.

Light yellow oil. Yield = 37%. $^1\text{H-NMR}$ ($d\text{-CDCl}_3$, 400 MHz): 4.50 (s, 4H), 3.56 (s, 4H), $^{13}\text{C-NMR}$ ($d\text{-CDCl}_3$, 100 MHz): 163.0 (-C(=O)O-), 112.9 (-C \equiv N), 63.6 (O-C-C-O), 24.6 (N \equiv C-C-C(=O)O). **ESI-TOF-MS**: m/z calcd for $C_8H_8N_2O_4Na^+$: 219.0376; found: 219.0369 (100%) [$M+Na$] $^+$.

Cyano-acetic acid 2-{2-[2-(2-cyano-acetoxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethyl ester, or Triethylene glycol dicyanoacetate, $C_{12}H_{16}N_2O_6$, $M = 284.27 \text{ g mol}^{-1}$.

The number of aqueous washing was reduced to two. Light yellow oil. Yield = 51%. $^1\text{H-NMR}$ ($d\text{-CDCl}_3$, 400 MHz): 4.40 (t, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 4H), 3.37 (t, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 4H), 3.67 (s, 4H), 3.54 (s, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ ($d\text{-CDCl}_3$, 100 MHz): 163.0 (-C(=O)O-), 113.1 (-C \equiv N), 70.7 (C(=O)O-C-C-O), 68.6 (C(=O)O-C-C-O-C), 65.7 (O-C-C-O), 24.7 (N \equiv C-C-C(=O)O). **ESI-TOF-MS**: m/z calcd for $C_{12}H_{16}N_2O_6Li^+$: 291.1163; found: 291.1145 (100%) [$M+Li$] $^+$.

Cyanoacetic acid 4-(2-cyano-acetoxy)-but-2-ynyl ester, $C_{10}H_8N_2O_4$, $M = 220.18 \text{ g mol}^{-1}$.

Chromatography on silica using ethyl acetate as eluent gave the product as a white solid. Yield = 60%. m.p.: 49-51°C. $^1\text{H-NMR}$ ($d\text{-CDCl}_3$, 400 MHz): 4.87 (s, 4H), 3.56 (s, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ ($d\text{-CDCl}_3$, 100 MHz): 162.3 (-C(=O)O-), 112.4 (-C \equiv N), 80.7 (-C \equiv C-), 53.9 (O-C-C \equiv), 24.6 (N \equiv C-C-C(=O)O). **ESI-TOF-MS**: m/z calcd for $C_{10}H_8N_2O_4Na^+$: 243.0376; found: 243.0411 (100%) [$M+Na$] $^+$. **Elemental analysis** calculated for $C_{10}H_8N_2O_4$: C 54.55; H 3.66; N 12.72; found: C 54.13; 3.67; N 12.80.

Cyano-acetic acid 2-{4-[2-(2-cyano-acetoxy)-ethoxy]-phenoxy}-ethyl ester, $C_{16}H_{16}N_2O_6$, $M = 332.31 \text{ g mol}^{-1}$.

Crystallisation in ethyl acetate gave the product as a white solid. Yield = 57%. m.p.: 120-122°C. $^1\text{H-NMR}$ ($d\text{-CDCl}_3$, 400 MHz): 6.88 (s, 4H), 4.57 (t, $J = 4.7 \text{ Hz}$, 4H), 4.2 (t, $J = 4.7 \text{ Hz}$, 4H), 4.87 (s, 4H), 3.54 (s, 4H); $^{13}\text{C-NMR}$ ($d\text{-CDCl}_3$, 100 MHz): 162.9 (-C(=O)O-), 152.9 (O-C $_{Ar}$), 115.8 (O-C $_{Ar}$ -C $_{Ar}$), 110.2 (-C \equiv N), 66.1 (C(=O)O-C-C-O), 65.1 (-C-C-O-C $_{Ar}$), 24.7 (N \equiv C-C-C(=O)O). **ESI-TOF-MS**: m/z calcd for $C_{16}H_{16}N_2O_6Na^+$: 355.0901; found: 355.0969 (100%) [$M+Na$] $^+$.

General procedure for the synthesis of solid dicyanofumarates.

The procedure used was adapted from the literature.¹¹⁰

To a solution 50 mmol of cyanoacetate in 25 mL of tetrahydrofuran, 14.5 mL (4 equivalents) of thionyl chloride were added. The mixture was refluxed under an inert atmosphere for 4h, and afterwards, by cooling to room temperature, the product started to precipitate. This precipitation was enhanced by cooling the reaction mixture to 0°C and afterwards by adding 10 mL of cyclohexane. The solid was filtered, washed with H₂O, and dried under reduced pressure. When necessary, product was crystallised from an appropriate solvent.

Dimethyldicyanofumarate 80, C₈H₆N₂O₄, M = 194.15 g mol⁻¹.

The product was obtained as a white solid after crystallisation in ethanol. Yield = 28 %. m.p.: 177-179°C. ¹H-NMR (*d*-CDCl₃, 400 MHz): 4.08 (s, 6H); ¹³C-NMR (*d*-CDCl₃, 100 MHz): 157.8 (-C(=O)O-), 125.8 (C=C), 111.1 (-C≡N), 55.1 (O-C). **ESI-TOF-MS**: m/z calcd for C₈H₆N₂O₄Li⁺: 201.0482; found: 201.0475 (100%) [M+Na]⁺. **Elemental analysis** calculated for C₈H₆N₂O₄: C 49.49; H 3.12; N 14.43; found: C 49.46; H 3.4; N 14.36.

Di(2-methoxyethyl)dicyanofumarate 8I, C₁₂H₁₄N₂O₆, M = 296.28 g mol⁻¹.

The product was obtained as a white solid after crystallisation in isopropanol. Yield = 61 %. m.p.: 109-110°C. ¹H-NMR (*d*-CDCl₃, 400 MHz): 4.58 (t, *J* = 4.2 Hz, 4H), 3.75 (t, *J* = 4.2 Hz, 4H), 3.43 (s, 6H); ¹³C-NMR (*d*-CDCl₃, 100 MHz): 157.6 (-C(=O)O-), 125.8 (C=C), 111.1 (-C≡N), 69.3 (C(=O)O-C-O), 67.5 (-C-C-O-C), 59.1 (O-C). **ESI-TOF-MS**: m/z calcd for C₁₂H₁₄N₂O₆Na⁺: 305.0744; found: 305.0757 (100%) [M+Na]⁺. **Elemental analysis** calculated for C₁₂H₁₄N₂O₆: C 51.06; H 5.00; N 9.93; found: C 50.43; H 4.948; N 9.66.

Di(2-acetoxyethyl)dicyanofumarate 8I, C₁₄H₁₄N₂O₈, M = 338.27 g mol⁻¹.

The product was obtained as a white solid. Yield = 57 %. m.p.: 76-78°C. ¹H-NMR (*d*-CDCl₃, 400 MHz): 4.65 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 4.44 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 2.13 (s, 6H); ¹³C-NMR (*d*-CDCl₃, 100 MHz): 170.8 (O-C(=O)-C), 157.6 (=C(-CN)-C(=O)O-), 125.7 (C=C), 110.9 (-C≡N), 66.3 (=C(-CN)-C(=O)O-C-O), 60.9 (-C-C-O-C(=O)-C), 20.6 (O-C(=O)-C). **Elemental analysis** calculated for C₁₄H₁₄N₂O₈: C 49.71; H 4.17; N 8.28; found: C 49.73; H 4.17; N 7.79.

Tetraethyldicyanofumaramide 24, C₁₄H₂₀N₄O₂, M = 276.11 g mol⁻¹.

500 mg of diethylcyanoacetamide (3.6 mmol) were dissolved in 5 mL dry dichloromethane. 1.4 mL of thionyl chloride (5 equivalents) were added and the mixture heated to reflux overnight. Then it was diluted in ethyl acetate and the excess of thionyl chloride was hydrolysed with an aqueous solution of sodium hydrogencarbonate. The phases were separated, the organic layer dried over magnesium sulphate and evaporated under reduced pressure. The solid was crystallised from isopropanol giving 153 mg of yellow solid. Yield = 15 %. m.p.: 77-19°C. ¹H-NMR (*d*-CDCl₃, 400 MHz): 3.43 (q, *J* = 6.7 Hz, 8H), 1.35 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.17 (t, *J* = 6.7 Hz, 6H); ¹³C-NMR (*d*-CDCl₃, 100 MHz): 157.8 (-C(=O)-N-), 127.1 (C=C), 112.0 (-C≡N), 43.5, 40.2 (N-C-C), 13.3, 12.0 (N-C-C). **ESI-TOF-MS**: m/z calcd for C₁₄H₂₀N₄O₂Li⁺: 283.1741; found: 283.1750 (100%) [M+Li]⁺.

2,3-Dicyano-but-2-enedioic acid 2-(2,3-dicyano-3-methoxycarbonyl-acryloyloxy)-ethyl ester methyl ester, or ethylene glycol bis(methyldicyanofumarate) 87, C₁₆H₁₀N₄O₈, M = 386.27 g mol⁻¹.

2.0 g of ethylene glycol dicyanoacetate (10.2 mmol) and 4.5 mL of methycyanoacetate (5.0 equivalents) were dissolved in 20 mL of dry tetrahydrofuran, and heated to reflux under inert atmosphere overnight. Then the reaction mixture was cooled to room temperature, and the precipitate filtered. This solid was suspended in chloroform, filtered again, washed with a mixture of ethyl acetate and chloroform, and dried under reduced pressure giving 1.83g of white solid. Yield 46%. m.p.: dec. >180°C. ¹H-NMR (*d*₆-DMSO, 400 MHz): 4.67 (s, 4H), 3.93 (s, 4H); ¹³C-NMR (*d*₆-DMSO, 100 MHz):

158.7, 158.1 (-C(=O)O-), 125.7, 125.0 (C=C), 112.6, 112.4 (-C≡N), 65.2 (O-C-C-O), 55.0 (O-C). **ESI-TOF-MS:** m/z calcd for C₁₆H₁₀N₄O₈Na⁺: 409.0391; found: 409.0447 (100%) [M+Na]⁺. **Elemental analysis** calculated for C₁₆H₁₀N₄O₈: C 49.75; H 2.61; N, 14.50; found: C 43.46; 2.97; N 16.99.

General procedure for the synthesis of solid tricyanoethylene carboxylate.

6.0 g of tetracyanoethylene (5.5 equivalents) were dissolved in 30 mL of dry tetrahydrofuran at 70°C. 8.5 mmol of cyanoacetate were added followed by 100 μL of pyridine causing the reaction mixture to become dark. The mixture was refluxed for 40h. Afterwards, it was allowed to cool down to room temperature and then diluted with 50 mL of chloroform and 100 mL of pentane. The mixture was allowed to stand for one hour causing a black tarry phase to settle out and part of the excess tetracyanoethylene to precipitate. The precipitate was filtered off, and the filtrate was washed repeatedly with water until the organic layer became a light red/purple colour. It was then dried over magnesium sulphate and concentrated until a precipitate started to form. It was filtered and 50 mL of heptane was added and the solution concentrated again. When a precipitate started to form, the solution was cooled to 0°C, and the white solid formed was filtered off. If necessary, this solid was crystallised in a mixture of 10% of chloroform in pentane. This operation was repeated until ¹³C-NMR showed no more trace of tetracyanoethylene.

Methyl tricyanoethylenecarboxylate 23, C₇H₃N₃O₂, M = 161.02 g mol⁻¹.

The product was obtained as a white powder. Yield 4 %. m.p.: 89-91°C. **¹H-NMR** (*d*-CDCl₃, 400 MHz): 4.11 (s, 3H); **¹³C-NMR** (*d*-CDCl₃, 100 MHz): 156.4. (-C(=O)O-), 131.3 (C=C(-CN)-C(=O)-), 110.6, 109.4, 108.3 (3 -C≡N), 106.6 (C=C(-CN)₂), 55.6 (O-C). **Elemental analysis** calculated for C₇H₃N₃O₂: C 52.18; H 1.88; N 26.08; found: C 52.48; 1.73; N 25.94.

Ethyl tricyanoethylenecarboxylate 83, C₈H₅N₃O₂, M = 175.14 g mol⁻¹.

The product was obtained as a white powder. Yield 14 %. m.p.: 65-66°C. **¹H-NMR** (*d*-CDCl₃, 400 MHz): 4.55 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.49 (t, *J* = 4.1 Hz, 2H); **¹³C-NMR** (*d*-CDCl₃, 100 MHz): 155.8. (-C(=O)O-), 131.9 (C=C(-CN)-C(=O)-), 110.7, 109.4, 108.4 (3 -C≡N), 106.4 (C=C(-CN)₂), 66.0 (O-C-C), 13.8 (O-C-C). **EI-MS:** m/z calcd for C₁₆H₄N₆O₄Na⁺: 175.04; found: 175.0 [M]⁺. **Elemental analysis** calculated for C₈H₅N₃O₂: C 54.86; H 2.88; N 23.99; found: C 54.59; H 2.97; N 24.72.

t-Butyl tricyanoethylenecarboxylate 49, C₁₀H₉N₃O₅, M = 203.07 g mol⁻¹.

The product was obtained as a white powder. The product must be stored at -30°C. Yield 41 %. m. p. : 102-103°C. **¹H-NMR** (*d*-CDCl₃, 400 MHz): 1.65 (s, 9H); **¹³C-NMR** (*d*-CDCl₃, 100 MHz): 154.5 (-C(=O)O-), 133.8 (C=C(-CN)-C(=O)-), 111.0, 109.6, 108.6 (3 -C≡N), 106.6 (C=C(-CN)₂), 69.9 (O-C=C), 27.6 (O-C-C). **EI-MS:** m/z calcd for C₆N₃O⁺: 130.01; found: 130.1 [M-*o-t-Bu*]⁺. **Elemental analysis** calculated for C₁₀H₉N₃O₅: C 59.11; H 4.46; N 20.68; found: C 59.10; H 4.03; N 22.15.

Allyl tricyanoethylenecarboxylate 110, C₉H₅N₃O₂, M = 187.15 g mol⁻¹.

The product was obtained as a white powder. The product must be stored at -30°C. Yield 26 %. **¹H-NMR** (*d*-CDCl₃, 400 MHz): 6.01 (ddt, *J* = 17.2, 10.2, 6.4 Hz, 1H), 5.58 (dd, *J* = 17.2, 1.2 Hz, 1H), 5.52 (dd, *J* = 10.2, 0.6 Hz, 1H), 4.98 (ddd, *J* = 6.4 Hz, 1.2, 0.6 Hz, 2H); **¹³C-NMR** (*d*-CDCl₃, 100 MHz): 155.7 (-C(=O)O-), 131.7 (C=C(-CN)-C(=O)-), 128.9 (C-C=C), 122.3 (C-C=C), 110.7, 109.5, 108.4 (3 -C≡N), 105.5 (C=C(-CN)₂), 90.1 (O-C(-C)₃), 27.6 (O-C-C). **Elemental analysis** calculated for C₉H₅N₃O₂: C 57.76; H 2.69; N 22.45; found: C 57.71; H 2.96.

Dimethyl tricyanoethylenecarboxamide 25, C₈H₆N₄O, M = 161.02 g mol⁻¹.

The product was obtained as a yellow powder. Yield 3 %. **¹H-NMR** (*d*-CDCl₃, 400 MHz): 3.18 (s, 3H), 3.17 (s, 3H); **¹³C-NMR** (*d*-CDCl₃, 100 MHz): 157.7. (-C(=O)O-), 137.8 (C=C(-CN)-C(=O)-), 110.6, 108.9, 108.5 (3 -C≡N), 101.5 (C=C(-CN)₂), 37.9, 35.9 (N-C). **Elemental analysis** calculated for C₈H₆N₄O: C 55.17; H 3.47; N 32.17; found: C 55.32, H 3.62.

2,3,3-Tricyano-acrylic acid 4-(2,3,3-tricyano-acryloyloxy)-but-2-ynyl ester 84, $C_{16}H_4N_6O_4$, $M = 344.24 \text{ g mol}^{-1}$.

The pure compound was obtained from the first crystallisation as a white solid. Yield = 12%. m.p.: dec. > 152°C. $^1\text{H-NMR}$ (d_6 -acetone, 400 MHz): 5.24 (s, 4H₁); $^{13}\text{C-NMR}$ (d_6 -acetone, 100 MHz): 156.0 (-C(=O)O-), 131.6 (C=C(-CN)-C(=O)-), 111.6, 110.6, 109.1 (3 -C≡N), 106.8 (C=C(-CN)₂), 80.8 (O-C-C≡), 55.2 (O-C-C≡). **ESI-TOF-MS**: m/z calcd for $C_{16}H_4N_6O_4Na^+$: 367.0186; found: 367.0219 (100%) [$M+Na$]⁺. **Elemental analysis** calculated for $C_{16}H_4N_6O_4$: C 55.82; H 1.17; N 24.41; found: C 54.41; H 1.71; N 23.08.

c) *Quinones.*

All the quinones used were commercially available.

d) *Other types of dienophiles.*

Acetylenedicarboxylic acid **38**, dimethyl acetylenedicarboxylate **39**, diethyl acetylenedicarboxylate **40**, diethyl azodicarboxylate **41**, 4-phenyl-1,2,4-triazolin-3,5-dione **42**, and diazobenzene **43** were commercially available.

e) *Molecules tested for non linear optical properties.*

4-phenyl-1-buten-3-yne-1,1,2-tricarbonitrile **44**,^{112b} 2-cyano-4-[[4-(dimethylamino)phenyl]ethynyl]but-2-enedinitrile **45**,^{113c} 2-cyano-4-[[4-(dimethylamino)phenyl]ethynyl]but-2-enedinitrile **46**,¹⁶⁹ 2-[4-(dimethylamino)phenyl]-1,1,2-tricyanoethylene **47**,^{107a, 107d} and the intermediates to their syntheses (see chapter V) N,N-dimethyl-4-iodoaniline **118**,^{137a} 1-(4-dimethylaminophenyl)-2-trimethylsilylethyne **119a**,¹⁶⁷ 3-[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]prop-2-ynal **119b**,^{137a} 4-dimethylaminoethyne **120**,^{167,168} and 3-[4-(N,N-dimethylamino)phenyl]prop-2-ynal **126** were prepared according to the procedure described in the literature. 4-(N,N-dimethylamino)cinnamaldehyde **124** was commercially available.

2-(4-nitrophenyl)-1,1,2-tricyanoethylene 48, $C_{11}H_4N_4O_2$, $M = 224.18 \text{ g mol}^{-1}$.

1.7 g of 4-nitrophenylacetonitrile (10.4 mmol) and 3.3 g of tetracyanoethylene (2.5 equivalents) were dissolved in 50 mL of dry tetrahydrofuran. The solution is heated at 60°C and 1 mL of pyridine is added. The solution, which became dark, was heated to reflux under inert atmosphere for 16h. Afterwards, it was diluted in 20 mL of chloroform and 100 mL of pentane, and let to stand for 1h. The precipitated tetracyanoethylene was filtered, and the filtrate was evaporated. Chromatography on silica gel of the dark solid residue using a 1/1 mixture of ethyl acetate and cyclohexane as eluent gave 701 mg of **48** as a yellow solid. Yield 30 %. m.p.: 90-91°C. $^1\text{H-NMR}$ (d -CDCl₃, 400 MHz): 8.50 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 8.19 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ (d -CDCl₃, 100 MHz): 151.0 (O₂N-C_{Ar}), 139.8, 133.2 (=C(-CN)-C_{Ar} + C=C(-CN)-C_{Ar}), 113.1, 110.4, 110.1 (3 -C≡N), 97.0 (C=C(-CN)₂). **Elemental analysis** calculated for $C_{11}H_4N_4O_2$: C 58.94; H 1.80; N 24.99; found: C 59.15; H 1.89; N 25.23.

4-(4-dimaminophenyl)-1,3-butadiene-1,1-dicarbonitrile 125, $C_{14}H_{13}N_3$, $M = 223.27 \text{ g mol}^{-1}$.

4.0 g of 4-(N,N-dimethylamino)cinnamaldehyde (22.8 mmol) and 1.5 g of malononitrile (1.0 equivalent) were dissolved in 100 mL of ethanol at 50°C. 5 mg of NaH in dispersion in mineral oil were added, causing the solution to become red instantly. The reaction was carried out for 30 min, and was then diluted in 400 mL of cyclohexane. The solution was let to stand for 15 min by which time the product had precipitated. It was filtered off giving 4.3 g of product as a red solid. Yield 84 %. m.p.: 149-

151°C. ¹H-NMR (*d*-CDCl₃, 400 MHz): 7.51 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 9.1 Hz, 2H), 7.19 (d, *J* = 14.9 Hz, 1H) 7.04 (dd, *J* = 14.9, 11.7 Hz, 1H), 6.71 (d, *J* = 9.1 Hz, 1H), 3.13 (s, 6H); ¹³C-NMR (*d*-CDCl₃, 100 MHz): 160.5 (-C(-H)=C(CN)₂), 153.0 (N-C_{Ar}), 151.5 (C_{Ar}-C(H)=), 131.6 (C_{Ar}-C_{Ar}-C(H)=), 121.8 (C_{Ar}-C(H)=), 117.3 (C_{Ar}-C(-H)=C(H)-C(H)=C(CN)₂), 115.0, 113.1 (2 -C≡N), 111.9 (N-C_{Ar}-C_{Ar}), 76.2 (C=C(-CN)₂), 40.1 (C-N). **Elemental analysis** calculated for C₁₄H₁₃N₃: C 75.31; H 5.87; N 18.82; found: C 75.61; H 5.78; N 18.90.

2. Dienes.

a) Furans.

Furan **3a**, 2,5-diméthylfuran **3c**, furfuryl alcohol **52**, dimethyl 3,4-furandicarboxylate **53**, and 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde were commercially available. 2,5-dihydroxymethylfuran **50** was synthesised by reduction of 5-hydroxymethyl-2-furaldehyde with NaBH₄, according to the procedure described in the literature.¹⁵⁹ 2,5-dimethoxymethylfuran **51** was obtained by treating **50** with methyl iodide.

b) Cycloienes.

1,3-cyclohexadiene **55**, 1,3-cycloheptadiene **56** and 1,3-cyclooctadiene **57** were available commercially. Cyclopentadiene **54** was obtained by cracking of dicyclopentadiene at 160°C under inert atmosphere.

c) Cyclopentadiene derivatives.

1,2,3,4,5-pentmethylcyclopentadiene **58** (cp*), 1,2,3,4-tetramethylcyclopentadiene **59**, 1,2,3,4-tetraphenylcyclopentadiene **61** and hexachlorocyclopentadiene **62** were commercially available. Spiro[2,4]hepta-4,6-diene **60** was synthesised according to the procedure described the literature.¹⁵⁷

d) Fulvenes.

6,6-diphenylfulvene **64**, 2-(2,4-cyclopentadien-ylidene)-1,3, thiolane **65**, 6-(N,N-dimethylamino)fulvene **66**, and triphenylphosphoniumcyclopentadienide **67** were commercially available. 6,6-dimethylfulvene **5**,¹⁶⁰ 6,6-diethylfulvene **63**¹⁶¹ were synthesised following the procedure found in the literature.

Owing to their bright yellow colour and stability on silica, fulvenes are easy to purify by chromatography.

4-Cyclopenta-2,4-dienylidene-pentanoic acid 92, C₁₀H₁₂O₂, M = 164.20 g mol⁻¹.

4.0 g of levulinic acid (35mmol) were dissolved in 45 mL of tetrahydrofuran and 5 mL of methanol at 0°C. 7.3 mL of freshly distilled cyclopentadiene (2.5 equivalents) and 5.8 mL of pyrrolidine (2.0 equivalents) were added. After 30 min at 0°C, the reaction mixture was allowed to warm to room temperature, then left to react for 3 more hours. The reaction mixture was then poured into 100 mL of diethyl ether and washed with a 0.1 M solution of hydrochloric acid. The ether layer was then extracted twice with 100 mL of a 0.1 M aqueous solution of sodium hydroxide. These two basic aqueous phases were combined, poured into 200 mL of dichloromethane, and acidified to pH = 2 with concentrated hydrochloric acid. The phases were separated and the aqueous layer was extracted twice more with dichloromethane. The combined organic phases were dried over magnesium sulphate, and evaporated to dryness under vacuum. Chromatography on silica gel of the residual yellow oil using

ethyl acetate as eluent gave **92** as a yellow solid. Yield = 71%. m. p.: 66-67°C. ¹H-NMR (*d*-CDCl₃, 400 MHz): 11.8 (l, 1H), 6.54 (l, 4H), 2.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.64 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H); ¹³C-NMR (*d*-CDCl₃, 100 MHz): 172.4 (-C(=O)OH), 150.2 (C=C-(C=C)₂), 143.3 (C=C-(C=C)₂), 131.4, 131.2 (C=C-C=C), 120.7, 120.3 (C=C-C=C), 33.4, 31.5 (C-C(=O)OH + C-C-C=), 20.6 (C-C=). **ESI-TOF-MS**: *m/z* calcd for C₁₀H₁₃O₂⁺: 165.0910; found: 165.0892 (100%) [*M+H*]⁺. **Elemental analysis** calculated for C₁₀H₁₂O₂: C 73.15; H 7.37; found: C 73.27; H 7.43.

4-Cyclopenta-2,4-dienylidene-pentanoic methylester 93, C₁₁H₁₄O₂, M = 164.20 g mol⁻¹.

2.0 mL of methyl levulinate (15.7 mmol) were dissolved in 50 mL of methanol at room temperature. 2.1 mL of freshly distilled cyclopentadiene (2.5 equivalents) and 1.5 mL of pyrrolidine (1.5 equivalents) were added. The reaction was stirred for 4 hours. When the end of the reaction was observed by thin layer chromatography, the reaction mixture was then poured into 100 mL of diethyl ether and washed with a 0.1 M solution of hydrochloric acid and then with brine. The ether layer was then dried over magnesium sulphate, and evaporated to dryness under reduced pressure. Chromatography on silica gel using a 1/1 mixture of cyclohexane and ethyl acetate as eluent gave **93** as a yellow oil. Yield = 96%. ¹H-NMR (*d*-CDCl₃, 400 MHz): 6.52 (l, 4H), 3.71 (s, 3H), 2.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.23 (s, 3H); ¹³C-NMR (*d*-CDCl₃, 100 MHz): 172.9 (-C(=O)O-C), 150.2 (C=C-(C=C)₂), 143.4 (C=C-(C=C)₂), 131.5, 131.3 (C=C-C=C), 120.7, 120.2 (C=C-C=C), 51.8 (C-C(=O)O-C), 33.5, 31.9 (C-C(=O)O-C + C-C-C=), 20.6 (C-C=). **ESI-TOF-MS**: *m/z* calcd for C₁₁H₁₄O₂Na⁺: 201.0886; found: 201.0894 (100%) [*M+Na*]⁺. **Elemental analysis** calculated for C₁₁H₁₄O₂: C 74.13; H 7.92; found: C 77.62; H 7.36.

4-Cyclopenta-2,4-dienylidene-pentanoic acid 2-{2-[2-(4-cyclopenta-2,4-dienylidene-pentanoyloxy)-ethoxy]-ethoxy}-ethyl ester 89, C₂₆H₃₄O₆, M = 442.24 g mol⁻¹.

2.7 g of acid **92** (2.2 equivalents) and 3.4 g of dicyclohexylcarbodiimide (2.2 equivalents) were dissolved in 50 mL of dry dichloromethane with 5 mg of 4-dimethylaminopyridine. Precipitation occurred and 1.0 mL of triethylene glycol (7.5 mmol) was added. The reaction was carried out at room temperature overnight. The precipitate was filtered, and the filtrate evaporated to dryness under reduced pressure. Chromatography on silica gel using ethyl acetate as eluent gave 2.5 g of **89** as a viscous yellow oil. Yield = 62 %. ¹H-NMR (*d*-CDCl₃, 400 MHz): 6.51 (l, 8H), 4.26 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.70 (t, *J* = 4.9 Hz, 4H), 3.66 (s, 4H), 2.88 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 2.61 (t, *J* = 7.3 Hz, 4H), 2.22 (s, 6H); ¹³C-NMR (*d*-CDCl₃, 100 MHz): 172.4 (-C(=O)O-C), 150.2 (C=C-(C=C)₂), 143.4 (C=C-(C=C)₂), 131.5, 131.2 (C=C-C=C), 120.7, 120.3 (C=C-C=C), 70.5 (-C-O-C-C-O-C-), 69.1 (C(=O)-O-C-C-O-), 63.7 (C(=O)-O-C-), 33.5, 31.8 (C-C(=O)O-C + C-C-C=), 20.5 (C-C=). **ESI-TOF-MS**: *m/z* calcd for C₂₆H₃₆O₆Li⁺: 449.2511; found: 449.2534 (100%) [*M+Li*]⁺. **Elemental analysis** calculated for C₂₆H₃₄O₆: C 70.56; H 7.74; found: C 70.51; H 8.02.

4-Cyclopenta-2,4-dienylidene-pentanoic acid (2-{2-[2-(4-cyclopenta-2,4-dienylidene-pentanoylamino)-ethoxy]-ethoxy}-ethyl)-amide 90, C₂₆H₃₆N₂O₄, M = 440.58 g mol⁻¹.

2.5 g of acid **92** (2.2 equivalents) and 3.1 g of dicyclohexylcarbodiimide (2.2 equivalents) were dissolved in 50 mL of dry dichloromethane with 5 mg of 4-dimethylaminopyridine. Precipitation occurred and 1.0 mL of 2,2'-(ethylenedioxy)diethylamine (6.8 mmol) was added. The reaction was carried out at room temperature overnight. The precipitate was filtered, and the filtrate evaporated to dryness under reduced pressure. Chromatography on silica gel using ethyl acetate as eluent gave 2.2 g of **90** as a viscous yellow oil. Yield = 73 %. ¹H-NMR (*d*-CDCl₃, 400 MHz): 6.50 (l, 8H), 5.97 (lt, *J* = 11 Hz, 2H), 3.61 (s, 4H), 3.55 (t, *J* = 5.2 Hz, 4H), 3.47 (q, *J* = 11, 5.2 Hz, 4H), 2.89 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.43 (t, *J* = 7.6 Hz, 4H), 2.23 (s, 6H); ¹³C-NMR (*d*-CDCl₃, 100 MHz): 171.7 (-C(=O)-N), 151.2 (C=C-(C=C)₂), 143.2 (C=C-(C=C)₂), 131.3, 131.2 (C=C-C=C), 120.7, 120.2 (C=C-C=C), 70.2, 69.8 (-C-N-C-C-O-C-), 39.3 (C(=O)-N-C-), 36.0, 32.5 (C-C(=O)O-C + C-C-C=), 20.8 (C-C=). **ESI-TOF-MS**: *m/z* calcd for C₂₆H₃₆N₂O₄Li⁺: 447.2830; found: 447.2833 (100%) [*M+Li*]⁺.

Polyethylene glycol bis(fulvene) 86, $M \approx 680 \text{ g mol}^{-1}$.

4.1 g of acid **92** (5 equivalents) and 5.2 g of dicyclohexylcarbodiimide (5 equivalents) were dissolved in 100 mL of dichloromethane with 5 mg of 4-dimethylaminopyridine. Precipitation occurred and 2.0 mL of polyethylene glycol 400 (6.8 mmol) were added. The reaction was carried out at room temperature for two days. The precipitate was filtered, and the filtrate evaporated to dryness under reduced pressure. Chromatography on silica gel using a gradient of ethyl acetate with an increasing amount of methanol (up to 5%) as eluent gave 1.21 g of **86** as a viscous yellow oil. Yield = 35 %. $n = 8.4$ $^1\text{H-NMR}$ ($d\text{-CDCl}_3$, 400 MHz): 6.50 (l, 8H), 4.24 (t, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 4H), 3.69 (t, $J = 4.9 \text{ Hz}$, 4H), 3.65-3.67 (m, $\approx 25\text{H}$), 2.88 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 4H), 2.60 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 4H), 2.22 (s, 6H); $^{13}\text{C-NMR}$ ($d\text{-CDCl}_3$, 100 MHz): 172.4 (-C(=O)O-C), 150.2 (C=C-(C=C)_2), 143.4 (C=C-(C=C)_2), 131.4, 131.2 (C=C-C=C), 120.7, 120.3 (C=C-C=C), 70.6 (-C-O-C-C-O-C-), 69.0 (C(=O)-O-C-C-O-), 63.8 (C(=O)-O-C-), 33.5, 31.8 ($\text{C-C(=O)O-C} + \text{C-C-C=}$), 20.6 (C-C=). **ESI-TOF-MS**: m/z calcd for $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{O}_{11}\text{Na}^+$ (for 8 ethylene glycols): 685.3558; found: 685.3499 (100%) [$M+\text{Na}$] $^+$.

Pentaerythritol ethoxylate tetra(fulvene) 91, $M \approx 1290 \text{ g mol}^{-1}$.

2.7 g of acid **92** (5.5 equivalents) and 3.4 g of dicyclohexylcarbodiimide (5.5 equivalents) were dissolved in 100 mL of dichloromethane with 5 mg of 4-dimethylaminopyridine. Precipitation occurred and 2.0 mL of pentaerythritol ethoxylate (3.0 mmol) were added. The reaction was carried out at room temperature for two days. The precipitate was filtered, and the filtrate evaporated to dryness under reduced pressure. Chromatography on silica gel using a gradient of ethyl acetate with an increasing amount of methanol (up to 5%) as eluent gave 2.16 g of **91** as a viscous yellow oil. Yield = 43 %. $n = i+j+k+l \approx 13$. $^1\text{H-NMR}$ ($d\text{-CDCl}_3$, 400 MHz): 6.50 (l, 16H), 4.23 (t, $J = 4.7 \text{ Hz}$, 8H), 3.50-3.75 (l, $\approx 98\text{H}$), 3.45 (l, 8H), 2.87 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 8H), 2.60 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 8H), 2.21 (s, 12H); $^{13}\text{C-NMR}$ ($d\text{-CDCl}_3$, 100 MHz): 172.4 (-C(=O)O-C), 150.2 (C=C-(C=C)_2), 143.3 (C=C-(C=C)_2), 131.4, 131.2 (C=C-C=C), 120.7, 120.3 (C=C-C=C), 71.0, 70.9, 70.6, 70.3, 69.0, 63.8, 53.43, 44.5, 33.5, 31.8 ($\text{C-C(=O)O-C} + \text{C-C-C=}$), 20.5 (C-C=).

5-Cyclopenta-2,4-dienylidene-hexanoic acid benzylamide 98, $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}$, $M = 267.37 \text{ g mol}^{-1}$.

645 mg of 4-acetylbutanoic benzylamide **96** (3.0 mmol) were dissolved in 6 mL of methanol. 600 μL of freshly redistilled cyclopentadiene (2.5 equivalents) and 375 μL of pyrrolidine were added. The reaction was carried out for 3h at room temperature, while the yellow colour grew in intensity. Afterwards, 0.5 mL of acetic acid, 20 mL of water and 25 mL of diethyl ether were added. The phases were separated. The water phase was extracted once more with diethyl ether, and the combined ether phases washed three times with a saturated aqueous solution of sodium hydrogenocarbonate, dried over magnesium sulphate, and evaporated to dryness under reduced pressure. The solid obtained was crystallised twice from a 1:10 mixture of chloroform and cyclohexane giving 610 mg of **98** as a yellow solid. Yield = 75%. m.p.: 71-72°C. $^1\text{H-NMR}$ ($d\text{-CDCl}_3$, 400 MHz): 7.25-7.40 (m, 5H), 6.49-6.56 (m, 2H), 6.45-6.50 (m, 2H), 4.43 (d, $J = 5.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.61 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.23 (t, $J = 7.3 \text{ Hz}$, 2H), 1.99 (q, $J = 7.3, 7.3 \text{ Hz}$, 2H); $^{13}\text{C-NMR}$ ($d\text{-CDCl}_3$, 100 MHz): 172.1 (-C(=O)N), 152.4, 143.3, 138.2 ($\text{C=C-(C=C)}_2 + \text{C=C-(C=C)}_2 \text{ N-C-C}_{\text{Ar}}$), 131.1, 130.9 (C=C-C=C), 128.7, 127.9, 127.5 (C_{Ar}), 120.7, 120.3 (C=C-C=C), 43.7 (N-C-C_{Ar}), 35.9, 35.6 (C(=O)-C-C-C-), 24.2 (C(=O)-C-C-C-), 20.6 (C-C=). **ESI-TOF-MS**: m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NOLi}^+$: 274.1778; found: 274.1807 (100%) [$M+\text{Li}$] $^+$. **Elemental analysis** calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}$: C 80.86; H 7.92; N 5.24; found: C 80.19; H 8.02; N 5.17.

N-(5-ketohexanoic)-(L)-Phe-OEt 97, $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{NO}_4$, $M = 305.37 \text{ g mol}^{-1}$.

2.0 g of (*L*)-phenylalanine ethylester hydrochloride (8.7 mmol) were dissolved in 10 mL of water. 20 mL saturated aqueous solution of sodium hydrogenocarbonate were added, and the aqueous phase extracted with three times 30 mL of dichloromethane. The combined organic phases were dried over magnesium sulphate, and evaporated to dryness under reduced pressure. The pale residue was dissolved into 5 mL of dry dichloromethane and added to a solution of 5 mg of 1-hydroxybenzotriazole, 1.0 mL of 4-acetylbutanoic acid (1.0 equivalent) and 1.5 mL of

diisopropylcarbodiimide in dichloromethane. The reaction was carried out for two days at room temperature under inert atmosphere. Afterwards, the precipitate was filtered, and the filtrate was evaporated leaving the crude product as a solid. Chromatography on silica gel using a 1:1 mixture of ethyl acetate and cyclohexane as eluent gave a solid that was crystallisation from a 1:10 mixture of dichloromethane and cyclohexane gave 1.5 g of **97** as a white solid. Yield = 57%. m.p.: 53-56°C. **¹H-NMR** (*d*-CDCl₃, 400 MHz): 7.25-7.35 (m, 3H), 7.12-7.17 (m, 2H), 5.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 4.89, (dt, *J* = 7.9, 6.2 Hz, 1H), 4.21 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.14 (ddd, *J* = 18.2, 13.8, 5.8, 2H) 2.49 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2.23 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.89 (qi, *J* = 7.3, 7.0 Hz, 2H), 1.28 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C-NMR** (*d*-CDCl₃, 100 MHz): 208.4 (C-C(=O)-C-), 171.9, 171.7 (-C(=O)N + -C(=O)O), 136.0, 129.2, 128.5, 127.0, 61.4, 53.0, 42.2, 37.9, 35.1, 29.9, 19.4, 14.1. **ESI-TOF-MS**: *m/z* calcd for C₁₇H₂₃NO₄Li⁺: 312.1782; found: 312.1800 (100%) [*M+Li*]⁺.

N-(5-cyclopenta-2,4-dienylidene-hexanoic)-(L)-Phe-OEt **99**, C₂₂H₂₇NO₃, M = 353.45 g mol⁻¹.

1,00 g of **97** (3.3 mmol) was dissolved in 15 mL of ethanol. 670 μL of cyclopentadiene (2.5 equivalents) and 410 μL of pyrrolidine (1.5 equivalents) were added, and the reaction was carried out at room temperature for 3h. Afterwards, 500 μL of acetic acid, 20 mL of water and 50 mL of diethyl ether were added. The organic phase was washed three times with a saturated aqueous solution of sodium hydrogencarbonate, dried over magnesium sulphate, and evaporated to dryness under reduced pressure. Chromatography on silica gel using dichloromethane as eluent gave 1.0 g of **99** as a yellow solid. Yield = 87 %. **¹H-NMR** (*d*-CDCl₃, 400 MHz): 7.23-7.35 (m, 3H), 7.08-7.17 (m, 2H), 6.46-6.54 (m, 4H), 5.89 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 4.89, (dt, *J* = 7.9, 5.8 Hz, 1H), 4.20 (q, *J* = 7.0, 1.2 Hz, 2H), 3.14 (m, 2H), 2.57 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 2.17-2.24 (m, 5H), 1.92 (qi, *J* = 7.6, 7.3 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H); **¹³C-NMR** (*d*-CDCl₃, 100 MHz): 171.8, 171.6 (-C(=O)N + -C(=O)O), 152.3 (C=C-(C=C)₂), 143.2 (C=C-(C=C)₂), 138.2, 135.9, 131.1, 130.9, 129.3, 128.5, 127.1, 120.7, 120.3, 61.5, 63.0, 38.0, 35.9, 35.5, 24.2, 20.6. **ESI-TOF-MS**: *m/z* calcd for C₂₂H₂₇NO₃Li⁺: 360.2146; found: 360.2177 (100%) [*M+Li*]⁺. **Elemental analysis** calculated for C₂₂H₂₇NO₃: C 74.76; H 7.70; N 3.96; found: C 73.79; H 7.70; N 3.89.

6-methyl-6(2-hydroxyethyl)fulvene **102**, C₉H₁₂O, M = 136.16 g mol⁻¹.

2.0 mL of 4-hydroxybutanone was dissolved in 25 mL of tetrahydrofuran and 5 mL of methanol. 4.8 mL of freshly distilled cyclopentadiene (2.5 equivalents) and 2.9 mL of pyrrolidine (1.5 equivalents) were added. The reaction was carried out at room temperature for 3h and then diluted with 100 mL of diethyl ether. The mixture was washed with 0.1 M aqueous solution of hydrochloric acid, once with brine, and then dried over magnesium sulphate, and evaporated to dryness under reduced pressure. Chromatography on silica gel using ethyl acetate as eluent gave 2.2 g of **102** as a yellow oil. Yield = 70 %. **¹H-NMR** (*d*-CDCl₃, 400 MHz): 6.50-6.60 (m, 4H), 3.87 (q, *J* = 6.7; 5.5 Hz, 2H), 2.83 (t, *J* = 6.7 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.49 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H); **¹³C-NMR** (*d*-CDCl₃, 100 MHz): 149.0 (C=C-(C=C)₂), 143.4 (C=C-(C=C)₂), 131.5, 131.5 (C=C-C=C), 120.7, 120.5 (C=C-C=C), 61.3 (O-C), 39.9 (O-C-C=C), 21.3 (C-C=). **ESI-TOF-MS**: *m/z* calcd for C₉H₁₂ONa⁺: 159.0780; found: 159.0764 (100%) [*M+Na*]⁺.

1,4-Bis-(1-cyclopenta-2,4-dienylidene-ethyl)-benzene **85**, C₂₀H₁₈, M = 258.36 g mol⁻¹.

2.0 g of *p*-diacetylbenzene were dissolved in 50 mL of methanol. The suspension was heated to 40°C for 15 min to dissolve the *p*-diacetylbenzene, and left to cool down to room temperature. 3.3 mL of freshly distilled cyclopentadiene (5 equivalents) and 2.3 mL of pyrrolidine (3 equivalents) were added, and the reaction carried out overnight at room temperature. Afterwards, the reaction mixture was poured in 100 mL of water causing the product to precipitate. Filtration, drying under reduced pressure and finally chromatography on silica gel using a 1:1 mixture of cyclohexane and dichloromethane as an eluent gave 626 mg of **85** as an orange solid and 83 mg of monoreacted product. Yield = 20 %. m.p.: 215-217°C. **¹H-NMR** (*d*-CDCl₃, 400 MHz): 7.46 (s, 4H), 6.69 (dt, *J* = 5.5, 1.6, 2H), 6.62 (d, *J* = 5.6 Hz, 2H), 5.55 (d, *J* = 5.2 Hz, 2H), 6.27 (dt, *J* = 5.2, 1.7 Hz, 2H), 2.61 (s, 6H); **¹³C-NMR** (*d*-CDCl₃, 100 MHz): 149.0 (C=C-(C=C)₂), 143.7 (C=C-(C=C)₂), 141.9 (=C-C_{Ar}), 132.0, 131.8 (C=C-C=C), 128.9 (=C-C_{Ar}-C_{Ar}), 123.6, 121.1 (C=C-C=C), 22.5 (C-C=).

Resin bound fulvene 115.

500 mg of acid **92** (1.5 equivalents) and 470 μL of diisopropylcarbodiimide were dissolved in 15 mL of dry dichloromethane with 5 mg of 4-dimethylaminopyridine. 1.0 g of poly(styrene-co-divinylbenzene)aminomethylated 1.5 to 2.0 moles of amine per g was added and the reaction carried out for three days. The resin was then filtered, thoroughly washed with dichloromethane and dried, then resuspended in 10 mL dry dichloromethane and treated with 500 μL of acetic anhydride. The now yellow coloured resin was washed again and dried.

e) Anthracenes.

9,10-dimethylantracene **8**, 9-methylantracene **68a**, anthracene **68b**, 9-cyanoanthracene **70** and 9,10-diphenylantracene **71** were commercially available. 9,10-dimethoxyanthracene **69** was synthesised according to the procedure described in the literature.¹⁵⁸

f) Other dienes.

2,3-dimethylbutadiene **72**, 2,3-dimethoxybutadiene **73**, *trans,trans*-1,4-diphenylbutadiene **74**, hexachlorobutadiene **75**, octamethylethyleneteraamine **76**, 3,4-dibromthiophene **77** and N-methyl-2-pyridone **78** were commercially available.

3. Adduct [5,2]

Bicyclo[2.2.1]hept-5-ene-2,2,3,3-tetracarbonitrile [5,2], $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{N}_4$, $M = 194.19 \text{ g mol}^{-1}$.

700 mg of tetracyanoethylene (5.5 mmol) were dissolved in 10 mL of diethyl ether. An excess of freshly redistilled cyclopentadiene was added, and the solution was evaporated to dryness under reduced pressure giving 1,039 mg of [5,2] as a white solid. Yield = 98%. m.p.: 190-193°C. ¹H-NMR (*d*-CDCl₃, 400 MHz): 6.72 (s, 2H), 4.06 (s, 2H), 2.25 (s, 2H); ¹³C-NMR (*d*-CDCl₃, 100 MHz): 137.5 (-C=C-), 111.6, 110.9 (2 -C≡N), 55.9 (C-C-C), 46.7 (bridge heads), 46.4 (-C(-C≡N)₂-C(-C≡N)₂-). **Elemental analysis** calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_6\text{N}_4$: C 68.03; H 3.11; N 28.85; found: C 68.02; H 3.32; N 28.85. Crystals suitable for X-ray diffraction were obtained by slow evaporation of a chloroform solution.

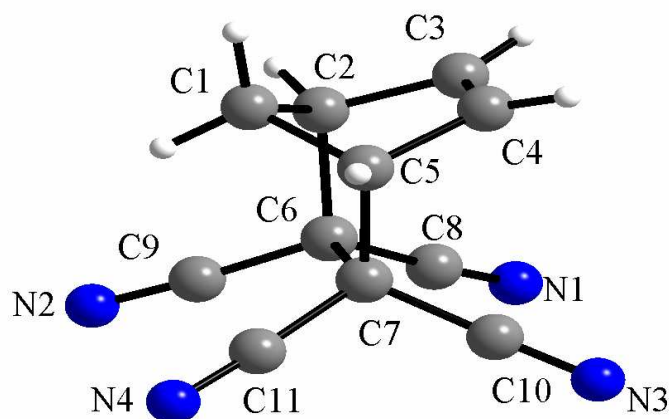


Figure VII.1 : Crystal structure of adduct [5,2] showing atom numbering.

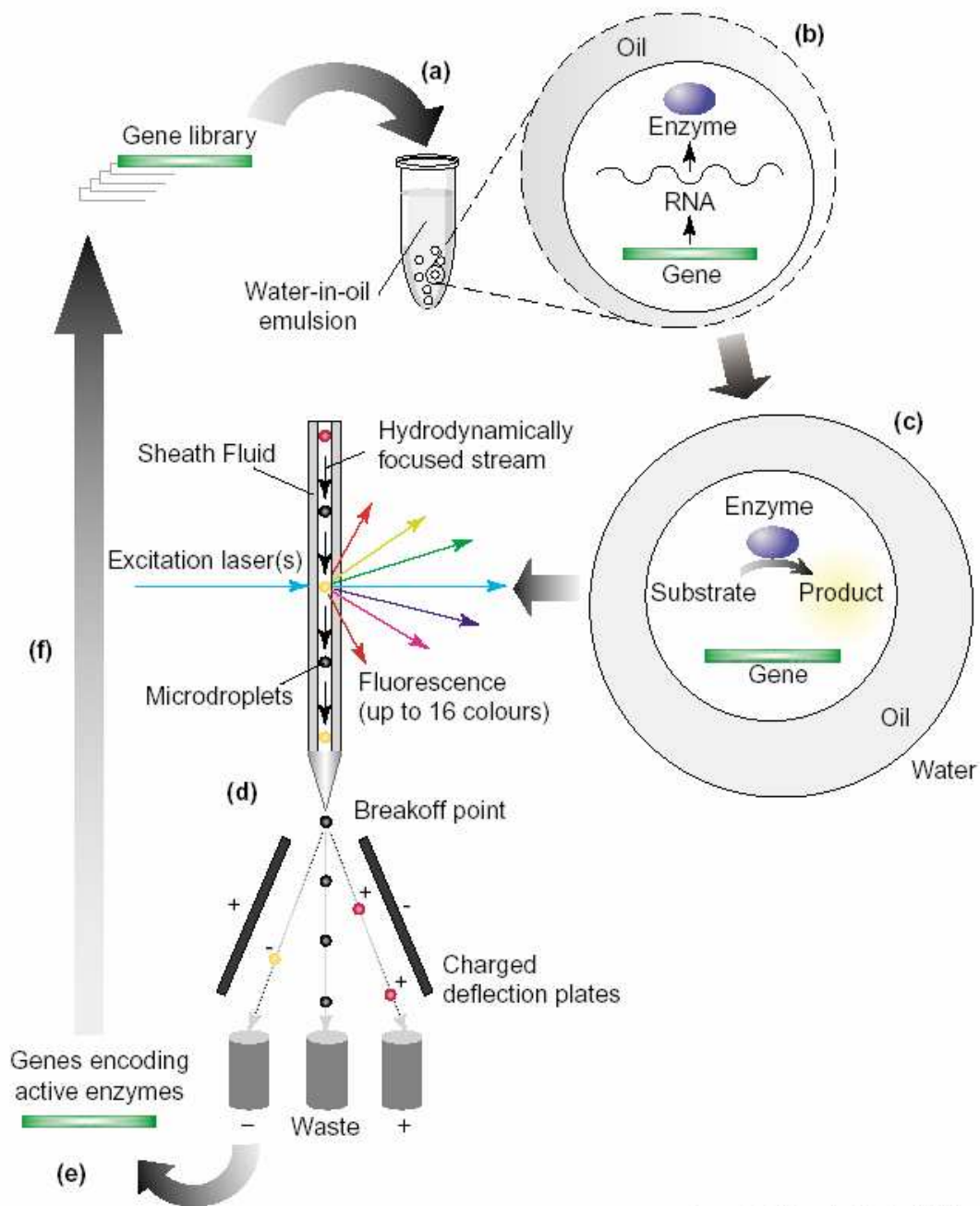
Compound	[5,2]
Chemical formula	C ₁₁ H ₆ N ₄
<i>M</i> (g·mol ⁻¹)	194.20
Temperature (K)	173(2)
Wavelength (Å)	0.71073
Crystal system	<i>Monoclinic</i>
Space group	P2₁/c
<i>a</i> (Å)	9.1220(3)
<i>b</i> (Å)	6.8640(2)
<i>c</i> (Å)	15.2350(7)
α (°)	90
β (°)	95.3340(10)
γ (°)	90
<i>V</i> (Å ³)	949.78(6)
<i>I</i>	<i>Z</i>
	4
<i>D_c</i> (g·cm ⁻³)	1.358
μ (mm ⁻¹)	0.088
F(000)	400
Goodness-of-fit on F ²	1.085
Final <i>R_f</i> , <i>wR₂</i> [<i>I</i> >2σ(<i>I</i>)]	0.0621, 0.1563
<i>R₁</i> , <i>wR₂</i> (all data)	0.0905, 0.1727
Largest diff. peak and hole (eÅ ⁻³)	0.840, -0.341

Table VIII.1. Crystallographic data and structure refinement parameters for compound [5,2].

Bond	Length (Å)	Angle	Value (°)
C1-C2	1,547	C2-C1-C5	93,272
C1-C5	1,54	C1-C2-C3	100,761
C2-C3	1,492	C1-C2-C6	99,47
C2-C6	1,594	C3-C2-C6	105,478
C3-C4	1,289	C2-C3-C4	109,098
C4-C5	1,477	C3-C4-C5	108,44
C5-C7	1,593	C1-C5-C4	101,747
C6-C7	1,616	C1-C5-C7	100,425
C6-C8	1,475	C4-C5-C7	105,158
C6-C9	1,469	C2-C6-C7	101,493
C7-C10	1,471	C2-C6-C8	111,047
C7-C11	1,479	C2-C6-C9	109,605
C8-N1	1,143	C7-C6-C8	113,243
C9-N2	1,144	C7-C6-C9	111,939
C10-N3	1,146	C8-C6-C9	109,295
C11-N4	1,142	C5-C7-C6	101,252
		C5-C7-C10	112,308
		C5-C7-C11	109,255
		C6-C7-C10	112,736
		C6-C7-C11	112,294
		C10-C7-C11	1083,839
		C6-C9-N1	176,404
		C6-C8-N2	176,533
		C7-C10-N3	177,878
		C7-C11-N4	175,984

Table VIII. 2 : Measures of the bonds lengths and angles in [5,2].

IX. Annexes.



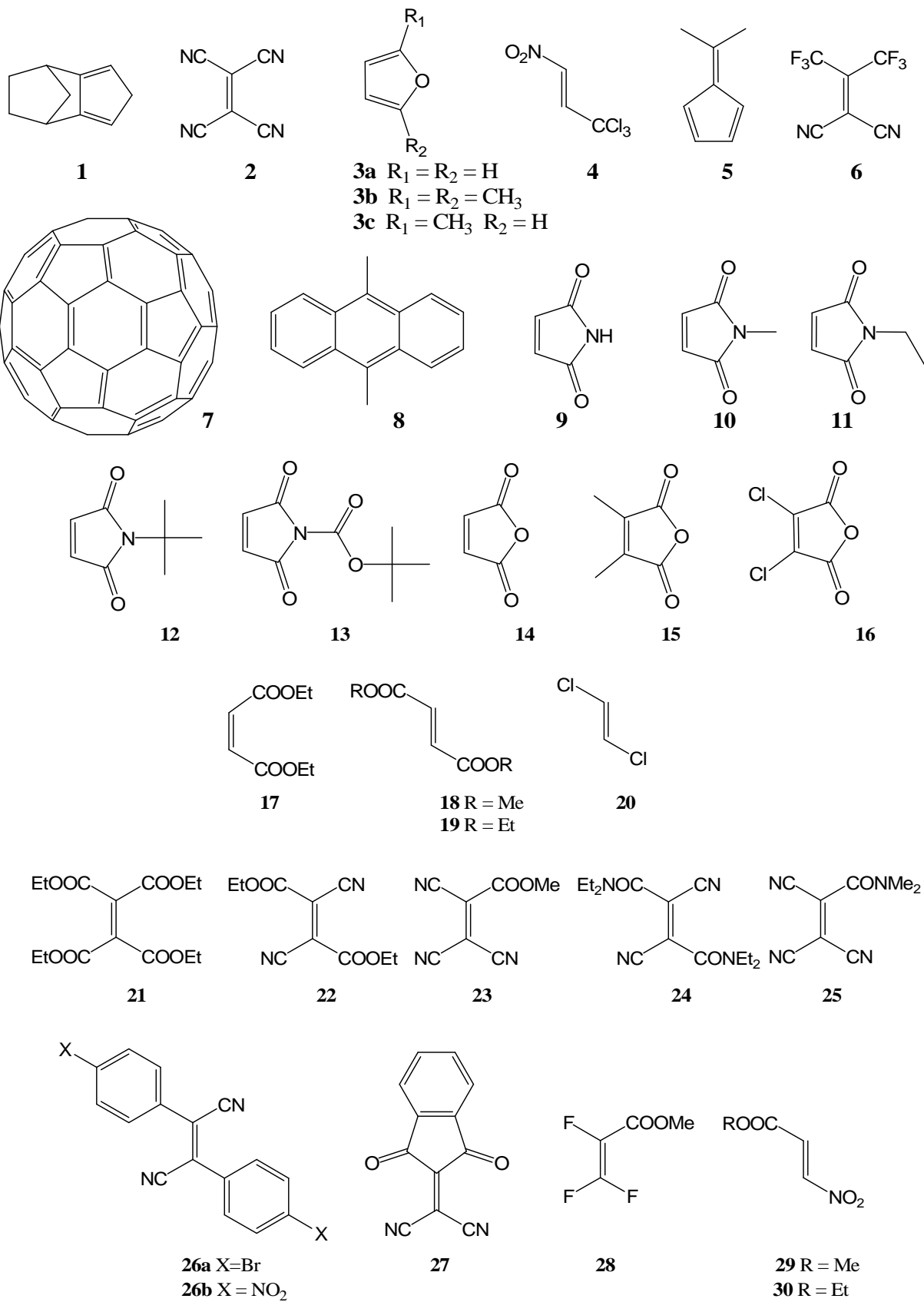
Current Opinion in Chemical Biology

Annexe 1 : Sélection au sein d'un flux de microgouttes à l'aide d'une trieuse de cellule. a) microencapsulation d'une librairie de gènes par dispersion dans un émulsion huile dans eau, b) transcription et traduction de ces gènes, c) réémulsion dans l'eau de la phase huile et action de l'enzyme sur un substrat qui le cas échéant devient fluorescent, d) sélection des gouttelettes assistée par fluorescence, e) analyse et amplification des gènes présentant la propriété recherchée, f) nouvelle ronde de sélection.^{29a}

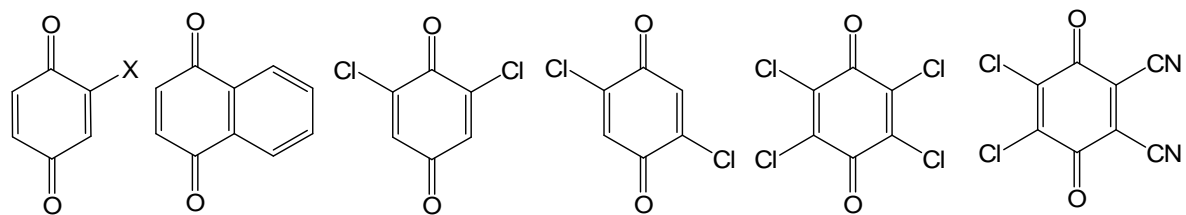
ER = équilibre rapide QR = réaction quantitative réversible RR = réaction rapide D = procesus différent N = Absence de réaction
 EL = équilibre lent QLR = réaction quantitative lente réversible RL = réaction lente DL = réaction puis décomposition lente

	3a	3c	5	8	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68a	68b	69	70	71	72	73	74	75	77	78	79			
2	N		QR			N	N		RR	RL	RL	N																									
9	RL		RL		RL	RL																						RL							N		
10	RL		RL			RL				RL	RL	N	N									D							RL			N	N				
11	RL		RL																																		
12	RL		RL																																		
13			RL																																		
14			RL																																		
15			N																																		
16			N																																		
17			N																																		
18			N	RL																																	
19			N																																		
20			N																																		
21			N							N	N	N										N															
22	N	N	ER	EL						RR	RL	N	N	RR	RR	RL	N	N	ER	ER	RL	D	RR	RL	RL		N	N	RL		RL	N		N	N		
23	N		ER	QR			N			RR	RL	RL	N			RR													RL								
24	N		N							N	N	N																									
25	N		ER							RR																											
26a			N							N	N	N	N																								
26b			N									N																									
27			DL																																		
28			RL	RL																		DL															
29		RL	QLR																																		
30		RL	QLR	RL																																	
31			N	RL																																	
32			N																																		
33			N																																		
34			RL	RL																																	
35				RL																																	
36			RL																																		
37			LD																																		
38						N																															
39			N			N				N	N	N	N																								
40				RL																																	
41			RR	RL																																	
42			RR	RR																																	
43			N																																		
44	N		DL	EL																																	
45			DL	EL																																	
46			N	N																																	
47	N		N																																		
48	N		N																																		
49	N		ER																																		
	3a	3c	5	8	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68a	68b	69	70	71	72	73	74	75	77	78	79			

Annexe 2 : Ensemble des résultats du criblage.



Annexe 3 : Composés 1 à 30.



31 X = H
32 X = Me

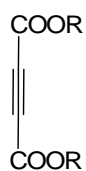
33

34

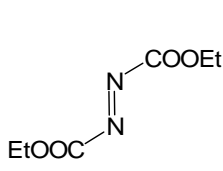
35

36

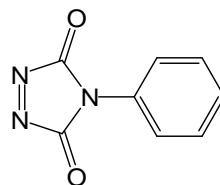
37



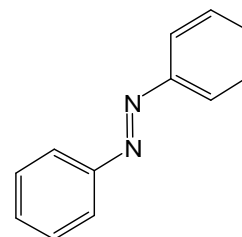
38 R = H
39 R = Me
40 R = Et



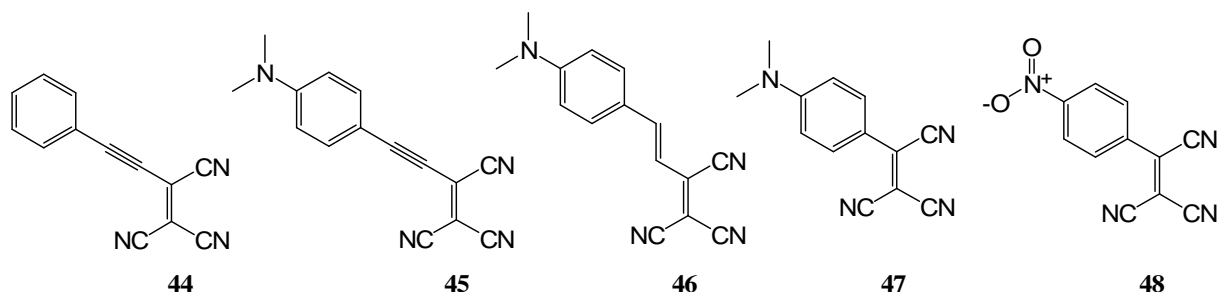
41



42



43



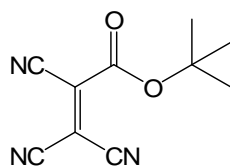
44

45

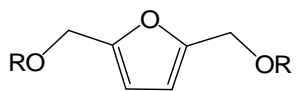
46

47

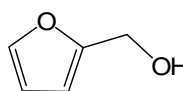
48



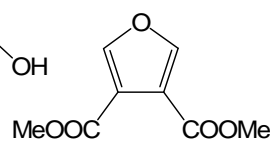
49



50 R = H
51 R = Me



52



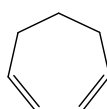
53



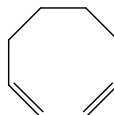
54



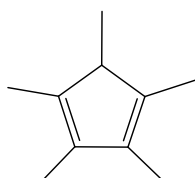
55



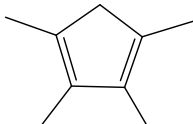
56



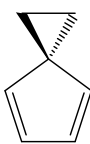
57



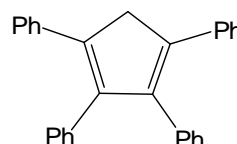
58



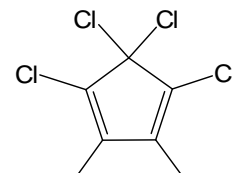
59



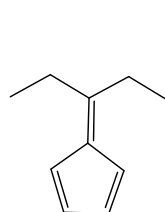
60



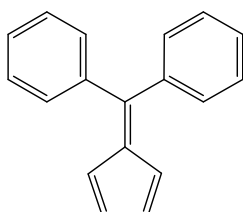
61



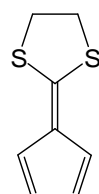
62



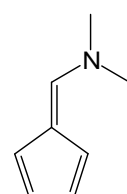
63



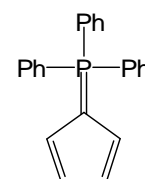
64



65

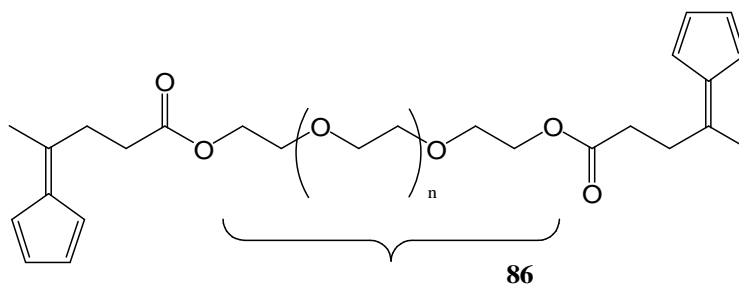
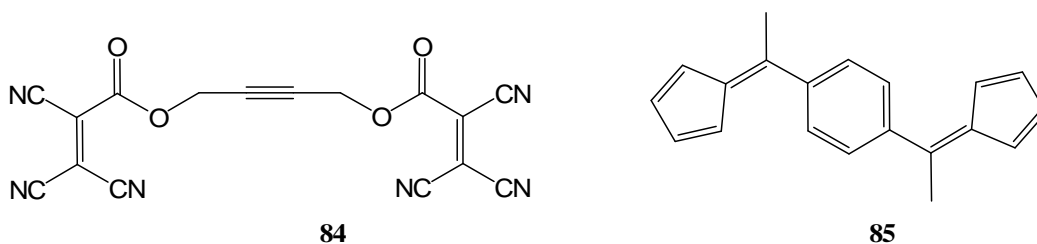
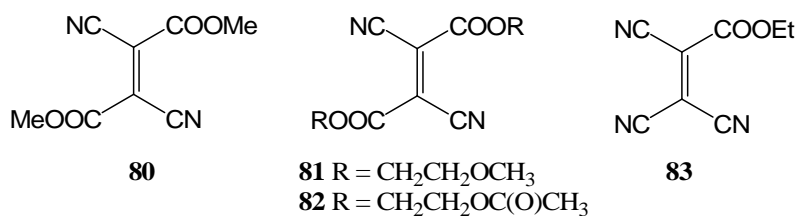
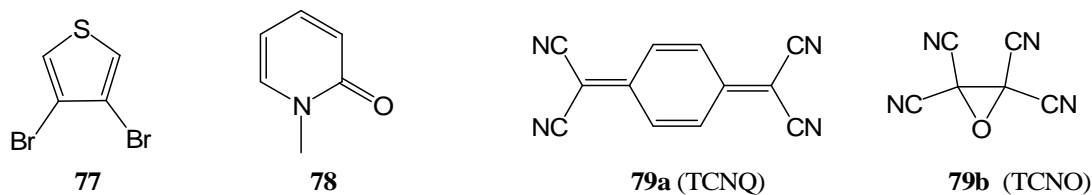
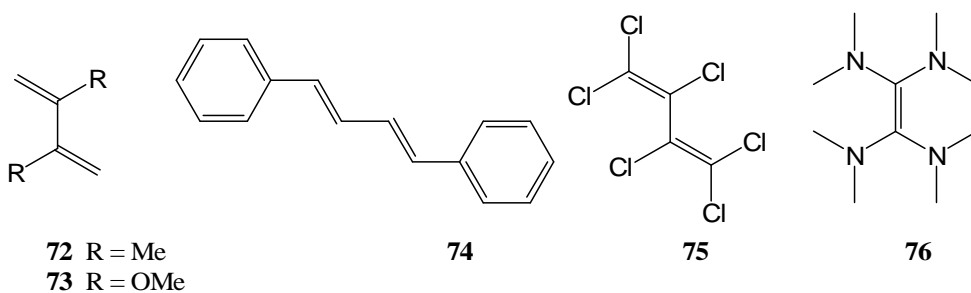
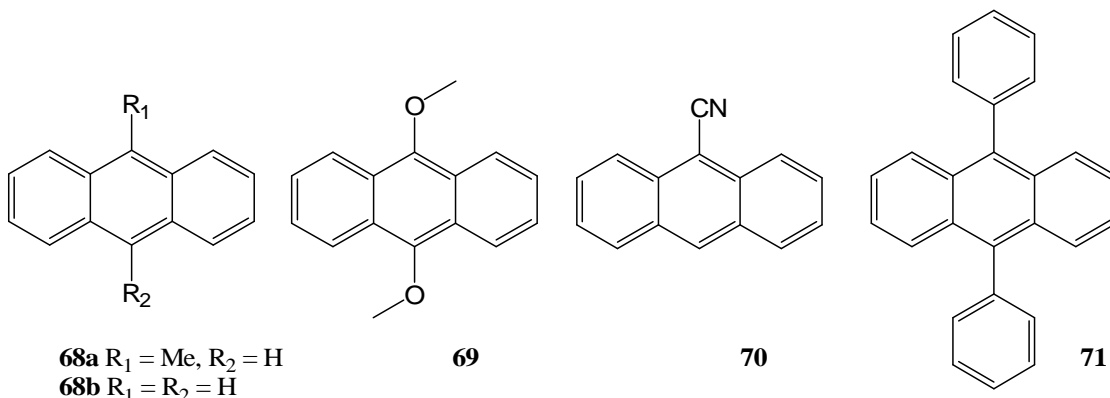


66

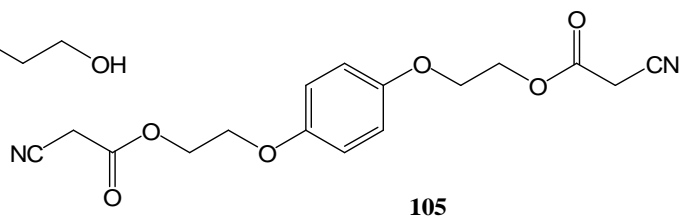
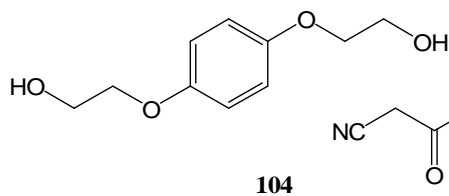
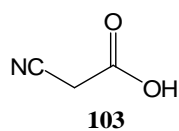
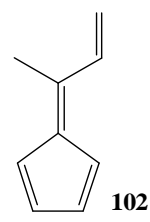
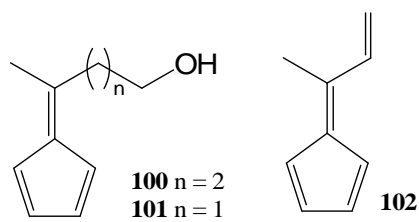
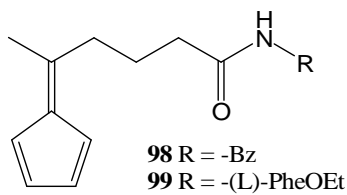
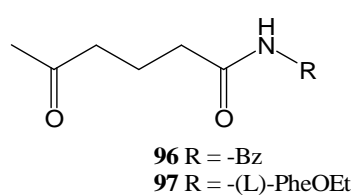
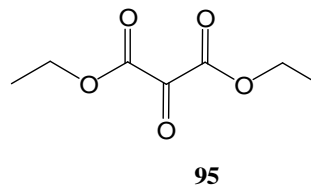
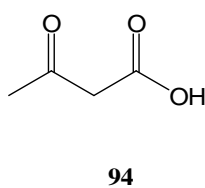
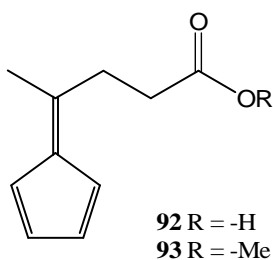
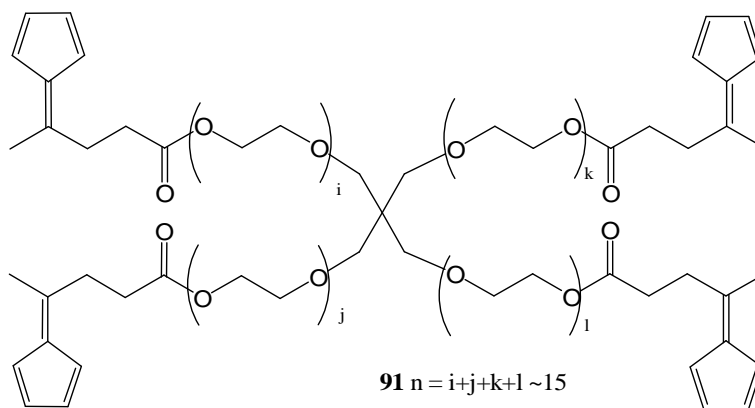
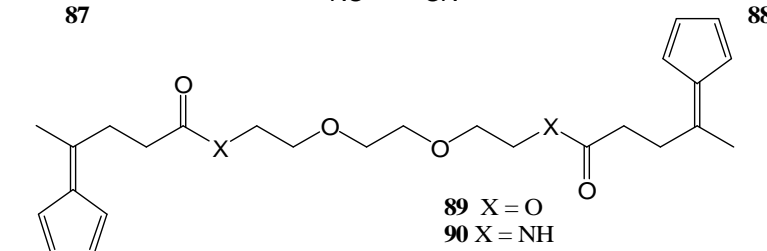
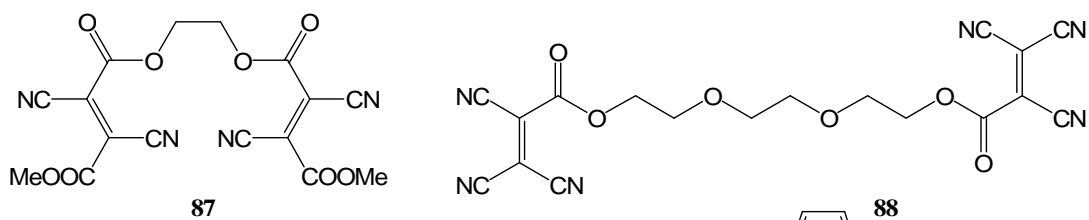


67

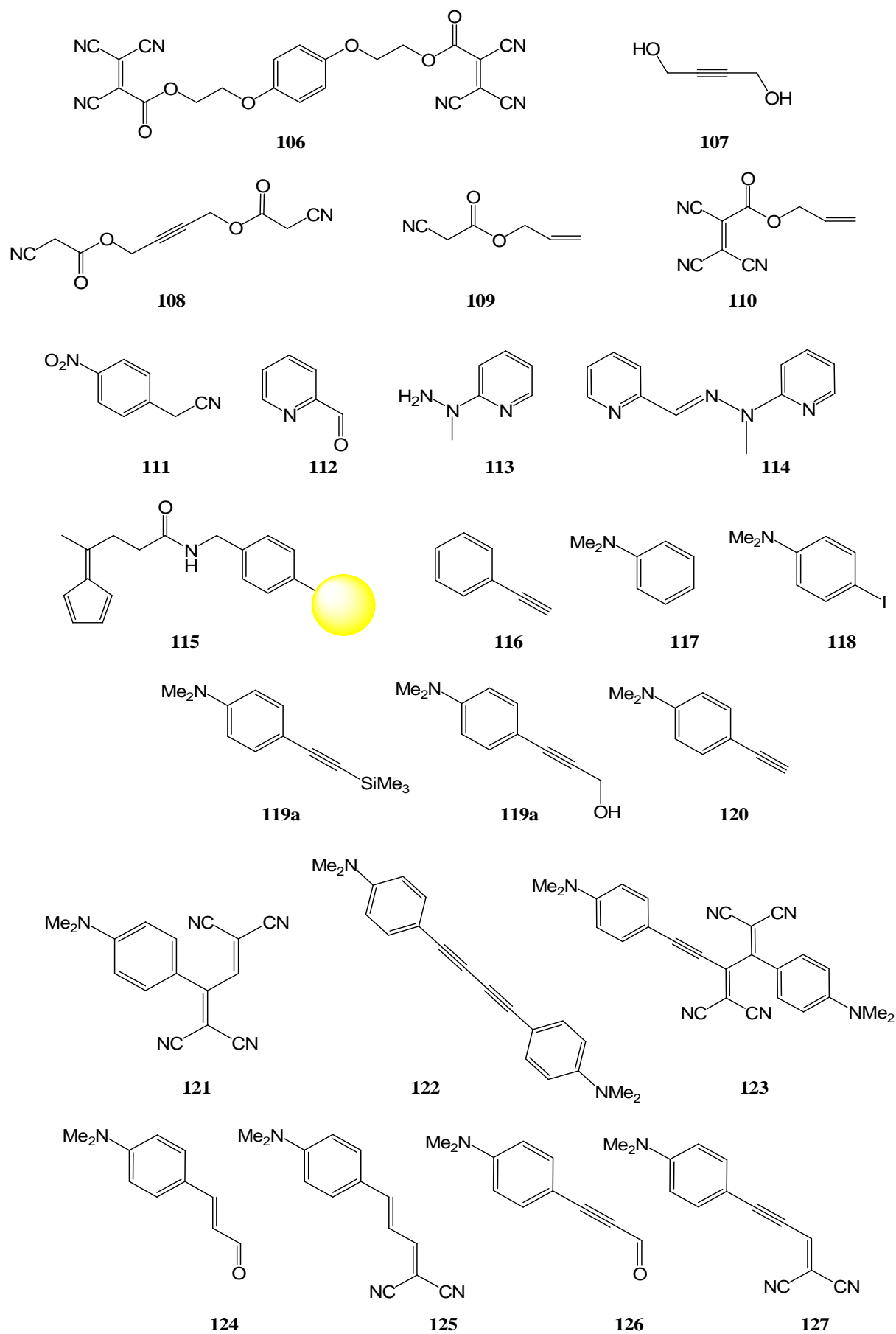
Annexe 4 : Composés 31 à 67.



Annexe 5 : Composés 68 à 86.



Annexe 6 : Composés 87 à 105.



Annexe 7 : Composés 106 à 127.

X. Bibliographie.

Introduction

1. J.-M. Lehn, *Supramolecular Chemistry – Concepts and perspectives*, VCH, Weinheim, **1995**.
2. M. Berthelot, *Chimie Organique Fondée sur la Synthèse*, Mallet-Bachelier, Paris, **1860**, 2, 811.
3. J.-M. Lehn, *Acc. Chem. Res.* **1978**, 11, 49.
4. J.-M. Lehn, A. Rigault, J. Siegel, J. Harrowfield, B. Chevrier, D. Moras, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1987**, 84, 2565.
5. N. Fatin-Rouge, S. Blanc, A. Pfeil, A. Rigault, A.-M. Albrecht-Gary, J.-M. Lehn, *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 1694.
6. J. Sanchez-Quesada, C. Seel, P. Prados, J. de Mendoza, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 277.
7. M. Albrecht, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 6448.
8. M. Ruben, J. Rojo, F. J. Romero-Salguero, L. H. Uppadine, J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3644.
9. B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, B. O. Kneisel, G. Baum, D. Fenske, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 1838.
10. B. Hasenknopf, J.-M. Lehn, N. Boumediene, A. Dupont-Gervais, A. Van Dorsselaer, B. O. Kneisel, G. Baum, D. Fenske, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10956.
11. C. J. Pedersen, H. K. Frensdorff, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, 11, 16.
12. a) J.-M. Lehn, *Science* **2002**, 295, 2400.
12. b) D. N. Reinhoudt, M. Crego-Calama, *Science* **2002**, 295, 2403.
13. R. Krämer, J.-M. Lehn, A. Marquis-Rigault, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1993**, 90, 5394.
14. A. Marquis, V. Smith, J. Harrowfield, J.-M. Lehn, H. Herschbach, R. Sanvito, E. Leize-Wagner, A. Van Dorsselaer, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5632.
15. J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **1999**, 5, 2455.
16. a) R. L. E. Furlan, S. Otto, J. K. M. Sanders, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 4801.
16. b) G. R. L. Cousins, S.-A. Poulsen, J. K. M. Sanders, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2000**, 4, 270.
17. a) Z. Grote, R. Scopelitti, K. Severin, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 16959.
17. b) G. R. L. Cousins, R. L. E. Furlan, Y.-F. Ng, J. E. Redman, J. K. M. Sanders, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 423.
18. a) N. Giuseppone, J.-M. Lehn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4619.
18. b) N. Giuseppone, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 1715.
18. c) B. Levrant, Y. Ruff, J.-M. Lehn, A. Herrmann, *Chem. Commun.* **2006**, 2965.
18. d) N. Sreenivasachary, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 5938.
19. a) S. J. Rowan, S. J. Cantrill, G. R. L. Cousins, J. K. M. Sanders, J. F. Stoddart, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 898.
19. b) S. Otto, R. L. E. Furlan, J. K. M. Sanders, *Drug Discovery Today* **2002**, 7, 117.
20. O. Ramström, J.-M. Lehn, *ChemBioChem* **2000**, 1, 41.
21. I. Huc, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 2106.
22. T. Bunyapaiboonsri, H. Ramström, O. Ramström, J. Haiech, J.-M. Lehn, *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 5803.
23. T. Bunyapaiboonsri, O. Ramström, S. Lohmann, J.-M. Lehn, L. Peng, M. Goeldner, *ChemBioChem* **2001**, 2, 438.
24. K. C. Nicolaou, R. Hughes, S. Y. Cho, N. Wissinger, C. Smerthurst, H. Labischinski, R. Endermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3823.
25. a) V. A. Polyakov, M. I. Nelen, N. Nazarpak-Kandlousy, A. D. Ryabov, A. V. Eliseev, *J. Phys. Org. Chem.* **1999**, 12, 357.
25. b) V. Goral, M. I. Nelen, A. V. Eliseev, J.-M. Lehn, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1997**, 94, 2106.
26. P. T. Corbett, S. Otto, J. K. M. Sanders, *Org. Lett.* **2004**, 6, 1825.
27. Larsson, O. Ramström, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 285.
29. a) A. Aharon, A. D. Griffiths, D.S. Tawfik, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2005**, 9, 210.
29. b) J. J. Agresti, B. T. Kelly, A. Jäschke, A. D. Griffiths, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, 102, 16170.
30. J.-P. Sauvage, C. Dietrich-Buchecker, *Molecular Catenanes, Rotaxanes and Knots*, Wiley-VCH, Germany, **1999**.
31. W. Zhang, J. S. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4416.
32. a) R. Cacciapaglia, S. Di Stefano, L. Mandolini, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 13666.

32. b) P. Wipf, S. G. Mahler, K. Okumura, *Org. Lett.* **2005**, 7, 4483.
32. c) P. T. Corbett, J. Leclaire, L. Vial, K. R. West, J.-L. Wietor, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Chem. Rev.* **2006**, 106, 3652.
33. B. Shi, M. F. Greaney, *Chem. Commun.* **2005**, 886.
34. a) P. Pande, J. Shearer, J. Yang, W. A. Greenberg, S. E. Rokita, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6773.
34. b) W. F. Veldhuyzen, P. Pande, S. E. Rokita, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14005.
34. c) E. E. Weinert, K. N. Frankenfield, S. E. Rokita, *Chem. Res. Toxicol.* **2005**, 18, 1364.
34. d) E. E. Wienert, R. Dondi, S. Colloredo-Melz, K. N. Frankenfeld, C. H. Mitchell, M. Freccero, S. E. Rokita, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11940.
35. O. Diels, K. Alder, *Liebigs Ann. Chem.* **1928**, 98, 468.
36. O. Diels, K. Alder, *Ber.* **1929**, 62, 54.
37. http://nobelprize.org/nobel_prizes/chemistry/laureates/1950/index.html
38. R. B. Woodward, *Acc. Chem. Res.* **1968**, 1, 17.
39. a) A. I. Kononov, V. D. Kiselev, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.* **2003**, 52, 293.
39. b) J. Sauer, R. Sustmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1980**, 19, 779.
40. R. Hoffman, R. B. Woodward, *Angew. Chem.* **1969**, 81, 797.
41. a) K. N. Houk, J. Gonzalez, Y. Li, *Acc. Chem. Res.* **1995**, 28, 81.
41. b) J. Tian, K. N. Houk, F. G. Klärner, *J. Phys. Chem. A* **1998**, 102, 7662.
41. c) L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3884.
42. a) V. D. Kiselev, J. G. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 4036.
42. b) R. Sustmann, H.-G. Korth, U. Nütcher, I. Siangouri, W. Sicking, *Chem. Ber.* **1991**, 124, 2811.
43. H. Fujimoto, S. Inagaki, K. Fukui, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 2670.
44. a) R. Hoffman, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 4388.
44. b) M. A. Fox, R. Cardona, N. J. Kiwiet, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 1469.
45. K. N. Houk, *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 361.
46. B. H. Lpischutz, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 795.
47. a) P. Yates, P. Eaton, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 4436.
47. b) A. Tsuda, C. Fukumoto, T. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5811.
48. a) S.-I. Hashimoto, N. Komeshima, K. Koga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1979**, 437.
48. b) H. Takemura, N. Komeshima, I. Takahashi, S.-I. Hashimoto, N. Ikota, K. Tomioka, K. Koga, *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 5687.
48. c) H. B. Kagan, O. Riant, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007.
48. d) D. Carmona, M. P. Lamata, L. A. Oro, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, 200-202, 717.
49. a) E. J. Corey, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668.
49. b) K. C. Nicolaou, S. A. Snyder, T. Montagnon, G. Vassilikogiannakis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1668.
50. a) J. Kang, J. Rebek, *Nature* **1997**, 385, 50.
50. b) J. Kang, G. Hilmersson, J. Santamaria, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 3650.
50. c) J. Kang, J. Santamaria, G. Hilmersson, J. Rebek, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7389.
50. d) A. V. Davis, R. M. Yeh, J.-L. Reymond, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, 99, 4793.
51. a) M. Yoshizawa, M. Tamura, M. Fujita, *Science* **2006**, 312, 251.
51. b) Z. Clyde-Watson, A. Vidal-Ferran, L. J. Twymann, C. J. Walter, D. W. J. McCallien, S. Fami, N. Bampos, R. S. Wylie, J. K. M. Sanders, *New. J. Chem.* **1998**, 493.
52. a) D. Hilvert, *Acc. Chem. Res.* **1993**, 26, 552.
52. b) J. Cheng, Q. Deng, R. Wang, K. N. Houk, D. Hilvert, *ChemBioChem* **2000**, 1, 255.
52. c) A. Heine, E. A. Stura, J. T. Yli-Kauhaluoma, C. S. Gao, Q. L. Deng, B. R. Beno, K. N. Houk, K. D. Janda, I. A. Wilson, *Science* **1998**, 279, 1934.
53. a) S. Laschat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, 35, 289.
53. b) G. Pohnert, *ChemBioChem* **2001**, 2, 873.
53. c) E. M. Stocking, R. M. Williams, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3078.
54. F. Sthulmann, A. Jäschke, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 3238.
55. M. T. Reetz, N. Jiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2416.
56. B. Brisig, J. K. M. Sanders, S. Otto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 1270.
57. a) D. C. Rideout, R. Breslow, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7816.
57. b) R. Breslow, *Acc. Chem. Res.*, **1991**, 23, 4340.
57. c) P. A. Grieco, *Organic Synthesis in Water*, Blackie Academic & Professional, London, **1998**, ch.1.
58. T. Rispens, J. B. F. N. Engberts, *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, 18, 725.
59. a) P. A. Grieco, J. J. Nunes, M. D. Gaul, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 4595.

59. b) P. A. Grieco, M. D. Kaufman, J. F. Daeuble, N. Saito, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2095.
 60. B.-C. Hong, Y.-J. Shr, J.-H. Liao, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 663.
 61. a) J. Lee, J. K. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 1522.
 61. b) T. Javed, T. J. Mason, S. S. Phull, N. R. Baker, A. Robertson, *Ultrasonics-Sonochemistry* **1995**, *2*, 3.
 61. c) P. Nebois, Z. Bouaziz, H. Fillion, L. Moeini, M. J. Aurell Piquer, J.-L. Luchen, A. Riera, A. Moyano, M. A. Pericàs, *Ultrasonics-Sonochemistry* **1996**, *3*, 7.
 62. a) J. R. McCabe, C. Eckert, *Acc. Chem. Res.* **1974**, *7*, 251.
 62. b) P. R. Ashton, U. Girreser, D. Giuffrida, F. H. Kohnke, J. P. Mathias, F. M. Raymo, A. M. Z. Slawin, J. F. Stoddart, D. J. Williams, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 5422.
 63. H. Kwart, K. King, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 415.
 64. a) O. Papiés, W. Grimmie, *Tetrahedron Lett.* **1980**, *21*, 2799.
 64. b) M. E. Bunnage, K. C. Nicolaou, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 187.
 65. A. Ichihara, *Synthesis* **1987**, 207.
 66. Y. Inokuma, T. Matsunari, N. Ono, H. Uno, A. Osuka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1856.
 67. A. G. Leach, K. N. Houk, J.-L. Reymond, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 3683.

Chapitre 2.

68. P. D. Bartlett, C. Wu, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1880.
 69. T. M. Balthazor, B. Gaede, D. E. Korte, H.-S. Shieh, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4547.
 70. M. H. Howard, V. Alexander, W. J. Marshall, D. C. Roe, Y.-J. Zheng, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 120.
 71. A. Cornelis, P. Lazlo, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 244.
 72. G. Kresze, S. Rau, G. Sabelus, H. Goetz, *Annalen* **1961**, *648*, 57.
 73. a) I. Lamparth, C. Maichle-Mössmer, A. Hirsch, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1995**, *34*, 1607.
 73. b) G.-W. Wang, M. Saunders, R. J. Cross, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 256.
 74. W. F. K. Winne-Jonnes, H. Eyring, *J. Chem. Phys.* **1935**, *3*, 492.
 77. J. Sauer, H. Wiest, A. Mielert, *Ber.* **1964**, 3183.
 78. W. C. Herndon, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 887.
 79. A. P. Scott, I. Agranat, P. U. Biedermann, N. V. Riggs, L. Radom, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2026.
 80. V. A. Guner, K. N. Houk, *J. Phys. Chem.* **2006**, *110*, 1216.
 81. a) R. B. Woodward, H. Baer, *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 645.
 81. b) S. Chandrasekhar, S. K. Gorla, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 92.
 82. D. Tobia, R. Harrison, B. Phillips, T. L. White, M. DiMare, B. Rickborn, *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6701.
 83. a) R. B. Woodward, H. Baer, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 1161.
 83. b) M. W. Lee, W. C. Herndon, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 518.
 84. a) L. P. Hammett, *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, *59*, 96.
 84. b) C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165.
 85. K. Baum, D. Teng, *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2736.
 86. S. Kotha, S. Banerjee, M. P. Patil, R. B. Sunoj, *Org. Biomol. Chem.* **2006**, *4*, 1854.
 87. P. Magnus, P. M. Cairns, J. Moursounidis, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 2469.
 88. B.-C. Hong, Y.-J. Shr, J.-L. Wu, A. K. Gupta, K.-J. Lin, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2249.
 89. E. F. Hilinski, J. M. Masnovi, J. K. Kochi, P. M. Rentzepis, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8071.
 90. J. Day, C. Oestreich, *J. Org. Chem.* **1957**, *22*, 214.
 92. b) P. George, M. Trachtman, C. W. Bock, A. M. Brett, *Tetrahedron* **1979**, *32*, 317.
 94. a) D. Birney, T. K. Lim, J. H. P. Koh, B. R. Pool, J. M. White, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5091.
 94. b) B. R. Pool, J. M. White, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3505.
 95. R. Paulini, K. Müller, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1788.

Chapitre 3

96. J. Thiele, *Chem. Ber.* **1900**, *33*, 672.
 97. a) M. Neuenschwander, *The Chemistry of Functional Groups. Supplement A, The Chemistry of Double-Bonded Functional Groups* (Ed. : S. Patai), Wiley : Chichester, **1989**, Vol. 2, p.1131-1268.
 97. b) J. Day, *Chem. Rev.* **1953**, *53*, 167.
 97. c) E. D. Bergmann, *Chem. Rev.* **1968**, *68*, 41.
 98. B. Halton, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 3391.

99. P. A. Straub, D. Meuche, E. Heilbronner, *Helv. Chim. Acta* **1986**, 69, 517.
101. D. Meucche, M. Neuenschwander, H. Schaltegger, U. P. Schlunegger, *Helv. Chim. Acta* **1964**, 47, 1211.
102. a) B.-C. Hong, H.-I. Sun, Z.-Y. Chen, *Chem. Commun.* **1999**, 2125.
102. b) B.-C. Hong, A. K. Gupta, M.-F. Wu, J.-H. Liao, G.-H. Lee, *Org. Lett.* **2003**, 5, 1689.
102. c) B.-C. Hong, A. K. Gupta, M.-F. Wu, J.-H. Liao, G.-H. Lee, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 1663.
102. d) B.-C. Hong, J.-L. Wu, A. K. Gupta, M. Siddappa, J.-H. Liao, G.-H. Lee, *Org. Lett.* **2004**, 6, 3453.
102. e) B.-C. Hong, F.-L. Chen, S.-H. Chen, J.-H. Liao, G.-H. Lee, *Org. Lett.* **2005**, 7, 557.
102. f) H.-C. Tseng, A. K. Gupta, B.-C. Hong, J.-H. Liao, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 62, 1425.
103. a) K. M. Kane, P. J. Shapiro, A. Vij, R. Cubbon, and A. L. Rheingold, *Organometallics* **1997**, 16, 4567.
103. b) S. Fox, J. P. Dunne, R. Dronskowski, D. Schmitz, M. Tacke, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 3039.
103. c) Y. C. Wona, H. Y. Kwona, B. Y. Lee, Y.-W. Park, *J. Organomet. Chem.* **2003**, 677, 133.
103. d) C. Pampillón, N. J. Sweeney, K. Strohfeltd, M. Tacke, *Inorg. Chim. Acta*, **2006**, 359, 3969.
103. e) G. Erker, G. Kehr, R. Froehlich, *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 36.
104. T. L. Cairns, R. A. Carboni, D. D. Coffman, V. A. Engelhardt, R. E. Heckert, E. L. Little, E. G. McGeer, B. C. McKusick, W. J. Middleton, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2340.
105. H. K. Hall, A. B. Padias, *J. Polym. Sci. Part A : Polym. Chem.* **2004**, 42, 2845.
106. T. L. Cairns, R. A. Carboni, D. D. Coffman, J. R. Downing, V. A. Engelhardt, B. S. Fisher, E. C. Howard, R. E. Heckert, C. G. Krespan, E. L. Little, C. E. Looney, E. G. McGeer, B. C. McKusick, R. E. Merrifield, W. J. Middleton, W. J. Mower, W. D. Phillips, G. N. Sausen, R. M. Scribner, C. M. Theobald, H. E. Winberg, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 2275-2844.
107. a) A. J. Fatiadi, *Synthesis* **1986**, 246.
107. b) A. J. Fatiadi, *Synthesis* **1987**, 749.
107. c) J. S. Miller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 2508.
107. d) D. N. Dhar, *Chem. Rev.* **1967**, 67, 611.
108. W. J. Linn, O. W. Webster, R. E. Benson, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2032.
109. a) H. K. Hall, R. C. Sentman, *J. Org. Chem.* **1982**, 47, 4572.
109. b) T. Gotoh, A. B. Padias, H. K. Hall, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4920.
109. c) H. K. Hall, A. B. Padias, T.-F. Way, B. Bergami, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5528.
109. d) W. Srisiri, A. B. Padias, H. K. Hall, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 5424.
110. C. J. Ireland, K. Jones, J. S. Pizey, *Synth. Commun.* **1976**, 6, 185.
111. a) B.B. Kaul, W. S. Durfee, G. T. Yee, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 6862.
111. b) B.B. Kaul, B. C. Noll, G. T. Yee, *J. Solid State Chem.* **2001**, 159, 420.
111. c) B. B. Kaul, G. T. Yee, *Inorg. Chim. Acta* **2001**, 326, 9.
112. a) H. Hopf, M. Kreutzer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, 29, 393.
112. b) L. Dulog, B. Körner, J. Heinze, J. Yang, *Liebigs Ann.* **1995**, 1663.
113. a) N. N. P. Moonen, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, P. Seiler, M. Gross, F. Diederich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 3044.
113. b) N. N. P. Moonen, R. Gist, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, P. Seiler, T. Kawai, A. Kishioka, M. Gross, M. Irie, F. Diederich, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 2032.
113. c) N. N. P. Moonen, W. C. Pomerantz, R. Gist, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, T. Kawai, A. Kishioka, M. Gross, M. Irie, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2005**, 11, 3325.
114. H. Bouas-Laurent, J.-P. Desvergne, *Photochromism : Molecules and Systems*, (Eds. : H. Dürr, H. Bouas-Laurent), Elsevier, **2003**, Chapitre 14, p. 561.
115. a) J. C. C. Atherton, S. Jones, *Tetrahedron* **2003**, 59, 9039.
115. b) G. Kaupp, *Liebigs Ann. Chem.* **1977**, 254.
115. c) G. Kaupp, H.-W. Gürtler, *Chem. Ber.* **1980**, 113, 1458.
116. W. E. Bachmann, M. C. Kloetzel, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 481.
117. a) A. Sanyal, Q. Yuan, J. K. Snyder, *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 2475.
117. b) K. L. Burgess, M. S. Corbett, P. Eugenio, N. J. Lajkiewicz, X. Liu, A. Sanyal, W. Yan, Q. Yuan, J. K. Snyder, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, 13, 5299.
118. a) Y. Rubin, S. Khan, D. I. Freeberg, C. Yeretziyan, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 344.
118. b) L. M. Giovane, J. W. Braco, T. Yadav, A. L. Lafleur, J. A. Marr, J. B. Howard, V. M. Rotello, *J. Phys. Chem.* **1993**, 97, 8560.
119. a) G.-W. Wang, Z.-X. Chen, Y. Murata, K. Komatsu, *Tetrahedron* **2005**, 61, 4851.
119. b) Y. Takaguchi, Y. Sako, Y. Yanagimoto, S. Tusboi, J. Motoyoshiya, H. Aoyama, T. Wakahara, T. Akasaka, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 5777.
120. B. Nie, V. M. Rotello, *Macromolecules* **1997**, 30, 3949.

Chapitre 4

121. a) J. R. McElhanon, D. R. Wheeler, *Org. Lett.* **2001**, 3, 2681.
121. b) J. R. McElhanon, T. Ziefer, S. T. Kline, D. R. Wheeler, D. A. Loy, G. M. Jamison, T. M. Long, K. Rahimian, B. A. Simmons, *Langmuir* **2005**, 21, 3259.
122. a) X. Chen, M. A. Dam, K. Ono, A. K. Mal, H. Shen, S. R. Nutt, K. Sheran, F. Wudl, *Science* **2002**, 295, 1698.
122. b) X. Chen, F. Wudl, A. K. Mal, H. Shen, S. R. Nutt, *Macromolecules* **2003**, 36, 1802.
123. D. A. Leigh, E. M. Pérez, *Chem. Commun.* **2004**, 2262.
124. R. M. Bennes, D. Philip, *Org. Lett.* **2006**, 8, 3651.
125. a) V. Lemieux, N. R. Branda, *Org. Lett.* **2005**, 7, 2969.
125. b) V. Lemieux, S. Gauthier, N. R. Branda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 6820.
126. a) H. Kato, *J. Photochem. Photobiol. B : Biol.* **1998**, 42, 96.
126. b) J. L. Sessler, R. A. Miller, *Biochem. Pharmacol.* **2000**, 59, 733.
126. c) K. Plaetzer, T. Kiesslich, T. Verwanger, B. Krammer, *Med. Laser Appl.* **2003**, 18, 7.
126. d) A. P. Castano, T. N. Demidova, M. R Hamblin, *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy* **2004**, 1, 279.
126. e) A. P. Castano, P. Mroz, M. R Hamblin, *Nature Reviews* **2006**, 6, 535.
127. M. Irie, *Chem. Rev.* **2000**, 100, 1685.
128. H. Bouas-Laurent, J.-P. Desvergne, F. Fages, P. Marsau, *Frontiers in Supramolecular Organic Chemistry and Photochemistry*, (Eds. : H.-J. Schneider, H. Dürr), VCH, Weinheim, **1991**, p. 265.
129. a) J. B. Birks, *Photophysics of Aromatic Molecules*, Wiley-Interscience, New-York, **1970**.
129. b) J. B. Birks, J. B. Aladekomo, *Photochem. Photobiol.* **1963**, 2, 415.
130. H. Meier, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2482.
131. a) M. Albota, D. Beljonne, J.-L. Brédas, J. E. Ehrlich, J.-Y. Fu, A. A. Heikal, S. E. Hess, T. Kogej, M. D. Levin, S. R. Marder, D. McCord-Maughon, J. W. Perry, H. Röckel, M. Rumi, G. Subramaniam, W. W. Webb, X.-L. Wu, C. Xu, *Science* **1998**, 281, 1653.
131. b) M. Rumi, J. E. Ehrlich, A. A. Heikal, J. W. Perry, S. Barlow, Z. Hu, D. McCord-Maughon, T. C. Parker, H. Röckel, S. Thayumanavan, S. R. Marder, D. Beljonne, J.-L. Brédas, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 9500.
132. M. Barzoukas, M. Blanchard-Desce, *J. Chem. Phys.* **2000**, 113, 3951.
133. a) C. Katan, F. Terenziani, O. Mongin, M. H. V. Werts, L. Porrès, T. Pons, J. Mertz, S. Tretiak, M. Blanchard-Desce, *J. Phys. Chem. A* **2005**, 109, 3024.
133. b) J. A. Marsden, J. J. Miller, L. D. Shirtcliff, M. H. Haley, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 2464.
134. a) H. Meier, J. Gerold, D. Jacob, *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 1915.
134. b) W. Peng, Z. Peiwan, W. Chuanguang, Y. Cheng, *Theochem* **1999**, 459, 155.
135. G. Jiang, T. Michinobu, W. Yuan, M. Feng, Y. Wen, S. Du, H. Gao, L. Jiang, Y. Song, F. Diederich, D. Zhu, *Adv. Mater.* **2005**, 17, 2170.
136. a) C. Le Droumaguet, O. Mongin, M. H. V. Werts, M. Blanchard-Desce, *Chem. Commun.* **2005**, 2802.
136. b) S. J. K. Pond, O. Tsutsumi, M. Rumi, O. Kown, E. Zojer, J.-L. Brédas, S. R. Marder, J. W. Perry, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9291.
137. a) J. J. La Clair, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 11, 7676.
137. b) E. E. Nesterov, J. Skoch, B. T. Hyman, W. E. Klunk, B. J. Bacsikai, T. M. Swager, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5452.
137. c) T. R. Krishna, M. Parent, M. H. V. Werts, L. Moreaux, S. Gmouh, S. Charpak, A.-M. Caminade, J.-P. Majoral, M. Blanchard-Desce, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 4645.
138. W. Goodall, W. Hayes, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, 35, 280.
139. a) E. Goiti, M. B. Huglin, J. M. Rego, *Eur. Polym. J.* **2004**, 40, 219.
139. b) Y.-L. Liu, C.-Y. Hsieh, Y.-W. Chen, *Polymer* **2006**, 47, 2581.
140. a) R. Huisgen, *Pure Appl. Chem.* **1989**, 61, 613.
140. b) H. C. Kolb, M. G. Finn, K. B. Sharpless, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 2004.
141. a) T.-D. Kim, J. Luo, J.-W. Ka, N. M. Tucker, M. Haller, J.-W. Kang, A. K.-Y. Jen, *Macromolecules* **2006**, 39, 1676.
141. b) B. Gacal, H. Durmaz, M. A. Tasdelen, G. Hizal, U. Tunca, Y. Yagci, A. L. Demirel, *Macromolecules* **2006**, 39, 5330.
142. a) L. Brunsveld, B. J. B. Folmer, E. W. Meijer, R. P. Sijbesma, *Chem. Rev.* **2001**, 101, 4071.
142. b) R. Dobrafa, F. Würthner, *J. Polym. Sci. Part A : Polym. Chem.* **2005**, 43, 4981.
142. c) T. Kato, N. Mizoshita, K. Kishimoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 38.
143. C. F. Chow, S. Fujii, J.-M. Lehn, manuscrit en préparation.

144. H. Hofmeier, R. Hoogenboom, M. E. L. Wouters, U. S. Schubert, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2913.
145. J.-M. Lehn, *Polym. Int.* **2002**, *51*, 825.
146. J.-M. Lehn, *Prog. Polym. Sci.* **2005**, *30*, 814.
147. a) N. Giuseppone, J.-M. Lehn, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1148.
147. b) N. Giuseppone, G. Fuks, J.-M. Lehn, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1723.
148. E. Kolomiets, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **2005**, 1519.
149. Y. Cohen, L. Avram, L. Frish, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 520.
150. a) E. Buhler, F. Boué, *Macromolecules* **2004**, *37*, 1600.
150. b) E. Kolomiets, E. Buhler, S. J. Candau, J.-M. Lehn, *Macromolecules* **2006**, *39*, 1173.
151. P. G. de Gennes, *Scaling Concepts in Polymer physics*, Cornell University Press, Ithaca, NY, **1979**.
152. O. Glatter, O. Kratky, *Small Angle X-Ray Scattering*, Academic Press, London, **1982**.
153. T. Ono, T. Nobori, J.-M. Lehn, *Chem. Commun.* **2005**, 1522.
154. L. Liebler, travaux non publiés.

Chapitre 5.

155. a) K. Jayakanthan, K. P. Madhusudanan, Y. D. Vankar, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 397.
155. b) M. V. R. Reddy, B. Mehrotra, Y. D. Vankar, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4861.
156. H. Röschert, R. Dammel, G. Pawlowski, K.-J. Przybilla, brevet EP 0 523 556 A1, **1993**.
157. a) M. C. Pirrung, P. M. Kenney, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2335.
157. b) F. Amor, P. Royo, T. P. Spaniol, J. Okuda, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *604*, 126.
158. G. A. Kraus, T. O. Man, *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 1037.
159. L. Cottier, G. Descotes, Y. Soro, *Synth. Commun.* **2003**, *33*, 4285.
160. K. J. Stone, R. D. Little, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1849.
161. S. Collins, Y. Hong, M. Kataoka, T. Nguyen, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3395.
162. K. Chajara, H. Ottosson, *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6741.
163. a) D. Villemin, A. Ben Alloum, *Synth. Commun.* **1992**, *22*, 3169.
163. b) L. Y. Cho, J. R. Romero, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8757.
164. a) P. Krasik, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4223.
164. b) R. F. Righettini, brevet US 6,180,813 B1, **2001**.
165. a) M. Weizmann, S. Patai, *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2587.
165. b) S. Vagin, M. Barthel, D. Dini, M. Hanack, *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 2683.
165. c) H.-C. Yeh, W.-C. Wu, Y.-S. Wen, D.-C. Dai, J.-K. Wang, C.-T. Chen, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6455.
166. W. J. Middleton, E. J. Little, D. D. Coffman, V. A. Engelhardt, *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, *80*, 2795.
167. Y. Miki, A. Momotake, T. Arai, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2655.
168. a) A. Godt, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7471.
168. b) H. Kukula, S. Veit, A. Godt, *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 277.
169. a) T. Michinobu, J. C. May, J. H. Lim, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, P. Seiler, M. Gross, I. Biaggio, F. Diederich, *Chem. Commun.* **2005**, 737.
169. b) T. Michinobu, C. Boudon, J.-P. Gisselbrecht, B. Frank, N. N. P. Moonen, M. Gross, F. Diederich, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1889.
170. B. C. McKusick, R. E. Heckert, T. L. Cairns, D. D. Coffman, H. F. Mower, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 2806.
171. Y. I. Binev, I. G. Binev, I. N. Juchnovski, *Theochem* **2000**, *553*, 31.
172. a) T. L. Cairns, B. C. McKusick, *Angew. Chem.* **1961**, *73*, 520.
172. b) Z. Rappoport, *J. Chem. Soc.* **1963**, 4489.
172. c) R. Henderson, W. A. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 856.
172. d) C. Lambert, W. Gaschler, E. Schmäzlin, K. Meerholz, C. Bräuchle, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1999**, 577.

Chapitre 6.

173. L. A. Paquette, R. V. Carr, P. Charumillind, J. F. Blount, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 4922.
174. M. V. Gomez, A. Cantin, A. Corma, A. de la Hoz, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *240*, 16.
175. J. W. Winjen, J. B. F. N. Engberts, *J. Org. Chem.* **1997**, *2*, 2039.

Conclusion

176. P.J. Boul, P. Reutenauer, J.-M. Lehn, *Org. Lett.* **2005**, 7, 15.

Epilogue

177. a) V. M. Unger, P. A. Hargrave, J. M. Baldwin, G. F. X. Schertler, *Nature* **1997**, 389, 203.

177. b) H. E. Hamm, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, 98, 4819.

177. c) R. E. Stenkamp, D. C. Teller, K. Palczewski, *ChemBioChem* **2002**, 3, 963.

Et aussi

178. J. Clayden, N. Greeves, S. Warren, P. Wothers, *Organic Chemistry*, Oxford University Press, **2001**.

179. P. W. Atkins, *Physical Chemistry, 4th edition*, Oxford University Press, **1990**.

XI. Epilogue.

Pendant toutes ces années d'études et en particulier de doctorat, j'ai appris plus que ce qui est décrit dans cette thèse. Ce n'est pas la moindre des conquêtes pour moi de savoir que ces connaissances participent au développement de mon imagination. C'est à ce titre que j'aimerais livrer ces quelques remarques auxquelles je tiens et qui en sont le fruit. Elles n'engagent bien entendu que moi.

Alors que vos yeux se sont posés sur les derniers caractères de ce texte, il est maintenant clair, j'en suis sincèrement désolé, qu'aucun des phénomènes que vous y avez trouvés décrits ne peut ambitionner, ne serait-ce succinctement, d'être comparé avec les mécanismes biochimiques qui prennent part à la vision oculaire. Pourtant, le jour où des scientifiques expliqueront intégralement ce phénomène, il m'apparaît évident que, dans ces explications, parmi les acteurs de base figureront des molécules (et des photons), et parmi les lois se trouveront des lois de la chimie, et parmi celles-ci, celles de la chimie supramoléculaire.¹⁷⁷

Le monde vivant, auquel nous appartenons, est pour nous les chimistes, un aperçu du lointain horizon des possibles. Si nous sommes très loin de pouvoir copier les processus du vivant, alors que déjà copier toutes ses molécules est une tâche ardue, il faut mesurer le chemin parcouru depuis la synthèse de l'urée par Wöhler en 1828, et se rappeler qu'il n'est qu'un saut de puce comparé à celui entre les premières tentatives de domestication du feu par l'homme et cette synthèse.

Où ce chemin nous mènera-t-il ? A coup sûr vers ces mécanismes du vivant précités, car l'élève commence toujours par copier le maître. Il y a là un double défi fantastique pour les scientifiques : non seulement arriver à comprendre et reproduire le monde biologique, mais aussi arriver à éduquer la société pour qu'un emploi juste soit fait de ces nouvelles possibilités et technologies. Toutefois la chimie n'a pas pour objet de reproduire le vivant. **Son objet est bien plus vaste !** Mais nous n'en savons encore que peu de choses et dans son exploration seul le monde biologique se distingue à nos yeux comme modèle d'un degré de complexité très supérieur à ce que nous pouvons faire, comme un point extrêmement singulier dans un horizon par ailleurs bouché à notre appréhension. C'est à ce titre que la vie est un objet de comparaison récurrent.

Déjà il nous apparaît que la chimie permet d'autres modèles, et d'autres outils que ceux de la biologie. Leur intégration dans des systèmes de plus en plus complexes, hiérarchisés, structurés et enfin fonctionnels finiront par créer un monde à la complexité chimique bien plus vaste que ce que nous pouvons voir autour de nous. L'interface entre les sciences de la vie et l'informatique, par exemple, semble promise à un bel avenir. La chimie y jouera son rôle.

177. Pour l'heure, voir a) V. M. Unger, P. A. Hargrave, J. M. Baldwin, G. F. X. Schertler, *Nature* **1997**, 389, 203; b) H. E. Hamm, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2001**, 98, 4819; c) R. E. Stenkamp, D. C. Teller, K. Palczewski, *ChemBioChem* **2002**, 3, 963.

Cher lecteur, le chemin est encore long et il nous faudra être patient. Sur ce chemin, l'avènement et le développement de la chimie supramoléculaire est une étape qui à l'heure où ce texte est écrit, apparaît crucial dans l'augmentation du degré de complexité des systèmes que nous étudions. J'ai l'espoir que le travail décrit dans cette thèse participe à sa modeste mesure à ce développement, à la fois en décrivant et développant de nouveaux systèmes/outils mais aussi en servant d'exemple et de preuve de la possibilité d'en développer de nouveaux. Même en se basant sur des éléments bien connus, d'autres chimies sont à découvrir.

XII. Remerciements.

Mes remerciements, ainsi que mon admiration, vont en premier lieu au Prof. Jean-Marie Lehn. Comment exprimer ma gratitude de m'avoir offert la chance de travailler sous votre direction dans votre équipe prestigieuse, sinon en ayant, je l'espère, avoir fait tout ce que j'ai pu, avec les faiblesses qui sont les miennes, pour me montrer à la hauteur de l'opportunité unique que vous m'avez offerte. Merci pour l'aventure humaine et intellectuelle qui s'en est suivie. Merci d'être un modèle pour nous. Merci de m'avoir confié un projet aussi original, même si cette originalité a son prix, autre chose que j'ai apprise. Ce n'est pas la moindre des missions pour moi, et pour le restant de ma carrière que de transmettre ce que j'ai appris auprès de vous.

Je tiens ensuite à remercier Peter Boul, qui a initié ce projet, m'a accueilli et mis le pied à l'étrier dans le laboratoire à mon arrivée. Merci pour ton sens de la chimie, de l'humour et de la vie. Merci pour tes conseils précieux. Merci pour tes qualités humaines et pour l'amitié immense née dans la difficulté de la chimie de Diels-Alder dynamique.

Je tiens à remercier Anne Petitjean, qui aura été ma voisine de paillasse pendant 9 mois, pour ces conversations éclectiques à toute heure du jour et de la nuit. Par ton talent et ton exigence, tu m'as appris à rehausser mes standards de qualité, chose inestimable. Ton insatiable curiosité me fascinera toujours. Tu es le double chimique de ma grande sœur Anne (voir plus bas). Je souhaite à tes étudiants que tu leur donnes autant d'ardeur à l'ouvrage que tu m'en as donné. Merci de m'avoir servi de guide dans la navigation de ma fin de thèse.

Arigatogosaimas ta à Takashi Ono ! Tu es un des êtres humains les plus exceptionnels que j'ai jamais rencontré. Mes amitiés à Shoko aussi. Merci pour les échanges enrichissants, et à bientôt au Japon. Matta-né.

Je tiens à remercier le Prof. Jean Candau pour l'intérêt qu'il a témoigné pour mon travail et son aide précieuse pour la réalisation des travaux sur les polymères. Cet intérêt aura été un ballon d'oxygène dans l'isolement chimique de ma dernière année de thèse. J'espère que nous aurons l'occasion de nous rencontrer à Tignes dans le futur !

Je voudrais remercier Jacline Claudon pour son aide précieuse et efficace dans des circonstances si diverses et variées. Merci pour la qualité de ton travail à notre service comme à celui de notre chef, depuis de si nombreuses années.

Je remercie Nicolas Giuseppone pour l'influence qu'il a eue sur moi ainsi que la stimulation et l'émulation intellectuelle que tu m'as apportée, comme à bien d'autre. Merci d'allier ça aux bons moments et à la camaraderie du labo. Je te souhaite beaucoup de réussite dans la poursuite de ta carrière, et je ne doute pas qu'elle t'accompagne sur ton chemin.

Je remercie Marie-Noëlle Laloz pour sa gentillesse et son dévouement pour le travail difficile et essentiel qu'elle fait pour nous. Merci aussi pour la fraîcheur que tu apportes dans un univers où nous avons tendance à nous prendre trop vite au sérieux.

Merci au Prof. Jack Harrowfield pour son aide répétée, et le plaisir qu'il nous procure à le voir travailler à la paillasse (pas juste pour les superbes couleurs). Merci pour l'ambiance des clubs litt. Ton calme et ta modestie sont des qualités trop rares dans ce milieu.

Merci à Jean-Louis Schmitt pour la qualité et l'efficacité du travail que tu as fait pour moi. C'est bon de se sentir déchargé de tant de problèmes. Merci pour ton professionnalisme.

Merci à Annie Marquis pour son humour et sa culture décapants. Merci d'assumer le rôle de monument dans ce labo.

Merci à Sébastien Ulrich pour la relation d'amitié et l'intérêt pour la chimie que tu témoignes. Il s'étend, c'est dire, jusqu'à la réaction de Diels-Alder dynamique. Continue comme ça, avec la formation que tu as, tu peux aller loin !

Merci à Loïc Jerry pour son aide, son écoute ou ses conseils en de nombreuses occasions.

Merci à Yves Ruff pour l'intérêt porté à ma chimie, et pour m'avoir apporté les anthracènes sur un plateau. Je ne te dois pas moins qu'un pan de ma chimie !

Merci à Patrick Maltese d'être le personnage unique qu'il est.

Merci à Marie Claude pour sa gentillesse.

Merci à tous les occupants du labo 514 que je n'ai pas encore mentionnés pour votre tolérance envers mes goûts musicaux allant de *born slippy nuxx* à Nusrat Fateh Ali Kahn : Lindsay, Jonathan, Artur, Gad, Valtteri, Xiaoyu, Edwin, Daniel, Max et last but not least Augustin (par ordre chronologique de leur apparition au labo). Merci pour la jeunesse ou la maturité que vous m'avez apporté (c'est selon, je vous laisse choisir). Merci encore à (dans un ordre arbitraire) Dominic, Masato, Tatsuki, Shunsuke, Fai, Assaad et Chary d'être venus voir ce qui se passait sur ce vieux continent. Merci à Juan et Mihail d'avoir fait l'équipe de nuit avec moi toutes ces années. Merci encore à Barbara, Daniel, Axel et John pour leur amitié. Merci à Malin de m'avoir transmis la responsabilité du club thé (dont je salue les membres).

De manière générale, merci à tous ceux qui mettent de l'huile (surtout de coude) dans les rouages de la fabuleuse horlogerie qu'est le labo Lehn. Merci à ceux qui ont participé à me sentir fier d'appartenir au meilleur labo du monde. Merci d'en être fier aussi, vous le méritez amplement !

Merci à Eric Buhler, Patrick Wehrung, Philippe Bertani et Céline Dévignes pour le travail d'analyse qu'ils et elle ont fait pour moi. Ça vaut tous les psychiatres du monde.

Merci au Ministère de l'Enseignement, de la Recherche et de la Technologie et au Collège de France pour leurs soutiens financiers.

Pour en finir avec la chimie, merci à Otto Diels et Kurt Alder pour leur fantastique découverte !

Merci à mes parents pour m'avoir élevé et aidé à m'élever. Merci de m'avoir appris la curiosité et le goût du travail. Merci pour votre soutien sans failles au cours de ces nombreuses années d'étude. Merci pour votre patience, aussi, face à mes frasques estudiantines. Vos gènes, puis tout cela ont participé à faire l'homme que je suis.

Merci à ma sœur Sarah et à Paul Claudon (aucun lien avec Jacline, mais il n'est pas fils unique) pour m'avoir supporté à tour de rôle pendant 4 ans de colocation au 4 quai des bat'. Merci pour votre tolérance pour mes rythmes et choix de vie parfois étranges.

Merci à me deux autres grandes sœurs Anne et Hélène pour avoir mis au monde mes trois premiers neveux pendant que je mettais au monde ce travail de thèse. C'est pas de ma faute si les parents n'ont pas fait de moi une fille ...

Merci à mes frères Matthieu Varin et Christophe Mazuay pour leur fraternité, et félicitations pour vos mariages (ça sert à rien de me mettre la pression).

Merci à mes amis pour leur amitié ! (si c'est pas beau ça ...) Vous ne pouvez pas me donner mieux (à part Maud, qui m'a donné encore mieux, voir paragraphe suivant).

Merci à Marie-Emilie d'avoir accepté mon amour pendant la durée de ce travail. J'espère que tu continueras à le faire dans le futur. Merci d'avoir partagé mes peines et mes joies, même quand il s'agissait de chimie, et dans ce dernier cas, de ne pas en avoir été jalouse. Merci pour ton intransigeance à mon égard et pour le challenge au quotidien. Merci d'affronter ma psychorigidité. Merci surtout d'embellir ma vie. Tu es celle dont j'avais besoin.

Je remercie très sincèrement toutes les personnes qui ont effectué le travail de relecture de ce manuscrit de thèse qui sans cela ne vaudrait rien : Jack Harrowfield, Nicolas Giuseppone, Loïc Jierry, Sébastien Ulrich, Jean Candau ainsi que Yves Ruff et John Hardy.¹⁷⁸ Des remerciements très particuliers à mon père pour m'avoir aidé à combattre ma dyslexie pas uniquement dans ce manuscrit, mais aussi ces 27 dernières années. A tous, je suis à tout jamais votre obligé.

178. Merci aussi à mon ordinateur d'avoir tenu la longueur et aussi le rythme, surtout lors du sprint final. C'est fou comme on peut avoir besoin de ces machines ...

XIII. Summary

Constitutional dynamic chemistry (CDC) takes advantage of the reversibility of interactions between molecules to create systems showing adaptive behaviour. Dynamic combinatorial libraries involve constituents which form a variety of labile aggregates in thermodynamic equilibrium. The application of a constraint, such as the introduction of a target providing structural information leading to the favoured recognition of some specific member of the library, may lead to the displacement of these equilibria. This phenomenon can be seen as selection, possibly leading to amplification of a particular species, or as the evolution of a system under the pressure of a constraint. Such behaviour requires that reversible chemical reactions be subject to the influence of supramolecular interactions to cause their evolution. However, the small number of reactions that provide dynamic systems remains a bottleneck for unlocking the potential of CDC. **The present work was initiated to search for new systems based on Diels-Alder chemistry that would display the role of dynamic junctions between building blocks.**

Structures displaying reversibility at room temperature have been obtained by screening libraries of dienes and dienophiles, with the literature results as a starting point, and then playing on their substitution patterns to enhance the reactivity of the starting materials and reduce the stability of the Diels-Alder adducts they form. This has led to the characterisation of dynamic Diels-Alder equilibria between **fulvenes** and certain **cycloolefins** (dicyanofumarates and tricyanoethylenecarboxylates). Their high reactivity stems from their strong electrodeficiency, which leads to equilibration in less than a minute at room temperature. These equilibria and their temperature dependence have been studied for simple systems, to serve as a proof of principle for the use of their properties in more sophisticated supramolecular architectures. The dynamic behaviour of the systems has been studied both by direct equilibrium measurements and by exchange of components, proving their capacity to act as dynamic junctions for CDC. **It is the first use of Diels-Alder chemistry within this context.**

The search for new systems has been pursued to **understand the patterns that generate this dynamic behaviour**. Inspired by the reversible reactions between fullerene and anthracenes, we have discovered room temperature equilibrium reactions between 9,10-dimethylantracene and the same cycloolefins used with the fulvenes. While the reactant anthracenes are luminescent, their adducts are not, and the switching of the fluorescence by the control of the equilibrium positions has been studied. We have found the tricyanoethylene unit to be a core for highly reactive dienophiles, and its electron deficiency gives rise to acceptor behaviour in molecules where internal charge transfer is possible. Tricyanoethynylethylene dienophiles give dynamic systems with 9,10-dimethylantracene, and these reversible reactions can be seen as prototype switches for the exploitation of non-linear optical properties based on the Diels-Alder reaction.

The thermal reversibility of Diels-Alder reactions has been applied previously in the synthesis of self-healing polymers. A limitation has been the relatively high temperature required (above 120 °C) to achieve practical reversibility. Based on the room temperature dynamic reaction we described between fulvenes and cycloolefins, dynamic polymer systems were designed based upon monomers bearing two fulvene or cycloolefin motifs. Neutron scattering experiments have provided proof of the formation of polymers in solution. Polymeric thin films have been made as well by evaporation of these dynamic solution mixtures, and variations on their structure have provided both soft and elastic materials. **These films showed fast self-healing properties at room temperature.**

The use of highly activated dienophiles was challenging due to the difficulties involved in their purification, since known methods were not compatible with the development of the complex systems presented in this work.

XIV. Résumé.

La chimie dynamique constitutionnelle (CDC) tire profit de la réversibilité des interactions entre les molécules pour conférer un caractère adaptatif aux systèmes qu'elle met en œuvre. Les bibliothèques combinatoires dynamiques sont composées à partir de briques de base qui forment de manière réversible un grand nombre de combinaisons à l'équilibre thermodynamique. L'application d'une contrainte comme l'introduction d'une cible présentant une information structurale et induisant une reconnaissance moléculaire préférentielle par certains éléments de la bibliothèque peut déplacer l'équilibre thermodynamique. Ce phénomène peut être interprété comme une sélection, menant éventuellement à une amplification, ou comme une évolution du système sous la pression d'une contrainte. Pour obtenir ces propriétés, il est important de disposer de réactions chimiques réversibles qui laissent les interactions supramoléculaires guider son évolution. Le petit nombre de réactions covalentes réversibles disponibles et utilisables dans des conditions douces propices à la reconnaissance moléculaire est un facteur limitant pour le développement de la CDC. **Le travail qui a été effectué pour cette thèse de doctorat vise à développer des systèmes basés sur la chimie de la réaction de Diels-Alder fournissant au niveau moléculaire la fonction de jonctions dynamiques entre des briques de base.**

Des molécules formant à température ambiante des adduits dynamiques ont été identifiées par un criblage, avec comme point de départ les données de la littérature, puis le jeu sur la substitution des produits de départ pour augmenter leur réactivité, et réduire la stabilité de leurs adduits de Diels-Alder. Cette approche a abouti à l'identification de réactions équilibrées entre les **fulvènes** et certaines **cyanooléfines** : les dicyanofumarates et les tricyanoéthylènedicarboxylates. Leurs fortes réactivités résultent de leur importante électrodéficiance et s'expriment par des cinétiques d'équilibration inférieures à la minute à température ambiante. Ces équilibres, et leurs variations avec la température, ont été caractérisés pour des systèmes simples, afin de servir de preuve de principe de la possibilité d'utiliser leurs propriétés dans des architectures supramoléculaires plus sophistiquées. Des expériences de compétition et d'échange ont complété cette étude qui prouve la possibilité d'utiliser ces systèmes en CDC. **Il s'agit de la première utilisation de la chimie de Diels-Alder dans ce contexte.**

La recherche de nouveaux systèmes a été poursuivie pour **comprendre les éléments structuraux qui génèrent ce caractère dynamique**. En nous inspirant de la réaction réversible entre les anthracènes et les fullerènes, nous avons découvert des réactions de Diels-Alder équilibrées à température ambiante entre le 9,10-diméthylanthracène et les cyanooléfines utilisées avec les fulvènes. Les anthracènes présentent des propriétés de fluorescence, alors que leurs adduits de Diels-Alder ne les présentent plus : une commutation de la fluorescence par le contrôle de la position de l'équilibre a été étudiée. L'électrodéficiance du groupement 1,1,2-tricyanoéthylène que nous avons décrit comme un diénophile très activé, est également responsable de son rôle d'accepteur d'électrons dans des molécules à transfert de charge interne. Les structures de type tricyanoéthynyléthylène ont montré une réactivité comme diénophiles dans des systèmes dynamiques mettant en jeu le 9,10-diméthylanthracène. Ces systèmes peuvent être vus comme des prototypes de commutation de propriétés d'optique non linéaire par la réaction de Diels-Alder.

L'emploi de la réversibilité thermique de la réaction de Diels-Alder avait déjà été décrit pour la fabrication de polymères capables d'autoréparation. A haute température, une partie des adduits liant les monomères se défont, et renouent les chaînes des polymères au-delà de la cassure en se reformant quand la température diminue. Une limitation de ces systèmes est la température élevée (> 120°C) à laquelle se faisait jusqu'à présent la réaction de rétro Diels-Alder. En se basant sur la réaction dynamique dès la température ambiante entre les fulvènes et les cyanooléfines que nous avons décrite, nous avons recherché l'obtention de polymères dynamiques à température ambiante avec des monomères fonctionnalisés par ces motifs. La preuve de la formation de polymères a été obtenue en solution par diffraction de neutrons. Des films minces de polymères ont aussi été obtenus. Des variations dans leurs structures ont permis d'obtenir des films souples et élastiques. **Pour ceux-ci, des expériences d'autoréparation rapide à température ambiante ont été effectuées.**

D'un point de vue synthétique, l'obtention des diénophiles très activés a représenté un défi pour trouver des conditions permettant leurs purifications, celles précédemment publiées n'étant pas compatibles avec le développement de systèmes plus complexes qui sont décrits dans ce travail.