



HAL
open science

Metal-Organic Frameworks comme Vecteurs de Transition d'Espèces Actives de l'Homogène vers l'Hétérogène: Confinement de Fonctionnalités Avancées

Jérôme Canivet

► **To cite this version:**

Jérôme Canivet. Metal-Organic Frameworks comme Vecteurs de Transition d'Espèces Actives de l'Homogène vers l'Hétérogène: Confinement de Fonctionnalités Avancées. Chimie. Université de Lyon 1, 2017. tel-03096891

HAL Id: tel-03096891

<https://hal.science/tel-03096891v1>

Submitted on 5 Jan 2021

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

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

Metal-Organic Frameworks comme Vecteurs de Transition d'Espèces Actives de l'Homogène vers l'Hétérogène : Confinement de Fonctionnalités Avancées

présenté par

Dr. Jérôme CANIVET

Chargé de Recherche, UMR 5256 CNRS-Université Claude Bernard Lyon 1
Institut de Recherches sur la Catalyse et l'Environnement de Lyon

pour l'obtention de l'

Habilitation à Diriger des Recherches

délivrée par l'Université Claude Bernard Lyon 1

soutenue publiquement le 17 janvier 2017

Membres du jury

F. Agbossou-Niedercorn

T.R. Ward

C. Copéret

H. Olivier-Bourbigou

C. Pinel

J. Leclaire

D.R. CNRS UCCS-ENSCL, Lille

Prof. Uni. Basel, Suisse

Prof. ETH Zürich, Suisse

Chef de département IFPEN, Solaize

D.R. CNRS IRCELYON, Univ. Lyon 1

Prof. UCBL- Univ. Lyon 1

rapporteur

rapporteur

rapporteur

examineur

examineur

examineur

*à Chrysoline,
mon indéfectible amour sans qui rien n'est possible*

*à Elina et Constance,
pour éclaircir j'espère les mystères du « travail de papa »*

La rédaction de ce mémoire est une occasion unique de faire un point sur treize années de recherches au laboratoire qui, de Lille, m'ont successivement amené en Suisse, au Japon et enfin à Lyon.

Je remercie tout d'abord *Lydie Pelinsky*, désormais Professeur à l'UCCS-Université des Sciences et Technologies de Lille, qui a su durant mon stage de DEA en 2003 semer la graine de la recherche en chimie et qui m'a aidé à ériger les bases de mes compétences en synthèse organométallique et catalyse supramoléculaire.

Ma gratitude la plus profonde et sincère va à mon directeur de thèse, le Professeur *Georg Süss-Fink* de l'Université de Neuchâtel, qui m'a donné toute sa confiance et toute liberté d'entreprendre mes recherches. Il m'a appris à avoir une vision globale de la recherche scientifique et m'a permis d'acquérir tous les outils nécessaires à sa bonne conduite. Mes années neuchâteloises ont marqué de façon formidable et indélébile ma vie et mon parcours.

Le Professeur *Kenichiro Itami*, de l'Université de Nagoya, m'a permis de vivre une expérience humaine et professionnelle unique. Il m'a aidé à forger ma recherche toujours dans l'originalité et l'excellence.

Enfin, je remercie *David Farrusseng* qui, malgré mon profil « atypique » pour son équipe, a su me faire une confiance totale et m'a donné accès à tous les outils nécessaires et indispensables à la recherche scientifique actuelle. Il m'a donné l'inestimable opportunité de travailler au sein d'une équipe extrêmement qualifiée, diversifiée, soudée et pourvue de moyens humains et techniques plus que conséquents.

Tous n'ont pas seulement jalonné mon parcours mais ont façonné, de façon plus ou moins consciente, ma vision de la recherche scientifique.

Je tiens également à remercier *Elsje Alessandra Quadrelli* et *Caroline Mellot-Draznieks* pour leur intérêt pour mon travail, leurs extraordinaires contributions à la plupart de mes projets lyonnais et l'indéniable valeur ajoutée que leurs expertises respectives leur apportent.

J'associe également à ce travail l'ensemble des chercheurs, ingénieurs, personnels techniques et étudiants qui m'ont entouré durant ces années et qui ont contribué de façon remarquable au succès de mes projets.

Liste des abréviations	1
1. Introduction et Objectifs.....	3
2. Curriculum vitæ.....	7
3. Résumé et faits marquants.....	9
4. Catalyse Organométallique Supramoléculaire (Thèse 2003-2007)	13
4.1 Synthèse de complexes organométalliques hydrosolubles	13
4.2 Transfert hydrogénant en solution aqueuse	16
4.3 Catalyse chimioenzymatique.	21
5. Ouvertures vers les Catalyses Moléculaire et Hétérogène (Post-Doc 2007-2011)	27
5.1 Catalyse moléculaire pour le couplage C-C par activation C-H (Nagoya, 2007-2009). 27	
5.2 Fonctionnalisation de MOFs pour la catalyse acido-basique (Lyon, 2009-2011)	37
6. Metal-Organic Frameworks à Fonctionnalités Avancées (2011-2016).....	43
6.1 Vers des propriétés améliorées par le confinement	43
6.2 Développement de techniques spectroscopiques innovantes	75
7. Conclusion et objectifs au-delà de 2016.....	83
7.1 Synthèse et perspectives.....	83
7.2 Confinement, sélectivité et catalyse.....	83
7.3 MOFs luminescents pour la détection	90
8. Références	95
9. Collaborations et Transfert technologique.....	105
9.1 Collaborations scientifiques.....	105
9.2 Projets collaboratifs	105
10. Production Scientifique 2005-2016	109
10.1 Revues à comité de lecture.....	109
10.2 Conférences invitées.....	112
10.3 Communications à des congrès, symposium.....	113
10.4 Séminaires, workshops.....	116
10.5 Chapitres d'ouvrages	116
10.6 Brevets	117
11. Activité d'encadrement.....	118
12. Responsabilités collectives.....	119

Liste des abréviations

AFM	atomic-force microscopy
Ala	alanine
bipy	2,2'-bipyridine
Boc	tert-butoxycarbonyl
cod	1,5-cyclooctadiene
Cp*	pentamethylcyclopentadiene
DCC	dicyclohexylcarbodiimide
DCU	dicyclohexylurea
DFT	density functional theory
DIEA	diisopropylethylamine
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DMF	dimethylformamide
DMSO	dimethylsulfoxide
DNP	dynamic nuclear polarization
dppf	1,1'-Bis(diphenylphosphino)ferrocene
e.e.	enantiomeric excess
fs	femtosecond
GCMC	grand canonical Monte Carlo method
Gly	glycine
HBSS	Hank's balanced salt solution
HPLC	high performance liquid chromatography
HYSCORE	hyperfine sublevel correlation
IHM	Institut Français du Pétrole hybrid material
IR	infrared
LED	light-emitting diode
MD	molecular dynamics
MIL	matériaux de L'Institut Lavoisier
MOF	metal-organic framework
NAD	nicotinamide adenine dinucleotide
OAc	acetate
POCT	point-of-care testing

Pro	proline
PTIR	photothermal induced resonance
PyBrOP	bromotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
PyClOP	chlorotripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate
RMN	résonance magnétique nucléaire (NMR)
RPE	résonance paramagnétique électronique
Sar	sarcosine
SENS	surface enhanced NMR spectroscopy
SIM	substituted imidazolate material
SQUID	superconducting quantum interference device
TOF	turnover frequency
TON	turnover number
Ts	tosylate, <i>p</i> -toluenesulfonate
UiO	Universitetet i Oslo
ZIF	zeolitic imidazolate framework

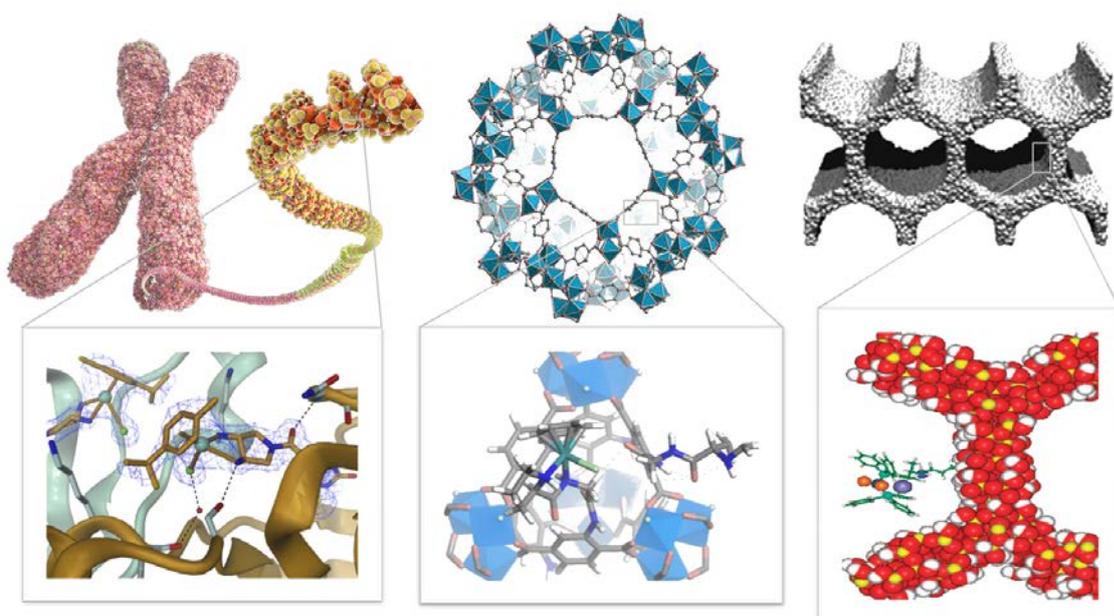
1. Introduction et Objectifs

La chiralité parfaite et le biomimétisme ont toujours représentés pour moi l'élégance et l'objectif ultime à atteindre dans la recherche de nouveaux systèmes catalytiques. Dès 2009, j'ai envisagé la structure hybride poreuse des MOFs comme une enzyme artificielle et synthétique : une poche adaptable influençant l'environnement du complexe catalytique qui y est ancré afin d'induire une sélectivité inatteignable avec l'analogue moléculaire en solution. J'ai donc travaillé à transposer mon expérience de la chimie moléculaire à ces nouveaux matériaux dont la nature organique-inorganique m'offrait un terrain de jeu presque infini en termes de topologie et de greffage d'espèces actives sur leurs ligands organiques.

Mes premières démarches de recherche sur les MOFs se sont naturellement orientées sur la thématique développée par D. Farrusseng à l'IRCELYON concernant l'utilisation des MOFs pour la catalyse acido-basique. C'est grâce à cette forte interaction que j'ai pu développer mon projet concernant ces matériaux innovants.

Ma vision des MOFs comme nanoconfinants de fonctionnalités avancées prend sa source tout d'abord dans mon intérêt pour les travaux de Thomas Ward, Professeur à l'Université de Neuchâtel puis actuellement à Bâle, portant sur les metalloenzymes artificielles. Durant ma thèse, j'ai suivi de près ses recherches sur l'influence de la seconde sphère de coordination d'un complexe organométallique sur sa sélectivité catalytique au sein de l'environnement chiral flexible et adaptable que représente une poche enzymatique [Artificial metalloenzymes based on the biotin-avidin technology for the enantioselective reduction of ketones by transfer hydrogenation, *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A* **2005**,102, 4683]. Puis en travaillant sur les solides poreux pour la catalyse au cours de mon post-doctorat à l'IRCELYON, je me suis intéressé aux travaux de John M. Thomas sur l'effet du confinement de catalyseurs organométalliques dans des structures inorganiques rigides afin d'améliorer les sélectivités catalytiques pour des réactions asymétriques [Exploiting nanospace for asymmetric catalysis: confinement of immobilized, single-site chiral catalysts enhances enantioselectivity, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41(6), 708].

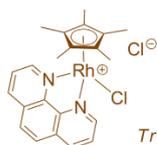
J'ai donc très tôt envisagé la structure hybride organique-inorganiques des MOF comme une opportunité de générer une phase organique chirale et bioinspirée, structurée par des briques inorganique afin de recréer un confinement combinant une induction chirale, par influence de la seconde sphère de coordination, amplifiée par des contraintes stériques. De plus ces matériaux possèdent la cristallinité et l'ordre indispensables à la conception de sites isolés identifiables et caractérisables, permettant d'établir une relation entre structure et réactivité.



Les Metal-Organic Framework à la frontière entre les supports organiques « vivants » (gauche : T.R. Ward, Artificial metalloenzymes) et les supports inorganiques poreux type silice (droite : J.M.Thomas, Confinement in mesoporous silica enhances enantioselectivity)

Me basant sur mes précédents travaux sur la catalyse (supra)moléculaire, j'ai initié de nouvelles orientations pour la fonctionnalisation de MOFs et leurs applications afin de développer une nouvelle chimie basée sur ces matériaux innovants. De manière inattendue (mais toujours espérée) la transposition vers les MOFs de systèmes que j'avais développés durant mon doctorat et mon postdoctorat au Japon a, à ce jour, toujours permis de générer des systèmes inédits et efficaces.

2005, PhD



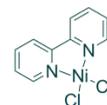
Transfer Hydrogenation

2005, PhD



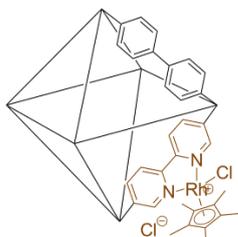
Asymmetric Transfer Hydrogenation

2009, PostDoc



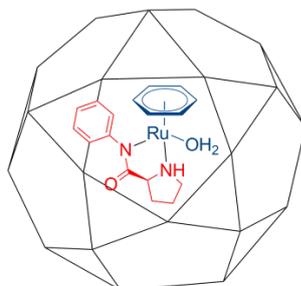
C-H Arylation

2015



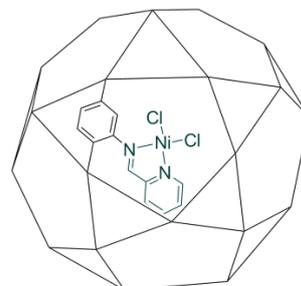
Photocatalysis

2011, 2015



Enantiomeric Separation
Asymmetric Aldol Reaction
Asymmetric Transfer Hydrogenation

2013



Ethylene Dimerization

Transfert de systèmes moléculaires vers les Metal-Organic Framework pour la conception de systèmes inédits

Ce mémoire aborde tout d'abord mon parcours par mon *curriculum vitae* suivi d'un résumé de mes travaux et faits marquants.

Ensuite la description de mes Recherches Doctorales, Postdoctorales puis en tant de Chargé de Recherche CNRS montre la construction, l'évolution et la maturation de mon projet de recherche sur les MOFs comme structures hôtes pour le confinement d'espèces moléculaires actives.

Enfin mes objectifs à court et moyen termes veulent montrer la dynamique qui anime ma recherche pour non seulement continuer l'axe déjà tracé mais également explorer de nouvelles possibilités offertes.

Au cours de tous ces travaux j'ai été très largement amené à prendre des responsabilités scientifiques et administratives au sein de différents projets collaboratifs. Ces responsabilités m'ont rapidement conduit à m'impliquer directement dans l'encadrement d'un certain nombre d'étudiants, personnels techniques et post-doctorants.

À la suite de ces expériences, je souhaite maintenant pouvoir exercer personnellement cette activité d'encadrement.

2. Curriculum vitae

Jérôme Canivet

Né le 13/06/1979 à Cambrai, marié, deux enfants

Chargé de Recherche CNRS, IRCELYON UMR 5256 (depuis le 01/10/2011)

Membre de la Société Chimique de France

ResearcherID B-7183-2009

ORCID 0000-0002-0458-3085

Titres Universitaires

2007 Doctorat ès Chimie Organométallique et Catalyse Moléculaire, Uni.Neuchâtel (Suisse)

2003 DEA ès Chimie Organique et Macromoléculaire, Université de Lille

2001 Licence ès Sciences Physiques, Université de Lille

Expériences de Recherche

Depuis 2011: Chargé de Recherche, CNRS-UCBL UMR 5256, IRCELYON, France.

2009-2011: Post-doctorat sous la direction du Dr. David Farrusseng, « Metal-organic frameworks as catalysts », IRCELYON, France.

2007-2009: Post-doctorat sous la direction du Prof. Kenichiro Itami, « Catalyzed direct C-H arylation », University of Nagoya, Japon.

2003-2007: Doctorat sous la direction du Prof. Georg Süss-Fink, « Synthesis of water-soluble arene ruthenium, rhodium and iridium complexes and study of their catalytic potential for the transfer hydrogenation reaction in aqueous solution », Institut de Chimie – Université de Neuchâtel, Suisse.

2002-2003: DEA au Laboratoire de catalyse de Lille dirigé par Prof. André Mortreux, sous la supervision du Prof. Jacques Brocard, « Synthesis of arenetricarbonyl-chromium ligands for the asymmetric transfer hydrogenation of ketones », Université Lille 1 - Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Lille, France.

Reconnaissance & Qualifications

2015 : Titre de reconnaissance du Comité Scientifique du congrès *SCF'15* pour les travaux accomplis en Chimie en 2015

2010 : Qualification aux fonctions de Maître de Conférences

2007: JSPS Postdoctoral Fellowship for Foreign Researchers, Japan Society for the Promotion of Science (supported by Prof. K. Itami, Nagoya University, Japan)

Production Scientifique 2005-2016

- 35 publications dans des revues à comité de lecture, H index = 19
- 3 chapitres de livres
- 5 brevets (extensions PCT)
- 17 communications orales dans des congrès internationaux
- 5 communications orales dans des congrès nationaux
- 3 conférences *invitées* : 2nd MOF Young Investigator Symposium – Kyoto University (Japon - Sept. 2014), EMRS Spring Meeting (Lille - Mai 2015), ICCO (Brest, Juillet 2016)
- 1 séminaire *invité* ITbM/IGER/RCMS Seminar Series - Nagoya University (Japon), Sept. 2014

3. Résumé et faits marquants

La mise au point de systèmes catalytiques efficaces pour des réactions en milieu aqueux, s'inscrivant dans le concept de « chimie verte », revêt un intérêt tout particulier. Au cours de ma **thèse**, j'ai synthétisé et caractérisé 37 complexes organométalliques hydrosolubles de ruthénium, de rhodium et d'iridium qui se sont révélés être des candidats très prometteurs pour des applications catalytiques en solution aqueuse pour la réduction énantiosélective de cétones et d'imines aromatiques. Par ailleurs, utilisé comme catalyseur de régénération du cofacteur NADH, un complexe rhodium(phénanthroline) en combinaison avec une alcool déshydrogénase a permis en solution aqueuse l'obtention d'alcools chiraux avec des excès énantiomériques allant jusque 98 %. Ces travaux sont regroupés dans huit publications, dont deux ont fait l'objet d'images de couverture pour *European Journal of Inorganic Chemistry* (Figure 3.1).

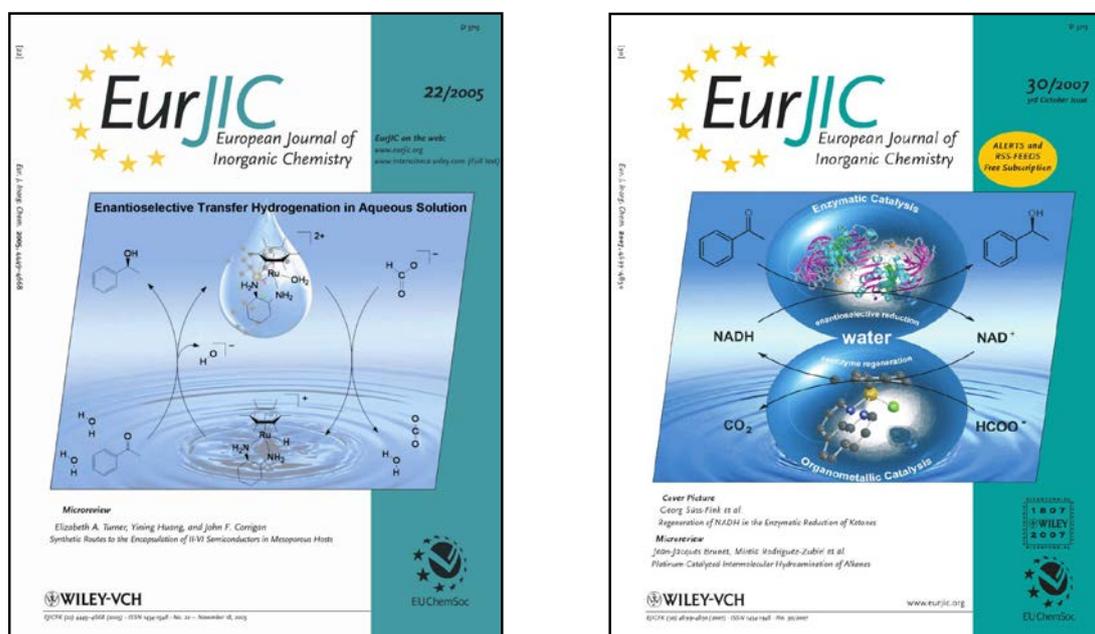


Figure 3.1. Mise en lumière de deux de mes systèmes catalytiques énantiosélectifs en solution aqueuses

La formation de liaison carbone-carbone à partir d'une liaison carbone-hydrogène non activée est sans nul doute une des réactions les plus prometteuses dans le domaine de la synthèse organique de molécules à forte valeur ajoutée par couplage. Au cours de mon **post-doctorat** au Japon, j'ai mis au point le premier système catalytique basé sur le nickel pour la réaction d'arylation d'hétéroarènes par activation de liaison C-H. Au-delà de la grande variété de substrats pour lesquels ce système s'est révélé efficace, il a été appliqué à la synthèse d'une molécule active pour le traitement de la maladie de la goutte, réduisant le nombre d'étape de sa préparation par le groupe *Teijin Pharma* (Figure 3.2). Ces travaux sont regroupés dans deux publications et un brevet protégeant ce nouveau système catalytique.

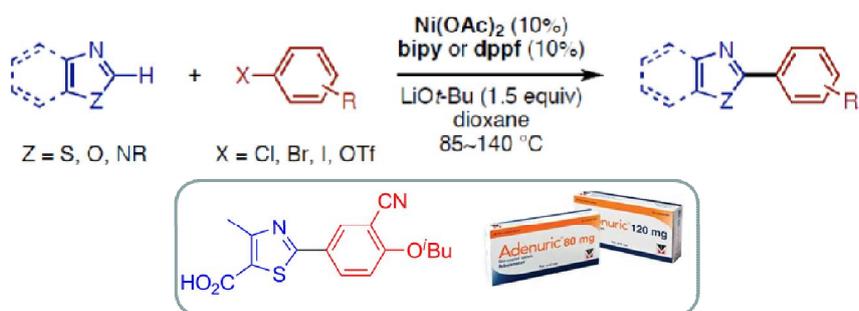


Figure 3.2. Premier exemple de couplage C-C par activation C-H catalysé par le nickel – Application à la synthèse d'un médicament hypouricémiant (Febuxostat® – Adenuric®)

Les solides poreux hybrides du type Metal-Organic Framework offrent de nouvelles opportunités en termes de conception de structures ordonnées pour la catalyse par des sites isolés. A mon arrivée à l'IRCELYON en **post-doctorat**, j'ai tout d'abord travaillé sur la synthèse, mise en forme et application catalytique d'un nouveau solide MOF découvert au laboratoire, le SIM-1 (Figure 3.3). Ces travaux ont été valorisés par deux publications et deux brevets. J'ai par ailleurs également travaillé à l'élaboration de techniques de modifications post-synthétiques basée sur des réactions de chimie organique classique appliquée à ces solides.

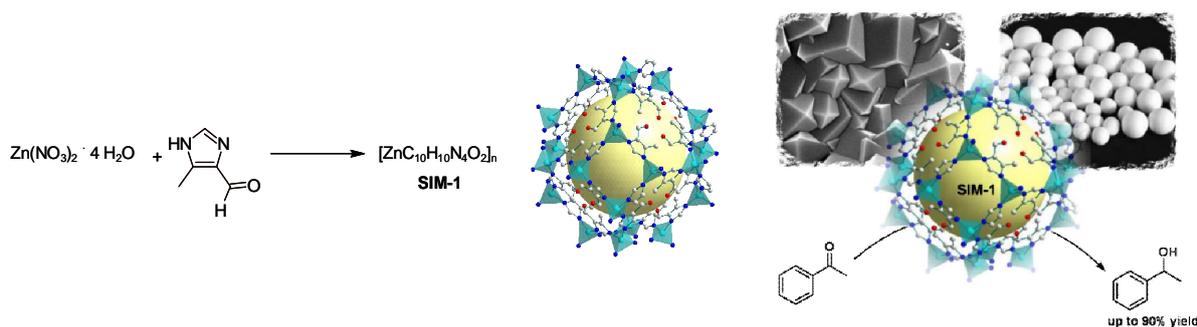


Figure 3.3. Synthèse, mise en forme et application catalytique du solide SIM-1

Ayant été recruté en octobre 2011 comme **Chargé de Recherche CNRS**, mon projet de recherche s'articule autour de l'exploitation du confinement pour l'amélioration des activités et sélectivités catalytiques.

Au cours de mes différentes activités de recherche j'ai pris conscience du rôle du confinement au niveau moléculaire pour l'obtention systèmes inédits présentant de performances innovantes. C'est pourquoi je souhaite développer l'exploitation du confinement d'espèces organométallique pour l'amélioration des activités et sélectivités catalytiques. Mon projet au sein de l'IRCELYON se base sur l'expertise du groupe Ingénierie pour développer des nouveaux solides catalytiques, utilisant des solides poreux comme confinants, en particulier de type Metal-Organic Framework.

Mon activité se situe aux frontières de la science des matériaux, la chimie organométallique et la catalyse moléculaire.

C'est dans un contexte de forte compétition internationale que j'ai commencé à acquérir une réelle visibilité quant à mes travaux sur le greffage post-synthétique d'espèces actives et bioinspirées dans des MOFs.

Trois faits marquants principaux sont issus de mes recherches au sein de l'IRCELYON depuis 2011 :

1- le développement, par échange post-synthétique de ligand à l'aide d'un complexe de rhodium, d'un **nouveau catalyseur solide Rh@MOF pour la réduction photocatalytique du CO₂** (Figure 3.4) montrant une meilleure sélectivité et robustesse que son équivalent moléculaire, en collaboration avec le Collège de France, qui a donné lieu à deux publications (*ChemSusChem* et *Chem.Eur.J.*) ;

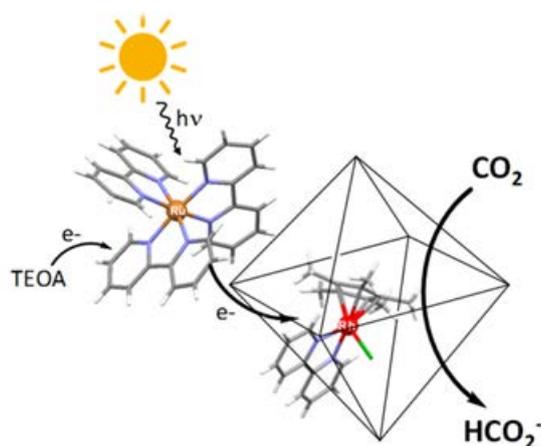


Figure 3.4. MOF photocatalytique pour la réduction du CO₂ par ancrage post-synthétique d'un complexe de rhodium

2- le développement, par greffage post-synthétique d'un complexe de nickel, d'un **nouveau catalyseur solide Ni@MOF pour la dimerisation sélective de l'éthylène en 1-butène** en milieu triphasique (Figure 3.5) avec des activités comparables aux meilleurs catalyseurs solides en phase gaz, qui a donné lieu à une publication dans *J.Am.Chem.Soc.* ;

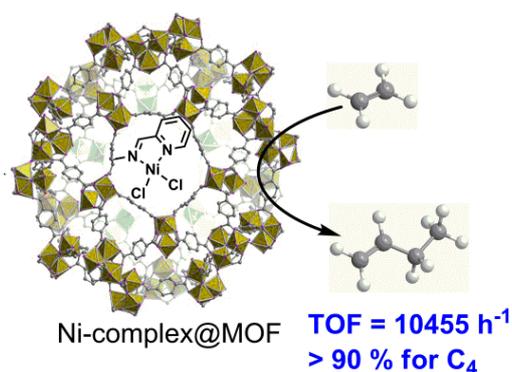


Figure 3.5. MOF catalyseur de la dimérisation sélective de l'éthylène par ancrage post-synthétique d'un complexe de nickel

3- le développement d'une **méthode unique de greffage de peptides au sein de cavités de MOF** pour des applications en catalyse et en séparation énantiosélective (Figure 3.6), qui a donné lieu à quatre publications (*ChemCommun*, *Angew.Chem.Int.Ed.*, *J.Am.Chem.Soc.*, *Chem.Eur.J.*) et au dépôt d'un brevet;

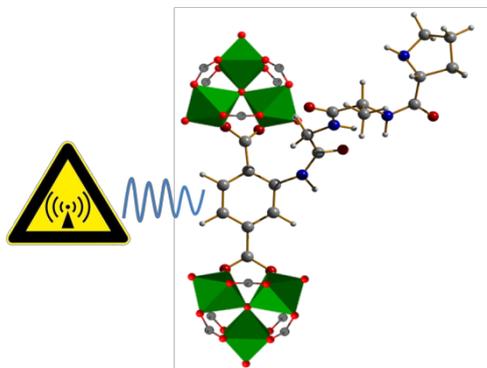


Figure 3.6. Greffage de peptides dans des cavités MOF assisté par microondes.

Au-delà de ces faits marquants, j'ai participé à différents projets européens FP7 (Ocmol, NanoMOF) et H2020 (Prodia). J'ai également participé au montage et j'anime le déroulement de l'ANR HOPFAME (2013-2017). J'ai élaboré et porté à terme un projet collaboratif financé par la cellule Energie CNRS-INSIS (Photochym 2013-2014) en collaboration avec le Collège de France.

Plus récemment, je participe comme partenaire au projet national ANR CAT2CAT (2017-2020, utilisation de MOF comme matrice sacrificielle pour la préparation d'électrodes Fe-N-C pour la réduction de l'oxygène) et comme WP leader du projet européen H2020 H-CAT (2017-2020, couplage direct C-H/C-X catalysé par des MOF fonctionnalisés).

J'ai également des collaborations non contractuelles sur de nouvelles méthodes spectroscopiques de caractérisations des MOF avec des interactions fortes avec l'environnement local lyonnais (CRMN-Lyon, INSA), national (CEA) et international (NIST-USA).

J'encadre des étudiants en thèse, des post-doctorants ainsi que des étudiants en stage de DUT et master.

J'ai mis particulièrement l'accent sur la valorisation de chacun de mes résultats et leur communication au travers de 35 publications (*Angew.Chem.*, *J.Am.Chem.Soc.*, *Chem.Soc.Rev.*, *Chem.Commun.*, etc...), 3 chapitres de livres, 5 brevets (avec extensions PCT) et 22 communications orales dans des congrès nationaux et internationaux dont 3 sur invitation.

La période à venir sera pour moi l'occasion de poursuivre ces recherches sur le greffage et le confinement au sein de MOFs pour la catalyse mais également d'étendre cette étude à des applications bioinspirées toujours pour la chimie fine mais aussi pour la détection de biomarqueurs pour laquelle je développe un système totalement inédit, en mettant particulièrement l'accent sur l'étude des relations structure-activité.

4. Catalyse Organométallique Supramoléculaire (Thèse 2003-2007)

La chimie de coordination classique est typiquement considérée comme la chimie des solutions aqueuses alors que les réactions organométalliques sont exécutées presque exclusivement dans des solvants organiques à cause de la sensibilité de beaucoup de composés organométalliques envers l'hydrolyse. Pour cette raison, l'exclusion rigoureuse de l'eau est devenue un dispositif général des techniques de laboratoire dans ce domaine, à tel point que l'eau est rarement considérée comme un milieu approprié pour des réactions impliquant des composés organométalliques. Le lien évident entre la chimie organométallique et celle de coordination classique est établi par une interface plutôt étroite constituée par des complexes contenant à la fois des ligands organiques et des ligands aqua, donnant lieu à des complexes cationiques hydrosolubles.¹⁻³ Ces complexes organométalliques hydrosolubles continuent d'attirer un intérêt croissant pour des applications en catalyse, particulièrement en raison de la mise en place de procédés respectueux de l'environnement, de la séparation des produits formés et du possible contrôle de la sélectivité en fonction du pH du milieu aqueux.⁴⁻⁷

Fort de ces constatations et des travaux précédemment entrepris au sein du Laboratoire de Synthèse Organométallique et de Catalyse Moléculaire de Neuchâtel, je me suis intéressé à la préparation et à l'isolation de différents complexes de ruthénium, d'iridium et de rhodium portant un ligand arène ou cyclopentadiényle et possédant la particularité d'être hydrosolubles.⁸⁻¹² J'ai par ailleurs utilisé ces complexes comme catalyseurs du transfert hydrogénéant de cétones et, plus rarement étudié, d'imines en solution aqueuse,¹¹ insistant sur la version énantiosélective de cette réaction. Une application en catalyse chimioenzymatique a également vue le jour.¹²

4.1 Synthèse de complexes organométalliques hydrosolubles

Les complexes cationiques du type $[(\text{arène})\text{Ru}(\text{N}\cap\text{N})\text{Cl}]^+$ (arène = C_6H_6 , $p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{Pr}$ ou C_6Me_6) et $[(\text{C}_5\text{Me}_5)\text{M}(\text{N}\cap\text{N})\text{Cl}]^+$ ($\text{M} = \text{Rh}, \text{Ir}$), dans lesquels $\text{N}\cap\text{N}$ est un ligand phénanthroline N,N -donneur, sont très facile d'accès. Ils peuvent en effet être obtenus par réaction des complexes dimériques $[(\text{arène})\text{RuCl}_2]_2$ avec le dérivé choisi de la phénanthroline $\text{N}\cap\text{N}$ à température ambiante pour donner les chloro complexes cationiques correspondants sous la forme de leur sels de chlorure selon l'Equation 1.¹³



Une série de sept complexes arène-ruthénium et cinq cyclopentadiényle-rhodium et -iridium contenant le ligand phénanthroline ou un de ses dérivés a ainsi été réalisée (Figure 4.1). De la même façon, une série de 3 complexes possédant le *trans*-diaminocyclohexane comme ligand, à la fois avec la configuration (R, R) et (S, S), a également été synthétisée.

Il faut par ailleurs noter que la réaction du complexe dimérique $[(\text{arène})\text{RuCl}_2]_2$ avec le *trans*-1,2- diaminocyclohexane monotosylé ($\text{TsHN}\cap\text{NH}_2$) ne conduit pas à la formation des

espèces cationiques, analogues des complexes précédents, mais aux complexes neutres dont le ligand est déprotoné au niveau de l'azote portant la fonction *p*-toluènesulfonyl, [(arène)Ru(TsN∩NH₂)Cl] (Eq. 2).¹⁴



Une série de quatre complexes neutres a ainsi pu être préparée possédant chacun un arène aux propriétés électroniques et stériques différents. La solubilité partielle observée dans l'eau de ces complexes neutres peut être expliquée par la formation, par hydrolyse spontanée mais lente, des aqua complexes cationiques correspondants.

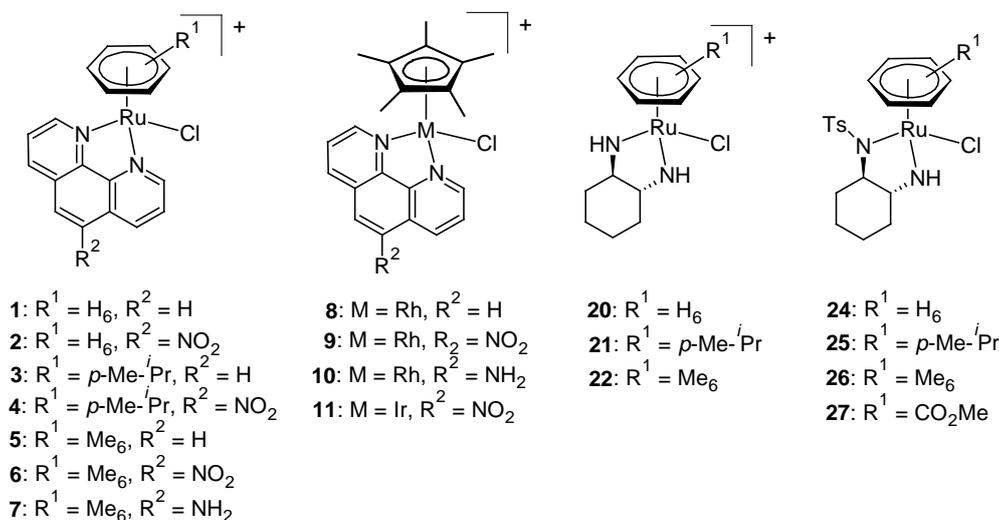


Figure 4.1. Liste schématique des chloro complexes formés.

Les chloro complexes arène-ruthénium [(arène)Ru(N∩N)Cl]⁺ décrits précédemment peuvent subir une hydrolyse en solution aqueuse qui est cependant assez lente. La formation des aqua complexes correspondants [(arène)Ru(N∩N)(OH₂)]²⁺ peut être accélérée et rendue quantitative par l'utilisation d'un sel d'argent conduisant à la précipitation du chlorure d'argent (Eq. 3).



Une série de sept aqua complexes arène-ruthénium a pu ainsi être obtenue par hydrolyse des chloro complexes correspondants en solution aqueuse (Figure 4.2). De la même manière, les complexes neutres du diaminocyclohexane monotosylé peuvent donner les aqua complexes monocationiques [(arène)Ru(TsN∩NH₂)(OH₂)]⁺.

D'autres aqua complexes, contenant quant à eux un ligand basé sur la (*S*)-2-méthylamino-pyrrolidine ont été préparés par réaction directe des complexes arène-ruthénium triaqua, eux-même formés par hydrolyse de [(arène)RuCl₂]₂, avec des ligands préparés au laboratoire du type RSO₂HN∩NH ((*S*)-2-(*p*-toluenesulfonylamino)méthyl-pyrrolidine : R = *p*-MeC₆H₄, (*S*)-2-(2,4,6-triisopropyl-benzenesulfonylamino)méthyl-

pyrrolidine : R = 1,3,5-*i*Pr₃C₆H₂ et 2-((*S*)-camphor-10-sulfonylamino)methyl-pyrrolidine) pour donner les aqua complexes cationiques équivalents [(arène)Ru(RSO₂N \cap NH₂)(OH₂)]⁺ selon l'Equation 4. Une série de six aqua complexes monocationiques hydrosolubles a ainsi été préparée.

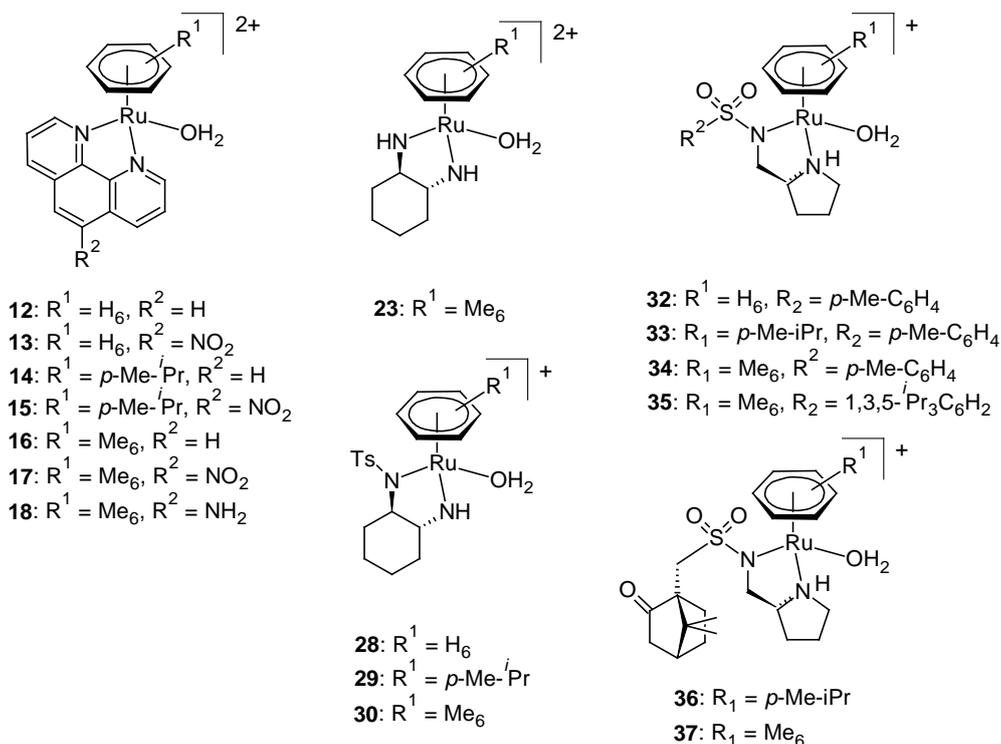


Figure 4.2. Liste schématique des aqua complexes formés.

Certains composés comme [1][Cl], [16][BF₄]₂, [(*R,R*)-22][Cl] et [(*S,S*)-23][BF₄] ayant cristallisé, ils ont pu donner lieu à des analyses radiocristallographiques aux rayons X confirmant la structure en « tabouret de piano » caractéristique de ce type de complexes (Figure 4.3).³

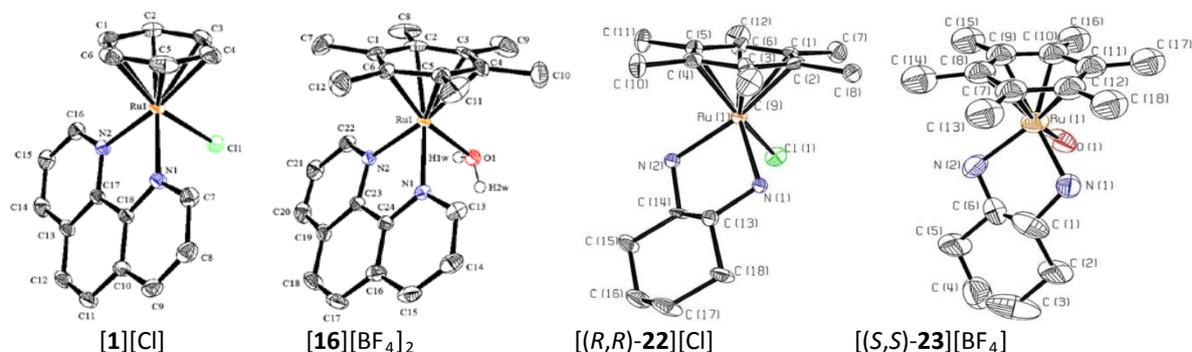


Figure 4.3. Structures moléculaires déterminées par radiocristallographie aux rayons X sur monocristal. (les atomes d'hydrogène et les contre-ions sont omis pour la clarté)

Ayant ainsi à ma portée une série de 35 différents complexes, j'ai pu tester leur potentiel catalytique pour la réduction par transfert d'hydrogènes de cétones et d'imines en solution aqueuse.

4.2 Transfert hydrogénant en solution aqueuse

Me basant sur les travaux de Ogo¹⁵⁻¹⁸ et Xiao,¹⁹⁻²⁴ j'ai utilisé les complexes (arène)ruthénium décrits précédemment comme précurseurs catalytiques tout d'abord pour la réduction par transfert d'hydrogène de l'acétophénone donnant le phényléthanol en solution aqueuse en présence d'acide formique/formiate de sodium comme donneur d'hydrogène.^{8-9, 11}

Comme décrite dans la figure 4.4, l'étude de la dépendance de l'activité catalytique en fonction du pH pour chacune des deux familles de catalyseur en notre possession (les complexes à ligand diimine type phénanthroline et à ligand diamine type diaminocyclohexane) a montré que les complexes achiraux à ligand phénanthroline étaient efficaces en solution aqueuse acide (optimum à pH 3.8, correspondant au pKa de l'acide formique) alors que les complexes chiraux à ligand diaminocyclohexane étaient efficaces quant à eux en solution basique (optimum à pH 9) mettant ainsi en évidence l'existence pour la même réaction de réduction de l'acétophénone deux mécanisme réactionnels différents, que nous développerons plus bas.

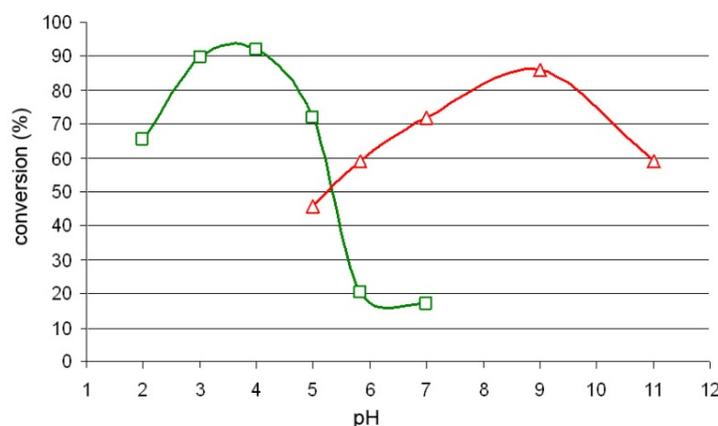
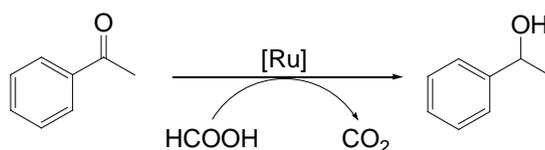


Figure 4.4. Variation de l'activité catalytique en fonction du pH pour la réduction de l'acétophénone en solution aqueuse catalysée par les complexes de phénanthroline (□) ou de diamines chirales (Δ)

Dans un premier temps, les complexes arène ruthénium achiraux furent étudiés comme catalyseurs du transfert hydrogénant non énantiosélectif de l'acétophénone en solution aqueuse utilisant l'acide formique comme donneur d'hydrogène.



Tous les aqua complexes arène-ruthénium phenanthroline (**12-18**) se sont montrés actifs comme catalyseurs pour la réaction d'hydrogénation par transfert de l'acétophénone. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les dérivés contenant le ligand hexaméthylbenzène **16-18** avec des TON allant jusqu'à 164. Par ailleurs, les chloro complexes **1, 3** et **5-7** montrent des activités identiques à celles observées avec leurs analogues aqua **12, 14** et **16-18**, les complexes hexaméthylbenzène-ruthénium donnant toujours les meilleurs résultats (Figure 4.5).

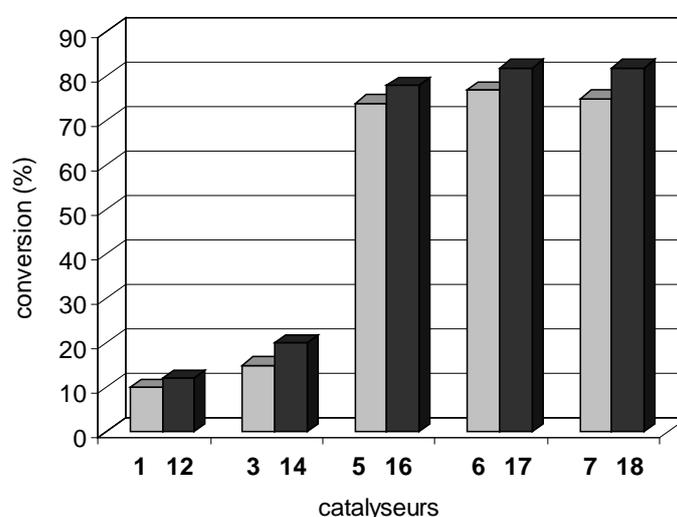


Figure 4.5. Transfert hydrogénant de l'acétophénone à pH = 3.8 dans l'eau.

Les résultats obtenus, appuyés par l'étude de la formation et de la réactivité du complexe isolé ruthénium hydrure **19**, nous ont permis de postuler un cycle catalytique (Figure 4.6). Celui-ci consiste en une première étape de formation d'un complexe formiato, par réaction du complexe aqua (**16**) avec le formiate, qui donne accès, par décarboxylation, au complexe hydrure (**19**). Le transfert d'hydrogène se fait de l'hydrure porté par le centre métallique vers le carbone de la fonction carbonyle du substrat via un état de transition impliquant un proton acide du milieu, comme postulé par Ogo.¹⁷ Une fois la cétone réduite et l'alcool libéré, une molécule d'eau s'additionne sur le centre métallique afin de reformer le complexe aqua.

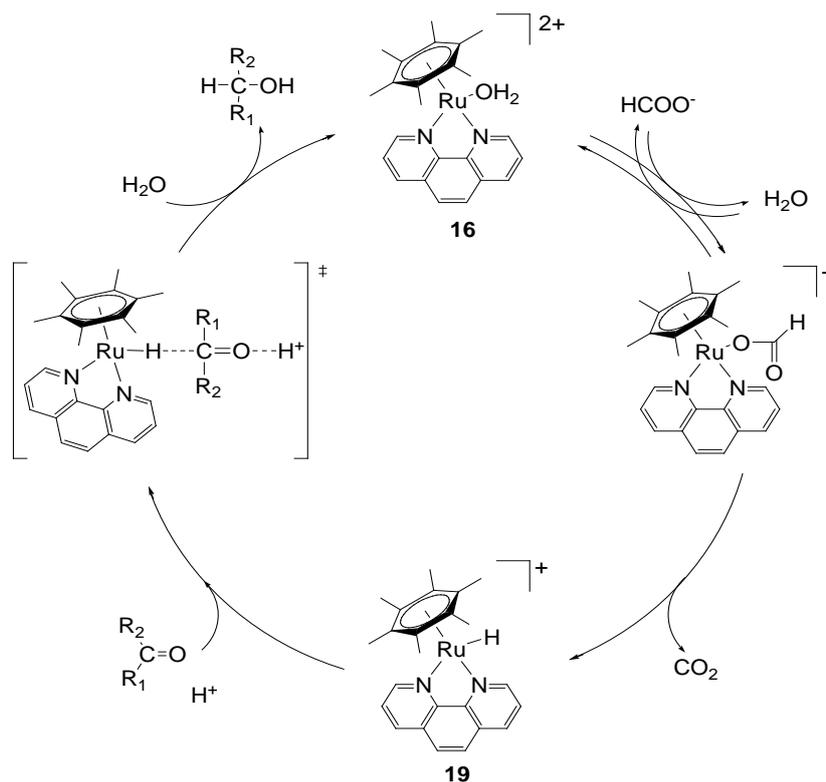
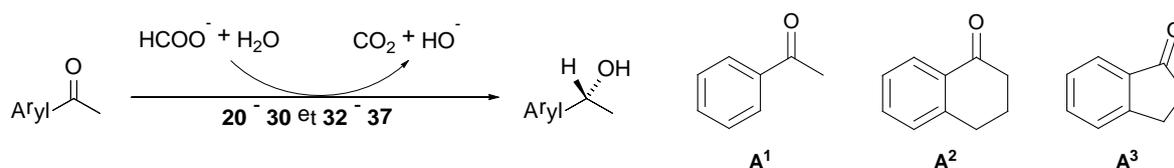


Figure 4.6. Cycle catalytique postulé pour la réduction par transfert d'hydrogène de cétones catalysée par **16** en solution aqueuse utilisant le formiate comme donneur d'hydrogène.

Ensuite, me basant sur les études décrivant des systèmes catalytiques combinant la diphenyléthylènediamine tosylée et le complexe $[(p\text{-MeC}_6\text{H}_4\text{Pr}^i)\text{RuCl}_2]_2$ pour le transfert hydrogénant énantiosélectif de cétones en solution aqueuse,²³ j'ai évalué le potentiel catalytique des complexes arène-ruthénium chiraux **20** – **30** et **32** – **37** pour la réduction énantiosélective d' α -aryl cétones utilisant le formiate de sodium comme donneur d'hydrogène dans l'eau.



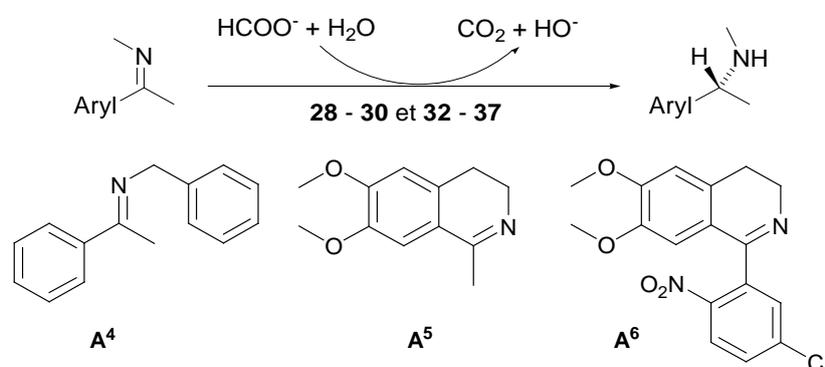
Les α -aryl cétones choisies comme substrats sont l'acétophénone (**A¹**), l' α -tétralone (**A²**) et la 1-indanone (**A³**) qui présentent des squelettes de rigidité différente.

Tous les complexes du *trans*-diaminocyclohexane **20** à **27** et **30** se sont révélés actifs pour l'hydrogénation par transfert de l'acétophénone **A¹** donnant le phényléthanol en solution aqueuse avec le formiate comme source d'hydrogène. Les dérivés tosylés **24** – **27** et **30** montrent des activités et des sélectivités supérieures à celles observées pour les complexes non-tosylés. La contribution des substituants sur l'arène est également évidente car l'excès énantiomérique passe de 54 % pour le complexe benzène **24** à 93 % pour le complexe hexaméthylbenzène **25**. L'effet bénéfique de la présence de substituants donneurs

sur l'arène est également prouvé par l'utilisation du complexe benzoate de méthyle **27** dont l'activité et la sélectivité sont plus faibles que celles trouvées avec le complexe benzène **24**. Par ailleurs, les aqua complexes du (*R,R*)-*trans*-diaminocyclohexane **28** – **30**, comme ceux de la (*S*)-2-méthylaminopyrrolidine **32** – **37** catalysent la réduction par transfert d'hydrogène des différentes α -aryl cétones **A**¹ à **A**³ pour donner les alcools chiraux correspondants avec une sélectivité allant jusque 94 % et un TOF de 44 h⁻¹ dans le cas de la réduction de l'acétophénone **A**¹ catalysée par **30**.

Pour l'hydrogénation de **A**¹, les complexes du diaminocyclohexane **28** à **30** ont montré une énantiosélectivité plus de deux fois plus importante que celle observée avec les complexes de la 2-méthylaminopyrrolidine **32** à **37**, contenant des ligands moins rigides. Cette différence s'accroît avec la rigidité du squelette du substrat, comme dans les cas de **A**² et **A**³. En ce qui concerne les activités catalytiques, tous les aqua complexes **28** – **30** et **32** – **37** ont montré des valeurs de TOF comparables pour un substrat donné. Cependant, les activités catalytiques diffèrent substantiellement selon le substrat : les substrats les plus rigides **A**² et **A**³ sont réduits plus lentement que **A**¹ qui est plus flexible. Par ailleurs, on peut également remarquer que les variations du substituant sulfonyle sur le ligand 2-méthylaminopyrrolidine (**32** – **37**), comme l'addition d'un centre chiral supplémentaire, n'ont pas d'influence significative sur l'activité catalytique.

Les aqua complexes arène-ruthénium (**28** – **30** et **32** – **37**) se sont avérés également actifs comme catalyseurs de l'hydrogénation énantiosélective par transfert des α -aryl imines en solution aqueuse, utilisant le formiate de sodium comme source d'hydrogène.



Cette réaction, jusqu'ici beaucoup moins étudiée que le transfert hydrogérant des cétones, est catalysée par les complexes **28** – **30** et **32** – **37** avec différents substrats prochiraux comme la phényl-*N*-(1-phényléthylidène)méthanamine (**A**⁴), 1-méthyl-6,7-diméthoxy-3,4-dihydroisoquinoline (**A**⁵) et 1-(5-chloro-2-nitrophényl)-6,7-diméthoxy-3,4-dihydro-isoquinoline (**A**⁶). Ceci est particulièrement intéressant dans le cas de **A**⁵, car la (*R*)-salsolidine, produit de la réduction, et ses dérivés sont des intermédiaires de la synthèse d'alcaloïdes montrant des effets antibactériens ou anti-épileptiques.

Toutes les réactions catalytiques menées s'avérèrent quantitatives après 2 à 5 heures. De plus, quelque soit le substrat étudié, les meilleurs résultats sont obtenus avec les complexes comportant les arènes *p*-cymène ou hexaméthylbenzène et contenant le ligand

chiral (*R,R*)-*N*-tosyl-1,2-diaminocyclohexane (**29** et **30**). Dans le cas du substrat **A**⁴, tandis que les différences d'activités catalytiques observées ne sont pas très prononcées (de 49 à 51 h⁻¹), les énantiosélectivités diffèrent quant à elles plus nettement. L'excès énantiomérique varie en effet de 74 % pour le complexe *p*-cymène **29** à 91 % pour le complexe hexaméthylbenzène **30**.

Dans le cas des substrats **A**⁵ et **A**⁶ dérivés de la 3,4-dihydroisoquinoline, le complexe *p*-cymène **29** montre une sélectivité plus importante que le complexe hexaméthylbenzène **30**, à la différence de tous les résultats précédents. Ceci peut s'expliquer par une gêne stérique plus importante due à l'arène hexasubstitué dans le cas de l'hydrogénation d'une insaturation intracyclique.

D'une manière générale, me basant sur les travaux de Noyori^{14, 25-31} ainsi que sur mes propres résultats, j'ai pu proposer un cycle catalytique valable à la fois pour l'hydrogénation énantiosélective par transfert de cétones et d'imines en solution aqueuse (Figure 4.7). Celui-ci implique d'abord la formation d'une espèce formiato donnant accès après décarboxylation à l'espèce hydrure catalytiquement active, puis la formation d'un métallacycle à 6 chaînons correspondant au transfert d'hydrogènes entre le catalyseur et le substrat.

J'ai ainsi pu constater l'efficacité des complexes arène-ruthénium chiraux dont la série contenant le ligand *trans*-diaminocyclohexane s'est avérée la plus active et la plus sélective en tant que catalyseur du transfert hydrogénant d' α -aryl cétones et d' α -aryl imines en solution aqueuse. Les résultats obtenus avec le complexe hexaméthylbenzène **30** sont plus que satisfaisants avec activités catalytiques d'environ 40 à 50 h⁻¹ et des excès énantiomériques allant jusque 94 %.

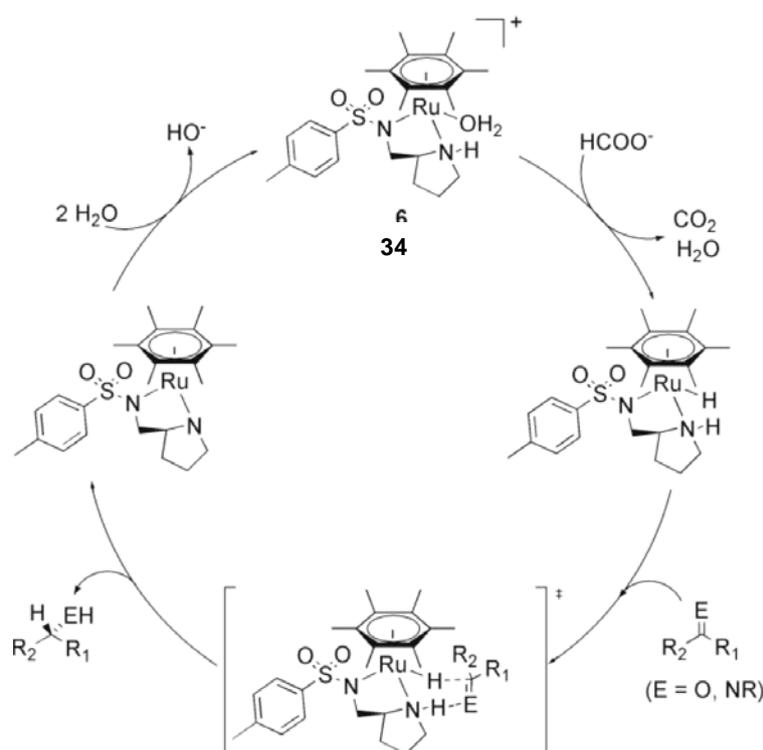


Figure 4.7. Cycle catalytique postulé pour la réduction énantiosélective par transfert d'hydrogène de cétones et d'imines catalysée par **34** en solution aqueuse utilisant le formiate comme donneur d'hydrogène

J'ai également mis en avant la différence d'activité catalytique en fonction du pH de la solution, impliquant des mécanismes catalytiques différents pour le transfert d'hydrogène. C'est essentiellement dans l'état de transition, au niveau du transfert du proton vers l'oxygène (ou l'azote) de la fonction à hydrogéner, que les deux mécanismes divergent : En milieu acide, celui-ci provient de la solution alors qu'en milieu basique il est fourni par la fonction NH du ligand diamine (Figure 4.8).

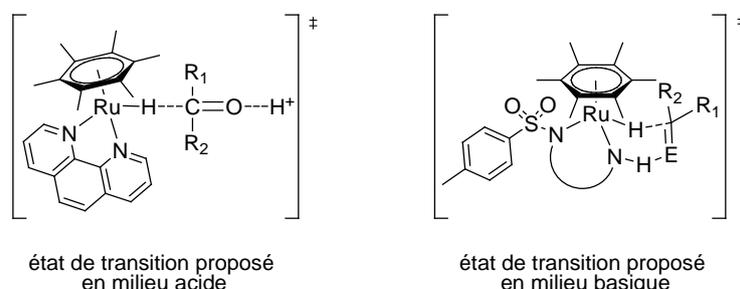


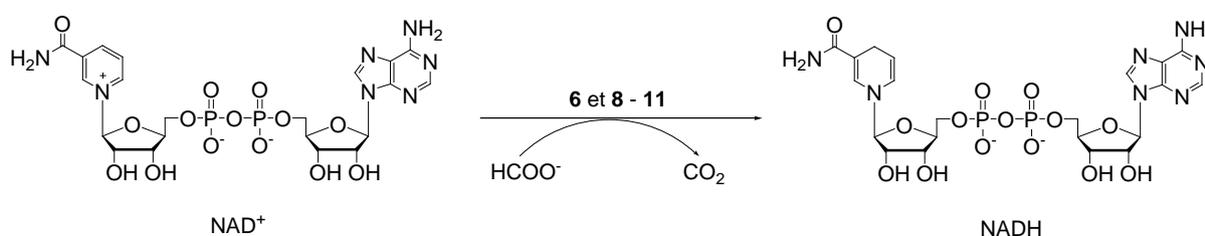
Figure 4.8. Etats de transition postulés en fonction du pH de la solution aqueuse.

De plus, l'hydrogénation par transfert du substrat 1-méthyl-6,7-diméthoxy-3,4-dihydroisoquinoline (**A5**) en (*R*)-Salsolidine peut donner accès à une préparation respectueuse de l'environnement d'alkaloïdes de l'isoquinoline³² par catalyse asymétrique en solution aqueuse.

4.3 Catalyse chimioenzymatique.

Fort des résultats précédemment obtenus pour des réactions de réductions, nous avons décidé de mettre en œuvre certains de nos catalyseurs dans la réduction du NAD^+ en NADH , cofacteur essentiel à l'activité enzymatique, dans le but de coupler cette réaction avec la réduction enzymatique de cétones en milieu aqueux.

Les complexes de phénanthroline se révélant actifs pour la réduction de cétones en solution aqueuse, nous avons utilisé le chloro complexe hexaméthylbenzène-ruthénium (**6**) ainsi que les analogues cyclopentadiényl-rhodium (**8-10**) et -iridium (**11**) comme précurseurs catalytiques pour la réduction du cofacteur NAD^+ en solution aqueuse avec le formiate comme donneur d'hydrogène,¹² s'inspirant des travaux de Fish³³ et Steckhan.³⁴⁻³⁶



Tous les complexes cationiques **6** et **8-11** se sont montrés actifs pour la réduction du NAD^+ en NADH utilisant le formiate de sodium comme donneur d'hydrogène à différentes températures et différents pH, la proportion de NAD^+ par rapport au catalyseur allant de 15

à 1000. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec les complexes de rhodium **8** à **10** avec des activités catalytiques allant de 1500 à 2000 h⁻¹ à 60 °C pour un pH de 7. En comparaison, le complexe rhodium phenanthroline **8** montre une activité catalytique plus de deux fois supérieure à celle trouvée pour son analogue de bipyridine qui est communément utilisé pour la régénération du NADH dans ces conditions.

A la lumière de ces résultats et de ceux décrits par Steckhan³⁵ et Schmid³⁷ concernant la régénération organométallique du NADH pour la réduction enzymatique de cétones, j'ai utilisé le plus actif de nos complexes (**8**) comme catalyseur de la régénération du NADH pour le transfert d'hydrogène chimioenzymatique de la 4-phénylbutan-2-one et de l'acétophénone en solution aqueuse utilisant des enzymes NADH-dépendante comme l'alcool déshydrogénase de foie de cheval (HLADH) ou l'alcool déshydrogénase issue de *Rhodococcus sp.* (SADH). Les résultats obtenus sont décrits dans le Tableau 4.1.

Les énantiosélectivités obtenues avec l'utilisation d'un catalyseur organométallique sont naturellement similaires à celles trouvées sans le système de régénération organométallique du NADH avec des valeurs allant jusqu'à 92 et 98 % d'excès énantiomérique, pour l'obtention d'alcools de configuration *S* dans tous les cas. Cependant, l'activité enzymatique pour les systèmes avec régénération du NADH est inférieure à celle observée pour la réduction enzymatique de cétones utilisant un excès de NADH. Ceci pourrait s'expliquer par une probable coordination du centre métallique du complexe de rhodium par des groupes fonctionnels de l'alcool déshydrogénase impliquant une désactivation de l'enzyme et/ou du catalyseur. Par ailleurs, la différence de concentration initiale de NADH pour les réactions avec ou sans régénération organométallique peut également expliquer la différence de vitesse de réaction et donc d'activité observée.

Table 4.1. Transfert d'hydrogène énantiosélectif chimioenzymatique de cétones utilisant une alcool déshydrogénase et **8** comme catalyseur régénérant le NADH en solution aqueuse.^a

entrée	cétone	enzyme	[Rh] (mM)	conversion (%) ^b	ee (%) ^b
1 ^c	4-phénylbutan-2-	HLADH	0	80	96
2 ^d	4-phénylbutan-2-	aucune	0.5	4	n.d.
3	4-phénylbutan-2-	HLADH	0.5	62	92
4	4-phénylbutan-2-	HLADH	0.1	47	88
5	4-phénylbutan-2-	HLADH	0.01	1.2	n.d.
6	4-phénylbutan-2-	HLADH	0.002	0.5	n.d.
7	acétophénone	HLADH	0.5	2	n.d.
8 ^c	acétophénone	S-ADH	0	78	98
9 ^d	acétophénone	aucune	0.5	8	n.d.
10	acétophénone	S-ADH	0.5	58	74
11	acétophénone	S-ADH	0.1	20	98

^a Conditions: c(NAD⁺) = 1 mM, c(NaHCO₂) = 100 mM et c(cétone) = 33 mM en présence de 1 unité d'alcool déshydrogénase dans une solution tampon (pH 7) à 37°C pendant 24 h. ^b Déterminée par HPLC chirale. ^c Conditions: c(NADH) = 40 mM. ^d Réaction menée sans enzyme ni NAD⁺.

Les complexes de phénanthroline, et en particulier les cyclopentadiényl-rhodium, se sont donc révélés actifs dans la réduction enzymatique de cétones en solution aqueuse impliquant la régénération du cofacteur par un complexe organométallique (Figure 4.9).

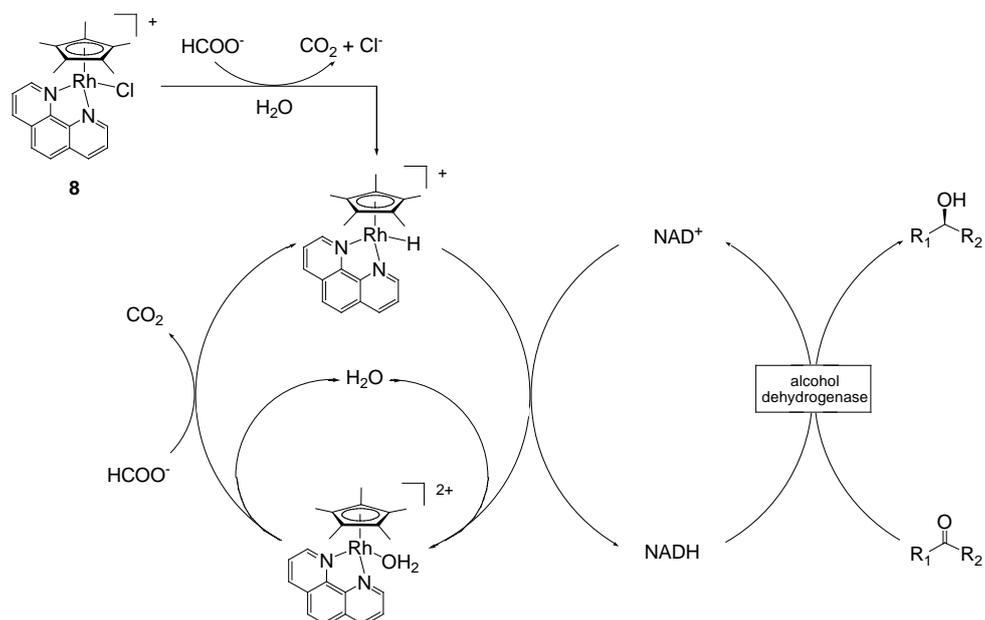


Figure 4.9. Cycle catalytique global pour le transfert hydrogénéant énantiosélectif chimioenzymatique de cétones utilisant **8** comme catalyseur pour la régénération du NADH en solution aqueuse.

Mon travail de thèse a permis le développement de systèmes catalytiques à la fois aisés à préparer et efficaces pour des réactions en solutions aqueuses, s'inscrivant ainsi dans le concept de « chimie verte » en tenant compte des considérations environnementales actuelles. Il a pu aboutir à la préparation simple de diverses familles de complexes organométalliques hydrosolubles efficaces en solution aqueuse, à la fois seuls comme catalyseurs du transfert d'hydrogène de cétones et d'imines, ouvrant ainsi la voie vers une synthèse d'alcaloïde respectueuse de l'environnement, mais aussi en combinaison avec des enzymes comme catalyseurs régénérant le cofacteur nécessaire à l'activité enzymatique.

Valorisation des résultats de l'étude des complexes organométalliques hydrosolubles pour le transfert hydrogénéant en solution aqueuse (2003-2007)

Revues à comité de lecture

P. Govindaswamy, J. Canivet, B. Therrien, G. Suss-Fink, P. Stepnicka, J. Ludvik, "Mono and dinuclear rhodium, iridium and ruthenium complexes containing chelating 2,2'-bipyrimidine ligands: Synthesis, molecular structure, electrochemistry and catalytic properties" *J. Organomet. Chem.* **2007**, 692, 3664-3675.

J. Canivet, G. Suss-Fink, P. Stepnicka, "Water-soluble phenanthroline complexes of rhodium, iridium and ruthenium for the regeneration of NADH in the enzymatic reduction of ketones" *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4736-4742.

J. Canivet, G. Suss-Fink, "Water-soluble arene ruthenium catalysts containing sulfonated diamine ligands for asymmetric transfer hydrogenation of alpha-aryl ketones and imines in aqueous solution" *Green Chem.* **2007**, 9, 391-397.

P. Stepnicka, J. Ludvik, J. Canivet, G. Suss-Fink, "Relating catalytic activity and electrochemical properties: The case of arene-ruthenium phenanthroline complexes catalytically active in transfer hydrogenation" *Inorg. Chim. Acta* **2006**, 359, 2369-2374.

J. Canivet, B. Therrien, G. Suss-Fink, "(R,R)-2-amino-1-(p-tolylsulfonylamido)cyclohexane-kappa N-2,N' chloro(eta 5-pentamethylcyclopentadienyl)iridium(III) chloroform solvate" *Acta Crystallogr. Sect. E.-Struct Rep. Online* **2006**, 62, M2435-M2436.

J. Canivet, B. Therrien, G. Suss-Fink, "Di-mu-chloro-bis (mu(6)-benzene) chlororuthenium(II) chloroform disolvate" *Acta Crystallogr. Sect. E.-Struct Rep. Online* **2005**, 61, M1090-M1091.

J. Canivet, G. Labat, H. Stoeckli-Evans, G. Suss-Fink, "Water-soluble arene ruthenium complexes containing a trans-1,2-diaminocyclohexane ligand as enantioselective transfer hydrogenation catalysts in aqueous solution" *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4493-4500.

J. Canivet, L. Karmazin-Brelot, G. Suss-Fink, "Cationic arene ruthenium complexes containing chelating 1,10-phenanthroline ligands" *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 3202-3211.

5. Ouvertures vers les Catalyses Moléculaire et Hétérogène (Post-Doc 2007-2011)

Au-delà de mon expérience en synthèse de complexes organométalliques appliqués en catalyse supramoléculaire, j'ai eu l'opportunité de poursuivre mon cursus au sein du groupe du Prof. Kenichiro Itami, ex-groupe Noyori, à l'Université de Nagoya. Toujours dans une optique d'efficacité accrue en terme d'économie d'atomes, j'ai élaboré un projet autour de l'arylation par activation de liaison C-H qui a été soutenu par la Japan Society for the Promotion of Science. Puis, dès 2009, David Farrusseng m'a offert l'opportunité de rejoindre le groupe Ingénierie de l'IRCELYON pour travailler sur sa thématique des MOFs pour la Catalyse.

5.1 Catalyse moléculaire pour le couplage C-C par activation C-H (Nagoya, 2007-2009)

La formation de liaison carbone-carbone à partir d'une liaison carbone-hydrogène non activée est sans nul doute une des réactions les plus prometteuses dans le domaine du couplage.³⁸⁻⁴⁴ En effet, ce type de réaction permet d'éviter l'utilisation de réactifs organométalliques de types Grignard, acides boroniques ou autres dérivés stanniques qui présentent un prix élevé et sont pour la plupart polluants. Ce type de réactions présente donc l'avantage d'être à la fois économique et « écologique ». Basé sur les résultats précédemment publiés par le laboratoire,⁴⁵ mon travail de recherche en tant que chercheur postdoctoral au sein du groupe du Prof. Itami à Nagoya a consisté au développement de nouveaux catalyseurs plus efficaces à la fois en terme d'activité mais également en terme de coût et applicables en réactions de couplages carbone-carbone.

Un grand nombre de molécules bioactives et de nouveaux médicaments comporte des structures dont le noyau est basé sur des hétéro-biaryles, en particulier des dérivés azoles (Figure 5.1). La synthèse de biaryles revêt donc un intérêt particulier pour la préparation de ces synthons.

Au delà des métaux de transitions communément trouvés actifs comme Pd, Ir et Rh, des métaux non-nobles comme le Cu, sous forme de complexes moléculaires ou de nanoparticule métalliques, se sont montrés efficaces comme catalyseurs du couplage C-C par activation C-H.

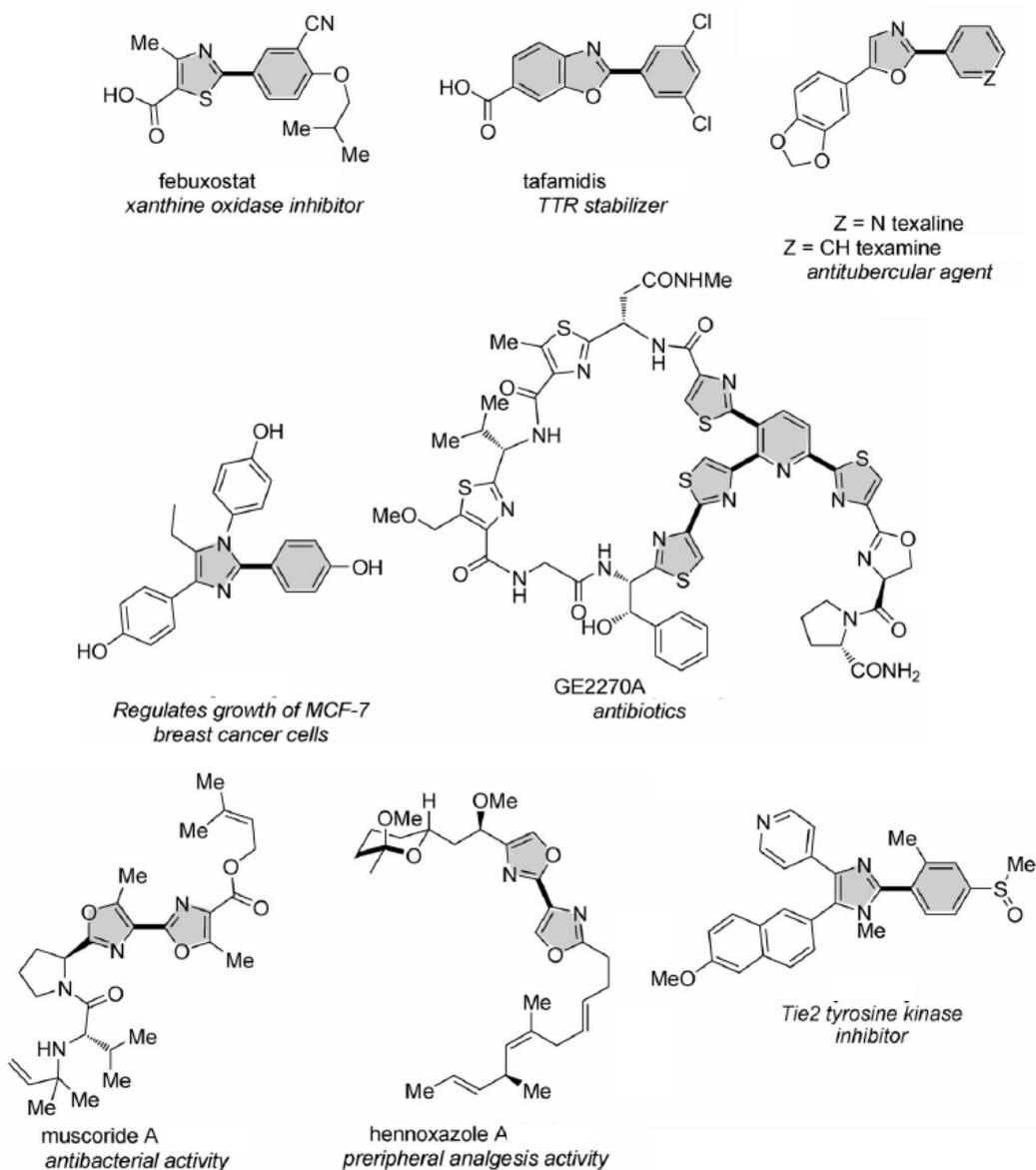
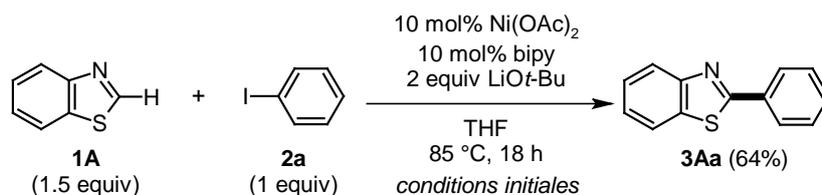


Figure 5.1. Molécules bioactives à base d'hétérobiaryles..

J'ai commencé cette étude en examinant l'activité catalytique de différentes sources de nickel combinées à différents ligands et bases dans divers solvants pour la réaction d'arylation du benzothiazole.⁴⁶⁻⁴⁷ Après un passage en revue des différentes combinaisons, nous avons déterminé que le système Ni(OAc)₂/bipyridine (bipy) catalysait efficacement la réaction en présence de *tert*-butanolate de lithium (LiOtBu) avec un rendement isolé de 64% pour le 2-phényl-benzothiazole à 85°C (Figure 5.2).⁴⁶



Déviations depuis les conditions initiales (rendement en **3Aa**)

source de Ni	ligand	solvant
without Ni (<1%) Ni(cod) ₂ (55%) NiCl ₂ (55%) Ni(NO ₃) ₂ ·6H ₂ O (8%) NiSO ₄ ·6H ₂ O (<1%)	without ligand (12%) (4,4'-(<i>t</i> -Bu) ₂ bipy (70%) phenanthroline (52%) dppe (26%) dppf (25%)	dioxane (72%) DME (<1%) toluene (34%) DMF (6%) NMP (<1%)
base		
NaOt-Bu, KOt-Bu, NaOMe, LiOH, Li ₂ CO ₃ , Cs ₂ CO ₃ , DBU (<1% dans tous les cas)		

Figure 5.2. Optimisation de l'arylation du benzothiazole catalysée par le nickel.

J'ai par ailleurs pu étendre ce système catalytique à différents halogénures d'aryle ainsi qu'à d'autres hétéroarènes, conservant une bonne activité catalytique (Figure 5.3). Ce système catalytique s'est révélé être efficace en présence d'iodures et de bromures d'hétéroaryles comme la 3-iodo-pyridine ou des dérivés du thiophène mais aussi en utilisant une quantité aussi faible que 1 mol% de catalyseur.

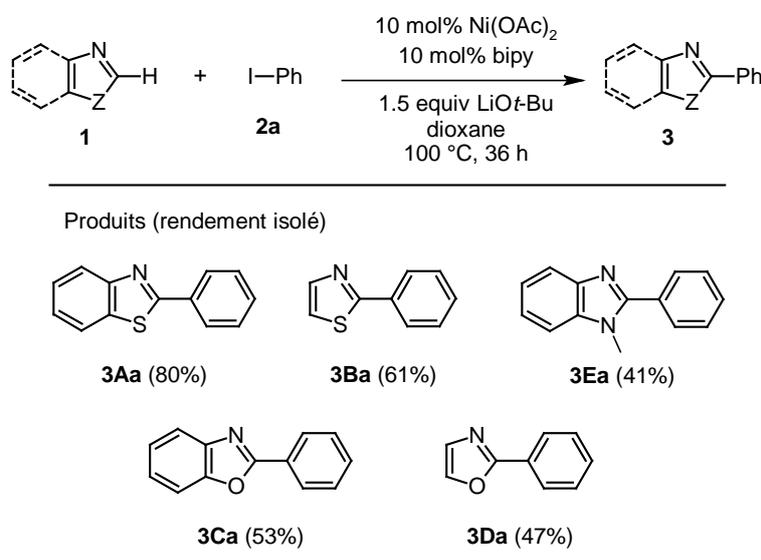
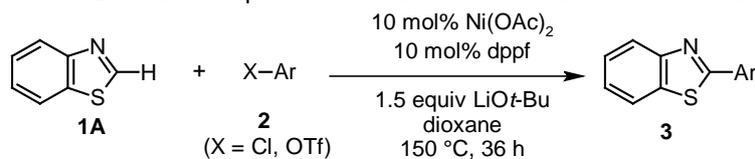


Figure 5.3. Application du système Ni(bipy) à différents hétéroarènes.

Me basant sur ces résultats, j'ai voulu étendre notre système aux chlorures d'aryle et aux triflates représentant un plus grand défi. D'une façon surprenante, le système Ni(OAc)₂/bis(diphénylphosphino)ferrocène (dppf), donnant une conversion relativement faible à 85°C en présence d'iodobenzène, s'est révélé être le plus actif à 140°C en présence de chlorures ou de triflate, le système Ni(OAc)₂/bipy étant inefficace dans ces conditions. Le Tableau 5.1 reprend les résultats obtenus en utilisant ce nouveau système pour l'arylation du benzothiazole avec des chlorures d'aryle ou du triflate de phényle.

Tableau 5.1. Arylation du benzothiazole en présence de différents chlorures et triflate d'aryle.^a



entrée	2	3 (rdt)
1		X = Cl 3Aa (68%)
2		X = OTf 3Aa (40%)
3		3Ab (72%)
5		3Ap (45%)
6		3An (32%)

^a Conditions: **1A** (0.75 mmol), **2** (0.50 mmol), Ni(OAc)₂ (0.05 mmol), dppf (0.05 mmol), LiOt-Bu (0.75 mmol), dioxane (2 mL), 140 °C, 40 h.

Tout comme le système Ni/bipy, le système Ni/dppf s'est révélé être efficace en présence d'hétéroaryle électrophile comme le 3-chloro-thiophène.

A partir de notre étude, un mécanisme peut être postulé pour ce couplage C-C impliquant un système redox Ni⁰ / Ni^{II} (Figure 5.4) qui comporte (1) l'addition oxydante d'un aryle électrophile (Ar-X) à une espèce Ni⁰ générée *in situ*, (2) la nickelation d'un azole (Het-H) par Ar-Ni^{II}-X pour générer une espèce Ar-Ni^{II}-Het et (3) l'élimination réductrice du produit arylazole (Het-Ar) avec la régénération du catalyseur Ni⁰. Il est plus que probable qu'une espèce Ni⁰ soit impliquée dans cette catalyse car le couplage est également effectif en utilisant [Ni(cod)₂] (cod : 1,5-cyclooctadiène) comme précurseur.

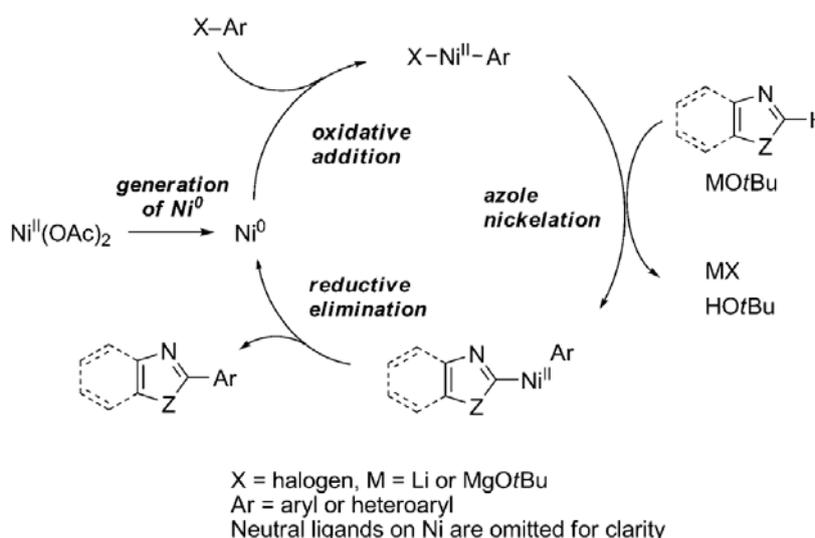


Figure 5.4. Cycle catalytique postulé pour l'arylation C-H d'azoles catalysée par le nickel.

Bien que ce résultat indique clairement que la déprotonation se produit dans les conditions de couplage, l'un des facteurs importants du couplage catalysés par Ni serait l'existence d'un pré-équilibre entre Het-H et Het-Li prenant en compte l'instabilité du benzothiazole lithié en C2 (Het-Li). C'est cet équilibre protonation/déprotonation qui empêcherait la décomposition du Het-Li. LiOtBu et Mg(OtBu)₂ jouent un rôle crucial dans l'étape de nickelation de l'azole, qui semble être impliquée à la fois dans le cycle catalytique générant le produit ainsi que dans la génération de l'espèce Ni⁰ catalytiquement actives à partir de Ni(OAc)₂. Nous supposons que l'étape de nickelation de l'azole peut se produire à travers une métallation-déprotonation concertée de l'azoles avec Ar-Ni-OtBu, ce dernier pouvant être généré soit par Ar-Ni-X et le *tert*-butanolate (chemin A dans la Figure 5.7) soit par déprotonation de l'azole suivie par la transmétallation de l'azolyllithium (ou -magnésium) avec Ar-Ni-X (chemin B dans la Figure 5.7).

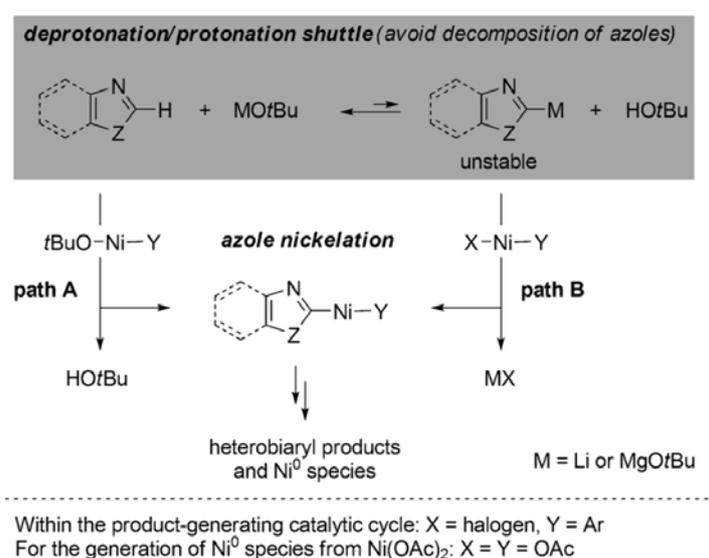


Figure 5.7. Chemins réactionnels postulé pour la nickelation de l'azole.

Afin de démontrer le potentiel synthétique de notre méthode, nous avons utilisé notre système catalytique Ni(OAc)₂/bipy pour la synthèse du Fébuxostat, un médicament hypouricémiant utilisé dans le traitement de la goutte (Figure 5.8).

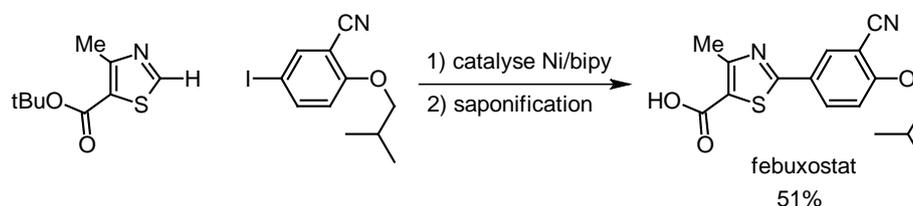


Figure 5.8. Optimisation de la synthèse du Febuxostat.

Combiné à deux étapes simples de synthèse organique à partir de produits commerciaux, l'acide 4-méthyl-5-thiazolecarboxylique et le 2-fluoro-5-iodobenzonitrile, notre système catalytique accomplit le couplage à 100°C pour donner le Febuxostat avec un rendement global de 51%.

Les recherches effectuées à ce jour ont permis la mise au point des premiers systèmes catalytiques à base de nickel capable de catalyser l'arylation d'hétéroarènes par activation de liaison C-H avec une grande variété d'électrophiles aryliques. Le groupe Itami s'appuie désormais sur ces travaux précurseurs afin d'établir de nouvelles stratégies de création de systèmes polyaromatiques par la catalyse au nickel (Figures 5.9 et 5.10).⁴⁷⁻⁵²

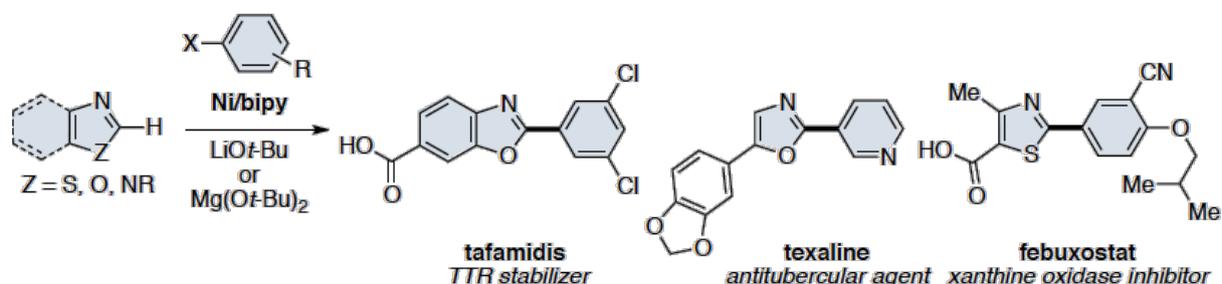


Figure 5.9. Application du système à base de Ni pour la synthèse de médicaments.

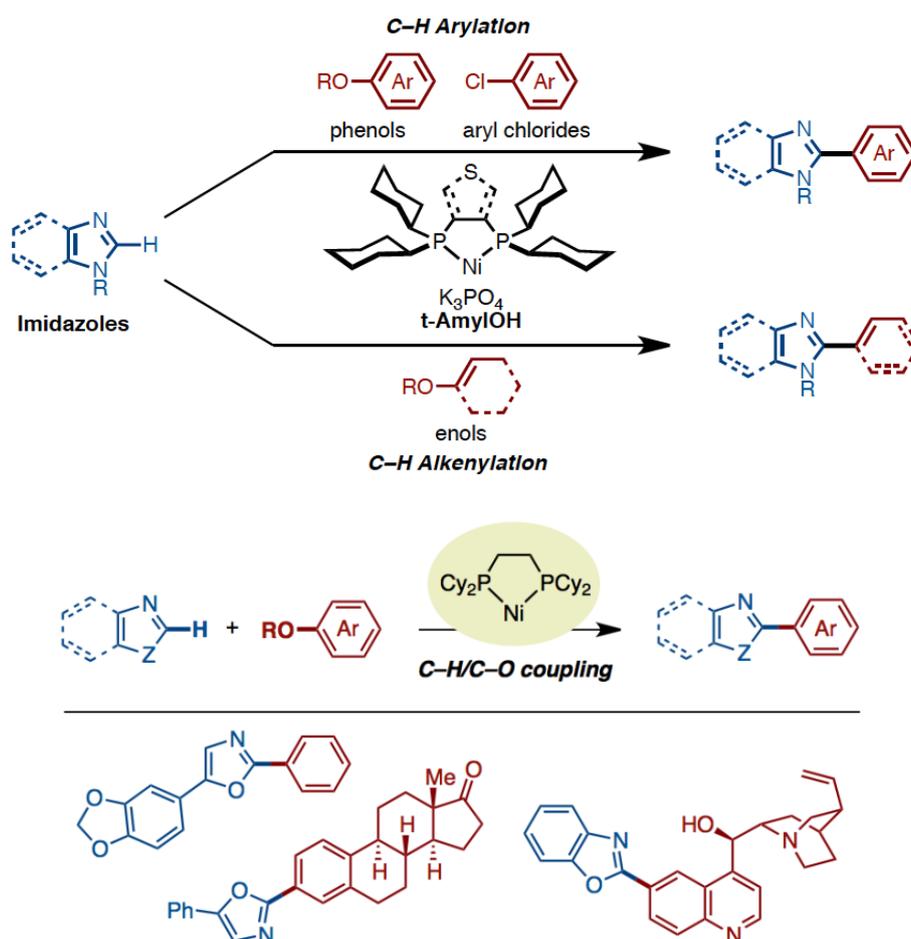


Figure 5.10. Extensions du système catalytique à base de Ni.

Valorisation des résultats de l'étude des complexes moléculaires de Ni pour le couplage C-C par activation C-H (2007-2009)

Revues à comité de lecture

J. Canivet, J. Yamaguchi, I. Ban, K. Itami, "Nickel-Catalyzed Biaryl Coupling of Heteroarenes and Aryl Halides/Triflates" *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1733-1736.

T. Yamamoto, K. Muto, M. Komiyama, J. Canivet, J. Yamaguchi, K. Itami, "Nickel-Catalyzed C-H Arylation of Azoles with Haloarenes: Scope, Mechanism, and Applications to the Synthesis of Bioactive Molecules" *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10113-10122.

Brevet

Process for the preparation of phenyl-substituted heterocyclic derivative.

Itami, Kenichiro; Yamaguchi, Junichiro; Canivet, Jerome; Ban, Ikuya, PCT Int. Appl. (**2010**), WO2010098396 A1 and TW201041860 A. *Dépôt* : 27/02/2009

5.2 Fonctionnalisation de MOFs pour la catalyse acido-basique (Lyon, 2009-2011)

J'ai par la suite pu implémenter mes compétences en synthèse organique et catalyse (supra)moléculaire aux solides hybrides Metal-Organic Frameworks, en particulier en mettant l'accent sur la chimie de leur charpente organique.

Les Metal-Organic Frameworks (MOF), sont des composés cristallins constitués d'un réseau organisé périodique d'ions métalliques ou clusters coordonnés à des molécules organiques le plus souvent rigides pour former des structures à une, deux ou trois dimensions et poreuses (Figure 5.11).⁵³⁻⁶¹

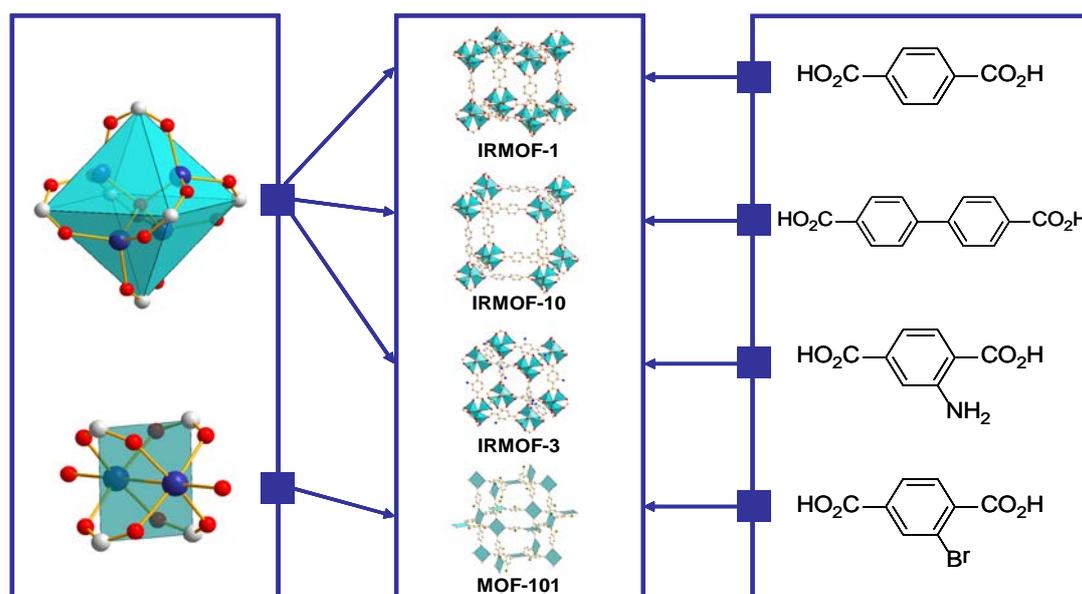


Figure 5.11. Construction de structures hybrides poreuses et cristallines MOF à partir de polyèdres inorganiques et de ligands organiques.

Aux termes de conditions de réaction appropriée, une architecture comprenant une fonctionnalité périodique peut être générée, faisant des MOFs des candidats prometteurs pour diverses applications. Les principales applications des MOFs sont la séparation et/ou la purification de gaz⁶² mais depuis ces dernières années les applications catalytiques se multiplient.^{58, 63-69} Au cours de la dernière décennie, la production de MOFs a acquis un intérêt considérable en raison de la variété de leur architecture et de la diversité des fonctionnalités présentes pour de potentielles applications. La variation systématique du « lien » organique et les différentes géométries des métaux aux « nœuds » sont deux éléments clés pour la formation de nouveaux MOFs fonctionnels.

Dans cette optique, la post-fonctionnalisation du matériau par des réactions de chimie organique « classique » est une alternative très attractive à la formation de structures poreuses comportant des fonctions complexes pouvant chélater un sel métalliques dans le but de former une espèce catalytique encapsulée dans la cavité du MOF.⁷⁰⁻⁷¹ Inspiré des travaux concernant la post-fonctionnalisation de MOFs dans le groupe d'Ingénierie de l'IRCE Lyon et par mon bagage scientifique en catalyse, mon travail de recherche en tant que chercheur postdoctoral au CNRS s'est axé sur le développement de nouveaux MOFs

fonctionnalisés par modification post-synthétique organique (Figure 5.12), pouvant à terme servir de ligands pour des catalyseurs moléculaires hétérogènes (sites isolés).

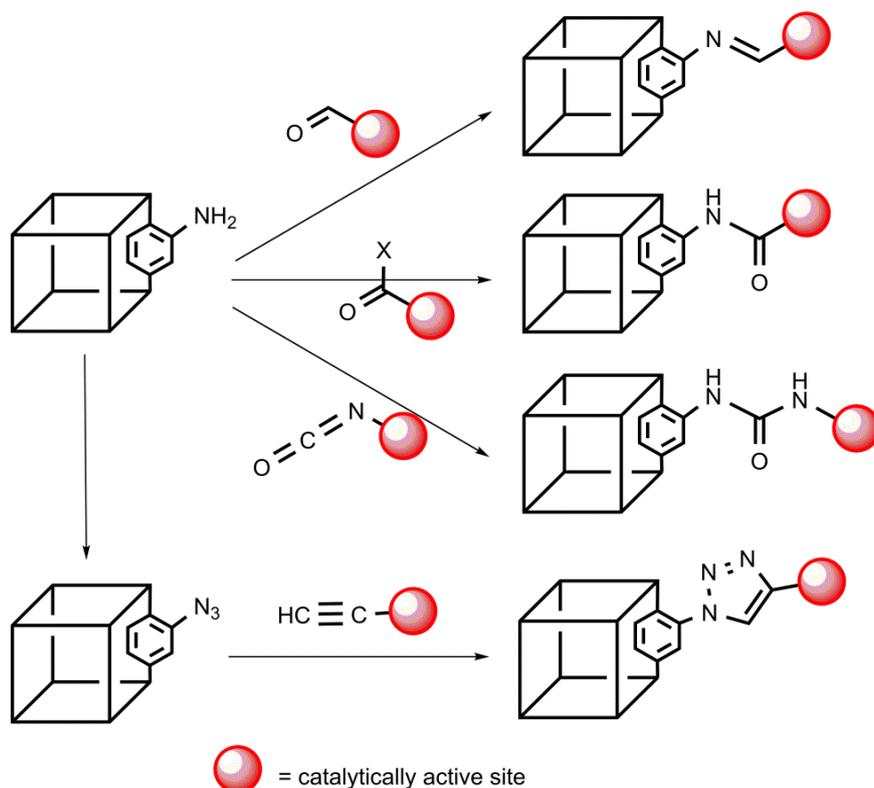


Figure 5.12. Variantes de réaction organiques pour la modification post-synthétique de MOF.

Le contrôle précis de la fonctionnalité dans les complexes métalliques est généralement réalisé en chimie de coordination moléculaire. Le développement de cette chimie au sein de structures cristallines demeure un défi en raison de leur tendance à perdre leur caractère ordonné et leur connectivité lorsqu'ils sont soumis à des réactions chimiques. Les Metal-Organic Frameworks (MOF) sont des candidats très prometteurs pour réaliser de la chimie de coordination dans des structures poreuses en raison de leur nature très ordonnée et de la relative facilité avec laquelle les ligands organiques peuvent être modifiés. Ceci est illustré par l'application réussie du principe d'« isoréticularité »,^{55, 72} où les fonctionnalités et paramètres d'une structure poreuse peuvent être modifiés sans changer sa topologie. Ce principe a également été utilisé dans le groupe Ingénierie de l'IRCELYON pour la fonctionnalisation covalente de MOFs différents en effectuant des réactions organiques directement sur des cristaux. Ainsi, outre l'utilisation de la « click chemistry » pour la post-fonctionnalisation de MOFs portant une fonction amino sur leur partie organique,⁷³⁻⁷⁴ nous avons développé au laboratoire une méthode simple et douce de post-modification d'un de nos matériaux phares de type ZIF (zeolite imidazolate framework), le SIM-1, consistant en la condensation d'une amine primaire avec une fonction formyl portée par le matériau (Figure 5.13).⁷⁵⁻⁷⁶

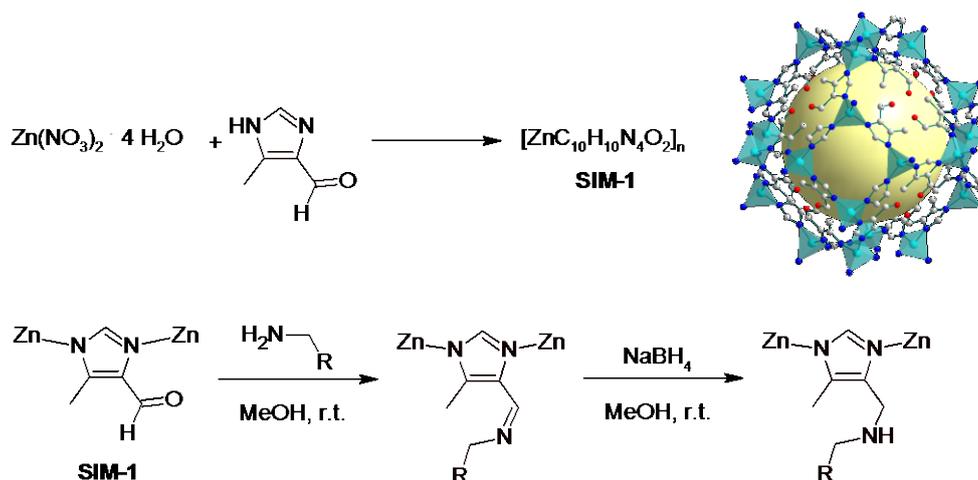


Figure 5.13. SIM-1: synthèse, structure et modification post-synthétique.

Les variations du groupement R de l'amine primaire peuvent permettre de moduler le caractère hydrophile du matériau : l'utilisation d'aminoéthanol augmentera son hydrophilie grâce à la fonction hydroxy introduite alors que la docécylamine augmentera son caractère hydrophobe par introduction d'une longue chaîne carbonée. Cette modification pourra influencer la capacité du matériau à adsorber le CO₂, fonction pour laquelle il avait été originellement préparé.

Suite à divers travaux effectués dans le groupe et à certaines considérations industrielles, une des premières applications catalytique envisagée pour le SIM-1 fût la transestérification du décanoate d'éthyle en décanoate de méthyle dans le méthanol à 130°C utilisant moins de 1 mol% de catalyseur.⁷⁷ Considérant d'autres MOFs contenant également du zinc ainsi que des ligands imidazoles, le SIM-1 a montré une activité intéressante pour cette réaction (Figure 5.14).

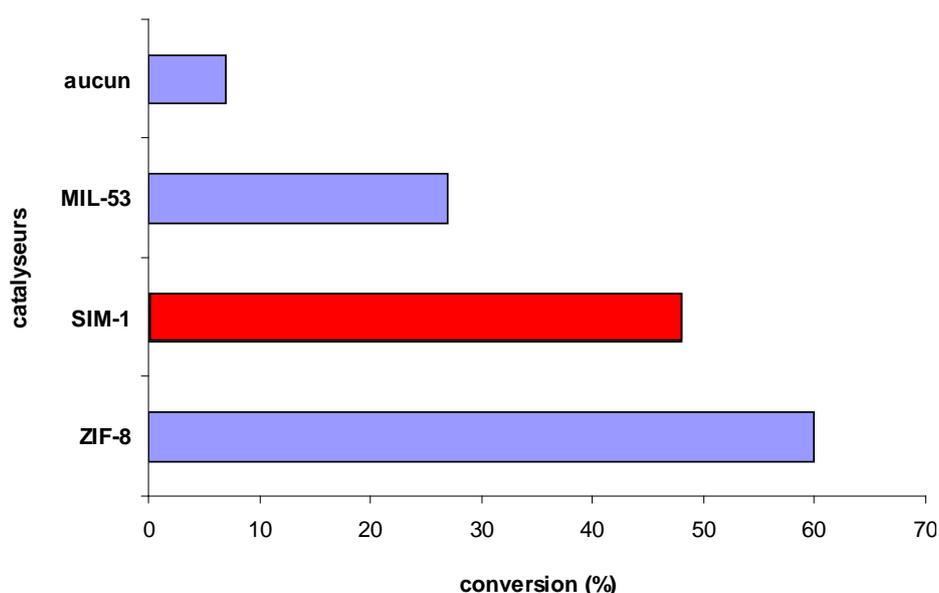


Figure 5.14. Trans-estérification du décanoate d'éthyle dans le méthanol utilisant 0,7mol% de catalyseur à 130°C pendant 18h.

Nous avons développé pour le SIM-1 une méthode de synthèse par précipitation à grande échelle pour un partenariat avec l'IFP-Energies Nouvelles. Nous avons également pu préparer des films de SIM-1 supportés par des billes d'alumine que j'ai ensuite utilisées comme catalyseurs de réduction par transfert de l'acétophénone dans l'isopropanol (Figure 5.15).⁷⁵

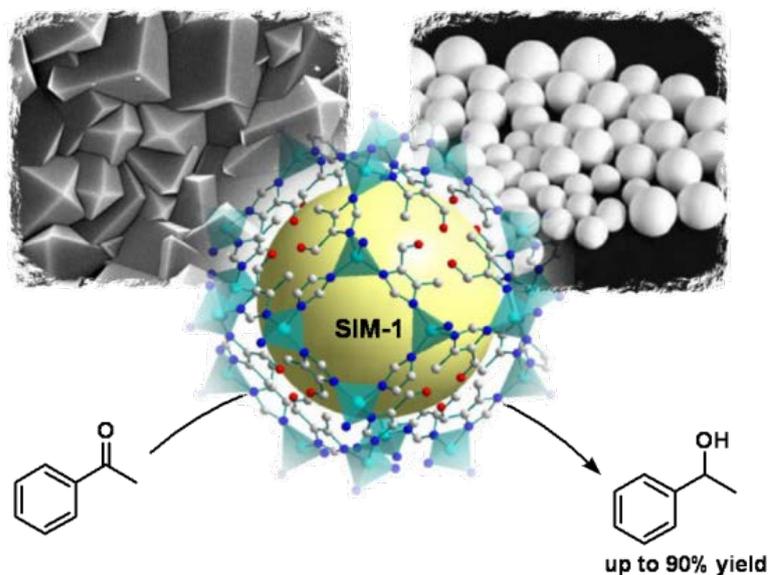


Figure 5.15. Réduction de cétone catalysée par le SIM-1 supporté sur des billes d'alumine.

Ces résultats ont été précurseurs de nombreux autres travaux que j'ai pu mener toujours en étroite collaboration avec D. Farrusseng mais en développant sans cesse un peu plus mon axe propre de recherche basé sur des applications à haute valeur ajoutée comme la chiralité et le biomimétisme. C'est en devenant Chargé de Recherche sur cette thématique que j'ai pu m'affirmer comme initiateur de mes propres recherches.

Valorisation des résultats de l'étude « MOF pour la catalyse » (2009-2011)

Revue à comité de lecture

S. Aguado, J. Canivet, D. Farrusseng, "Facile shaping of an imidazolate-based MOF on ceramic beads for adsorption and catalytic applications" *Chem. Commun.* **2010**, 46, 7999-8001.

J. Canivet, D. Farrusseng, "Protection-deprotection Methods Applied to Metal-Organic Frameworks for the Design of Original Single-Site Catalysts" *ChemCatChem* **2011**, 3, 823-826.

S. Aguado, J. Canivet, D. Farrusseng, "Engineering structured MOF at nano and macroscales for catalysis and separation" *J. Mater. Chem.* **2011**, 21, 7582-7588.

Chapitre de Livre

Design of Functional Metal-Organic Frameworks by Post-Synthetic Modification
Farrusseng, David; Canivet, Jerome; Quadrelli, E. Alessandra in "Metal-Organic Frameworks: Applications from Catalysis to Gas Storage" (Ed. D. Farrusseng) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2011**, ISBN-13: 978-3-527-32870-3, pp.23-48.

Brevet

Preparation of zeolitic organic-inorganic functionalized imidazolate coordination polymers for use as molecular sieves.

Farrusseng, David; Aguado, Sonia; Canivet, Jerome, FR2950346 A1, PCT Int. Appl. (**2011**) WO2011033233 A1 20110324, FR 2950346 A1 20110325. Dépôt : 18/09/2009.

Communication par affiche

Hyperhydrophobic imidazolate MOF film by post-fonctionnalization
Sonia Aguado, Jérôme Canivet and David Farrusseng, *2nd International Conference on MOF*, Marseille (France), September 2010.

Projet collaboratif

ANR ACACIA Capture du CO₂ (2008-2011)

6. Metal-Organic Frameworks à Fonctionnalités Avancées (2011-2016)

6.1 Vers des propriétés améliorées par le confinement

Ayant été recruté en octobre 2011 comme Chargé de Recherche, mon projet de recherche s'articule autour de l'exploitation du confinement pour l'amélioration des activités et sélectivités catalytiques.

Au cours de mes différentes activités de recherche j'ai pris conscience du rôle du confinement au niveau moléculaire pour l'obtention systèmes inédits présentant de performances innovantes.

L'utilisation de solide poreux pour l'immobilisation d'un catalyseur moléculaire, au-delà de la formation d'une espèce hétérogène, a déjà mis en évidence leur aptitude à renforcer les propriétés du catalyseur. Dans les années '90, Corma a décrit des complexes de Rh et de Ni ancrés dans une zéolithe USY par une liaison silane pour des réactions d'hydrogénation conduisant à des activités catalytiques plus élevées par rapport au catalyseur homogène analogue.⁷⁸⁻⁷⁹ D'une manière similaire, l'immobilisation de complexes de rhodium ou de nickel de L-Proline encore sur la zéolithe USY a conduit à une énantiosélectivité améliorée pour l'hydrogénation de dérivés de la déhydrophénylalanine.⁸⁰⁻⁸³ Plus récemment, Thomas *et al.* ont rapporté l'immobilisation covalente de Pd(dppf)Cl₂ (dppf = 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène) dans la MCM-41 pour l'amination allylique de l'acétate de cinnamyle résultant d'un changement de régiosélectivité et d'une énantiosélectivité accrue due au confinement dans les mésopores de la silice.⁸⁴⁻⁸⁷ Ils ont également étudié l'influence du diamètre des pores sur l'efficacité d'un catalyseur chiral ancré à la silice en utilisant une approche non covalente (Figure 6.1). En conséquence, ils ont montré que la taille de la cavité détermine la différenciation des faces du substrat lors de l'hydrogénation asymétrique du méthylbenzoylformiate: plus petite est la cage, plus grandes sont les contraintes et meilleure est l'énantiosélectivité.

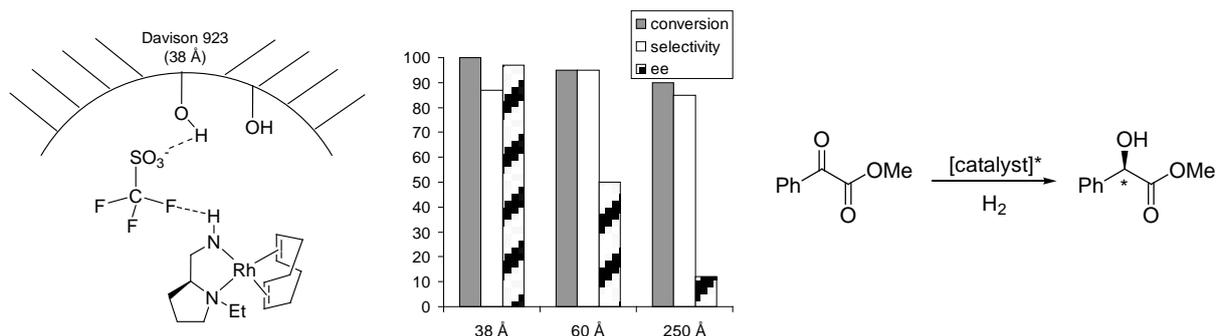


Figure 6.1. Amélioration de l'énantiosélectivité pour la réduction asymétrique de β-cétoester catalysée par un complexe de rhodium confiné dans une silice et influence de la taille de pore.

Inspiré par ces résultats sur des solides inorganiques, je souhaite développer l'exploitation du confinement d'espèces organométallique pour l'amélioration des activités et sélectivités catalytiques. Mon projet au sein de l'IRCELYON s'appuie sur l'expertise du groupe Ingénierie pour développer des nouveaux solides catalytiques, utilisant des solides poreux comme confinants, en particulier de type Metal-Organic Framework (MOF).

Mon activité se situe à l'interface entre la science des matériaux, la chimie organométallique et la catalyse et s'articule autour de mes compétences et celles présentes au sein du groupe Ingénierie de l'IRCELYON.

Je conçois et mène ce projet de recherche avec une approche pluridisciplinaire réelle, mêlant mes compétences en chimie organique et en catalyse homogène, acquises durant mes expériences de thèse et postdoctorat, les compétences du groupe Ingénierie de l'IRCELYON en science des matériaux, adsorption, catalyse hétérogène et cinétique et le savoir faire d'équipes extérieures, nationales et internationales, dans le domaine de la modélisation et des techniques spectroscopiques de pointe.

Les MOFs, décrits depuis plus de dix ans comme des matériaux prometteurs, ont déjà démontré leur efficacité en tant que catalyseurs en phase liquide, plus rarement en phase gaz, mais ils ne peuvent pas surpasser à ce jour les zéolithes pour la catalyse acide traditionnelle.⁸⁸ Tenant compte de leur sophistication et de leur coût, il convient donc d'orienter le développement de nouveaux MOF pour des applications de catalyse en chimie fine, nécessitant des conditions plus douces et pour des produits à haute valeur ajoutée.⁸⁹⁻⁹⁰ J'ai pour cela développé plusieurs axes de recherche, tous basés sur la modification post-synthétique par greffage d'un groupement fonctionnel sur le solide MOF déjà formé (Figure 6.2).⁷⁰⁻⁷¹

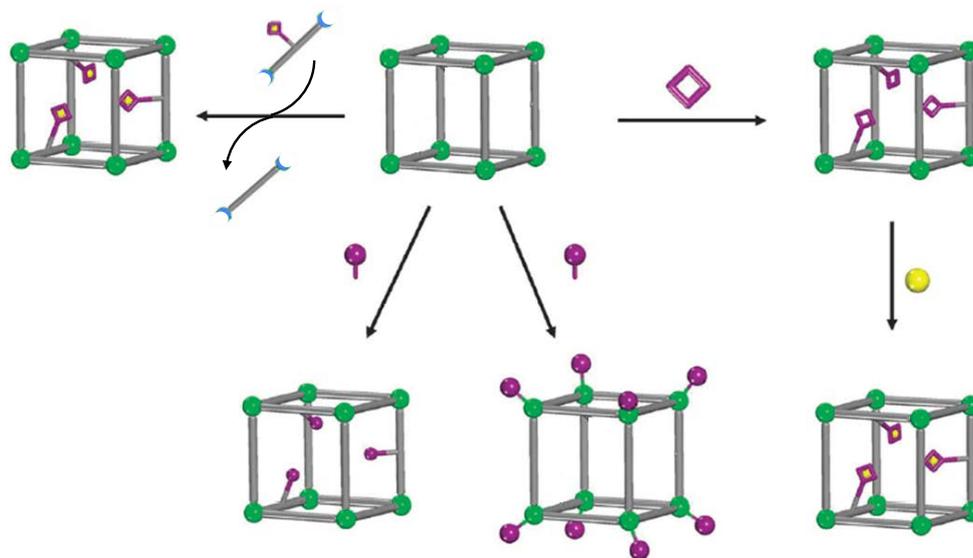


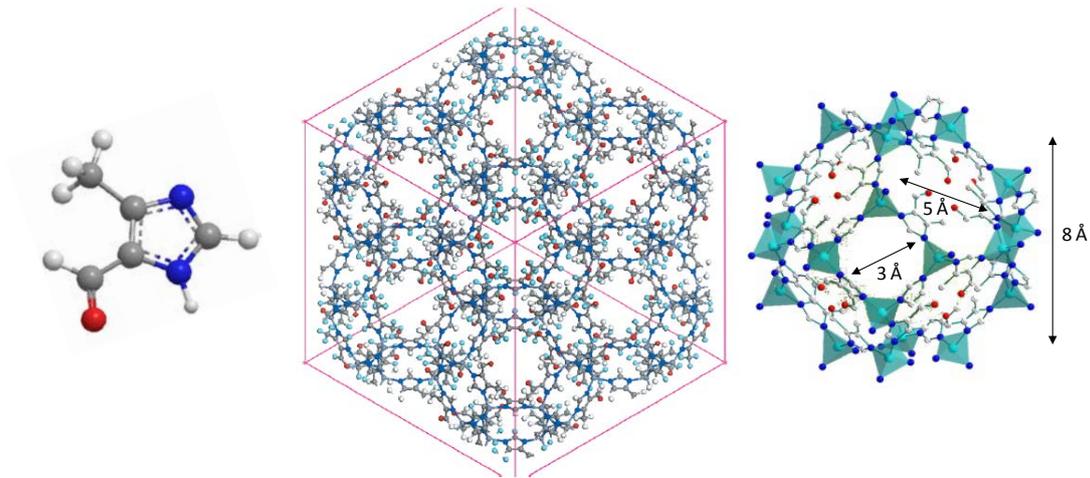
Figure 6.2. Stratégies de greffages de sites actifs au sein de structures MOF par modification post-synthétique.

En 2011, nous avons d'ailleurs publié un highlight dans *ChemCatChem* reprenant les avantages de cette technique pour l'insertion de sites catalytiques isolés par rapport à la préparation de structures fonctionnalisés par auto-assemblage.⁹¹

Mes travaux sur la modification post-synthétique de MOF se basent sur 4 grandes plateformes modèles qui présentent des compositions, dimensionnalités et porosités différentes :

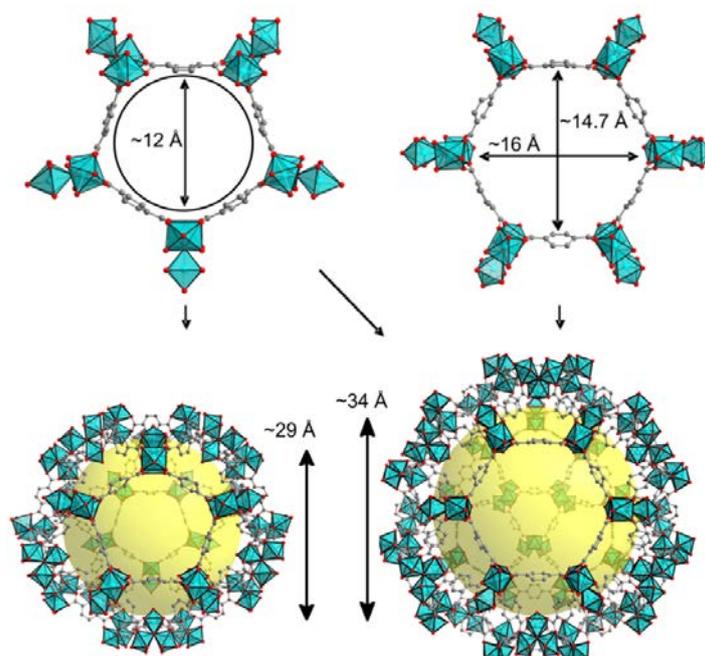
Zn-SIM-1

Le SIM-1, formulé comme $\text{Zn}(\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{O}_2)$, est isostructural du ZIF-8⁹² avec une structure de type sodalite. Il se compose de cations Zn^{2+} tétraédriques liés par des ligands carboxylimidazolate. Il présente des petits pores d'un diamètre d'environ 7,5 Å et des fenêtres étroites d'environ 5 Å. Un homologue au cobalt a été également préparé au laboratoire.



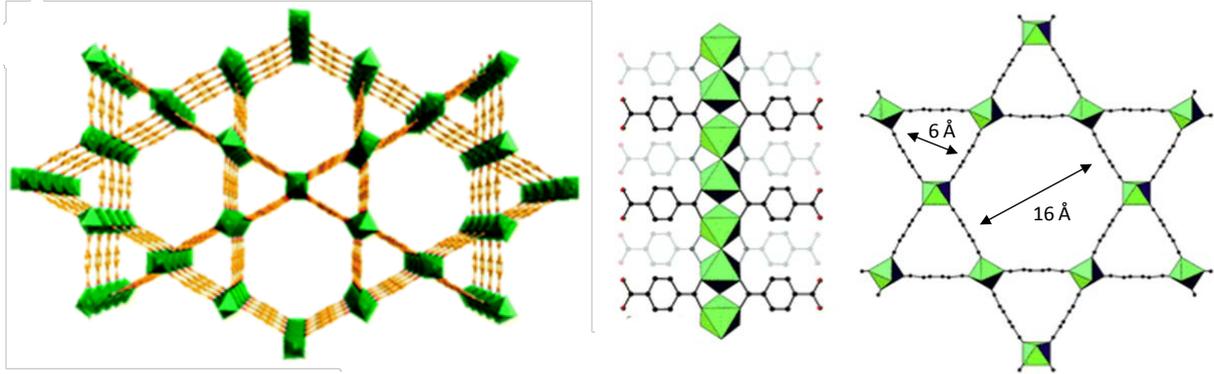
Al-/Fe-MIL-101-NH₂

L'Al-MIL-101-NH₂ et son homologue au Fe sont isostructuraux du Cr-MIL-101⁹³ et sont formés de trimères d'aluminium (III) ou de fer (III), respectivement, reliés entre eux par des ligands 2-aminotéraphthalate.⁹⁴ Ils présentent des diamètres de pores de 29 et 34 Å et une taille d'ouverture maximale d'environ 15 Å.



In-MIL-68-NH₂

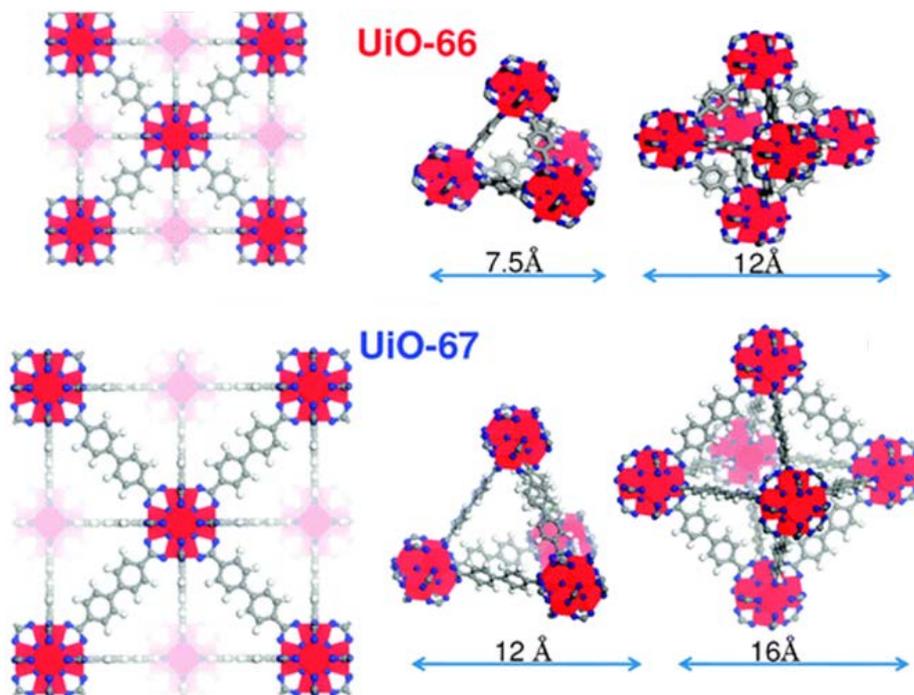
L'*In-MIL-68-NH₂*, brevetée en tant que IHM-2, est isostructural du MIL-68 et a une structure unidimensionnelle formée par des chaînes d'indium octaédrique pontées par des ligands 2-aminotéraphthalate. Il est composé de canaux 1-D hexaédriques et triangulaires avec des diamètres de 16 à 6 Å, respectivement.⁷³



Zr-UiO-66-NH₂/-67

Le *Zr-UiO-66-NH₂* est composé de clusters Zr_6O_6 reliés par des ligands 2-aminotéraphthalates.⁹⁵ Il est également tridimensionnel mais possède des cavités accessibles plus réduites avec des diamètres de pores de 7,5 et 12 Å.

Le *Zr-UiO-67* est quant à lui composé de ligand biphenyldicarboxylate et présente des cavités. Les Zr-MOFs sont désormais reconnus comme parmi les MOF les plus stables chimiquement et thermiquement et sont donc largement utilisés pour des applications en catalyse.



Mon projet présente jusqu'à présent 3 grands axes basés sur l'amélioration des propriétés intrinsèques de groupe fonctionnels par l'immobilisation dans une structure type Metal-Organic Framework.

Tout d'abord et basé sur mon expérience en catalyse homogène moléculaire et supramoléculaire, j'étudie l'amélioration des activités et sélectivités de catalyseurs organométalliques confinés dans des cavités de solides MOFs.

En parallèle, ayant pour intérêt principal la chimie fine et la catalyse énantiosélective, je développe des systèmes inédits allant toujours plus loin vers le « bio-inspiré » en utilisant les structures MOF comme base de metalloenzymes artificielles.⁹⁶

Afin d'améliorer la compréhension fine des interactions hôte-invité au sein des cavités MOFs, j'ai établi un certain nombre de collaborations visant à combiner la modélisation moléculaire à des outils spectroscopiques inédits et de pointe pour la caractérisation de nos systèmes.

6.1.1 Complexes organométalliques greffés : vers une sélectivité accrue par le confinement dans les cavités MOF

M'inspirant des travaux de Thomas dans les silices mésoporeuses^{84, 86-87} et de Corma dans les zéolithes,⁷⁸⁻⁸⁰ j'ai envisagé la cavité de MOFs comme un nano-conteneur servant à confiner un catalyseur organométallique afin d'améliorer sa sélectivité et/ou son activité.

➤ *Catalyseur MOF pour la dimérisation sélective de l'éthylène*⁹⁷

Au cours du projet européen FP7 OCMOL, j'ai mis au point une technique de modification post-synthétique du MOF Fe-MIL-101-NH₂⁹⁴ permettant de greffer en une seule étape un catalyseur type Ni(diimine) de façon covalente au sein des cavités du matériau (Figure 6.3). Le solide fonctionnalisé à 10% (soit 2.2 wt% Ni) conserve sa cristallinité et une porosité autorisant une surface spécifique de 1110 m².g⁻¹.

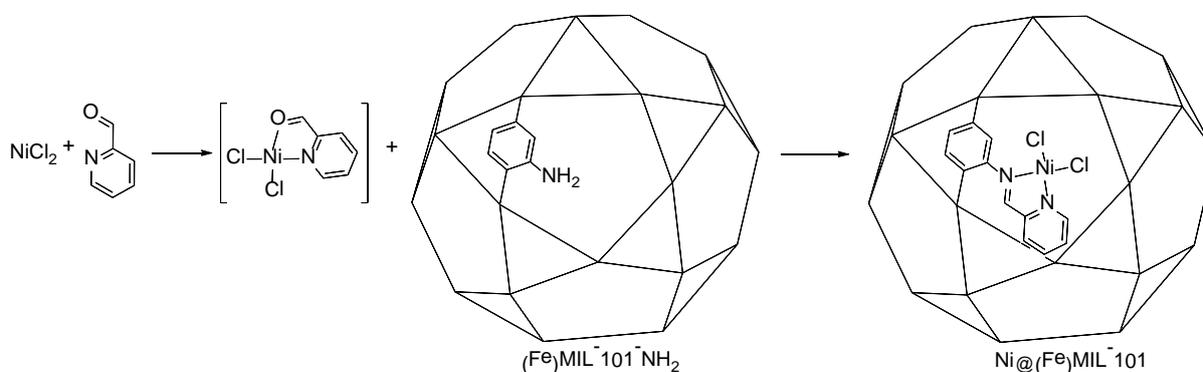


Figure 6.3. Greffage post-synthétique d'un complexe Ni(diimine) au sein de Fe-MIL-101-NH₂

Ce solide Ni@Fe-MIL-101 s'est révélé très actif pour la dimérisation de l'éthylène en butène en phase liquide (milieu triphasique). Par ailleurs, des analyses GC-2D et GC-MS ont montré que seul le 1-butène était formé, prouvant la très grande sélectivité de notre système (Figure 6.4).

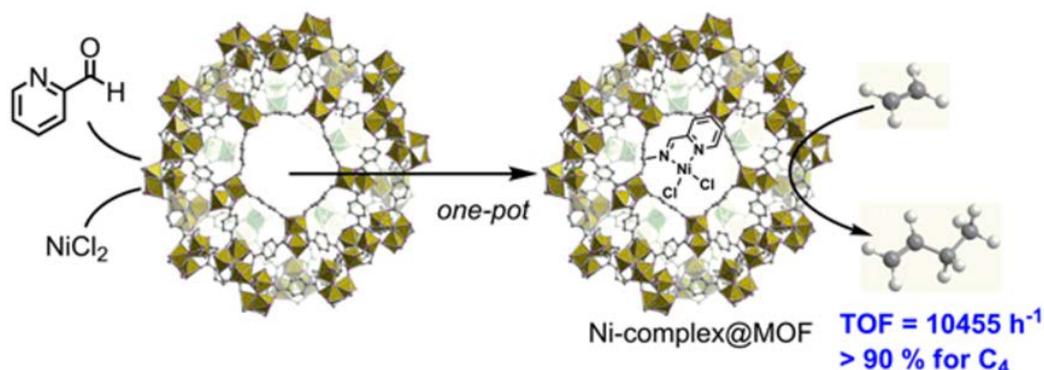


Figure 6.4. Dimérisation sélective de l'éthylène en 1-butène catalysée par Ni@Fe-MIL-101

L'étude systématique de la variation de la température de réaction et de la pression d'éthylène ont montré que notre système montrait une activité optimale avec un TOF de

10455 h⁻¹, soient 205 g_{1-butène}/g_{MOF}/h, surpassant les autres systèmes MOF déjà publiés et étant comparable à des systèmes Ni@silice en terme d'activité (Tableau 6.1).

Tableau 6.1. Activités catalytiques reportées pour un panel de solides à base de Ni (Ni-matériau) et de complexes moléculaires de Ni supportés (Ni@support) pour l'oligomérisation de l'éthylène.

Catalyseur	T (°C)	P _{éthylène} (bars)	Al/Ni	g _{oligom} /g _{cat} /h	kg _{oligom} /g _{Ni} /h	kg _{oligom} /mol _{Ni} /h	mol _{oligom} /mol _{Ni} /h
Ni@MIL-101	25	30	70	205	10	585	10455
Ni-MOF ⁹⁸	5	15	70	21	n.a	n.a	n.a
Ni-PCP ⁹⁹	25	12	5	n.a	n.a	n.a	305
Ni-MCM ¹⁰⁰	150	40	0	66	n.a	n.a	n.a
[Ni(N,N)]@silica ¹⁰¹	60	11.5	2000	n.a	n.a	30000	n.a
[Ni(P,O)]@polymer ¹⁰²	75	50	0	n.a	0.19	n.a	n.a
[Ni(N,N)]@silica or polymer ¹⁰³	30	10	400	n.a	n.a	600	n.a
[Ni(N,N)]@silica ¹⁰⁴	60	11.5	80	n.a	400	n.a	n.a
[Ni(N,O)]@IL ¹⁰⁵	25	0.5	400	n.a	n.a	n.a	45000

Un modèle cinétique préliminaire réalisée par Yves Schuurman dans notre groupe tend à montrer que le mécanisme de réaction du complexe confiné dans le MOF était semblable à celui du complexe moléculaire et comportait les mêmes étapes élémentaires (Figure 6.5).

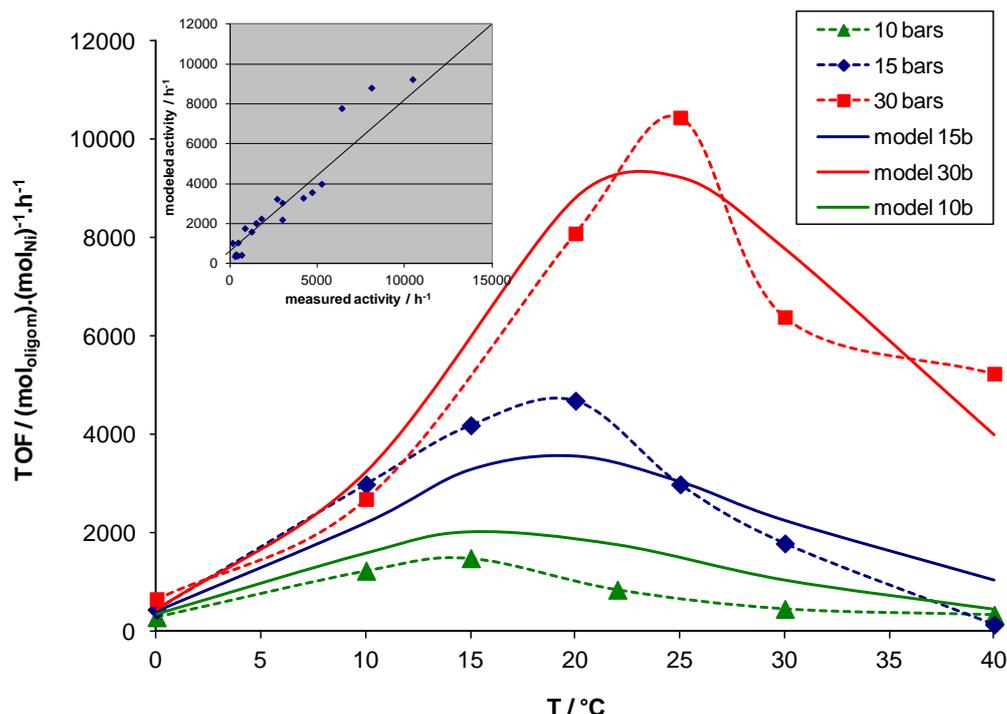


Figure 6.5. Validation par un modèle cinétique de la dépendance en température et pression de l'activité de Ni@Fe-MIL-101

➤ **MOF photoactif pour la réduction du CO₂**¹⁰⁶

Fort de ces premiers résultats, j'ai voulu étendre ce concept de greffage post-synthétique d'espèce moléculaire. De mon point de vue, la photocatalyse présente une élégance rare en terme de mécanique réactionnelle mais son transfert en catalyse hétérogène constitue un défi encore majeur.¹⁰⁷⁻¹¹⁰

Répondant à un appel à projet de la cellule énergie du CNRS, j'ai mis au point avec David Farrusseng un projet combinant modification post-synthétique et photocatalyse, en particulier pour la production d'hydrogène et la valorisation du dioxyde de carbone.

Ce projet, PHOTOCHEM, subventionné par la cellule énergie du CNRS a donné lieu à une forte collaboration avec le groupe de Marc Fontecave et Caroline Mellot-Draznieks au Collège de France.¹¹¹⁻¹¹³

L'idée à l'origine de cette démarche est d'immobiliser au sein de la structure d'un MOF un complexe organométallique actif en photocatalyse et d'étudier l'influence de son hétérogénéisation sur sa stabilité, son activité et sa sélectivité.

Le groupe de Marc Fontecave au collège de France a mis au jour l'activité en réduction photocatalytique du CO₂ en formiate d'un complexe arène rhodium Cp*Rh(bipy)Cl₂. Notre défi était donc d'immobiliser ce complexe dans la structure d'un MOF.

J'ai mis au point une méthode basée sur l'échange de ligand post-synthétique¹¹⁴ afin d'introduire le complexe modifié Cp*Rh(bipy(CO₂H)₂)Cl₂ (**2**) comme ligand dans la structure du Zr-UiO-67.¹¹⁵ Cela consiste à échanger un ligand biphenyldicarboxylate de la structure du Zr-UiO-67 par un complexe de Rh-dicarboxylate **2** (Figure 6.6).

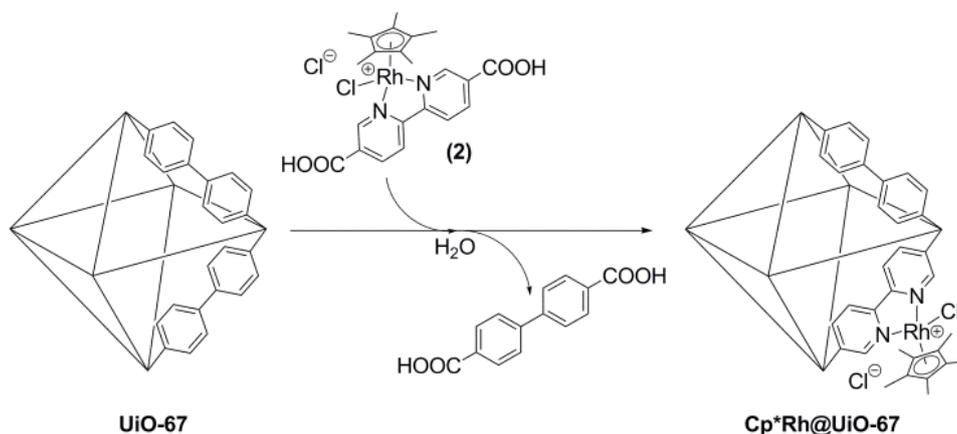


Figure 6.6. Préparation du Cp*Rh@UiO-67 par échange de ligand post-synthétique.

La stœchiométrie de l'échange a été validée par différents tests et analyses spectroscopiques. La variation de la quantité de complexe (2) mise en jeu permet la variation de la quantité de Rh contenu dans le MOF. Nous avons ainsi pu contrôler le taux de fonctionnalisation du Zr-UiO-67 par le Rh et le faire varier de 5 à 35%.

Ces solides Cp*Rh@UiO-67 ont ensuite été mis en jeu comme catalyseurs et se sont révélés actifs pour la réduction photocatalytique du CO₂ en formiate, en phase liquide, en présence de photosensibilisateur Ru(bipy)₃Cl₂ et de triéthanolamine (TEAO) (Figure 6.7).

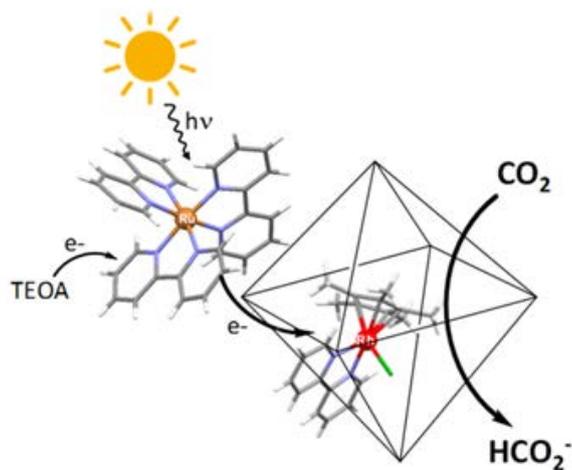


Figure 6.7. Système photocatalytique basé sur le Rh@UiO-67 pour la réduction du dioxyde de carbone.

Avec des activités globales du même ordre de grandeur, notre système Cp*Rh@UiO-67 s'est révélé plus stable que le système moléculaire (2) pour des teneurs élevées en rhodium (Figure 6.8). Plus important, pour des teneurs similaires en rhodium, soient 10% Cp*Rh@UiO-67 et (2) 0.1mM, notre système MOF est plus sélectif en formiate. En effet, pour ces valeurs en Rh, la quantité de formiate produite est identique dans les deux cas mais la quantité d'hydrogène, produit non désiré de la réaction, est inférieure dans le cas du MOF. La production globale plus faible observée avec notre système MOF s'explique donc par une production plus faible du produit non désiré, ici l'hydrogène.

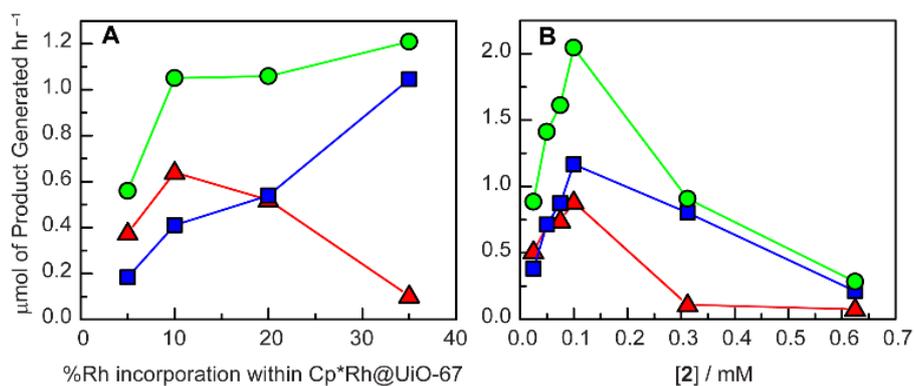


Figure 6.8. Comparaison des activités et sélectivités de Rh@UiO-67 (gauche) et de son analogue homogène (droite) pour la réduction du dioxyde de carbone en formiate (■ : H₂, ▲ : HCOO⁻, ● : total)

Cependant la variation de sélectivité fonction de la teneur en Rh dans le MOF nous a conduit à postuler différents comportements pour les espèces rhodium de cœur et de surface (Figure 6.9). Pour la première fois dans le cas de MOF fonctionnalisés, en particulier pour la photocatalyse, et contre les postulats généralement admis, nous avons mis en évidence de façon indirecte une hétérogénéité à la fois dans la fonctionnalisation et aussi dans la réactivité du catalyseur greffé au sein des cavités.

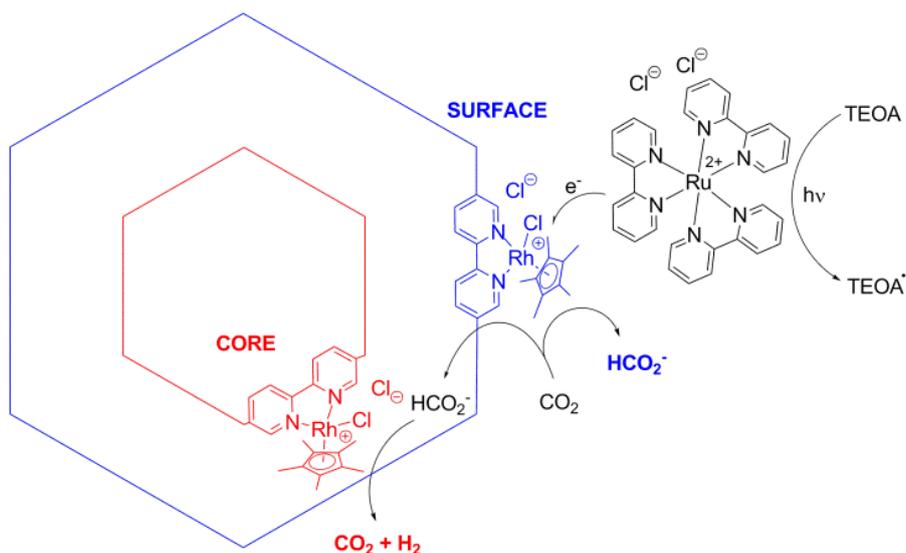


Figure 6.9. Réactions compétitives postulées au sein du Cp*Rh@UiO-67

Les résultats de ces travaux ont ainsi conforté l'idée principale de mon projet en démontrant, dans ces cas, une plus grande sélectivité des catalyseurs moléculaires greffés de façon covalente et confinés au sein de cavités de MOF.

➤ **Etude combinée expérimentale et computationnelle**¹¹⁶

La caractérisation précise des structures MOF à ligands mixte demeure un défi qui doit être traité afin d'exclure une simple, même si irréversible, encapsulation du ligand

organique fonctionnel introduit et fournir la preuve irréfutable de son intégration au sein de la structure. En effet savoir avec précision si le MOF agit comme un ligand solide coopérant à l'activité catalytique ou comme un simple contenant nanométrique électroniquement neutre est d'une importance primordiale pour améliorer les systèmes basés sur les MOF. Jusqu'à présent, déterminer l'incorporation d'un ligand catalytiquement actif à l'intérieur du réseau du MOF Zr-UiO-67, comme dans le cas de notre catalyseur photocatalytique Cp*Rh@UiO, reste complexe et peu trivial.

Nous avons développé en collaboration avec des théoriciens (DFT, modélisation moléculaire) une méthode facilement accessible pour évaluer et quantifier la véritable intégration des deux ligands au sein d'une seule structure MOF. Notre approche non destructive est construite autour de la symbiose de la chimie computationnelle, de la spectroscopie UV-visible et de la cristallographie RX. Les calculs DFT ont permis de déterminer les changements dans les structures électroniques et cristallines de Zr-UiO-67, à base de ligand biphenyliques, lors de l'incorporation d'un nouveau ligand fonctionnel dans la structure.

Cette méthodologie a été appliquée avec succès à notre système catalytique basé sur le Cp*Rh@UiO-67 (Figure 6.10a). Compte tenu des spectres UV-Vis collectés (Figure 6.10b), nous avons pu confirmer l'incorporation du complexe Cp*Rh dans la structure du Zr-UiO-67 et, plus généralement, nous avons développé une méthode d'analyse quantitative basée sur la spectroscopie UV-Vis de la composition d'un MOF à ligands organiques mixtes (Figure 6.9c).

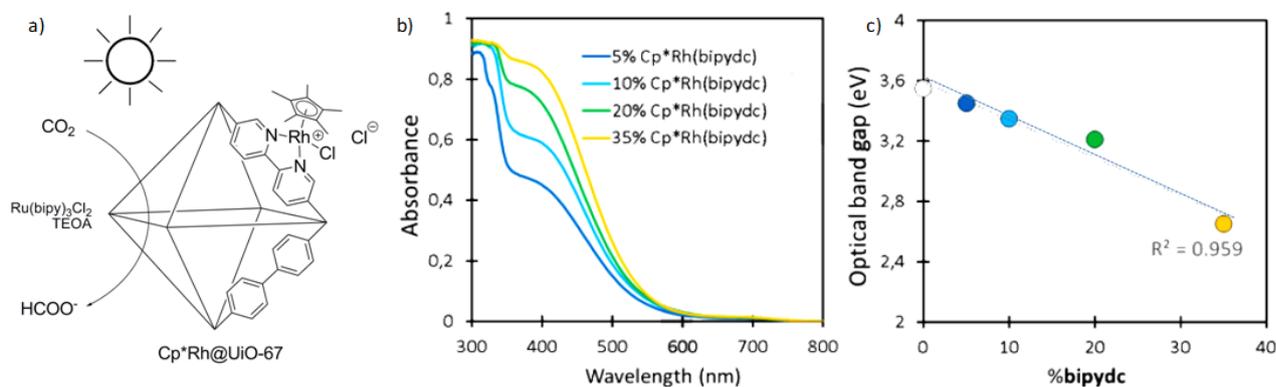


Figure 6.10 Band-gap optique comme descripteur de la composition d'un MOF. a) Système catalytique basé sur le Cp*Rh@UiO-67. b) Variation du signal UV-visible du MOF avec l'incorporation du ligand fonctionnel Cp*Rh(bipydc) et c) corrélation entre le band-gap optique mesuré associé à la transition π - π^* transition et la composition du MOF en % Cp*Rh(bipydc).

Au travers de ces exemples, les MOFs se sont révélés être des candidats très prometteurs pour l'hétérogénéisation de complexes moléculaires pour la catalyse, certains solides hybrides MOF permettant même d'atteindre des activités et/ou sélectivité supérieures à celles obtenues par les homologues moléculaires. Par ailleurs, leur structure cristalline et ordonnées permet une étude fine des relations structure-propriété grâce à des approches combinées expérimentales-computationnelles.

Valorisation des résultats de l'étude « Organometallics@MOF » (2011-2016)

Revues à comité de lecture

J. Canivet, S. Aguado, Y. Schuurman, D. Farrusseng, "MOF-Supported Selective Ethylene Dimerization Single-Site Catalysts through One-Pot Postsynthetic Modification" *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4195-4198.

M. B. Chambers, X. Wang, N. Elgrishi, C. H. Hendon, A. Walsh, J. Bonnefoy, J. Canivet, E. A. Quadrelli, D. Farrusseng, C. Mellot-Draznieks, M. Fontecave, "Photocatalytic CO₂ Reduction Utilizing Cp*Rh-based Catalysts in Solution and Heterogenized within Metal-Organic Frameworks" *ChemSusChem* **2015**, *8*, 603-608.

C. H. Hendon, J. Bonnefoy, E. A. Quadrelli, J. Canivet, M. B. Chambers, G. Rousse, A. Walsh, M. Fontecave, C. Mellot-Draznieks, "A Simple and Non-Destructive Method for Assessing the Incorporation of Bipyridine Dicarboxylates as Linkers within Metal-Organic Frameworks" *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3713-3718.

Chapitres de Livre

Functional Linkers for Catalysis

Legrand, Alexandre; Canivet, Jerome; Farrusseng, David in "The Chemistry of Metal-Organic Frameworks, Part I: Synthesis, Characterization, and Applications" (Ed. S. Kaskel), Wiley VCH, 2016, ISBN: 978-3-527-33874-0, pp.345-386.

Application of Metal-Organic Frameworks in Fine Chemical Synthesis

Canivet, Jerome; Farrusseng, David in "Heterogeneous Catalysts for Clean Technology. Spectroscopy, Design and Monitoring" (Eds. K. Wilson and A.F. Lee) Wiley-VCH, **2014**, ISBN-10: 3527332138, ISBN-13: 978-3-527-33213-7, pp.293-331.

Communications orales

One-pot post-synthesis of a Ni-based complex within a MOF highly active in the ethylene oligomerisation

Jérôme Canivet, Sonia Aguado, Yves Schuurman and David Farrusseng, *3rd International Conference on Metal Organic Frameworks and Open Framework Compounds (MOF2012)*, Edinburgh (UK), September **2012**.

Metal-Organic Frameworks in Catalysis

Jérôme Canivet and David Farrusseng, *3rd International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials*, Sorrento (Italy), March **2013**.

Photocatalytic CO₂ Reduction Utilizing Cp*Rh-based Catalysts within Metal-Organic Frameworks

N. Elgrishi, M. Chambers, J. Bonnefoy, E. A. Quadrelli, J. Canivet, D. Farrusseng, C. Mellot-Draznieks, M. Fontecave, *E-MRS 2015 Spring Meeting*, Lille (France), May **2015**.

Immobilization of a Rh-based Organometallic Catalyst within Metal-Organic Framework

J. Bonnefoy, N. Elgrishi, M. B. Chambers, X. Wang, J. Canivet, E. A. Quadrelli, D. Farrusseng, C. Mellot-Draznieks and M. Fontecave, *GECOM-CONCOORD 2015*, Lyon (France), May **2015**.

Photocatalytic system based on Rh-functionalized Metal-Organic Framework
J. Canivet, J. Bonnefoy, D. Farrusseng, M.B. Chambers, C. Mellot-Draznieks, M. Fontecave, *E-MRS 2016 spring Meeting*, Lille (France), May **2016**.

MOF Vision in Catalysis: Extended Molecular Networks vs. Surface Science
J. Canivet, A. Legrand and D. Farrusseng, *42nd ICCG*, Brest (France), July **2016**.

Communications par affiches

Chiral organometallic catalysts confined inside MOF nanospace
Jonathan Bonnefoy, Jérôme Canivet, C. Mellot-Draznieks, E. Alessandra Quadrelli and David Farrusseng, *MOF2014 Conference*, Kobe (Japan), September 2014.

Organometallic catalysts confined inside MOF nanospace
Jonathan Bonnefoy, Jérôme Canivet, E. Alessandra Quadrelli and David Farrusseng, 6th International FEZA Conference, Leipzig (Germany), September 2014.

Organometallic catalysts confined inside MOF nanospace
Jonathan Bonnefoy, Jérôme Canivet, E. Alessandra Quadrelli and David Farrusseng, 7th International Symposium on Nanoporous Materials (NANO-7), Niagara Falls (Canada), June 2014.

MOF-Supported Nickel-Based Catalyst for the Selective Ethylene Dimerization
Jérôme Canivet, Sonia Aguado, Yves Schuurman and David Farrusseng, XIth European Congress on Catalysis - EUROPACAT, Lyon (France), September 2013.(selected for discussion symposia)

Efficient MOF-Based Catalyst for the Selective Ethylene Dimerization
Jérôme Canivet, Sonia Aguado, Yves Schuurman and David Farrusseng, *3rd International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials*, Sorrento (Italy), March 2013.

Projet collaboratifs

FP7 OCMOL	Catalyseurs MOF pour la valorisation de l'éthylène (2009-2013)
CNRS PHOTOCHYM	MOF photocatalyseurs (2013-2014, porteur)
H2020 H-CCAT	Catalyseurs MOF pour le couplage C-C par activations C-H (2017-2020 ; WP leader)

Encadrement

03-08/2016: **Master 2** (UCBL): H. Hussein "Ni@UiO-67 MOF Catalysts for the Ethylene Oligomerization", IRCELYON

03-08/2013: **Master 2** (Erasmus): A. Molino "Functionalized MOF Catalysts for the Ethylene Oligomerization", IRCELYON (co-encadrante E. A. Quadrelli, C2P2), Synthèse et fonctionnalisation de MOFs pour la catalyse

6.1.2 MOFs fonctionnalisés : vers des metalloenzymes artificielles

Au-delà d'un simple conteneur ou nano-réacteur, j'ai imaginé la cavité hybride organique-inorganique des matériaux MOFs comme la structure synthétique d'une enzyme. Celle-ci pourra combiner les avantages de sélectivité des enzymes avec les stabilités chimique et thermique des matériaux hybrides.

La création de cavités mimant la poche d'une enzyme prend deux aspects dans mon projet : le contrôle de la balance hydrophile-hydrophobe et la décoration de la cavité avec des peptides.

➤ Matériaux superhydrophobes ¹¹⁷

Tout d'abord, j'ai mis au point sur le solide SIM-1, découvert dans notre groupe en 2010, une méthode de fonctionnalisation post-synthétique basée sur la synthèse d'imine à partir de la fonction aldehyde présente sur le ligand du MOF (Figure 6.11). Celle-ci a permis l'introduction de longue chaîne carbonée en C₁₂ hydrophobe. La variation du taux de fonctionnalisation du SIM-1 en SIM-2 permet de contrôler l'hydrophobicité du SIM-2, mis en évidence par l'angle de contact d'une goutte d'eau avec le solide.

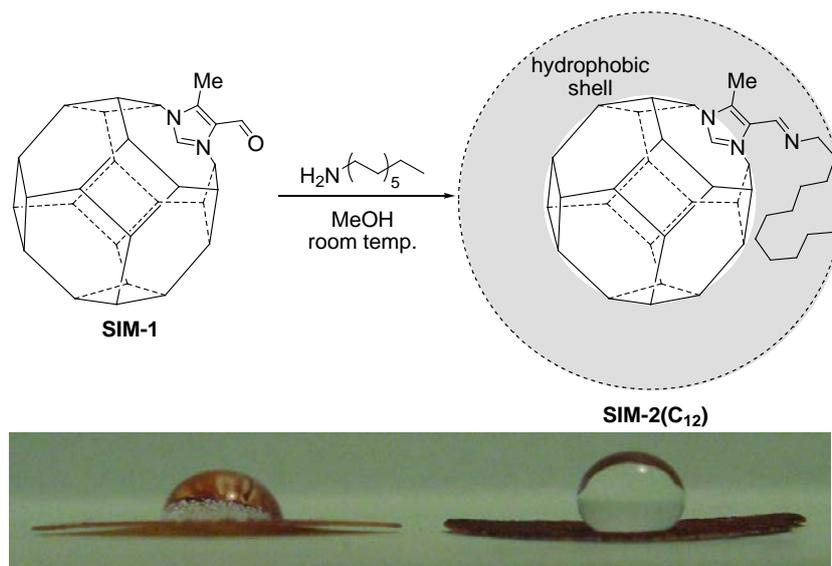


Figure 6.11. Modification post-synthétique du SIM-1 vers le SIM-2 superhydrophobe.

L'étude de l'effet de la fonctionnalisation des matériaux SIM sur leurs propriétés catalytiques a montré que la modification de l'environnement de centres catalytiques du SIM-1 par le greffage des chaînes grasses hydrophobes permet d'accélérer les réactions de Knoevenagel (Figure 6.12). Cette réaction, généralement catalysée par des catalyseurs basiques, libère de l'eau qui peut empoisonner les centres catalytiques ou rentrer en compétition d'adsorption avec les réactifs. En modifiant la surface des pores par des chaînes hydrophobes, on peut limiter ainsi l'adsorption compétitive. Nous avons montré une relation linéaire directe entre l'angle de contact d'une goutte d'eau (caractérisant l'hydrophobicité) et l'activité catalytique. L'étude de l'activité du SIM-1 supporté sur des billes d'alumine sous

forme de film d'épaisseur variable et contrôlée a permis de conclure que la réaction avait lieu non pas uniquement à la surface du matériau mais bien à l'intérieur, sur tout l'épaisseur du film de SIM-1. Le catalyseur SIM-1 post-fonctionnalisé, sous forme de poudre ou mis en forme, est le catalyseur le plus actif jamais publié à notre connaissance.

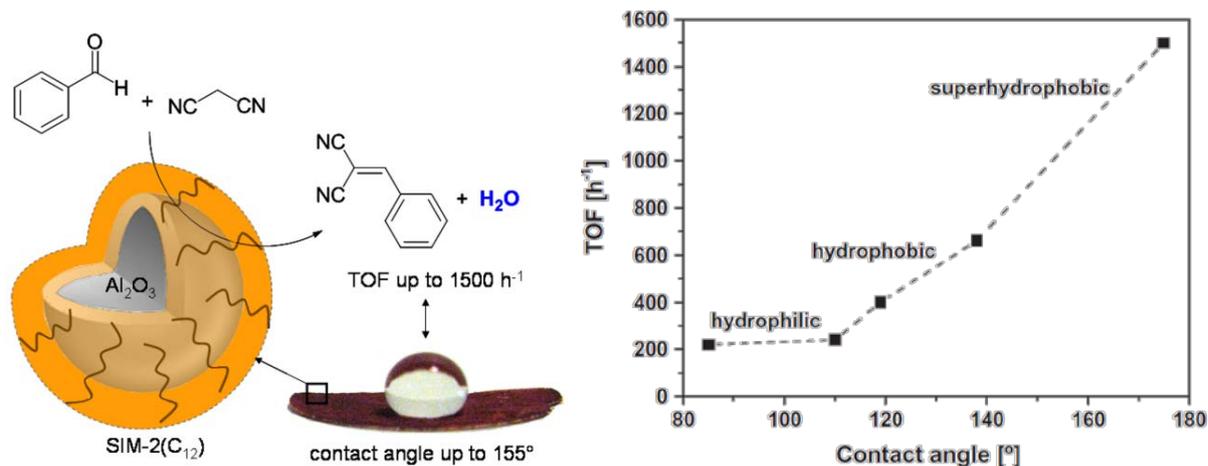


Figure 6.12. Activité catalytique accrue du SIM-2 superhydrophobe.

➤ Nouveaux matériaux Peptides@MOF¹¹⁸⁻¹²⁰

D'autre part, mon activité de recherche principale s'est axée sur la fonctionnalisation de cavités de MOF par des peptides afin de générer des poches chirales hybrides pour la catalyse et la reconnaissance moléculaire.

J'ai transposé avec succès pour la première fois la synthèse de peptide en phase solide dans des matériaux MOFs pour leur fonctionnalisation en vue de la création de nouveaux matériaux aux propriétés biomimétiques inédites (Figure 6.13).

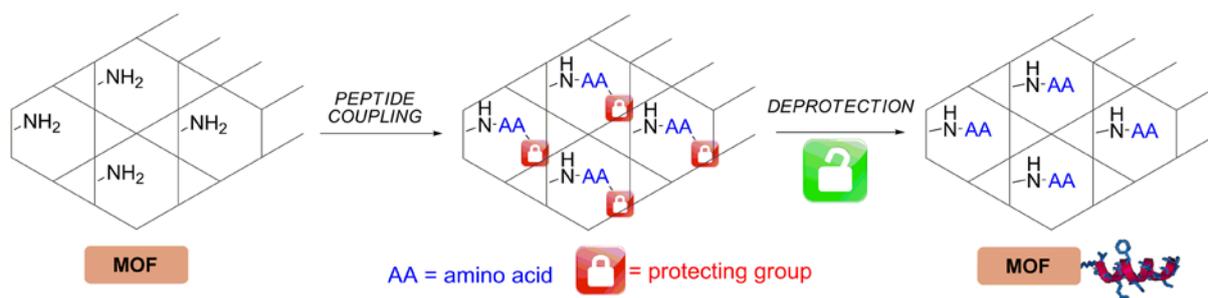


Figure 6.13. Couplage peptide en phase solide appliqué aux MOFs.

J'ai obtenu de premiers résultats prometteurs avec la fonctionnalisation du MOF In-MIL-68-NH₂⁷³ avec des acides aminés type proline et alanine en suivant un protocole de couplage-déprotection. Dans une première étape l'acide aminé protégé est greffé dans la cavité du MOF via une liaison amide avec le groupe amino du ligand du MOF. La seconde étape consiste en la déprotection de l'amide formé pour libérer le NH terminal.

J'ai récemment, et avec mon doctorant Jonathan Bonnefoy, fait évoluer cette technique en utilisant des irradiations microondes afin d'améliorer l'efficacité des greffages et la qualité (cristallinité et porosité) des nouveaux solides fonctionnalisés (Figure 6.14).¹²¹⁻¹²⁶ Au-delà de simple acides aminés, nous avons greffé des bis-, tri- et quadripeptides afin d'aboutir à la création de cavités mimant la poche enzymatique. Le principal verrou que nous avons levé lors de ce travail est la conservation la pureté énantiomérique des peptides greffés que nous sommes les premiers à avoir reportée.

Trois différentes plateformes de départ MOF ont été étudiées (Figure 6.14). Toutes sont formées du ligand 2-aminoterephthalate mais présentent des topologies, dimensions, tailles des pores et des fenêtres différentes.

L'In-MIL-68-NH₂, brevetée en tant que IHM-2, est isostructural du MIL-68 et a une structure unidimensionnelle formée d'indium octaédrique et de 2-aminoterephthalate (BDC-NH₂) pontant. Il est composé de canaux 1-D hexaédriques et triangulaires avec des diamètres de 16 à 6 Å, respectivement.⁷³ L'Al-MIL-101-NH₂ est isostructural du Cr-MIL-101⁹³ et est formé de trimères d'aluminium (III) reliés entre eux par des ligands 2-aminoterephthalate.⁹⁴ Avec des diamètres de pores de 29 et 34 Å, l'Al-MIL-101-NH₂ peut être considéré comme un candidat idéal grâce à son volume de pores élevé en mesure d'accueillir à la fois de grands greffons et en grande quantité. Le Zr-UiO-66-NH₂ est composé de clusters Zr₆O₆ reliés par des ligands 2-aminoterephthalates.⁹⁵ Il est également tridimensionnel mais possède des cavités accessibles plus réduites avec des diamètres de pores de 7,5 et 11 Å.

Le couplage peptidique traditionnel peut efficacement être réalisé en utilisant la dicyclohexylcarbodiimide (DCC) comme agent de couplage. Cependant, la DCC se transforme au cours du couplage en dicyclohexylurée (DCU), un solide blanc insoluble qui ne peut être isolé du MOF. Nous avons donc étudié les seuls agents de couplage qui sont solubles dans des solvants organiques, afin de permettre la purification des matériaux MOF solides grâce à l'utilisation de cycles de lavage. Les agents de couplage que nous avons étudiés sont la bromure de pyrrolidinophosphonium trihexafluorophosphate (PyBrOP),¹²⁷ le chlorure de tripyrrolidinophosphonium hexafluorophosphate (PyClOP)¹²⁸ et l'iodure de 2-chloro-N-méthylpyridinium, connu comme agent couplage de Mukayama (Figure 6.12),¹²⁹ qui ont démontré leur efficacité pour des réactions de couplage peptidique difficiles, combinée avec une base telle que la N,N-diméthylaminopyridine (DMAP) ou la diisopropyléthylamine (DIEA).

La protection de la fonctionnalité amino terminale de l'acide aminé ou du peptide est également essentielle ici, parce que les groupes amino sur les parois MOF sont moins nucléophiles que leurs homologues homogènes en raison de l'effet électroattracteur des carboxylates coordonnée aux cations métalliques de la structure.

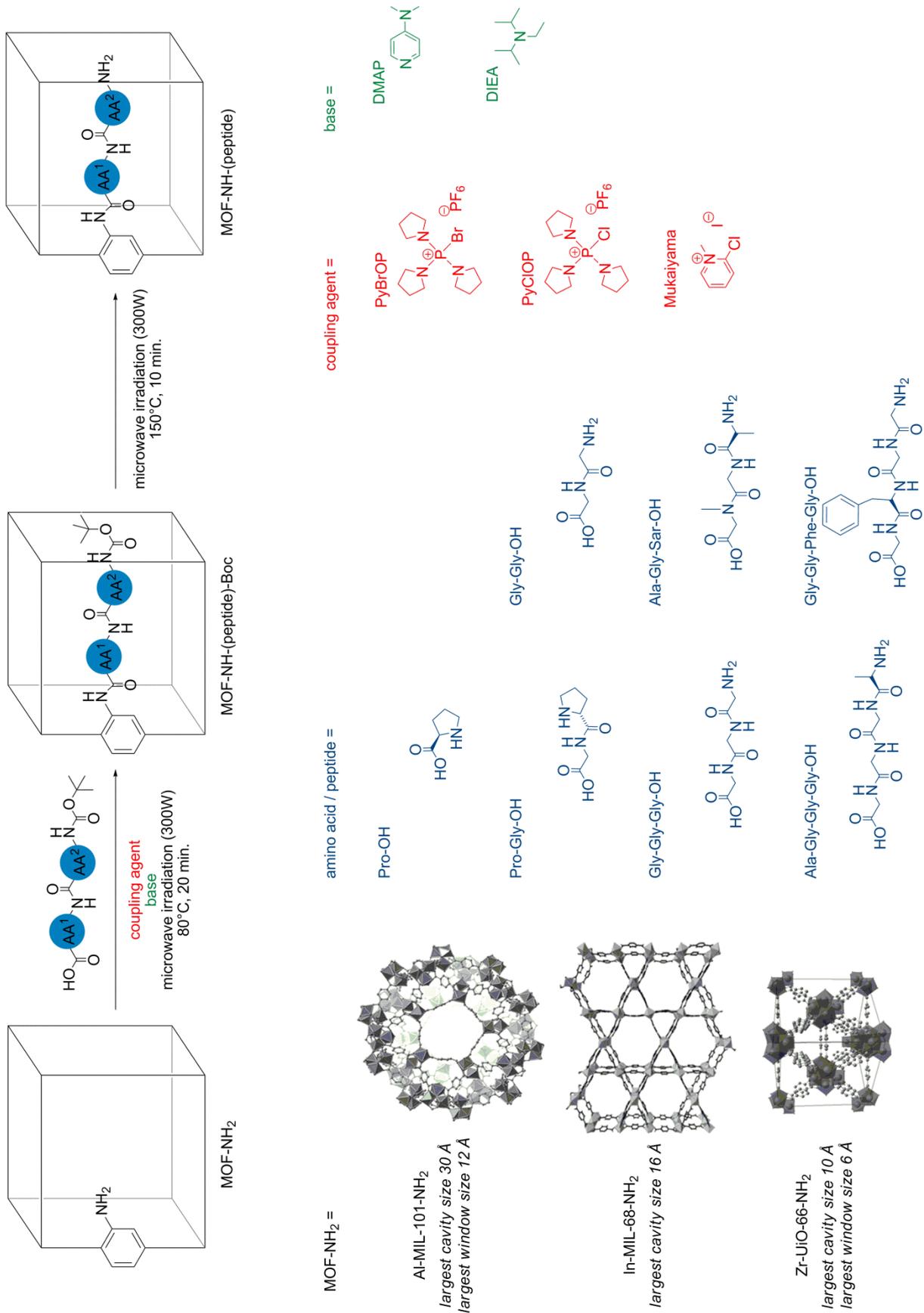


Figure 6.14. Criblage de systèmes de couplage de différents acides aminés et oligopeptides dans 3 structures MOF différentes sous irradiation microonde.

Le *tert*-butyloxycarbonyl (Boc) a été choisi comme groupe N-protecteur, en raison de sa thermolabilité. Sa transformation en dioxyde de carbone et isobutène gazeux à des températures supérieures à 110°C permet la déprotection du greffon sans l'utilisation de produits chimiques supplémentaires qui pourraient éventuellement rester bloqués à l'intérieur des pores MOF.¹³⁰⁻¹³²

Dans le cas de l'Al-MIL-101-NH₂, une irradiation par micro-ondes permet d'accroître le taux de greffage en un temps beaucoup plus court à la fois pour la proline et la proline-glycine par rapport au chauffage de conventionnel dans un bain d'huile (Tableau 6.2, entrées 1 - 6).

Tableau 6.2. Taux de greffage obtenus pour MOF-Pro and MOF-oligopeptide après une séquence couplage-déprotection.^[a]

entrée	Structure MOF	Acide Aminé / Peptide	Chauffage ^[b] / T [°C] / temps	Greffage [%] ^[c]
1	Al-MIL-101-NH ₂	HO-Pro	CH / 37 / 96 h	10
2	Al-MIL-101-NH ₂	HO-Pro	MW / 80 / 20 min	15
3	Al-MIL-101-NH ₂	HO-Pro	CH / 80 / 96 h	7
4	Al-MIL-101-NH ₂	HO-Gly-Pro	CH / 37 / 96 h	50
5	Al-MIL-101-NH ₂	HO-Gly-Pro	MW / 80 / 20 min	60
6	Al-MIL-101-NH ₂	HO-Gly-Pro	CH / 80 / 96 h	45
7	Al-MIL-101-NH ₂	HO-Gly-Gly	MW / 80 / 20 min	55
8	Al-MIL-101-NH ₂	HO-Gly-Gly-Gly	MW / 80 / 20 min	17
9	Al-MIL-101-NH ₂	HO-Sar-Gly-Ala	MW / 80 / 20 min	19
10	Al-MIL-101-NH ₂	HO-Gly-Gly-Gly-Ala	MW / 80 / 20 min	18
11	Al-MIL-101-NH ₂	HO-Gly-Phe-Gly-Gly	MW / 80 / 20 min	< 5
12	In-MIL-68-NH ₂	HO-Pro	CH / 37 / 96 h	10
13	In-MIL-68-NH ₂	HO-Pro	MW / 80 / 20 min	11
14	In-MIL-68-NH ₂	HO-Gly-Pro	CH / 37 / 96 h	15
15	In-MIL-68-NH ₂	HO-Gly-Pro	MW / 80 / 20 min	5
16	Zr-UiO-66-NH ₂	HO-Pro	CH / 37 / 96 h	< 2
17	Zr-UiO-66-NH ₂	HO-Pro	MW / 80 / 20 min	10
18	Zr-UiO-66-NH ₂	HO-Gly-Pro	CH / 37 / 96 h	< 2
19	Zr-UiO-66-NH ₂	HO-Gly-Pro	MW / 80 / 20 min	< 2

[a] Amino-MOF (0.45 mmol -NH₂, MIL-101: 100 mg, MIL-68: 71 mg and UiO-66: 76 mg), *N*-Boc acide aminé ou peptide (0.45 mmol), agent de couplage de Mukaiyama (0.45 mmol), base aminée DIEA (0.90 mmol), dichlorométhane (5 mL) à 80°C pendant 20 minutes, suivi de la déprotection dans le dichlorométhane à 150°C sous irradiation microonde 300 W pendant 10 minutes. [b] CH = conventional heating, MW = microwave heating (300 W). [c] Déterminé par RMN liquide ¹H de l'échantillon MOF dissout.

Le couplage peptidique procède 200 fois plus vite avec une irradiation microondes (Tableau 6.2, entrée 2 et 5). Il est à noter qu'en utilisant un chauffage conventionnel à 80°C, aucun couplage peptidique n'est détectée au bout de 20 minutes. Cette preuve exclut un simple effet de la température sur l'efficacité de couplage peptidique et montre le rôle essentiel des microondes dans ce procédé. De même, la stabilité de l'Al-MIL-101-NH₂ sous

irradiation de microondes a été attestée par un suivi RMN du surnageant, diffraction des RX et mesure de la porosité. A titre de comparaison, lorsque Al-MIL-101-NH₂ est placée à 150°C dans du DMF-d₇ dans un autoclave pendant 8 heures, conditions qui sont proches de celles rapportés pour la déprotection thermique avec d'autres MOF, 20% en moles de ligand 2-aminoterephthalate passent en solution.

Le choix du solvant est également critique pour l'efficacité du procédé microonde: différents solvants tels que le n-hexane, le dichlorométhane, l'acétate d'éthyle, l'acétonitrile, le DMF et le DMSO ont été testés (Tableau 6.3). Bien que la synthèse peptidique en phase solide soit généralement effectuée dans du N, N-diméthylformamide (DMF), le meilleur solvant ici est le dichlorométhane car il combine les avantages d'une faible constante diélectrique, qui est un paramètre clé dans la synthèse assistée par microondes, et la capacité à dissoudre les réactifs organiques cibles.

En ce qui concerne la combinaison agent couplage / base aminée, PyBrOP / DMAP et Mukaiyama / DIEA permettent d'atteindre un rendement de 15% de fonctionnalisation dans le cas de la synthèse du Al-MIL-101-NH-Pro (Tableau 6.3). Dans le cas de l'Al-MIL-101-NH-Gly-Pro, le couple Mukaiyama / DIEA donne le meilleur taux de greffage (60%, Tableau 6.3).

Table 6.3. Criblage des conditions de couplage sous irradiations microonde.^[a]

MOF	Solvant	Agent de Couplage	Base	Greffage [%] ^[b]
Al-MIL-101-NH-Gly-Pro	<i>n</i> -hexane	Mukaiyama	DIEA	20
	dichlorométhane	Mukaiyama	DIEA	60
	Acetate d'éthyle	Mukaiyama	DIEA	35
	acétonitrile	Mukaiyama	DIEA	40
	<i>N,N</i> -diméthylformamide	Mukaiyama	DIEA	30
	<i>N,N</i> -diméthylsulfoxyde	Mukaiyama	DIEA	5
	dichlorométhane	PyBrOP	DMAP	10
	dichlorométhane	PyBrOP	DIEA	45
	dichlorométhane	PyClOP	DMAP	15
	dichlorométhane	PyClOP	DIEA	35
Al-MIL-101-NH-Pro	dichlorométhane	Mukaiyama	DIEA	15
	dichlorométhane	PyBrOP	DMAP	15

[a] Amino-MOF (0.45 mmol -NH₂, MIL-101: 100 mg, MIL-68: 71 mg and UiO-66: 76 mg), *N*-Boc acide aminé ou peptide (0.45 mmol), agent de couplage (0.45 mmol), base aminée (0.90 mmol), dichlorométhane (5 mL) à 80°C pendant 20 minutes, suivi de la déprotection dans le dichlorométhane à 150°C sous irradiation microonde 300 W pendant 10 minutes. [b] Déterminé par RMN liquide ¹H de l'échantillon MOF dissout.

L'élimination thermique du Boc sous chauffage classique est préjudiciable à la structure du MOF. En effet, chauffer les Al-MIL-101 fonctionnalisés à 110°C pendant 2 heures, soit dans le dichlorométhane (dans un autoclave) ou dans du DMF à l'aide d'un bain d'huile conduit à une perte partielle des groupes greffés et à la décomposition de la

structure. En revanche, sous irradiation par microondes, le taux de greffage, la porosité et la cristallinité des solides fonctionnalisés sont conservés. En effet, les diffractogrammes de l'Al-MIL-101-NH-Pro et de l'Al-MIL-101-NH-Gly-Pro correspondent à ceux de l'Al-MIL-101-NH₂. La surface spécifique BET passe de 3000 m²·g⁻¹ pour l'amino-MIL-101 à 330 et 800 m²·g⁻¹ pour le MIL-101 fonctionnalisé avec la proline et la glycine-proline, respectivement.

En résumé, cette méthodologie optimisée est une voie rapide et efficace pour la préparation de solides MIL-101 greffés avec des peptides, tels que Al-MIL-101-NH-Pro et Al-MIL-101-NH-Gly-Pro avec des charges correspondant à 15 et 60 unités de proline par cavité respectivement, sur une échelle de 100 mg en moins d'une heure. Il est à noter qu'une augmentation des rendements de greffage est obtenue pour la glycine-proline par rapport à la proline. Dans ce cas, la glycine pourrait agir comme un espaceur en augmentant la distance entre la Boc-proline et la paroi du MOF, ce qui limite l'encombrement stérique dû à la fois au groupement Boc et de la courbure de la cavité du MOF.

L'efficacité de l'irradiation microonde est également observée pour la proline protégée par le groupement Boc greffée sur In-MIL-68-NH₂: les mêmes rendements sont observés au bout de 96 h de chauffage classique ou 20 minutes d'irradiation par microondes. Dans le cas du dipeptide Boc-Pro-Gly-OH, aucune amélioration du taux de greffage n'est observée en utilisant l'irradiation microondes (tableau 6.2, entrées 12 à 15). Cette absence d'augmentation du taux de greffage peut être causée par la diffusion plus difficile pour ce composé organique plus grand qui est de surcroît amplifiée par le temps de réaction très courts sous irradiation microondes. Les avantages de l'irradiation par microondes demeurent toutefois pour le MIL-68 fonctionnalisé par la Pro-Gly au cours de l'étape de déprotection. En effet, comme indiqué précédemment pour les MIL-101, la déprotection utilisant de l'acide trifluoroacétique ou un chauffage conventionnel à 110°C sont préjudiciables à l'intégrité de la structure MIL-68. Bien que l'In-MIL-68-NH₂ ait été décrit comme sensible au traitement thermique, le chauffage par microondes permet l'élimination thermique du Boc dans le MOF fonctionnalisés sans perte de la structure cristalline. Les solides In-MIL-68-NH-Pro et In-MIL-68-NH-Gly-Pro sont obtenus après une étape de déprotection assistée par microondes, avec des taux de greffages de 10 et 15% respectivement. Les diffractogrammes RX des In-MIL-68-NH-Pro et In-MIL-68-NH-Gly-Pro correspondent à celui de l'In-MIL-68-NH₂. La surface spécifique BET passent de 1200 m²·g⁻¹ de pour l'amino-MIL-68 à 850 et 800 m²·g⁻¹ pour les analogues fonctionnalisés par la proline et la glycine-proline respectivement.

Dans le cas du Zr-UiO-66-NH₂, le taux de couplage de la proline est augmenté au moyen d'irradiation par microondes pour atteindre 10% pour Zr-UiO-66-Pro-NH-(tableau 6.2, entrées 16 et 17). Le diffractogrammes RX de Zr-66-UiO-NH-Pro obtenu après élimination du Boc assistée par microondes correspond à celui du Zr-UiO-66-NH₂. La surface spécifique BET passe de 552 m²·g⁻¹ pour le Zr-UiO-66-NH₂ à 355 m²·g⁻¹ pour le MOF fonctionnalisé par la proline. Aucun couplage n'est par contre obtenu avec le dipeptide Gly-Pro ni sous chauffage classique ni avec l'aide de microondes. Il est probable que la taille de l'ouverture des pores de l'UiO-66 soit trop petite pour être apte à recevoir le dipeptide de glycine-proline protégé (tableau 6.2, entrées 18 et 19).

La préservation de la pureté énantiomérique des greffons peptidiques lors de la séquence de greffage-déprotection au sein des cavités MOF est un enjeu crucial pour les applications envisagées. Afin d'évaluer la rétention de chiralité du greffon GlyPro greffé selon le protocole microonde dans le MIL-101, l'Al-MIL-101-Gly-Pro a été préparé en utilisant soit la (*D*)-Boc-Pro-Gly-OH (Sigma-Aldrich) soit la (*L*)-Boc-Pro-Gly-OH (Bachem AG) suivant la procédure mise au point pour donner respectivement les MOFs (*D*)-Al-MIL-101-Gly-Pro et (*L*)-Al-MIL-101-Gly-Pro avec les mêmes taux de greffages (ca. 60%). Avant l'analyse, un échantillon de 10mg de chaque solide a été dissout dans 5mL d'une solution MeOH:H₂O:TFA = 50:49:1. Cette solution a été ensuite analysée par HPLC (colonne CHIRALPAK IA, H₂O:MeOH = 65:35 avec 0.05%vol TFA, 0.2 mL.min⁻¹, détection à 254 nm).

Le chromatogramme HPLC obtenu pour l'échantillon Al-MIL-101-Gly-Pro montre deux pics correspondant à ses ligands constitutifs, à savoir l'acide 2-amino-téréphtalique et l'acide 2-(2-(pyrrolidine-2-carboxamido)acetamido)terephthalique (Figure 6.15).

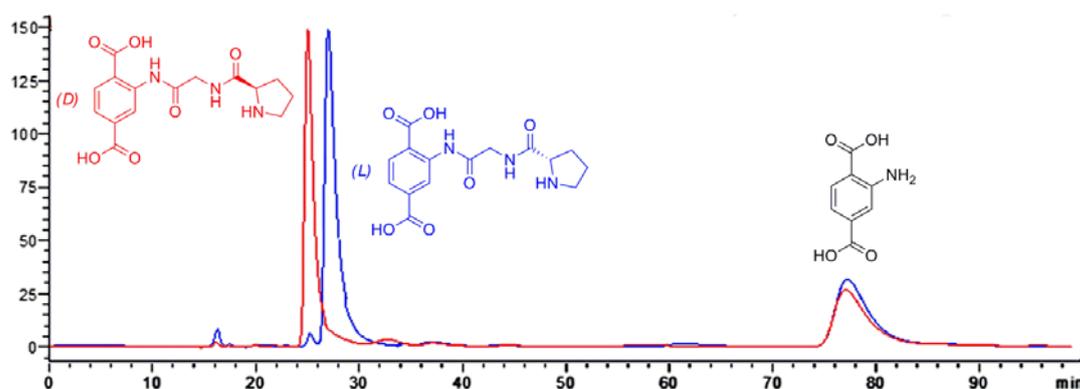


Figure 6.15. Chromatogramme HPLC d'un échantillon de MOF dissout dans une solution aqueuse à 0.5 vol% d'acide trifluoroacétique: Al-MIL-101-NH-(*D*)-Gly-Pro (rouge) and Al-MIL-101-NH-(*L*)-Gly-Pro (bleu).

Les signaux obtenus pour le MIL-101 fonctionnalisé avec la (*D*)-Pro-Gly ou la (*L*)-Pro-Gly présentent des temps de rétention espacés de 2 minutes. Dans les deux chromatogrammes, on observe un pic à 77 minutes qui correspond au ligand non-fonctionnalisé d'acide 2-aminotéréphtalique. Dans le cas d'Al-MIL-101-NH-(*L*)-Gly-Pro, un excès d'énantiomère (e.e.) de 97% est trouvé pour le ligand fonctionnalisé en intégrant les pics (Tableau 6.4).

Tableau 6.4. Temps de rétention et aire sous pics des espèces détectées par l'analyse HPLC.

MOF	Temps de rétention (min)	ligand	aire	e.e. (%)
(<i>D</i>)-Al-MIL-101-Gly-Pro	25.06	(<i>D</i>)-H ₂ BDC-NH-Gly-Pro	5158895	n.d.
	77.15	H ₂ BDC-NH ₂	3109664	
(<i>L</i>)-Al-MIL-101-Gly-Pro	25.06	(<i>D</i>)-H ₂ BDC-NH-Gly-Pro	73533	97%
	27.00	(<i>L</i>)-H ₂ BDC-NH-Gly-Pro	4552542	
	77.15	H ₂ BDC-NH ₂	2987055	

Avec notre méthode, la pureté énantiomérique du greffon peptidique est presque entièrement préservée, contrairement aux solides MOF-proline décrits précédemment. En effet, Telfer *et al.* ont reporté l'élimination thermique du Boc dans l'IRMOF-Pro-Boc.¹³¹ Ce solide avait été préparé auto-assemblage en utilisant un ligand pré-fonctionnalisé contenant des groupements Boc-proline. L'élimination complète du Boc a été effectuée à 165°C pendant 4 heures sous irradiation microondes et a conduit à un e.e. de 80% pour le ligand fonctionnel. Plus récemment, et en utilisant le même ligand Boc-proline pré-fonctionnalisé, Kaskel a rapporté l'élimination thermique de Boc dans le DUT-32-Pro-Boc.¹³⁰ L'étude détaillée a montré une accélération de la racémisation du ligand organique en solution en élevant la température de 100 à 140°C. Dans le cas du DUT-fonctionnalisé, la déprotection a nécessité une température de 170 ° C pour obtenir l'élimination complète du Boc et a conduit à la racémisation totale du greffon proline (e.e. = 0).

Afin d'évaluer l'étendue de notre méthode, nous avons réalisé des greffages dans l'Al-MIL-101-NH₂ avec un dipeptide différent (Boc-Gly-OH) et des tri- et quadripeptides, à savoir Boc-(Gly)₃-OH (N-Boc-(glycine)₃), Boc-Ala-Gly-Sar-OH (N-Boc-alanine-glycine-sarcosine), Boc-Ala-(Gly)₃-OH (N-Boc-alanine-(glycine)₃) et Boc-(Gly)₂-Phe-Gly-OH (N-Boc-(glycine)₂-phénylalanine-glycine).

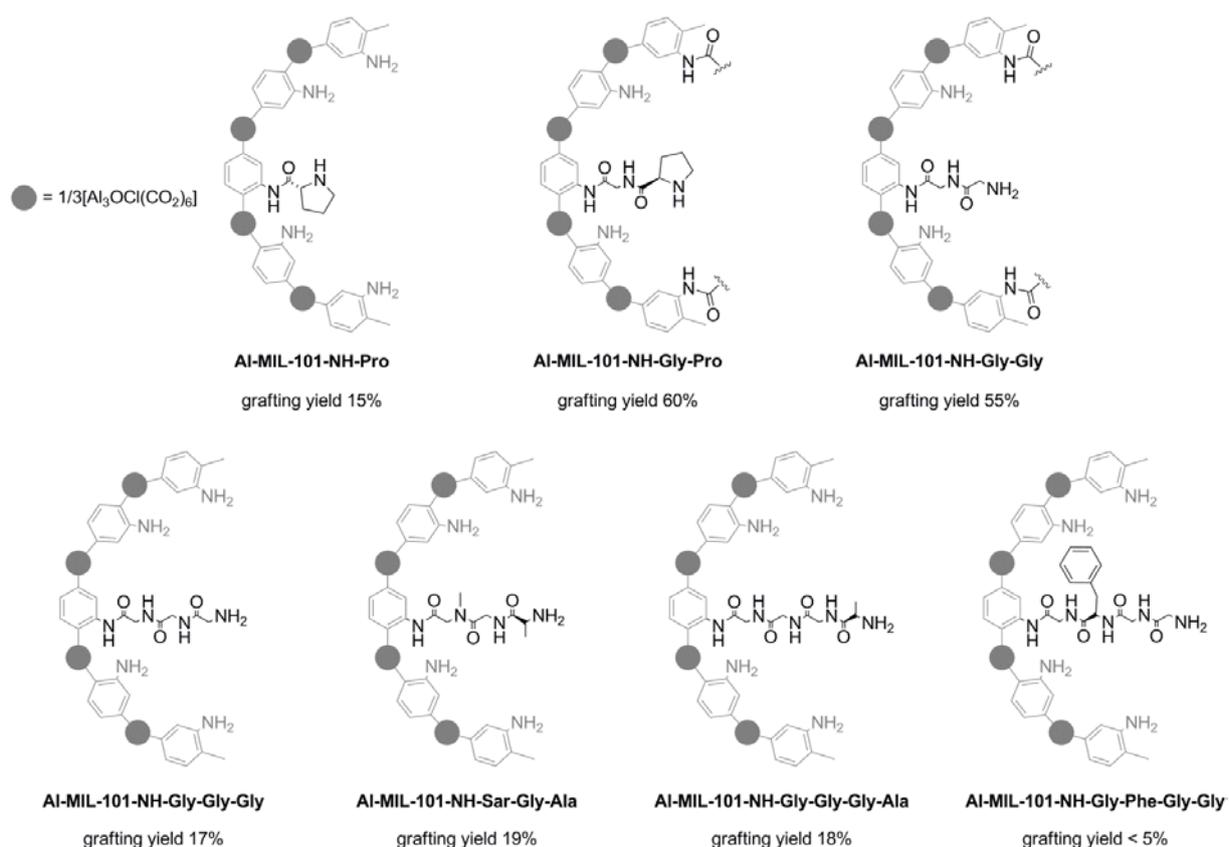


Figure 6.16. Greffages au sein des cavités Al-MIL-101-NH₂ : de l'acide aminé simple au térapeptide.

Dans les meilleures conditions établies pour la glycine-proline, ces essais ont donné lieu à des taux de greffage variant de 17 à moins de 5% (Figure 6.16 et Tableau 6.2, entrées 7

- 11). En effet, le passage d'un dipeptide à un tripeptide induit une diminution du taux de greffage de 50-60% à 20%. Dans ces cas, la répulsion stérique entre le peptide protégé et les parois du MOF ne peut pas expliquer à elle seule une telle diminution, car l'espaceur glycine est toujours présent.

Les tri- et quadripeptides encombrés semblent diffuser plus difficilement à l'intérieur des cavités du MIL-101, une situation qui pourrait résulter d'une forte adsorption des peptides ou du blocage des pores. Le passage de (Gly)₃ de (Gly)₃-Ala ne semble pas affecter le taux de greffage et montre que la fonctionnalisation n'est pas limitée ici par la taille du peptide. En revanche, la présence de la phénylalanine (Phe) dans le dernier quadripeptide est préjudiciable au greffage. Une limite diffusionnelle dans les pores, des possibles interactions π - π des résidus phénylalanine, et la conformation repliée du peptide pourraient contribuer à expliquer le faible taux de greffage.

Comme preuve de concept de l'application de MOF chiraux fonctionnalisés par des peptides, nous avons testé ces solides en tant que catalyseurs asymétriques dans la réaction d'aldolisation asymétrique entre l'acétone et 4-nitro-benzaldéhyde, déjà été connue comme étant catalysée par des espèces prolinamides homogènes (Figure 6.17).

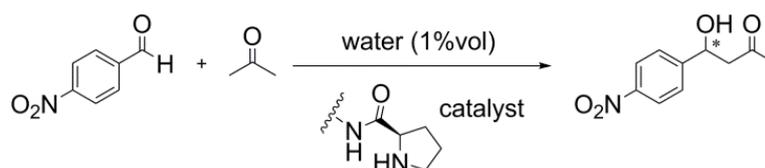


Figure 6.17. Aldolisation asymétrique du *p*-nitrobenzaldéhyde avec l'acétone catalysée par un groupe prolinamide.

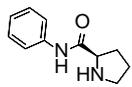
Cette réaction nécessite la présence d'une source de proton, dans ce cas l'eau, afin de procéder efficacement, comme déjà rapporté pour systèmes homogène.

Etant donné que l'Al-MIL-101-NH₂ ne catalyse pas la réaction d'aldolisation à la différence de l'In-MIL-68-NH₂ et puisque la cavité MIL-101 est suffisamment grande pour recevoir à la fois le catalyseur organique ancré et les réactifs, cette plateforme a été choisie pour notre étude de la réaction d'aldolisation asymétrique.

Comme le montre le tableau 6.5, en utilisant 15% en moles de motifs de proline ancrés dans le MIL-101 à température ambiante en présence d'eau, l'Al-MIL-101-NH-Gly-Pro catalyse la réaction pour donner le produit d'aldolisation 4-hydroxy-4-(4-nitrophényl)butan-2-one avec 25% d'excès énantiomérique, tandis que Al-MIL-101-NH-Pro produit un excès énantiomérique de 18%. La catalyse par le MOF semble se produire l'aldol avec des rendements sensiblement plus bas que la version homogène: alors qu'une conversion complète est observée en homogène à température ambiante, tous les catalyseurs solides montrent un plateau à des rendements inférieurs à 30% au bout de sept jours (tableau 6.5). La réaction réalisée à 45°C conduit à une conversion presque totale, mais avec une plus faible sélectivité (e.e. = 17%). En utilisant un équivalent de fragment proline dans Al-MIL-

101-NH-Gly-Pro par rapport au 4-nitro-benzaldéhyde à température ambiante, le rendement obtenu est de 80% avec une énantiosélectivité équivalente (e.e. = 27%).

Tableau 6.5. Rendements et excès énantiomériques obtenus pour la réaction d'aldolisation asymétrique.^[a]

Catalyseur	Rendement [%] ^[b]	E.e. [%] ^[b]
Al-MIL-101-NH ₂	< 5	< 2
Al-MIL-101-NH-Pro	18	18
Al-MIL-101-NH-Gly-Pro	26	25
Al-MIL-101-NH-Gly-Pro	80 ^[c]	27
Al-MIL-101-NH-Gly-Pro	> 95 ^[d]	17
IRMOF-Pro	> 95 ^[c]	29
DUT-32-Pro	n.d.	0
	> 95	35

[a] Réaction menée avec 15 mol% d'espèce catalytique (0.03 mmol de dérivé proline soit dans le MOF soit sous forme organique), *p*-nitro-benzaldéhyde (0.2 mmol), eau (50 μ L) dans l'acétone (5 mL) à température ambiante pendant 7 jours. [b] Déterminé par HPLC à l'aide d'une colonne Chiralpak AS-H. (n.d. = non déterminé). [c] Résultat obtenu en utilisant 100 mol% de dérivé de proline par rapport au 4-nitrobenzaldehyde. [d] Réaction menée à 45°C.

De façon très satisfaisante, les catalyseurs MOF fonctionnalisés permettent d'atteindre des valeurs de e.e. proches de celles de leurs homologues homogènes. Un test de lixiviation montre qu'aucun des fragments de proline actifs n'est libéré dans la solution au cours de la réaction. L'énantiosélectivité observée ici avec nos MOF fonctionnalisés sont également semblables à celles rapportées par Telfer en utilisant le solide IRMOF-Pro avec 1 équivalent de proline dans le MOF (29% ee).

L'activité catalytique de l'Al-MIL-101-NH-Gly-Pro est probablement limitée par la diffusion dans la structure nanoporeuse. Ce résultat n'a rien de surprenant compte tenu de la forte adsorption du *p*-nitro-benzaldéhyde dans le MOF à la fois par des liaisons hydrogène et des interactions π - π . Cette réaction asymétrique modèle confirme en outre l'absence de racémisation, et donc que l'induction chirale est maintenue après greffage post-synthétique en utilisant notre procédure.

En conclusion, nous avons mis au point une méthode rapide et facilement applicable pour greffer des groupements chiraux dérivés de biomolécules à l'intérieur des cavités MOF. Avec des conditions de couplage qui sont optimisés en termes d'activateur, base et solvant, et grâce à l'utilisation de l'irradiation microondes, l'ancrage à l'intérieur des pores procède avec des rendements raisonnables à partir d'un seul acide aminé jusqu'aux tétrapeptides. Il est à noter qu'en utilisant cette nouvelle méthodologie, aucune racémisation du peptide ne se produit pendant le processus de greffage-déprotection à l'intérieur des cavités MOF. Il est ainsi possible de concevoir une bibliothèque de solides hybrides cristallins poreux avec des groupements actifs asymétriques confinés alliant grande diversité et densité ajustable de greffons chiraux.

➤ **Caractérisation des peptides@MOF par étude combinée RMN-DFT**

Les conformations précises des acides aminés et peptides greffés ainsi que leur alignement à l'intérieur de la cavité du MOF doivent affecter les performances catalytiques et de séparation énantiosélective. Compte tenu du nombre élevé de conformations possibles pour les peptides isolés ainsi que toutes les interactions possibles entre le MOF et les peptides confinés, une étude spécifique est actuellement en cours pour aborder cet aspect au travers du projet HOPFAME, subventionné par l'ANR de 2013 à 2017, dont j'anime le déroulement en collaboration avec Caroline Mellot-Draznieks au Collège de France pour la partie modélisation GCMC et DFT.

L'objectif de HOPFAME est de démontrer que la fonctionnalisation de MOF, choisis judicieusement, en greffant des groupements chiraux flexibles tels que des acides aminés ou des séquences de peptides courts, fournira un environnement qui imite les enzymes. Par conséquent, ils doivent permettre la reconnaissance moléculaire chirale, tendant à l'objectif d'énantiosélectivité idéale de 100%. Ces objectifs ambitieux seront atteints par le développement de quatre outils et méthodes originales :

- La conception rationnelle de MOF fonctionnels chiraux par modélisation informatique,
- La synthèse de cavités poreuses à façon par post-synthèse insérant des fonctions chirales dans les MOF, y compris des acides aminés, des peptides et centres biologiques ainsi qu'en les combinant avec des centres organométalliques catalytique greffés.
- La caractérisation des MOF utilisant des techniques de caractérisation spectroscopique de pointe,
- La compréhension du phénomène de reconnaissance moléculaire au niveau moléculaire dans des MOF chiraux par la modélisation des interactions hôte-invité. Le développement de l'origine fonctionnelle MOF chiraux sera basé sur des approches de conception rationnelle.

HOPFAME consiste en une étroite intégration de la modélisation moléculaire et des études expérimentales et, à ce jour, les résultats obtenus permettent de distinguer des familles de couple greffon-hôte permettant une différenciation fine de substrats chiraux par modélisation GCMC.

Par ailleurs, la méthode que nous avons mise au point afin de déterminer la conformation des oligopeptides et les interactions hôte-invité au sein des cavités MOF consiste à comparer les signaux du spectre RMN ¹⁵N expérimentaux obtenu pour un MOF fonctionnalisé (voir section 6.2) avec les spectres générés pour des structures modèles comportant différentes conformations de l'acide aminé/peptide au sein de la cavité du MOF (Figure 6.18).

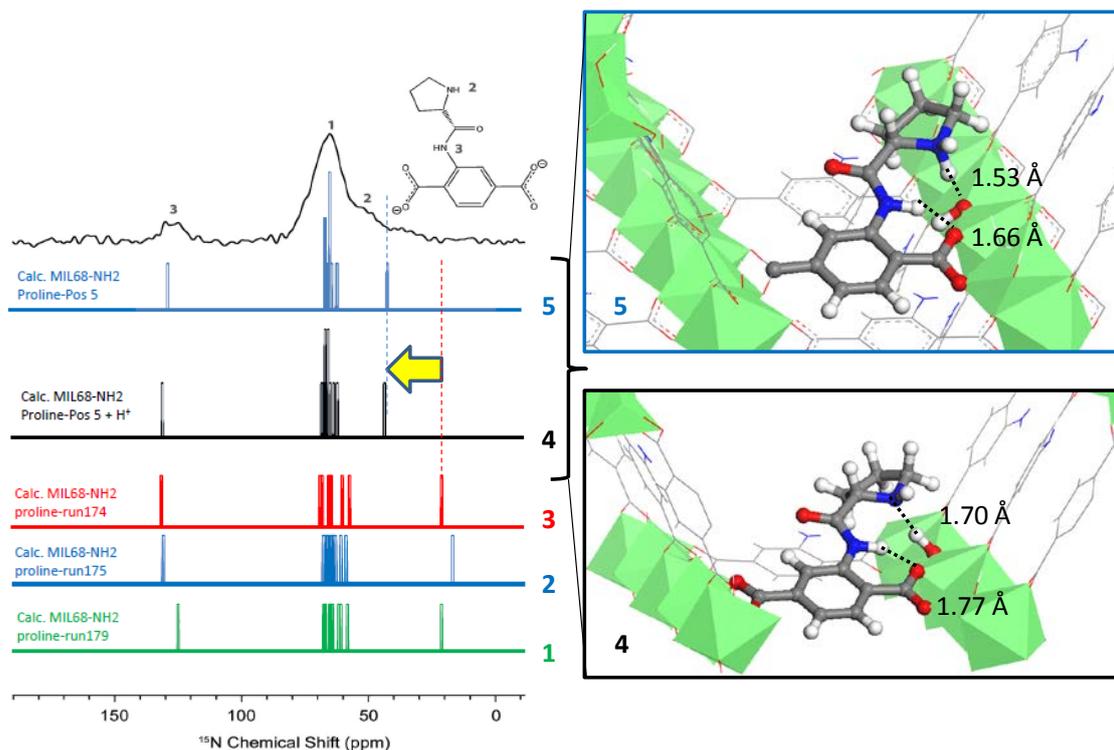


Figure 6.18. Etude RMN ^{15}N et combinaison expérience-modélisation pour la résolution de la conformation d'acides aminés dans les cavités MOF : Cas du MIL-68-NH-Pro.

Dans ce travail, nous avons étudié les caractéristiques structurales des MOFs fonctionnalisés par des peptides à l'aide d'une combinaison DFT, Molecular Dynamics (MD) et spectroscopie RMN ^{15}N améliorée par Polarisation Dynamique Nucléaire de surface (DNP SENS, voir 6.2) pour mettre à jour les interactions hôte-invité imposant la conformation la plus probable adoptée dans les peptides@MOF expérimentalement synthétisés.¹¹⁹ Nous nous sommes focalisé sur le MIL-68, choisi pour sa taille raisonnable de maille pour la modélisation informatique, et avons exploré son greffage par la proline et la glycine-proline, MIL-68-NH-Pro et MIL-68-NH-Gly-Pro. Le résidu de glycine est ici conçu comme un petit espaceur entre la paroi de MOF et la proline. Dans un premier temps, des calculs DFT ont été couplés à des simulations MD pour prédire les interactions clés qui déterminent les conformations des acides aminés greffés dans le MOF et explorer leur dynamique. A cet effet, une nouvelle version paramétrée du champ de force PCFF+, connu pour donner une excellente description des systèmes organiques, a été spécialement développée et validée. Le développement de ce champ de force est une étape clé pour fournir un accès à la simulation des MOFs fonctionnalisés en dynamique à l'échelle de la nanoseconde. La combinaison de calculs DFT et MD a donné accès aux conformations d'énergie la plus faible prédites des greffons dans les pores (Figures 6.19-a et 6.20-a).

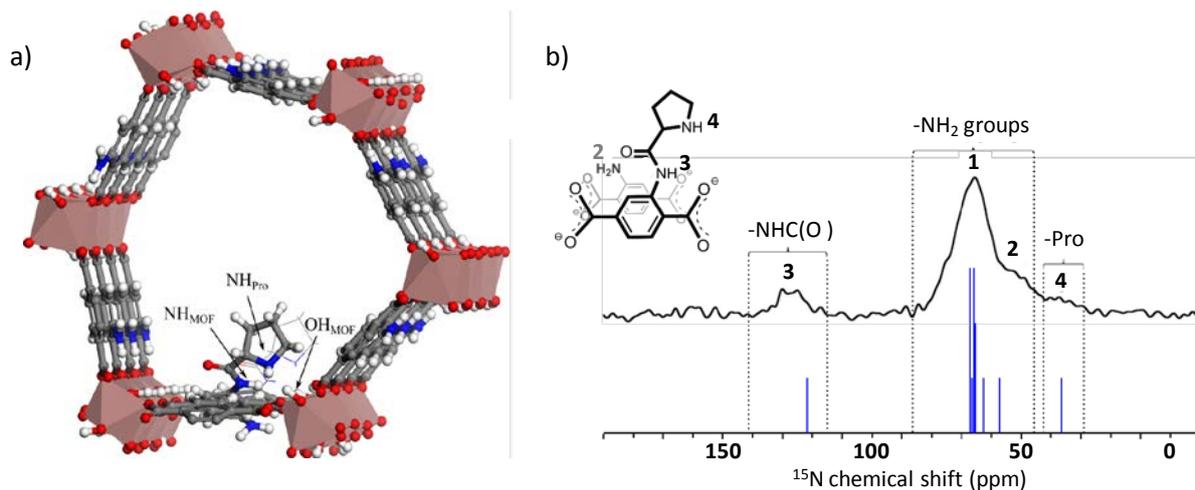


Figure 6.19. a) Représentation de la conformation la plus favorable adoptée par le proline dans MIL-68 calculé par DFT-MD. b) Comparaison des déplacements chimiques RMN ^{15}N mesurés par DNP SENS (courbe noire) et calculés par DFT (bâtons bleus) pour la conformation la plus favorable de MIL-68-NH-Pro.

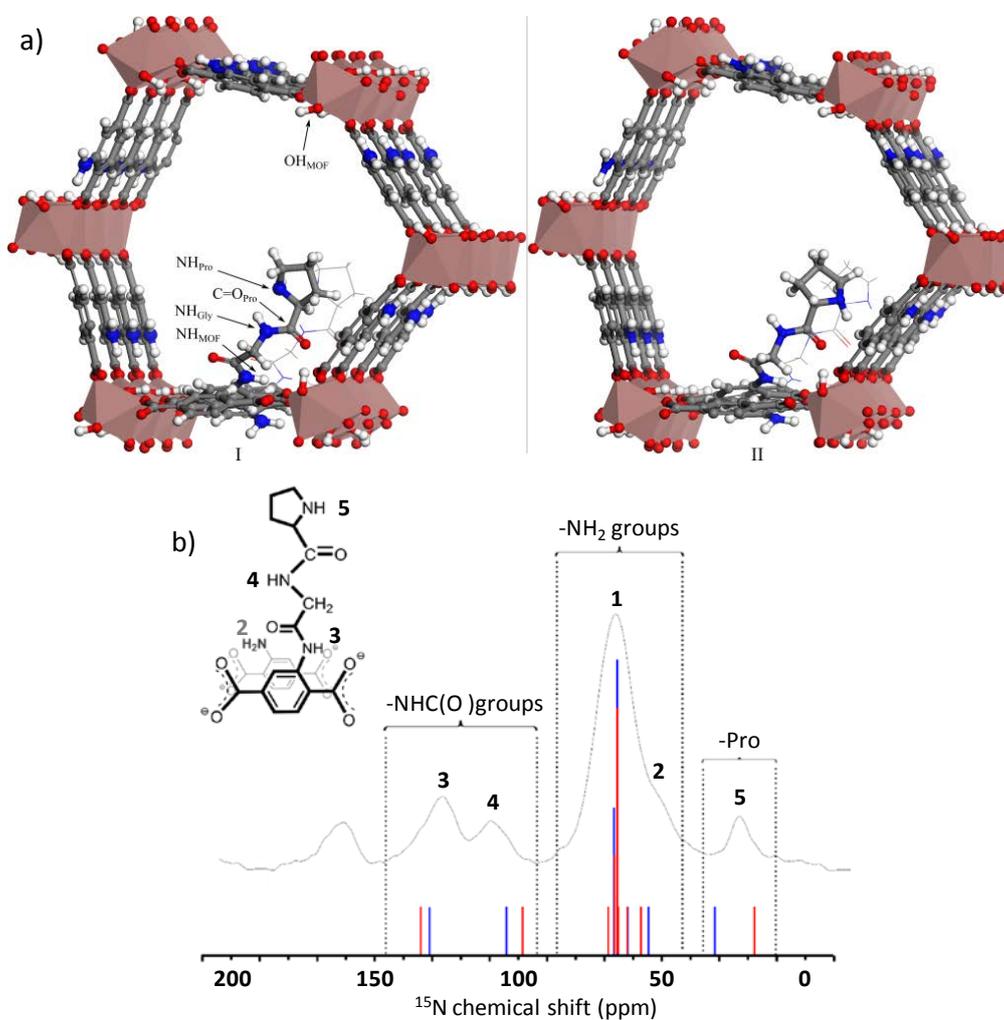


Figure 6.20. a) Représentation des deux conformations les plus favorables (I et II) adoptées par le dipeptide glycine-proline dans MIL-68 calculé par DFT-MD. b) Comparaison des déplacements chimiques RMN ^{15}N mesurés par DNP SENS (courbe noire) et calculés par DFT pour les deux conformations les plus favorables de MIL-68-NH-Gly-Pro (I : bâtons bleus, II : bâtons rouges).

Dans une deuxième étape, les spectres RMN ^{15}N en abondance naturelle des solides greffés In-MIL-68-NH-Pro et In-MIL-68-NH-Gly-Pro ont été recueillis par DNP SENS. La très basse limite de détection fournie par la technique RMN DNP la rend bien adaptée pour étudier les interactions de type hôte-invité dans les solides, y compris les MOF post-synthétiquement fonctionnalisés. Les déplacements chimiques ^{15}N calculés par DFT et sélectionnés pour MIL-68-NH-Pro et MIL-68-NH-Gly-Pro ont été comparés avec les signaux de RMN ^{15}N obtenus à partir des expériences DNP SENS (Figures 6.19-b et 6.20-b). Nous avons pu dès lors revisiter l'interprétation du spectre RMN précédemment publiée de MIL-68-NH-Pro et réaffecter le signal émanant de l'azote de la proline (pic 4, Figure 6.19-b).¹³³

Enfin, notre approche combinée calcul-expérience permet de déterminer que la différence d'environnement chimique de la proline terminale, mis en exergue par les différents déplacements chimiques en RMN ^{15}N , est expliquée par des interactions spécifiques avec la structure du support MOF. La caractérisation au niveau moléculaire de la structure et des interactions en jeu dans les MOFs fonctionnalisés MIL-68-NH-Pro et MIL-68-NH-Gly-Pro révèle que les conformations des deux fragments ne sont pas distribués librement mais ils sont fortement dirigés par des interactions type liaison hydrogène entre les acides aminés et le support MOF. Par conséquent, une seule famille de conformations stables a été trouvée pour MIL-68-NH-Pro et deux familles de conformations stables avec des énergies calculées similaires pour MIL-68-NH-Gly-Pro. Ceci met en évidence le rôle clé des -OH de surface des MOFs au travers de liaisons hydrogènes fortes.

Soulignant les différences dans le comportement dynamique des petits greffons peptidiques dans un MOF hôte, la structure de ce MOF hôte est aussi essentielle que la séquence d'acides aminés dans le peptide pour la détermination des conformations accessibles des greffons.

De façon plus générale, la détermination de l'effet entre le support et le groupe fonctionnel est d'un grand intérêt pour des applications telles que la catalyse. En effet l'hôte MOF ne doit pas être considéré comme un contenant inerte mais comme un support actif, dont les groupes fonctionnels de surface (ici des groupes -OH) peuvent interagir avec des espèces actives ancrées, comme cela a été largement reconnu pour la catalyse hétérogène sur des supports inorganiques tels que la silice, l'alumine et les zéolithes. L'existence de ces interactions dans le peptides@MOF est clairement mise en évidence par les résultats de la RMN DNP SENS alors que leur nature exacte est déterminée par l'approche combinée DFT/MD.

A long terme, cet outil aidera à orienter le choix des plateformes pour la conception de matériaux hybrides à base de MOF tels que des catalyseurs hétérogènes. Les supports MOF couramment utilisés et choisis pour leur grand volume accessible et leur stabilité élevée telles que les structures MIL-101 ou UiO, présentent souvent des groupes OH sur leur surface intérieure. Ici, nous avons montré que ces hydroxyles peuvent être impliqués dans des interactions type liaisons hydrogènes fortes avec les sites actifs greffés à leur voisinage, même si ces interactions sont souvent négligées ou sous-estimées.

La poursuite du projet ANR HOPFAME en 2017 se base sur l'étude en séparation énantiosélective des solides retenus par le criblage *in silico* et préparés au laboratoire à l'aide de notre méthode inédite basée sur les microondes.

Valorisation des résultats de l'étude « MOF towards Metalloenzymes » (2011-2016)

Revues à comité de lecture

J. Canivet, S. Aguado, C. Daniel, D. Farrusseng, "Engineering the Environment of a Catalytic Metal-Organic Framework by Postsynthetic Hydrophobization" *ChemCatChem* **2011**, 3, 675-678.

J. Canivet, S. Aguado, G. Bergeret, D. Farrusseng, "Amino acid functionalized metal-organic frameworks by a soft coupling-deprotection sequence" *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11650-11652.

S. Aguado, J. Canivet, Y. Schuurman, D. Farrusseng, "Tuning the activity by controlling the wettability of MOF eggshell catalysts: A quantitative structure-activity study" *J. Catal.* **2011**, 284, 207-214.

A. J. Rossini, A. Zagdoun, M. Lelli, J. Canivet, S. Aguado, O. Ouari, P. Tordo, M. Rosay, W. E. Maas, C. Coperet, D. Farrusseng, L. Emsley, A. Lesage, "Dynamic Nuclear Polarization Enhanced Solid-State NMR Spectroscopy of Functionalized Metal-Organic Frameworks" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 123-127.

J. Bonnefoy, A. Legrand, E. A. Quadrelli, J. Canivet, D. Farrusseng, "Enantiopure Peptide-Functionalized Metal-Organic Frameworks" *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 9409-9416.

J. Canivet, D. Farrusseng, "Proline-Functionalized Metal-Organic Frameworks and their Use in Asymmetric Catalysis: Pitfalls in the MOFs Rush" *RSC Adv.* **2015**, 5, 11254-11256.

T. K. Todorova, X. Rozanska, C. Gervais, A. Legrand, L. N. Ho, P. Berruyer, A. Lesage, L. Emsley, D. Farrusseng, J. Canivet, and C. Mellot-Draznieks, "Molecular Level Characterization of the Structure and Interactions in Peptide-Functionalized Metal-Organic Frameworks" *Chem. Eur. J.* **2016**, DOI: 10.1002/chem.201603255.

Brevet

Méthode de greffage d'oligopeptides dans des matériaux hybrides poreux.

Canivet, Jerome; Bonnefoy, Jonathan; Quadrelli, Elsje Alessandra; Farrusseng, David (**2014**)
FR1454772. Dépôt : 27/05/2014.

Communications orales

Proline-functionalized Metal-Organic Framework by soft peptide coupling

Jérôme Canivet, Sonia Aguado, Aaron J. Rossini, Alexandre Zagdoun, Moreno Lelli, Lyndon Emsley, Anne Lesage and David Farrusseng, *E-MRS 2012 Spring Meeting*, Strasbourg (France), May **2012**.

MOF functionalization with short peptides for asymmetric applications

Jérôme Canivet, Jonathan Bonnefoy, E. Alessandra Quadrelli and David Farrusseng, 2nd MOF Young Investigator Symposium – MOF2014 Conference, Kyoto (Japan), September **2014**.

Metal-Organic Frameworks: A new tale of the Emperor's new clothes
Jérôme Canivet, *ITbM/IGER/RCMS Seminar Series - Nagoya University, Nagoya (Japan)*,
October **2014**.

Fast Preparation of Peptide@MOF Library for Asymmetric Applications
J. Bonnefoy, A. Legrand, J. Canivet and D. Farrusseng, *4th International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials, Sitges (Spain)*, March **2015**.

Microwave-Enhanced Grafting of Peptides inside Metal-Organic Framework
J. Canivet, J. Bonnefoy, A. Legrand, D. Farrusseng, E.A. Quadrelli, C. Mellot-Draznieks, 1st European Conference on Metal Organic Frameworks and Porous Polymers – EuroMOF2015, Potsdam (Germany), September **2015**.

Engineering highly active basic Metal-Organic Framework catalyst by post-synthetic hydrophobization
Jérôme Canivet, Sonia Aguado, Cécile Daniel and David Farrusseng, *GeCat-GFZ 2011, Arêche (France)*, May **2011**

Projet collaboratifs

ANR HOPFAME Etude expérimentale et computationnelle de MOF fonctionnalisés par des peptides pour des applications and séparation et catalyse asymétrique (2014-2017, montage et animation scientifique)

Encadrement

2012-2015: **PhD**: J. Bonnefoy “*MOFs as Platform for Hybrids Biomimetic Materials with Advanced Features*”, IRCELYON (co-directrice E. A. Quadrelli (HDR), C2P2), Synthèse et fonctionnalisation de MOFs pour la catalyse asymétrique

05-07/2014: **DUT**: S. Leinardi “*Synthesis and Characterizations of MOF Materials*”, IRCELYON, Synthèse de MOFs pour l’adsorption

2013-2015: **PostDoc**: A. Legrand “*Design of MOFs for Enantioselective Separation*”, IRCELYON (ANR - HOPFAME project), Synthèse et fonctionnalisation de MOFs pour la reconnaissance moléculaire

02-07/2015: **Master 2 (UCBL)**: B. Mortada “*Urea-functionalized MOF Catalysts*”, IRCELYON, Synthèse et fonctionnalisation de MOFs pour la catalyse asymétrique

2016-2017: **PostDoc-ATER**: E. Bernoud “*Peptide-functionalized MOF for Chiral Separation*”, IRCELYON-UCBL

6.2 Développement de techniques spectroscopiques innovantes

Le développement de MOF fonctionnalisés toujours plus sophistiqués nécessite de faire appel à des techniques analytiques de pointes. Au travers d'une lettre dans *RSC Advances*, j'ai en ce sens essayé de faire un point sur les dangers que représentent des démarches trop succinctes de caractérisations de nouveaux systèmes MOF qui aboutissent à des publications certes rapides mais approximatives, voire erronées.

Pour des caractérisations fines de nos solides, nous avons établi plusieurs collaborations visant l'utilisation de techniques spectroscopiques inédites, pour la première fois utilisées sur des MOF, afin de caractériser nos matériaux fonctionnalisés.

➤ **RMN – Polarisation nucléaire dynamique (DNP)** ¹³³

La localisation de des groupements fonctionnels tels que les acides aminés et leur environnement au sein des cavités MOF reste un défi nécessaire à relever pour la compréhension des effets de confinement sur la catalyse et l'adsorption sélective. Expérimentalement, la RMN en phase solide est la technique la plus appropriée pour répondre à ces questions. Cependant, la quantité d'espèces greffées dans le réseau du MOF ne représente que quelques %massiques de l'échantillon. D'autre part, la caractérisation détaillée à l'échelle moléculaire de ces matériaux nécessite la mise en œuvre d'expériences impliquant différents éléments chimiques tels que le proton, le carbone ou l'azote, très coûteuses en temps d'acquisition. Ainsi, l'acquisition d'un seul spectre RMN ^{13}C - ^1H ou ^{15}N - ^1H mettant en évidence les acides aminés prendrait plusieurs semaines. Une méthode capables d'augmenter la sensibilité en RMN solide est la polarisation dynamique nucléaire (ou DNP pour «Dynamic Nuclear Polarization»). Basée sur un transfert de polarisation électron-noyau, cette technique permet d'augmenter de manière impressionnante l'intensité du signal RMN.

Nous avons donc mis en place une collaboration pérenne avec l'équipe de L. Emsley et A. Lesage du CRMN-Lyon qui a montré que cette technologie DNP pouvait être appliquée à la caractérisation structurale d'espèces de surface dans des matériaux hybrides, poreux ou non. Les résultats obtenus sont remarquables car ils permettent d'augmenter la sensibilité du signal RMN jusqu'à un facteur 100 pour le ^{13}C et donc de diminuer considérablement les temps d'enregistrement des spectres, jusqu'à des facteurs 10 000.

Ainsi, dans le cas de nos MOFs partiellement fonctionnalisés par un acide aminé comme le In-MIL-68 greffé à 10mol% avec de la proline, l'utilisation de cette technologie a permis l'enregistrement d'un spectre RMN de corrélation ^1H - ^{13}C et un spectre RMN ^{15}N en quelques heures seulement sans enrichissement isotopique (Figure 6.21).

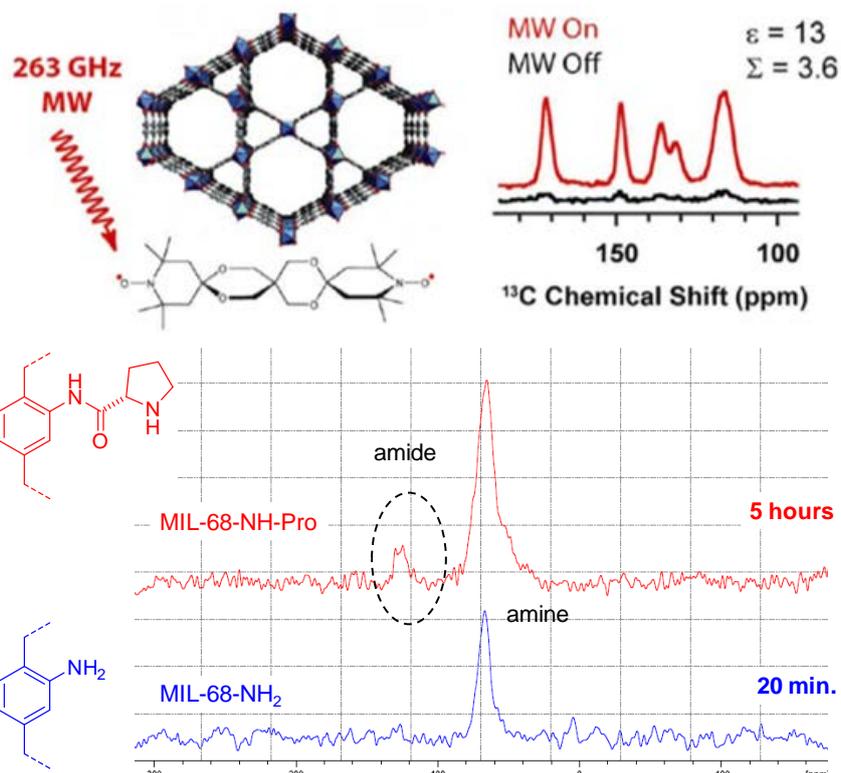


Figure 6.21. RMN-DNP ^{15}N du MOF In-MIL-68 greffé par la proline

➤ **Etude combinée RMN – Diffraction RX – DFT**¹³⁴

Nous avons également mis au point une collaboration afin de développer l'utilisation de la RMN solide pour la résolution de structures de MOF encore inconnue et pour lesquels l'obtention de monocristaux utilisables en diffraction RX est impossible.

Le SIM-1, formé de zinc et d'imidazolates fonctionnalisés, a été un des premiers solides MOF sur lequel j'ai travaillé à mon arrivée à l'IRCELYON comme post-doctorant (voir section 5.2). Il a été découvert dans notre groupe mais sa structure n'a été résolue que 5 ans après sa première publication. La dissymétrie du ligand, le désordre dû à l'orientation des imidazolates et la flexibilité du réseau rendent la tâche particulièrement difficile. Plusieurs collaborations ont été établies pour résoudre la structure :

- résolutions sur poudre et monocristal (Université de Rennes, Prof. N. Audebrand),
- résolution sur monocristal par synchrotron (Diamond, E. Shotton),
- résolution par RMN du solide et modélisation moléculaire (ENS-Lyon, L. Emsley / A. Lesage),

Les résultats obtenus sur la RMN 800 MHz indiquent clairement deux environnements différents pour les substituants de l'imidazolate (Figure 6.22).

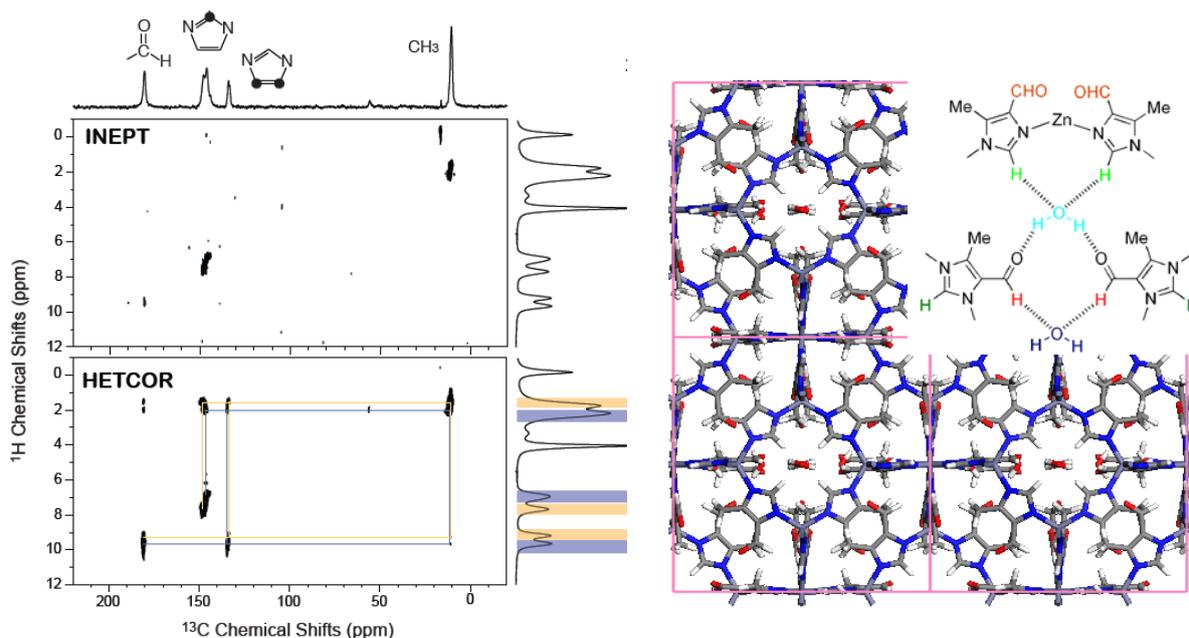


Figure 6.22. RMN-2D 800 MHz du SIM-1 et modélisation moléculaire (CRMN/ENS-Lyon)

Ainsi, nous avons démontré que la RMN est un outil très puissant pour aider à la résolution de structures MOF fonctionnalisées, notamment les ZIFs, comportant des imidazolates non symétriques. Ce travail a été publié dans *Angewandte Chemie – International Edition*.

➤ **Etude combinée UV-Vis. – Diffraction RX – DFT** ¹¹⁶

Comme décrit dans la partie 6.1.1, nous avons développé, en collaboration avec des théoriciens et des spectroscopistes, une approche non destructive combinant chimie computationnelle, spectroscopie UV-visible et cristallographie RX. Cette méthodologie a été appliquée avec succès à notre système catalytique basé sur le Cp*Rh@UiO-67 pour certifier l'incorporation de l'espèce organométallique dans la structure du MOF, au contraire de la simple encapsulation dans la cavité.

➤ **RPE-HYSCORE** ¹³⁵

Une autre collaboration avec S. Gambarelli du CEA nous a permis de caractériser à l'état solide un de nos MOF fonctionnalisé par un complexe de cuivre. Une technique innovante de RPE pulsée avec une séquence HYSCORE (hyperfine sublevel correlation, Figure 6.23) ¹³⁶⁻¹³⁸ a permis de déterminer la structure exacte du complexe de cuivre mais aussi d'étudier sa réactivité comme catalyseur de la réduction d'azotures.

En effet, la séquence HYSCORE est utilisée pour observer le couplage « hyperfin » dans les systèmes paramagnétiques et est particulièrement adaptée pour la détection des noyaux avec $I > \frac{1}{2}$ spin, comme ^{14}N . Cette séquence est capable de discriminer les trois types de noyaux en interaction avec le Cu(II): les noyaux d'ions fortement et faiblement couplés et les

noyaux «distants», qui sont caractérisés par des constantes hyperfines très faibles. Ces derniers correspondent à des pics sur la diagonale du quadrant (+, +), tandis que les noyaux fortement et faiblement couplés apparaissent dans les quadrants (-, +) et (+, -) respectivement (Figure 6.23 b). Le spectre HYSCORE obtenu pour le MIL-68 fonctionnalisé est bien défini et présente plusieurs caractéristiques qui peuvent être clairement attribués à au moins un ^{14}N fortement couplé et plusieurs ^1H faiblement couplés au Cu(I), certaines caractéristiques appartenant probablement à une molécule d'eau coordonnée.

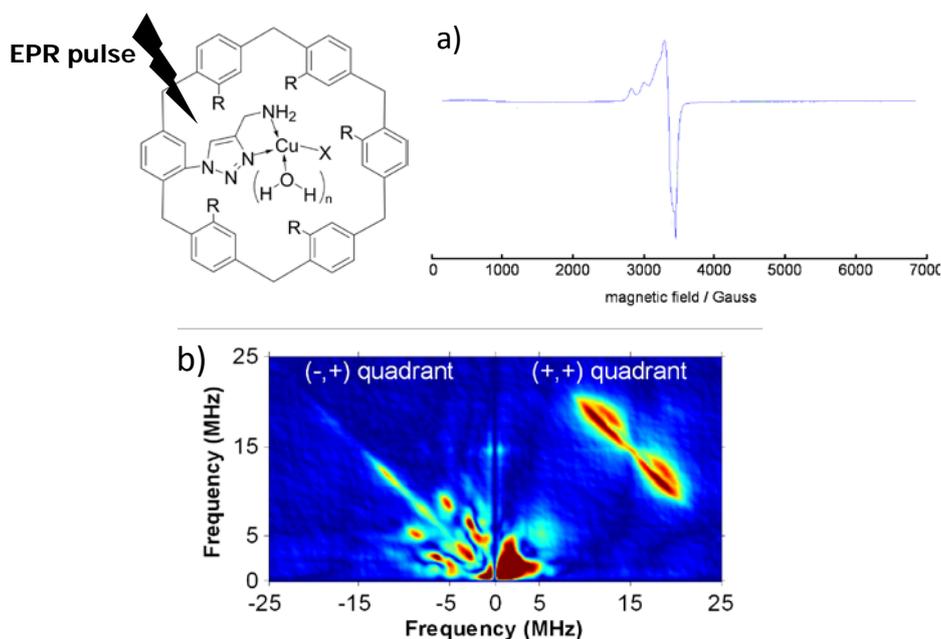


Figure 6.23. Détermination de la coordination d'un complexe Cu@MOF par RPE (a) et séquence HYSCORE (b).

Concernant la réactivité du MOF-Cu pour la réduction des azotures résiduels présents sur une partie des ligands organiques en amines, après élimination du N_2 , les protons des molécules d'eau coordonnées au Cu sont transférés à l'azote restant pour former l'arylamine. En effet, le dosage du Cu(II) à l'aide d'un magnétomètre à SQUID indique une augmentation de la quantité de cet ion dans les conditions de réaction (100°C sous vide) passant de 0,61 wt% à 0,64 wt%.

En conclusion, nous avons rapporté pour la première fois la réactivité d'un MOF fonctionnalisé sur lui-même *via* la réaction entre deux de ses fonctionnalités ancrées sur ses murs. Un complexe de cuivre greffé dans le MIL-68- N_3 par réaction « click » et caractérisé par RPE, a permis de réduire certaines des fonctions azido restantes dans le MOF à l'état solide par un chauffage modéré sous vide, la température utilisée étant bien inférieure à celle de l'auto-décomposition de l'azoture.

➤ **PhotoThermal Induced Resonance (PTIR)**¹³⁹

La détermination de l'homogénéité structurale et fonctionnelle de nos matériaux est également un point clé de leur synthèse et de leurs applications. Aucune technique ne

permettait de déterminer à l'échelle d'une cristallite de MOF l'homogénéité de distribution de différentes fonctions chimiques au sein d'un matériau hybride multifonctionnel.

Basée sur les travaux de A. Centrone au NIST (USA) sur la résonance photothermique induite (PTIR, connue aussi comme AFM-IR) qui est une technique unique combinant microscopie à force atomique et spectroscopie infrarouge,¹⁴⁰⁻¹⁴¹ nous avons mis en place une collaboration avec son groupe afin d'étudier la distribution de sites dans des MOFs bifonctionnels (Figure 6.24).

Dans la technique PTIR, l'échantillon est placé sur un prisme optique et éclairé par la réflexion interne totale d'un laser infrarouge pulsé accordable, tandis qu'une pointe de contact AFM extrait la composition chimique locale. L'absorption d'une impulsion laser dans l'échantillon génère un échauffement local donnant lieu à l'expansion de l'échantillon et au mouvement du cantilever AFM. Le spectre IR local est obtenu en traçant l'amplitude maximale de la déviation du cantilever en fonction de la longueur d'onde. La carte chimique PTIR est obtenue en éclairant l'échantillon à une longueur d'onde fixe tandis que la pointe de l'AFM balaye l'échantillon.

Sur une famille d'échantillons de MOF multifonctionnels à topologie contrôlée et répondant aux critères requis par la méthode d'analyse que nous avons préparés au laboratoire, l'équipe d'A. Centrone a déterminé pour la première fois que la distribution de groupes amino dans nos échantillons de MOF In-MIL-68 contenant 65% de ligand terephthalate et 35% de ligand 2-amino-terephthalate était homogène sur une distance d'environ 100nm.

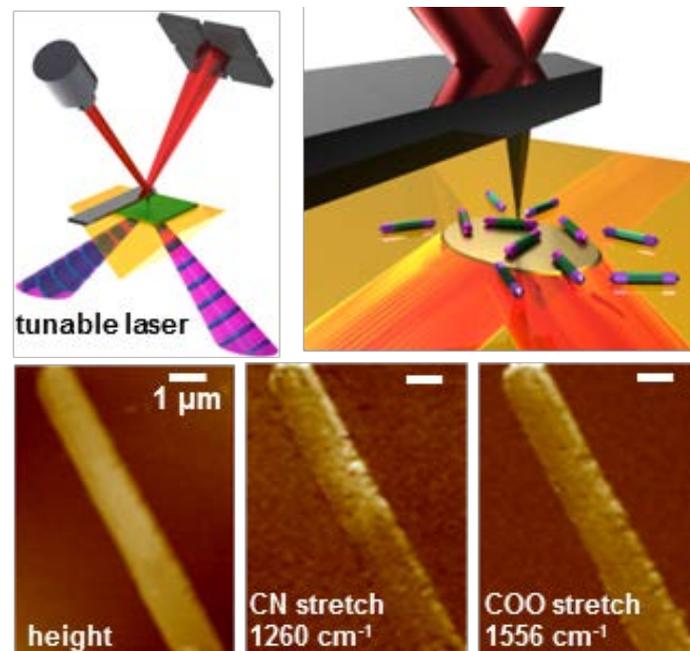


Figure 6.24. PTIR: principe (haut) et images obtenus pour l'étude du In-MIL-68 bifonctionnel (base).

Par contraste, l'étude par PTIR d'un échantillon anisotrope de In-MIL-68 comportant des terephthalates au cœur et des 2-amino-terephthalate aux extrémités, préparé par croissance séquentielle, a montré la distribution hétérogène des deux ligands.

La cartographie PTIR à haute résolution (100 nm) de la liaison C-N révèle un gradient de concentration assez abrupte, survenant à environ 600 nm de l'extrémité du cristal (figure 6.25). En revanche et comme attendu, la cartographie du carboxylate ne présente pas de gradient.

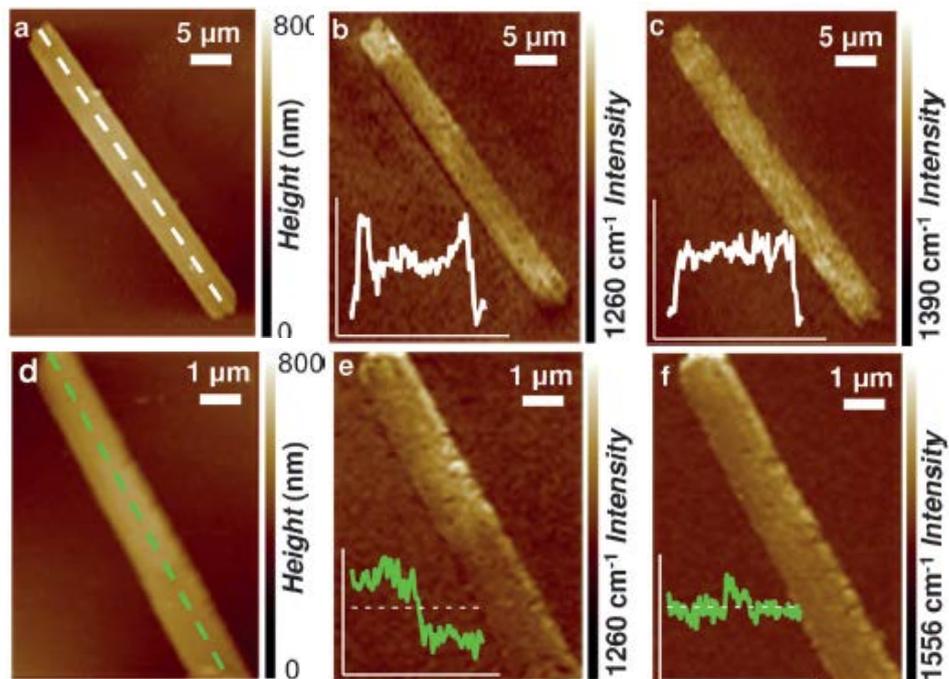


Figure 6.25. (a, d) Image AFM du cristal de In-MIL-68 bifonctionnel hétérogène, (b, e) cartographie PTIR de la vibration C-N et (c, f) cartographie PTIR de la vibration C-OO (a-c : faible résolution, d-e: haute résolution).

Ces différentes techniques spectroscopiques permettent de déterminer, de l'échelle microscopique à atomique, la composition de nos solides hybrides fonctionnalisés. Ceci reste primordial à la compréhension fine des relations structure-activité ainsi qu'au design de solides aux performances améliorées. Que ce soit pour la techniques PTIR ou la RMN-DNP, des développements récents permettent encore d'augmenter la résolution.

Valorisation des résultats de collaborations sur le développement de techniques spectroscopiques (2011-2016)

Revue à comité de lecture

M. Savonnet, J. Canivet, S. Gambarelli, L. Dubois, D. Bazer-Bachi, V. Lecocq, N. Bats, D. Farrusseng, "Cu-mediated solid-state reaction in a post-functionalized metal-organic framework" *CrystEngComm* **2012**, *14*, 4105-4108.

A. J. Rossini, A. Zagdoun, M. Lelli, J. Canivet, S. Aguado, O. Ouari, P. Tordo, M. Rosay, W. E. Maas, C. Coperet, D. Farrusseng, L. Emsley, A. Lesage, "Dynamic Nuclear Polarization Enhanced Solid-State NMR Spectroscopy of Functionalized Metal-Organic Frameworks" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 123-127.

S. Aguado, C. Aquino, C. Martineau, Y. V. Ryabchikov, V. Lysenko, E. A. Quadrelli, J. Canivet, D. Farrusseng, "Design of microporous mixed zinc-nickel triazolate metal-organic frameworks with functional ligands" *CrystEngComm* **2013**, *15*, 9336-9339.

A. M. Katzenmeyer, J. Canivet, G. Holland, D. Farrusseng, A. Centrone, "Assessing Chemical Heterogeneity at the Nanoscale in Mixed-Ligand Metal-Organic Frameworks with the PTIR Technique" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2852-2856.

M. Baias, A. Lesage, S. Aguado, J. Canivet, V. Moizan-Basle, N. Audebrand, D. Farrusseng, L. Emsley, "Superstructure of a Substituted Zeolitic Imidazolate Metal–Organic Framework Determined by Combining Proton Solid-State NMR Spectroscopy and DFT Calculations" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5971-5976.

Communications par affiche

Breakthrough Spectroscopic Techniques Applied to Bio-Inspired Functional MOFs
Jérôme Canivet, Sonia Aguado, Serge Gambarelli, Lionel Dubois, Anne Lesage, Lyndon Emsley and David Farrusseng, *3rd International Conference on Metal Organic Frameworks and Open Framework Compounds (MOF2012)*, Edinburgh (UK), September **2012**.

7. Conclusion et objectifs au-delà de 2016

7.1 Synthèse et perspectives

La ligne directrice, le fil rouge, que je me suis toujours appliqué à suivre est de développer des systèmes toujours plus efficaces mais toujours plus simple à mettre en œuvre. J'ai focalisé mes efforts à combiner avantageusement mon expertise en chimie organique, catalyse moléculaire et matériaux hybrides en y incorporant la puissance de méthodes spectroscopiques de pointe pour générer des systèmes encore plus innovants et performants. Je plus récemment pris conscience que la modélisation (moléculaire et cinétique) est un outil incroyablement puissant et inévitable pour la compréhension des mécanismes et réactivités permettant d'accélérer le développement de nouveau systèmes, entre autres catalytiques.

Mes projets se sont nourris et continueront à se nourrir des mes expériences pour réinventer des concepts qui vont au-delà de l'état de l'art.

Mes objectifs à court et moyen termes veulent montrer la dynamique qui anime ma recherche pour non seulement (i) continuer l'axe déjà tracé sur le confinement d'espèces actives mais également (ii) explorer de nouvelles possibilités offertes par les MOF pour la détection. La démarche aboutissant à la réalisation de ces objectifs comportent un volet important axé sur la modélisation afin de comprendre les phénomènes impliqués dans les applications visées, non seulement pour générer de la connaissance applicable plus généralement aux domaines des matériaux hybrides et de leurs applications mais également afin d'améliorer les systèmes mis à jour.

7.2 Confinement, sélectivité et catalyse

➤ *Greffage de peptides*

Je poursuivrai mon travail sur le greffage de peptide dans des structures MOF pour la conception de matériaux mimant la reconnaissance moléculaire enzymatique, pour la catalyse et la séparation asymétriques.

Le travail expérimental de synthèse sera en relation étroite avec un travail de modélisation en collaboration avec le Collège de France pour affiner la compréhension des mécanismes et sélectivité liés au confinement (Figure 7.1). C'est un des grands axes du projet ANR HOPFAME dont j'anime le déroulement scientifique et qui se terminera en 2017.

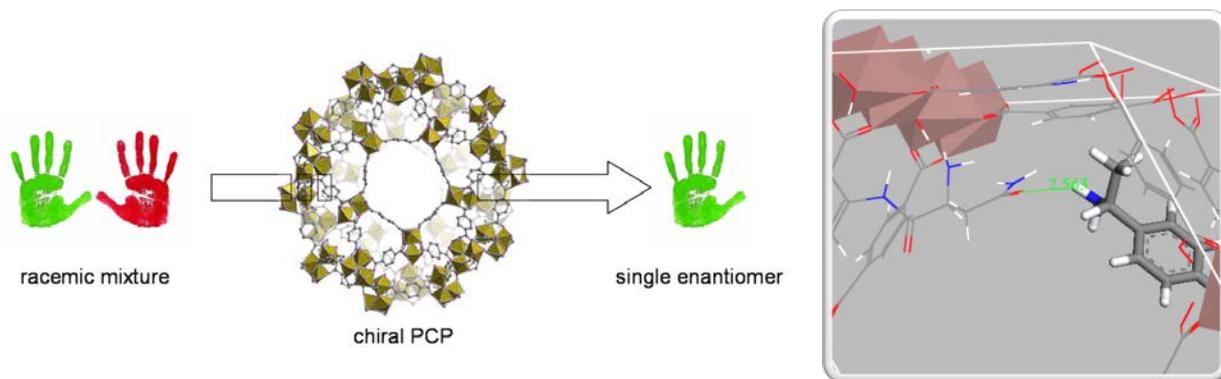


Figure 7.1. Séparation énantiosélective et compréhension par la modélisation des interactions.

Le criblage *in silico* réalisé à ce jour, combinant GCMC, docking et dynamique moléculaire, a permis de mettre à jour l'effet de l'acide aminé asparagine greffé à environ 10% au sein du MOF In-MIL-68-NH₂ pour la séparation de petites molécules chirales type alcools ou amines (Figure 7.2).

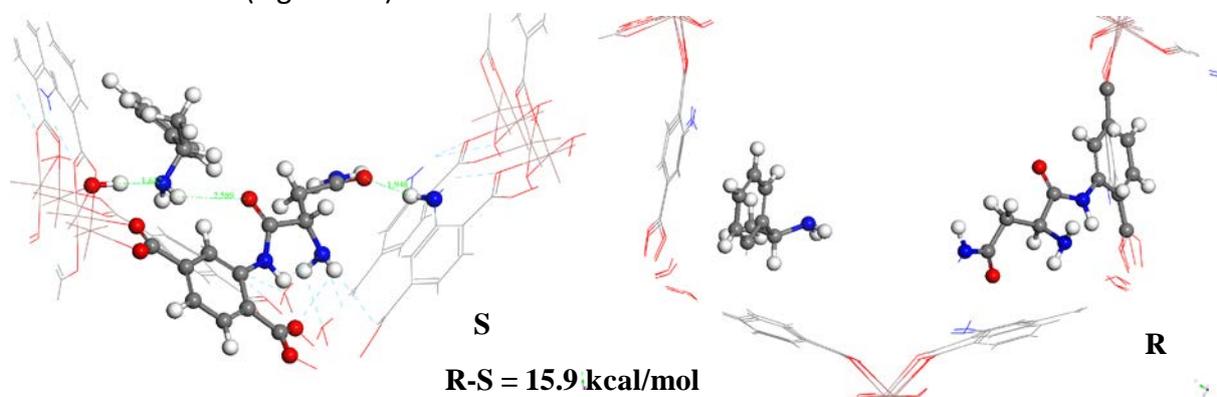


Figure 7.2. Modélisation de l'adsorption de cyclohexylethylamine dans MIL-68-NH-Asn. La différence d'énergie entre les structures composites MOF-Asn-(R)Amine et MOF-Asn-(S)Amine est indiquée.

Les efforts seront donc concentrés à court terme au greffage de l'asparagine au sein du MIL-68 et MIL-101, via la séquence couplage-déprotection mise au point et mettant en jeu la protection éventuelle de la chaine latérale de l'acide aminé. Compte tenu des résultats obtenus par modélisation sur l'effet de l'espacement à la paroi du MOF de l'amine terminale pour sa disponibilité et accessibilité, l'utilisation de l'espaceur glycine est également envisagée (Figure 7.3).

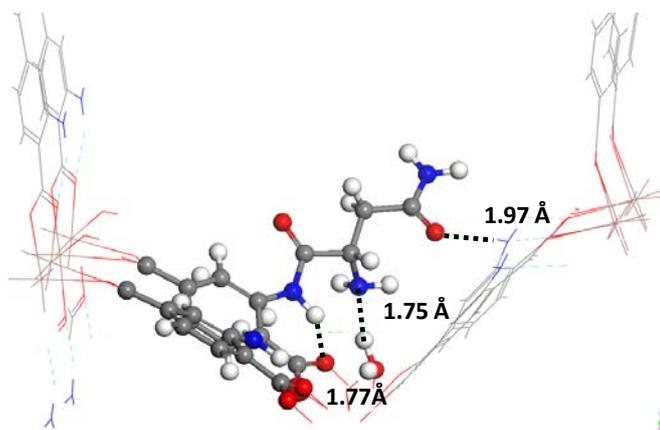


Figure 7.3. Conformation de Asn dans la structure MIL-68-NH-Asn la plus stable calculée par DFT.

Ces nouveaux solides seront évalués en séparation d'alcool/amines chirales après la mise au point d'un protocole de test en phase liquide type HPLC.

➤ Catalyse Asymétrique

J'étendrai mon étude sur l'effet du confinement en catalyse à d'autres supports type silice, soit dans les cavités et soit sur la surface. Je développerai d'autres systèmes organométalliques confinés pour la catalyse énantiosélective (haute valeur ajoutée).

Particulièrement, les MOFs fonctionnalisés par des peptides serviront de ligand pour l'ancrage de complexes chiraux du type arène ruthénium, pour des applications en catalyse asymétriques (Figure 7.4).

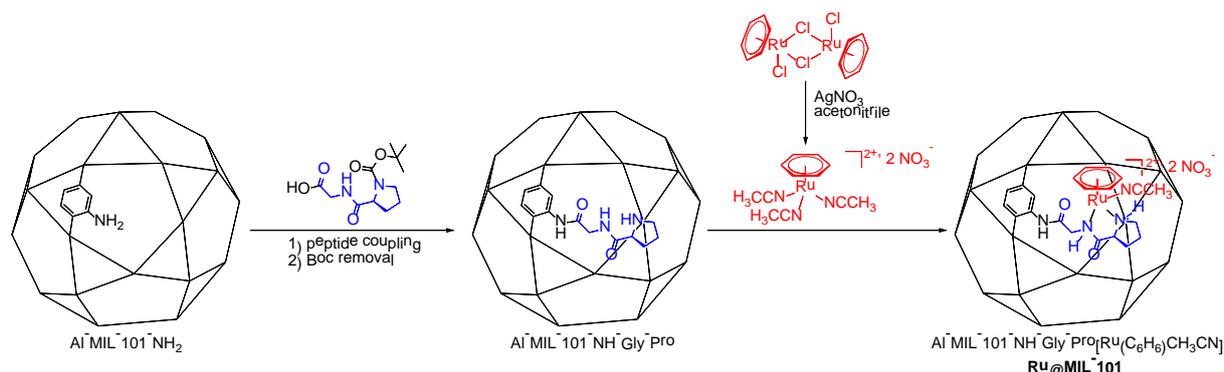


Figure 7.4. Préparation d'un catalyseur hybrides chiral MIL-101/prolinamide/arène ruthenium.

Encore ici, la modélisation DFT permettra la compréhension des interactions MOF-substrat à l'origine d'une augmentation de la sélectivité vis-à-vis du catalyseur homogène pour la réduction de cétones par transfert hydrogérant asymétrique (Figure 7.5).

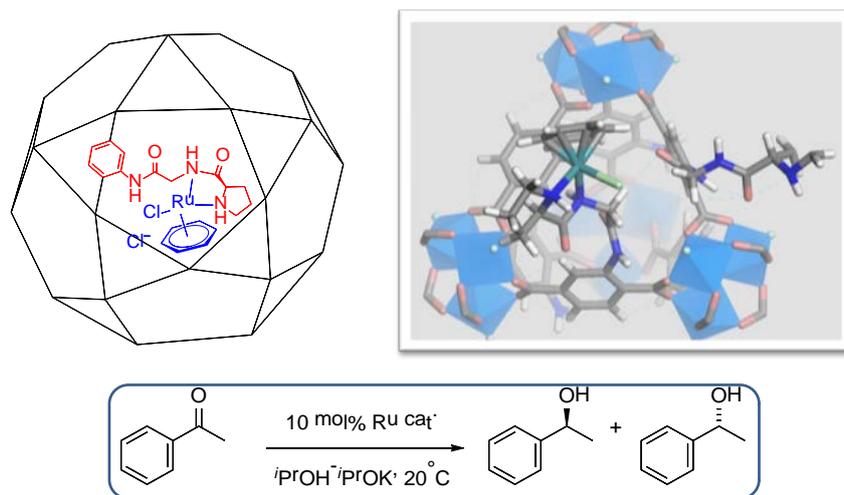


Figure 7.5. Complexe (arène)Ru ancré dans une cavité MOF pour le transfert hydrogérant asymétrique.

Des résultats préliminaires prometteurs montrent une augmentation de la sélectivité pour la synthèse du phényléthanol à partir de l'acétophénone catalysée par le solide

Ru@MIL-101. L'activité est quant à elle limitée par la diffusion des réactifs et produits au sein du solide poreux.

➤ Photocatalyse

Par ailleurs, la collaboration mise en place avec M. Fontecave au Collège de France au sujet de la conception rationnelle de MOFs pour la photocatalyse se poursuit avec le développement de nouveaux systèmes, incluant l'ancrage cette fois du photosensibilisateur (Figure 7.3). La modélisation de ces structures et l'étude de leur band-gap permettra une meilleure compréhension de leurs propriétés photoinduites.

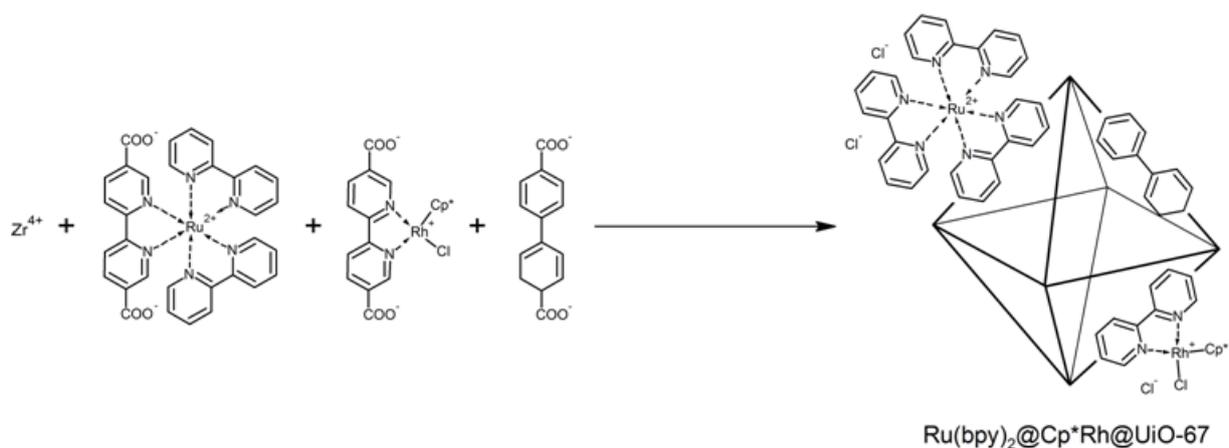


Figure 7.3. Vers des systèmes photocatalytiques (photosensibilisateur & catalyseur) complets embarqués dans des MOFs.

➤ Synthèse d'alpha-oléfines

Basé sur nos précédents résultats utilisant le Ni@MIL-101 comme catalyseur de la dimérisation sélective de l'éthylène en 1-butène, la modélisation moléculaire, combinée à la modélisation cinétique, nous donnera accès aux paramètres dirigeant la sélectivité pour cette réaction catalysée par le nickel au sein des cavités de MOF.

Le travail de modélisation requérant une structure dont la taille de maille reste raisonnable, le UiO-67 sera choisi comme nouvelle plateforme pour y ancrer un catalyseur moléculaire type diimine nickel suivant différentes stratégies (Figure 7.4).

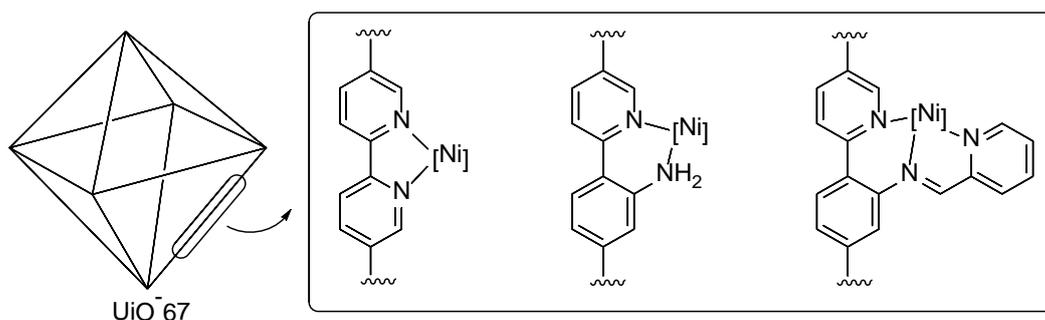


Figure 7.4. Stratégies d'ancrage d'un complexe [Ni] dans UiO-67.

Des résultats préliminaires de modélisation moléculaire, effectués par M. Vandichel (UGhent, Belgique) durant un stage dans notre groupe, ont montré que la sélectivité au sein de UiO-67 serait expliquée par une élimination d'un C4 plus favorable que la nouvelle insertion d'un C2 supplémentaire sur le site Ni (Figure 7.5).

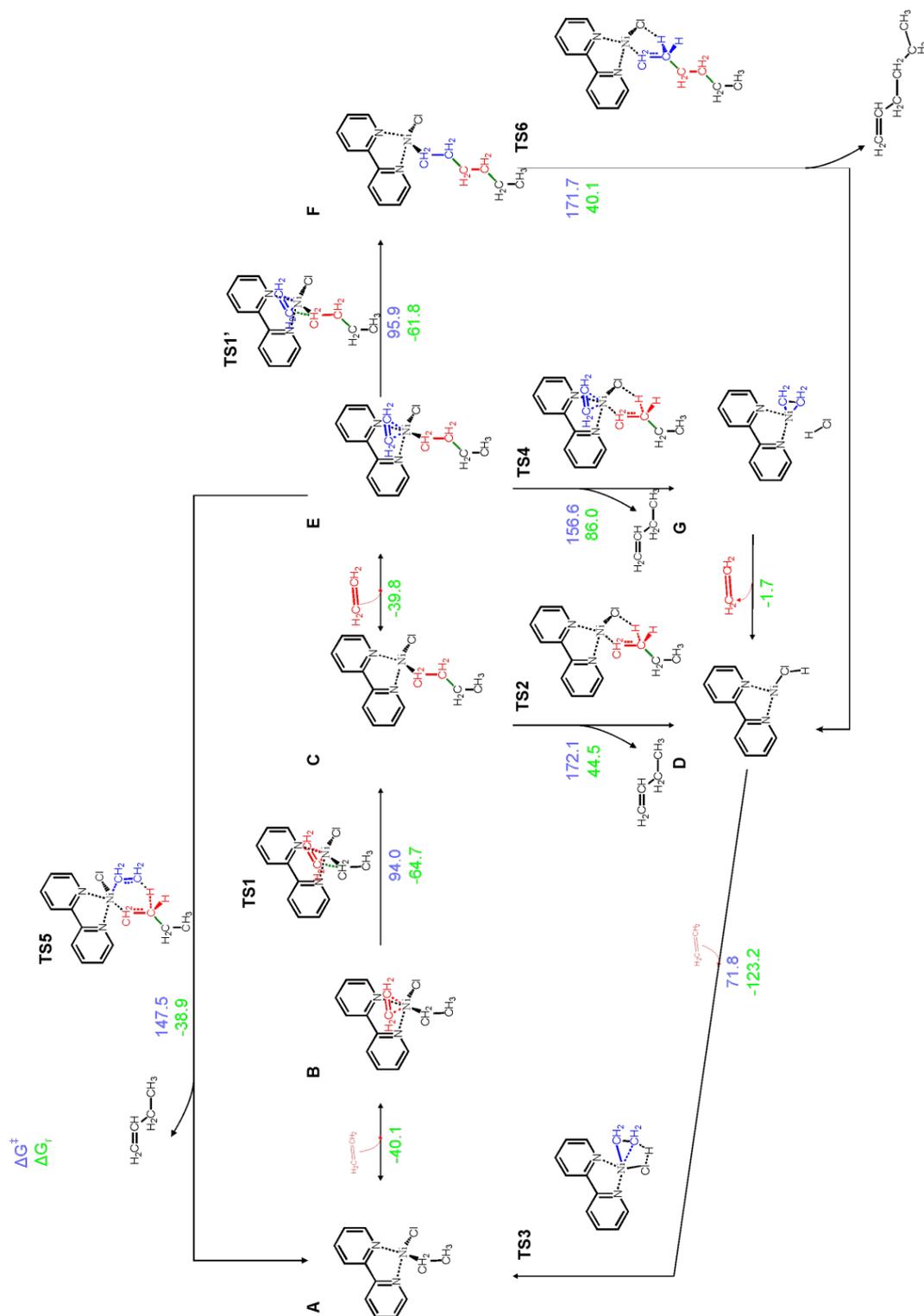


Figure 7.5. Chemins réactionnels postulés par modélisation moléculaire et énergies associées pour l'oligomérisation de l'éthylène catalysée par Ni(bipy)@UiO-67 (M. Vandichel).

Au-delà de l'éthylène, nos systèmes seront également évalués pour la préparation de 1-hexène par dimérisation du propène essentiellement.

➤ **Couplage C-C par activation de liaison C-H**

Basé sur les résultats obtenus avec les solides Ni@MIL-101 pour la dimérisation de l'éthylène (voir section 6.1) et sur des résultats préliminaires, je travaillerai à développer de nouveaux solides catalytiques sur le principe de l'ancrage de catalyseurs moléculaires dans les cavistes MOF. En particulier, le MOF UiO-67 est un candidat adéquat en termes de stabilité mais également pour l'ancrage de complexes type Ni-bipy, la bipyridinedicarboxylate pouvant être avantageusement utilisée au lieu du biphenyldicarboxylate comme ligand constitutif du réseau (Figure 7.6).

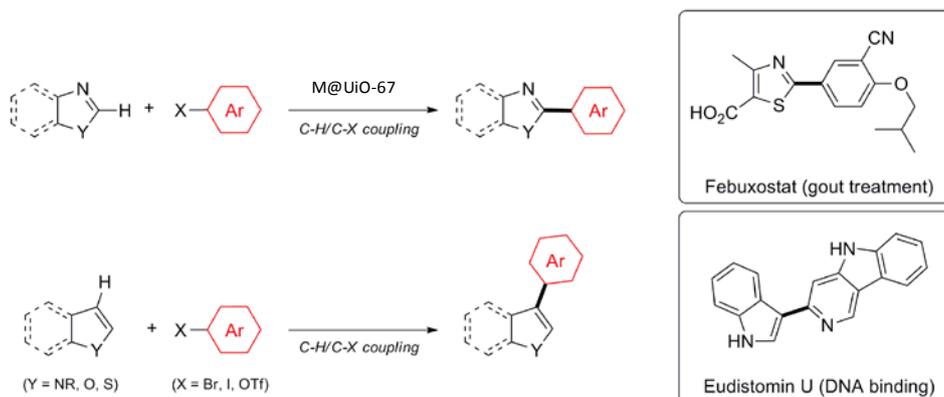
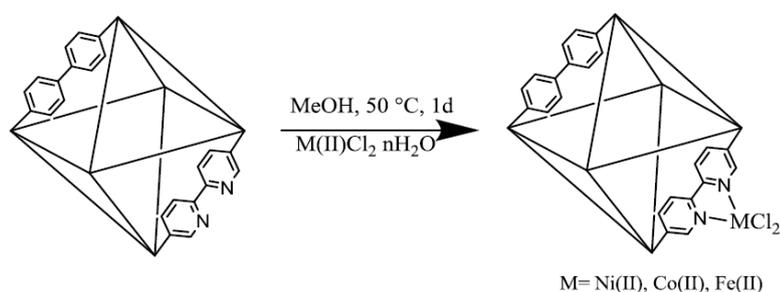


Figure 7.6. Catalyseurs M@UiO-67 (M = Ni, Co, Fe) pour des réactions de couplage C-C.

Au-delà de l'oligomérisation de l'éthylène, ce type de solide pourrait se révéler actif pour des réactions de couplage C-C, comme l'arylation par activation C-H pour laquelle j'avais déjà mis au point le premier système catalytique moléculaire Ni(bipy) (voir section 5.1).

Cette étude sera menée avec le support du **projet H2020 NMP H-CCAT** dont je suis coordinateur pour la tâche de préparation et d'évaluation des catalyseurs MOF et silices pour la synthèse d'hétérobiaryls par couplage C-H/C-X. Ici les MOF sont présentés pour induire une **stabilité accrue** de l'espèce catalytique, induisant une augmentation de l'activité (TON, TOF) mais également une **sélectivité accrue** par interactions avec la structure afin de

générer préférentiellement les biaryls méta-substitués, minoritaires en catalyse homogène classique (Figure 7.7).

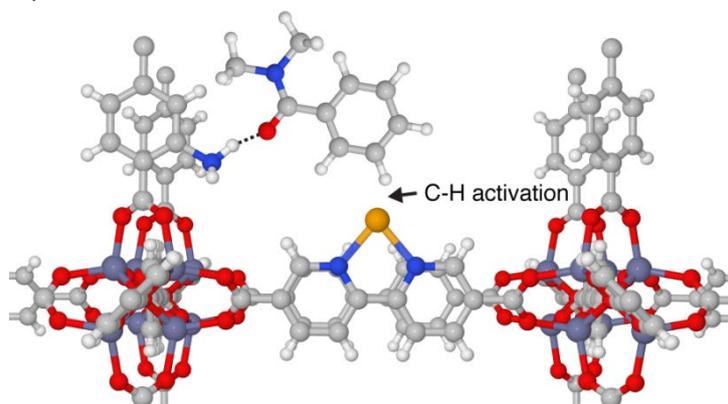


Figure 7.7. Représentation de la sélectivité *méta* induite par la coopération d'un ligand fonctionnel du MOF (ici 2-amino-terephthalate) lors de l'activation C-H.

Le projet H-CCAT a été élaboré pour un passage de technologie de TRL 3 à TRL 5, en ambitionnant à la fois la préparation des catalyseurs MOF à l'échelle industrielles (kgs) et la préparation de composés actifs, type médicaments, à l'échelle pilote (Janssen BE). Par ailleurs, les catalyseurs développés seront également évalués via une étape de criblage haut-débit sur une plateforme dédiées afin de déterminer leur potentiels pour une gamme élargie de cibles biaryls.

D'un point de vue fondamental, la modélisation moléculaire de ces systèmes sera un outil de choix pour comprendre les mécanismes catalytiques et fournira un complément aux données expérimentales afin d'établir un modèle cinétique fiable (voir section 6.1).

➤ **Phase gaz**

Enfin, les MOFs sont encore, à ce jour, peu présents en catalyse phase gaz. Je vise donc également à transposer mes systèmes MOF, efficaces en phase liquide, en phase gaz pour la valorisation de gaz comme le CO₂ ou l'éthylène/propylène. Ce **transfert de technologie de la phase liquide à la phase gaz**, loin d'être trivial, est un réel défi qui aura un impact important dans la communauté MOF mais plus largement dans celle des matériaux et de la catalyse.

De plus, ceci donnera lieu à l'étude de la diffusion et du transport au sein de ces nouveaux matériaux poreux MOFs multifonctionnels ainsi qu'à des études *in situ* et *in operando* à l'aide d'équipements et de savoir-faire déjà présents au sein de l'équipe Ingénierie de l'IRCELYON.

7.3 MOFs luminescents pour la détection

En parallèle à mon activité en catalyse, j'ai très récemment étendu mes recherches à de nouveaux systèmes MOF post-fonctionnalisés pour la détection de marqueurs biologiques pour le diagnostic précoce de maladies chroniques et/ou dégénératives type Alzheimer.

Ce projet nécessite un apport technologique extérieur au groupe Ingénierie de l'IRCELYON pour la conception d'un système de détection physicochimique basé sur la photoluminescence. Des collaborations ont déjà donné leurs fruits dans le domaine notamment de la photoluminescence avec V. Lysenko (INL, CNRS-INSA Lyon) et des études impliquant des cellules vivantes avec A. Géloën (CARMEN, CNRS-INSA Lyon).

Avec NO et CO, H₂S est une molécule endogène majeure dans le métabolisme des mammifères. La variation de la concentration de H₂S dans les fluides physiologiques a très récemment été rapportée pour être intimement liée aux signes cliniques des quatre principales maladies non transmissibles telles que les maladies cardiovasculaires, respiratoires, le cancer et les maladies neurodégénératives.¹⁴²⁻¹⁴⁸

Ces maladies non transmissibles sont responsables de plus de la moitié des décès avant l'âge de 70 ans selon un rapport de l'OMS en 2014.¹⁴⁹

La surveillance des niveaux de sulfure dans le sang ou les tissus humains devient donc un point clé pour le diagnostic de maladies liées à H₂S ainsi que pour la mise en œuvre de thérapies basées sur les sulfures.^{145, 150-152}

La mesure de très faibles concentrations de sulfure - de l'ordre de la micromole à la nanomole - doit être faite avec des appareils fiables, faciles à utiliser et favorisant la portabilité pour le développement de tests type « point-of-care-testing » (POCT).¹⁵³⁻¹⁵⁸ Il y a donc un besoin urgent de détecteur d'H₂S pour ces applications biomédicales.

Saisissant l'opportunité offerte par des travaux précédents du groupe concernant des MOF fonctionnalisés avec des groupements azotures (publiés et brevetés en 2009-2012), j'ai développé au laboratoire une preuve de concept pour la détection rapide et sélective de H₂S endogène produit par des cellules vivantes. Le dosage est réalisé pour des concentrations de 100 nM à 100 μM. Notre dispositif utilise la technologie de MOF luminescents.¹⁵⁹⁻¹⁶² Le solide hybride poreux fabriqué à partir de composants facilement disponibles peut être utilisé directement, contrairement aux sondes moléculaires sophistiquées en solution. L'exposition du MOF azido-fonctionnalisé à une solution physiologique de sulfure micromolaire est accompagnée par un mécanisme de fluorescence (Figure 7.8).

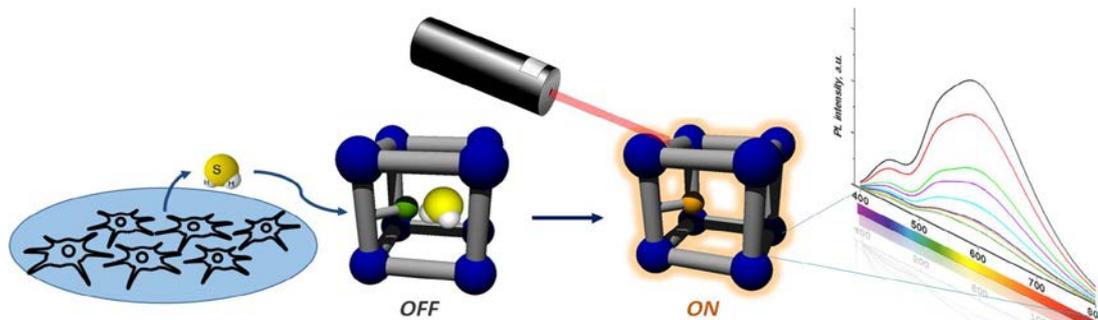


Figure 7.8. Système photoluminescent MOF-H₂S actif en milieu physiologique.

La structure cristalline ordonnée des MOF permet avantageusement d'isoler les sites de détection, ce qui empêche le self-quenching. La rigidité structurale permet quant à elle de limiter les émissions non radiatives, augmentant ainsi le signal de photoluminescence. L'utilisation d'une irradiation laser au lieu d'une lampe UV classique conduit à une sensibilité sans précédent pour l'observation de la photoluminescence.

En effet, l'étude des propriétés de photoluminescence des MOF In-MIL-68, Al-MIL-101 et Zr-Uio-66 sous leur forme amino et azido, réalisée en collaboration avec V. Lysenko (INSA Lyon), a montré que sous l'irradiation classique d'une lampe UV, tous les MOF amino montre un maximum d'émission centré à 460 nm (Figure 7.9 a et 7.10-a) Or ce mode d'excitation ne permet pas à notre système de détecter des concentrations d'H₂S en deçà de 100 μ M, sensibilité trop faible pour des concentrations physiologiques reportées entre 10 nM et 100 μ M. Des mesures en spectroscopie transitoire ont montré que ce pic d'émission asymétrique comportait deux composantes, ayant des temps de vie respectifs de 0.5 et 6 ns, ce dernier correspondant au temps de vie de signal du ligand amino-téréphtalique pure (Figure 7.9 a-insert). Les efforts se sont donc axés sur l'utilisation d'une source d'excitation plus fortement énergétique, un laser pulsé, ayant pour double effet de saturer les niveaux d'énergies afin de favoriser les transferts de charge conduisant à une émission via un canal centré sur le ligand et à diminuer les émissions non-radiatives (Figure 7.9 b).

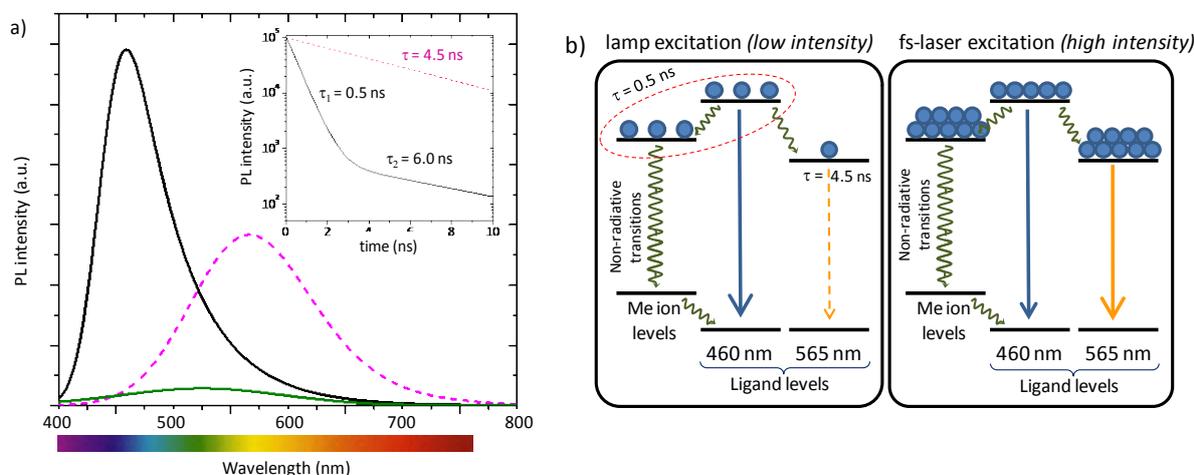


Figure 7.9. a) spectre d'émission de Al-MIL-101-NH₂ (noir), Al-MIL-101-N₃ (vert) et de l'acide 2-amino-téréphtalique (rose pointillé). Insert : les spectres d'émission résolus en temps pour Al-MIL-101-NH₂ (noir) et de l'acide 2-amino-téréphtalique (rose pointillé). b) Schéma de saturation des niveaux par irradiation laser.

L'utilisation d'une excitation laser fs-pulsée conduit donc à une très forte augmentation du signal centré à 580 nm, correspondant à l'émission du ligand constitutif du MOF amino, au détriment de celui à 460 nm (Figure 7.10).

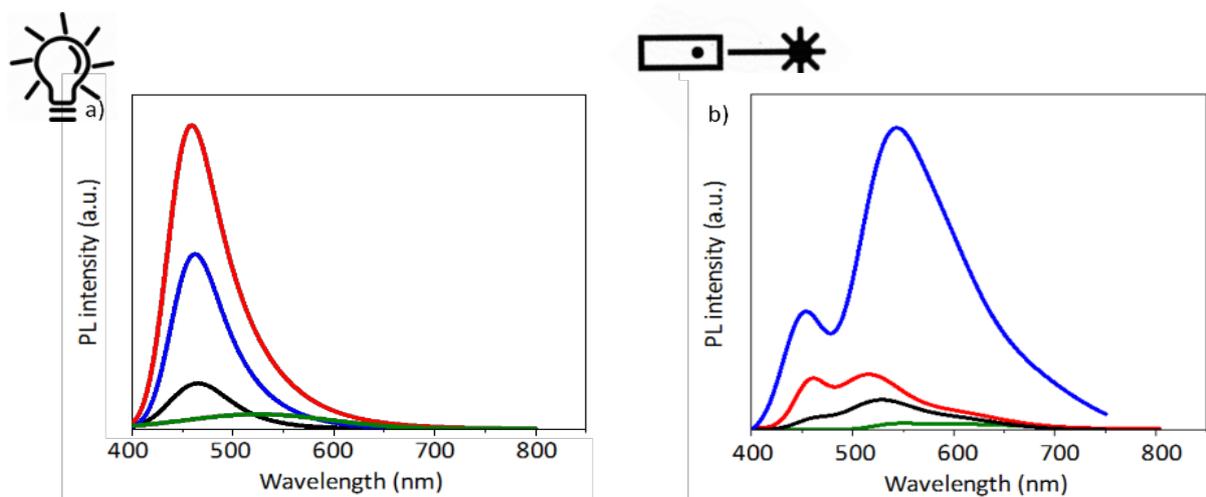


Figure 7.10. Spectre d'émission de In-MIL-68-NH₂ (rouge), Al-MIL-101-NH₂ (bleu), Zr-UiO-66-NH₂ (noir) et Al-MIL-101-N₃ (vert) excité à 343 nm par une lampe UV (a) et un laser fs-pulsé (b).

Notre système de détection d'H₂S étant basé sur la transformation de l'azido- vers l'amino-terephthalate et l'émission à 580 nm correspondant à celle du ligand, celle-ci paraissait adéquate pour évaluer de très faible modification du ratio N₃/NH₂ quantitativement lié à la quantité de H₂S détectée. Cette relation a été vérifiée par l'établissement d'une courbe de calibration $I_{\text{photolum}} = f([\text{Na}_2\text{S}])$ dans une solution HBSS (Hank's balanced salt solution) et sérum de veau, mimant un fluide physiologique, avec une limite de détection mesurée de 100 nM (Figure 7.11).

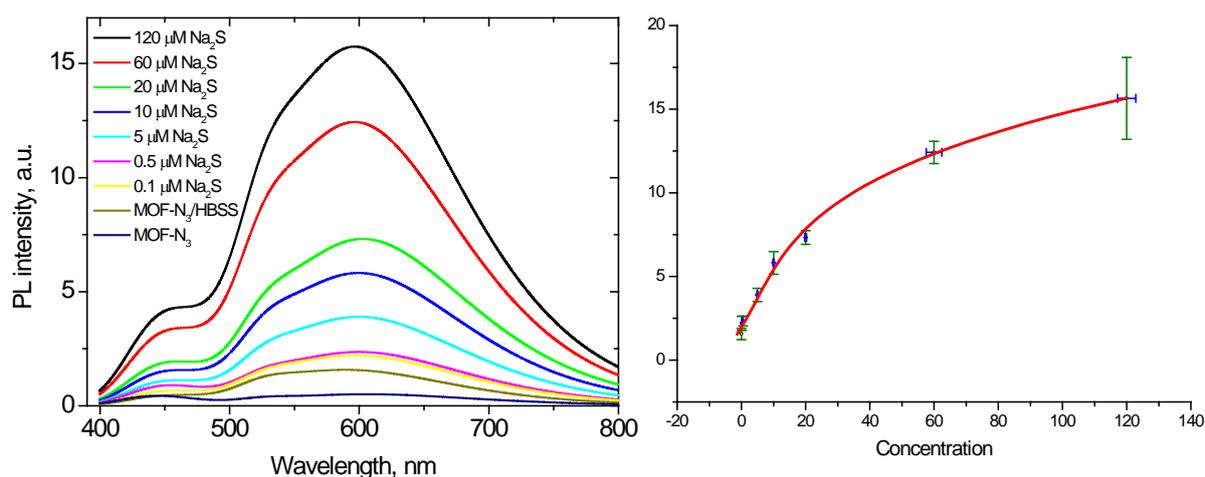


Figure 7.11. Variation du spectre d'émission de la sonde Al-MIL-101 en fonction de la concentration de Na₂S et courbe de calibration correspondante.

La validité de notre système de détection a été éprouvée par la mesure de la concentration d'H₂S relargué en solution par une molécule à libération lente d'H₂S, nommée GYY4137 et développée à des fins thérapeutiques pour des traitements impliquant une

complémentation en sulfure des patients. Après incubation d'une solution 1 mM de la molécule GYY4137 pendant 1 heure dans un tampon HBSS-sérum, notre système a mesuré une concentration d'H₂S de 1.3 µM quand une étude précédente reportait, après incubation dans un système similaire, une concentration mesurée par GC de 2 µM.

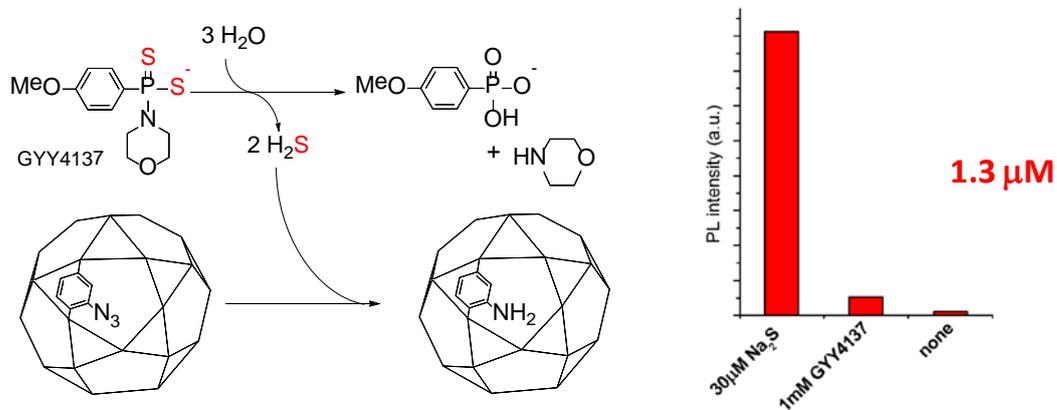


Figure 7.12. Détection de H₂S produit par GYY4137.

Enfin, notre système MIL-101/laser a également été capable de détecter H₂S produit en solution par des cellules fibroblastes dans du sérum de veau après 24 heures, mesurant une concentration de 20 µM (Figure 7.13).

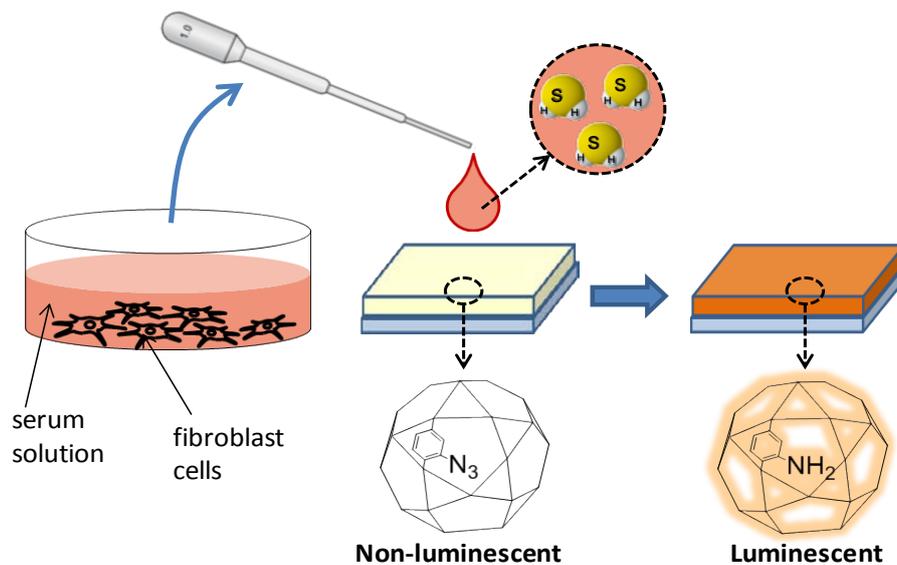


Figure 7.13. Détection d'H₂S produit par des fibroblastes.

Ce nouveau dispositif de détection a été conçu comme un système de première génération pour contrôler la variation de sulfure dans le plasma pour des concentrations physiologiques à pathologiques (Figure 7.14).

La détection de l'évolution de ce biomarqueur chez les patients pourra aider les cliniciens à diagnostiquer des maladies comme celle d'Alzheimer ou des pathologies cardiovasculaires avant que les premiers symptômes apparaissent, ce qui est encore impossible à ce jour.

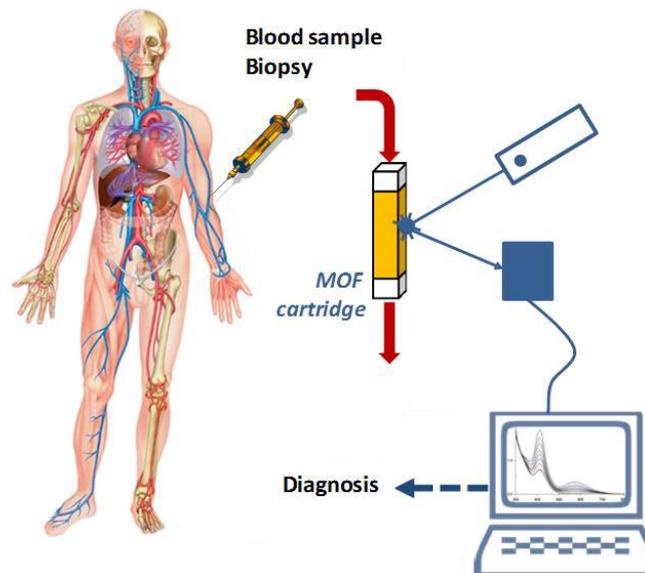


Figure 7.14. Concept de détecteur basé sur le système photoluminescent MOF-H₂S pour le diagnostic clinique.

La poursuite de ce projet implique des directions distinctes mais complémentaires : (i) la miniaturisation du système optique de détection via l'utilisation de solide ou support dopé et d'irradiation lumineuse par des systèmes compacts et peu onéreux type LED, étape clé vers la valorisation, (ii) le développement de nouveaux couples sonde(MOF)-cible et (iii) la compréhension des mécanismes, au niveau moléculaire et électronique, mis en jeu dans ces phénomènes de détection par photoluminescence via la modélisation DFT.

Cette étude est fortement pluridisciplinaire et requiert des expertises en chimie des matériaux, photoluminescence et biologie que j'ai réunies au sein d'un réseau construit sur le campus Lyon-La Doua.

Ce nouvel axe de mon projet a un très fort potentiel en termes de publications à haut facteur d'impact et aussi en terme de valorisation via brevets car ce type de technologie POCT est aujourd'hui en pleine expansion à la vue de la demande des industriels des secteurs du biomédical et de la pharmaceutique (en 2010-2015 : plus de 500 brevets/an « biosensor », principalement Japon, Chine, Corée, Etats-Unis ; et 10-15 brevets/an « Point-Of-Care Testing », principalement Etats-Unis et Chine).

Notre système a d'ores et déjà fait l'objet d'une demande de brevet en 2015 et valorise fortement une bibliothèque de solides MOF-azotures développés dans notre groupe en 2009-2012 et dont les synthèses ont fait l'objet d'une série de brevets CNRS-IFPEN. Notre étude préliminaire a été très récemment publiée dans *ChemNanoMat* et sélectionnée pour l'image de couverture.

Ces résultats ouvrent la voie vers de nouveaux dispositifs de soins pour le diagnostic précoce des maladies à fort impact sur la santé publique et plus largement de vers de nouveaux matériaux hybrides pour l'optoélectronique dans lesquels la matière organique dirige à elle seule les phénomènes de luminescence pour obtenir des intensités d'émissions sans précédent.

8. Références

1. G. Wilkinson, J. M. Birmingham, "Bis-Cyclopentadienyl Compounds of Ti, Zr, V, Nb and Ta" *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 4281-4284.
2. R. A. Zelonka, M. C. Baird, "Benzene Complexes of Ruthenium(II)" *Can. J. Chem.* **1972**, *50*, 3063-3072.
3. M. Stebler-Rothlisberger, W. Hummel, P. A. Pittet, H. B. Burgi, A. Ludi, A. E. Merbach, "Triaqua(Benzene)Ruthenium(II) and Triaqua(Benzene)Osmium(II) - Synthesis, Molecular-Structure, and Water-Exchange Kinetics" *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 1358-1363.
4. J. P. Genet, "Asymmetric catalytic hydrogenation. Design of new Ru catalysts and chiral ligands: From laboratory to industrial applications" *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 908-918.
5. K. L. Breno, T. J. Ahmed, M. D. Pluth, C. Balzarek, D. R. Tyler, "Organometallic chemistry in aqueous solution: Reactions catalyzed by water-soluble molybdocenes" *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 1141-1151.
6. X. Wu, X. Li, A. Zanotti-Gerosa, A. Pettman, J. Liu, A. J. Mills, J. Xiao, "Rh(III)- and Ir(III)-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of ketones in water" *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2209-2222.
7. H. D. Velazquez, F. Verpoort, "N-heterocyclic carbene transition metal complexes for catalysis in aqueous media" *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 7032-7060.
8. J. Canivet, L. Karmazin-Brelot, G. Suss-Fink, "Cationic arene ruthenium complexes containing chelating 1,10-phenanthroline ligands" *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 3202-3211.
9. J. Canivet, G. Labat, H. Stoeckli-Evans, G. Suss-Fink, "Water-soluble arene ruthenium complexes containing a trans-1,2-diaminocyclohexane ligand as enantioselective transfer hydrogenation catalysts in aqueous solution" *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4493-4500.
10. J. Canivet, B. Therrien, G. Suss-Fink, "(R,R)-2-amino-1-(p-tolylsulfonylamido)cyclohexane-kappa N-2,N'-chloro(eta 5-pentamethylcyclopentadienyl)iridium(III) chloroform solvate" *Acta Crystallogr. Sect. E-Struct. Rep. Online* **2006**, *62*, M2435-M2436.
11. J. Canivet, G. Suss-Fink, "Water-soluble arene ruthenium catalysts containing sulfonated diamine ligands for asymmetric transfer hydrogenation of alpha-aryl ketones and imines in aqueous solution" *Green Chem.* **2007**, *9*, 391-397.
12. J. Canivet, G. Suss-Fink, P. Stepnicka, "Water-soluble phenanthroline complexes of rhodium, iridium and ruthenium for the regeneration of NADH in the enzymatic reduction of ketones" *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4736-4742.
13. R. H. Crabtree, A. J. Pearman, "Arene - Ruthenium Complexes Containing Nitrogen Donor Ligands" *J. Organomet. Chem.* **1977**, *141*, 325-330.
14. A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, "Ruthenium(II)-catalyzed asymmetric transfer hydrogenation of ketones using a formic acid-triethylamine mixture" *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521-2522.
15. S. Ogo, N. Makihara, Y. Watanabe, "pH-dependent transfer hydrogenation of water-soluble carbonyl compounds with Cp*Ir-III(H₂O)(3) (2+) (Cp* = eta(5)-C₅Me₅) as a catalyst precursor and HCOONa as a hydrogen donor in water" *Organometallics* **1999**, *18*, 5470-5474.

16. S. Ogo, N. Makihara, Y. Kaneko, Y. Watanabe, "pH-dependent transfer hydrogenation, reductive amination, and dehalogenation of water-soluble carbonyl compounds and alkyl halides promoted by Cp*Ir complexes" *Organometallics* **2001**, *20*, 4903-4910.
17. S. Ogo, T. Abura, Y. Watanabe, "pH-dependent transfer hydrogenation of ketones with HCOONa as a hydrogen donor promoted by (eta(6)-C6Me6)Ru complexes" *Organometallics* **2002**, *21*, 2964-2969.
18. T. Abura, S. Ogo, Y. Watanabe, S. Fukuzumi, "Isolation and crystal structure of a water-soluble iridium hydride: A robust and highly active catalyst for acid-catalyzed transfer hydrogenations of carbonyl compounds in acidic media" *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 4149-4154.
19. X. G. Li, X. F. Wu, W. P. Chen, F. E. Hancock, F. King, J. L. Xiao, "Asymmetric transfer hydrogenation in water with a supported Noyori-Ikariya catalyst" *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3321-3324.
20. X. F. Wu, X. G. Li, W. Hems, F. King, J. L. Xiao, "Accelerated asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones in water" *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1818-1821.
21. X. F. Wu, X. G. Li, F. King, J. L. Xiao, "Insight into and practical application of pH-controlled asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones in water" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3407-3411.
22. X. F. Wu, D. Vinci, T. Ikariya, J. L. Xiao, "A remarkably effective catalyst for the asymmetric transfer hydrogenation of aromatic ketones in water and air" *Chem. Commun.* **2005**, 4447-4449.
23. J. Xiao, X. Wu, A. Zanotti-Gerosa, F. Hancock, "Catalysis in water: A viable alternative for asymmetric transfer hydrogenation of ketones" *Chim. Oggi-Chem. Today* **2005**, *23*, 50-55.
24. X. H. Li, J. Blacker, I. Houson, X. F. Wu, J. L. Xiao, "An efficient Ir(III) catalyst for the asymmetric transfer hydrogenation of ketones in neat water" *Synlett* **2006**, 1155-1160.
25. R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley-Interscience ed., Wiley-Interscience, New York, **1994**.
26. R. Noyori, H. Takaya, "Binap - An Efficient Chiral Element For Asymmetric Catalysis" *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345-350.
27. R. Noyori, "Asymmetric catalysis: Science and opportunities (Nobel lecture)" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008-2022.
28. M. Yamakawa, I. Yamada, R. Noyori, "CH/pi attraction: The origin of enantioselectivity in transfer hydrogenation of aromatic carbonyl compounds catalyzed by chiral eta(6)-arene-ruthenium(II) complexes" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2818-2821.
29. S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, "Asymmetric Transfer Hydrogenation Of Aromatic Ketones Catalyzed By Chiral Ruthenium(II) Complexes" *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562-7563.
30. N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, "Asymmetric transfer hydrogenation of imines" *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916-4917.
31. M. Yamakawa, H. Ito, R. Noyori, "The metal-ligand bifunctional catalysis: A theoretical study on the ruthenium(II)-catalyzed hydrogen transfer between alcohols and carbonyl compounds" *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1466-1478.
32. M. Iranshahy, R. J. Quinn, M. Iranshahi, "Biologically active isoquinoline alkaloids with drug-like properties from the genus *Corydalis*" *RSC Adv.* **2014**, *4*, 15900-15913.

33. H. C. Lo, C. Leiva, O. Buriez, J. B. Kerr, M. M. Olmstead, R. H. Fish, "Bioorganometallic chemistry. 13. Regioselective reduction of NAD(+) models, 1-benzylnicotinamide triflate and beta-nicotinamide ribose-5'-methyl phosphate, with in situ generated [CP*Rh(Bpy)H](+): Structure-activity relationships, kinetics, and mechanistic aspects in the formation of the 1,4-NADH derivatives" *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 6705-6716.
34. E. Steckhan, S. Herrmann, R. Ruppert, J. Thommes, C. Wandrey, "Continuous Generation of NADH from NAD+ and Formate Using a Homogeneous Catalyst with Enhanced Molecular-Weight in a Membrane Reactor" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 388-390.
35. D. Westerhausen, S. Herrmann, W. Hummel, E. Steckhan, "Formate-Driven, Nonenzymatic NAD(P)H Regeneration for the Alcohol-Dehydrogenase Catalyzed Stereoselective Reduction of 4-Phenyl-2-Butanone" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1992**, *31*, 1529-1531.
36. R. Ruppert, S. Herrmann, E. Steckhan, "Very Efficient Reduction of NAD(P)+ with Formate Catalyzed by Cationic Rhodium Complexes" *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* **1988**, 1150-1151.
37. F. Holmann, A. Kleeb, K. Otto, A. Schmid, "Coupled chemoenzymatic transfer hydrogenation catalysis for enantioselective reduction and oxidation reactions" *Tetrahedron-Asymmetry* **2005**, *16*, 3512-3519.
38. F. Kakiuchi, N. Chatani, "Catalytic methods for C-H bond functionalization: Application in organic synthesis" *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1077-1101.
39. X. Chen, K. M. Engle, D. H. Wang, J. Q. Yu, "Palladium(II)-Catalyzed C-H Activation/C-C Cross-Coupling Reactions: Versatility and Practicality" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5094-5115.
40. O. Daugulis, H. Q. Do, D. Shabashov, "Palladium- and Copper-Catalyzed Arylation of Carbon-Hydrogen Bonds" *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074-1086.
41. C. J. Li, "Cross-Dehydrogenative Coupling (CDC): Exploring C-C Bond Formations beyond Functional Group Transformations" *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 335-344.
42. D. A. Colby, R. G. Bergman, J. A. Ellman, "Rhodium-Catalyzed C-C Bond Formation via Heteroatom-Directed C-H Bond Activation" *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 624-655.
43. S. H. Cho, J. Y. Kim, J. Kwak, S. Chang, "Recent advances in the transition metal-catalyzed twofold oxidative C-H bond activation strategy for C-C and C-N bond formation" *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068-5083.
44. G. Y. Song, F. Wang, X. W. Li, "C-C, C-O and C-N bond formation via rhodium(III)-catalyzed oxidative C-H activation" *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3651-3678.
45. S. Yanagisawa, T. Sudo, R. Noyori, K. Itami, "Direct C-H arylation of (hetero)arenes with aryl iodides via rhodium catalysis" *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11748-11749.
46. J. Canivet, J. Yamaguchi, I. Ban, K. Itami, "Nickel-Catalyzed Biaryl Coupling of Heteroarenes and Aryl Halides/Triflates" *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1733-1736.
47. T. Yamamoto, K. Muto, M. Komiyama, J. Canivet, J. Yamaguchi, K. Itami, "Nickel-Catalyzed C-H Arylation of Azoles with Haloarenes: Scope, Mechanism, and Applications to the Synthesis of Bioactive Molecules" *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10113-10122.
48. K. Amaike, K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, "Decarbonylative C-H Coupling of Azoles and Aryl Esters: Unprecedented Nickel Catalysis and Application to the Synthesis of Muscoride A" *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13573-13576.

49. K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, "Nickel-Catalyzed C-H/C-O Coupling of Azoles with Phenol Derivatives" *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 169-172.
50. J. Yamaguchi, K. Muto, K. Amaike, T. Yamamoto, K. Itami, "Nickel-Catalyzed Direct Coupling of Heteroarenes" *Journal of Synthetic Organic Chemistry Japan* **2013**, *71*, 576-587.
51. J. Yamaguchi, K. Muto, K. Itami, "Recent Progress in Nickel-Catalyzed Biaryl Coupling" *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 19-30.
52. K. Muto, T. Hatakeyama, J. Yamaguchi, K. Itami, "C-H arylation and alkenylation of imidazoles by nickel catalysis: solvent-accelerated imidazole C-H activation" *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 6792-6798.
53. A. K. Cheetham, G. Ferey, T. Loiseau, "Open-framework inorganic materials" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3268-3292.
54. G. Ferey, "Hybrid porous solids: past, present, future" *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 191-214.
55. M. Eddaoudi, J. Kim, N. Rosi, D. Vodak, J. Wachter, M. O'Keeffe, O. M. Yaghi, "Systematic design of pore size and functionality in isoreticular MOFs and their application in methane storage" *Science* **2002**, *295*, 469-472.
56. O. M. Yaghi, M. O'Keeffe, N. W. Ockwig, H. K. Chae, M. Eddaoudi, J. Kim, "Reticular synthesis and the design of new materials" *Nature* **2003**, *423*, 705-714.
57. J. L. C. Rowsell, O. M. Yaghi, "Metal-organic frameworks: a new class of porous materials" *Microporous Mesoporous Mater.* **2004**, *73*, 3-14.
58. H. Furukawa, K. E. Cordova, M. O'Keeffe, O. M. Yaghi, "The Chemistry and Applications of Metal-Organic Frameworks" *Science* **2013**, *341*, 974-+.
59. S. Kitagawa, R. Kitaura, S. Noro, "Functional porous coordination polymers" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 2334-2375.
60. S. Kitagawa, R. Matsuda, "Chemistry of coordination space of porous coordination polymers" *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2490-2509.
61. S. Horike, S. Shimomura, S. Kitagawa, "Soft porous crystals" *Nature Chem.* **2009**, *1*, 695-704.
62. J. R. Li, J. Sculley, H. C. Zhou, "Metal-Organic Frameworks for Separations" *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 869-932.
63. A. Corma, H. Garcia, F. X. L. Xamena, "Engineering Metal Organic Frameworks for Heterogeneous Catalysis" *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4606-4655.
64. J. Lee, O. K. Farha, J. Roberts, K. A. Scheidt, S. T. Nguyen, J. T. Hupp, "Metal-organic framework materials as catalysts" *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1450-1459.
65. A. Dhakshinamoorthy, H. Garcia, "Catalysis by metal nanoparticles embedded on metal-organic frameworks" *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5262-5284.
66. M. Yoon, R. Srirambalaji, K. Kim, "Homochiral Metal-Organic Frameworks for Asymmetric Heterogeneous Catalysis" *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 1196-1231.
67. A. Dhakshinamoorthy, M. Opanasenko, J. Cejka, H. Garcia, "Metal organic frameworks as heterogeneous catalysts for the production of fine chemicals" *Catalysis Science & Technology* **2013**, *3*, 2509-2540.
68. J. W. Liu, L. F. Chen, H. Cui, J. Y. Zhang, L. Zhang, C. Y. Su, "Applications of metal-organic frameworks in heterogeneous supramolecular catalysis" *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6011-6061.
69. M. Zhao, S. Ou, C. D. Wu, "Porous Metal-Organic Frameworks for Heterogeneous Biomimetic Catalysis" *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 1199-1207.

70. S. M. Cohen, "Postsynthetic Methods for the Functionalization of Metal-Organic Frameworks" *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 970-1000.
71. J. D. Evans, C. J. Sumbly, C. J. Doonan, "Post-synthetic metalation of metal-organic frameworks" *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5933-5951.
72. C. J. Doonan, W. Morris, H. Furukawa, O. M. Yaghi, "Isorecticular Metalation of Metal-Organic Frameworks" *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9492-9493.
73. M. Savonnet, D. Bazer-Bachi, N. Bats, J. Perez-Pellitero, E. Jeanneau, V. Lecocq, C. Pinel, D. Farrusseng, "Generic Postfunctionalization Route from Amino-Derived Metal-Organic Frameworks" *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4518-4519.
74. M. Savonnet, A. Camarata, J. Canivet, D. Bazer-Bachi, N. Bats, V. Lecocq, C. Pinel, D. Farrusseng, "Tailoring metal-organic framework catalysts by click chemistry" *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 3945-3948.
75. S. Aguado, J. Canivet, D. Farrusseng, "Facile shaping of an imidazolate-based MOF on ceramic beads for adsorption and catalytic applications" *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7999-8001.
76. J. Canivet, S. Aguado, C. Daniel, D. Farrusseng, "Engineering the Environment of a Catalytic Metal-Organic Framework by Postsynthetic Hydrophobization" *ChemCatChem* **2011**, *3*, 675-678.
77. M. Savonnet, S. Aguado, U. Ravon, D. Bazer-Bachi, V. Lecocq, N. Bats, C. Pinel, D. Farrusseng, "Solvent free base catalysis and transesterification over basic functionalised Metal-Organic Frameworks" *Green Chem.* **2009**, *11*, 1729-1732.
78. A. Corma, M. Iglesias, F. Sanchez, "Hydrogenation Of Aromatics Under Mild Conditions On Transition-Metal Complexes In Zeolites - A Cooperative Effect Of Molecular-Sieves" *Catal. Lett.* **1995**, *32*, 313-318.
79. A. Corma, M. I. de Dios, M. Iglesias, F. Sanchez, "Regiospecific hydrosilylation of styrene by rhodium complexes heterogenised on modified USY-zeolites" *Heterogeneous Catalysis And Fine Chemicals Iv* **1997**, *108*, 501-507.
80. A. Corma, M. Iglesias, C. Delpino, F. Sanchez, "New Rhodium Complexes Anchored On Modified Usy Zeolites - A Remarkable Effect Of The Support On The Enantioselectivity Of Catalytic-Hydrogenation Of Prochiral Alkenes" *J. Chem. Soc.-Chem. Commun.* **1991**, 1253-1255.
81. A. Corma, M. Iglesias, C. Delpino, F. Sanchez, "Optically-Active Complexes Of Transition-Metals (Rh(I), Ru(II), Co(II) And Ni(II)) With 2-Aminocarbonylpyrrolidine Ligands - Selective Catalysts For Hydrogenation Of Prochiral Olefins" *J. Organomet. Chem.* **1992**, *431*, 233-246.
82. A. Corma, M. Iglesias, C. Delpino, F. Sanchez, "Chiral Metal Transition Complexes In Zeolites - Enantioselective Hydrogenation Of Dehydrophenylalanine Derivatives" *Stud. Surf. Sci. Catal.* **1993**, *75*, 2293-2296.
83. A. Carmona, A. Corma, M. Iglesias, A. Sanjose, F. Sanchez, "Synthesis And Characterization Of New Chiral Rh(I) Complexes With N,N'-Ligands And N,P-Ligands - A Study Of Anchoring On The Modified Zeolites And Catalytic Properties Of Heterogenized Complexes" *J. Organomet. Chem.* **1995**, *492*, 11-21.
84. J. M. Thomas, T. Maschmeyer, B. F. G. Johnson, D. S. Shephard, "Constrained chiral catalysts" *J. Mol. Catal. A-Chem.* **1999**, *141*, 139-144.
85. M. D. Jones, R. Raja, J. M. Thomas, B. F. G. Johnson, D. W. Lewis, J. Rouzaud, K. D. M. Harris, "Enhancing the enantioselectivity of novel homogeneous organometallic hydrogenation catalysts" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4326-4331.

86. J. M. Thomas, R. Raja, "Exploiting nanospace for asymmetric catalysis: Confinement of immobilized, single-site chiral catalysts enhances enantioselectivity" *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 708-720.
87. S. J. M. Thomas, "The Advantages of Exploring the Interface Between Heterogeneous and Homogeneous Catalysis" *ChemCatChem* **2010**, *2*, 127-132.
88. A. Dhakshinamoorthy, M. Alvaro, A. Corma, H. Garcia, "Delineating similarities and dissimilarities in the use of metal organic frameworks and zeolites as heterogeneous catalysts for organic reactions" *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 6344-6360.
89. J. Canivet, D. Farrusseng, "Application of Metal–Organic Frameworks in Fine Chemical Synthesis" in *Heterogeneous Catalysts for Clean Technology* (Eds.: K. Wilson, A. F. Lee), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2013**, pp. 293-331.
90. A. Legrand, J. Canivet, D. Farrusseng, "Functional Linkers for Catalysis" in *The chemistry of Metal-Organic Frameworks, Part II: Functional linkers* (Ed.: S. Kaskel), Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2015**, pp. 345-386.
91. J. Canivet, D. Farrusseng, "Protection-deprotection Methods Applied to Metal-Organic Frameworks for the Design of Original Single-Site Catalysts" *ChemCatChem* **2011**, *3*, 823-826.
92. K. S. Park, Z. Ni, A. P. Côté, J. Y. Choi, R. Huang, F. J. Uribe-Romo, H. K. Chae, M. O’Keeffe, O. M. Yaghi, "Exceptional chemical and thermal stability of zeolitic imidazolate frameworks" *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2006**, *103*, 10186-10191.
93. G. Ferey, C. Mellot-Draznieks, C. Serre, F. Millange, J. Dutour, S. Surble, I. Margiolaki, "A chromium terephthalate-based solid with unusually large pore volumes and surface area" *Science* **2005**, *309*, 2040-2042.
94. M. Hartmann, M. Fischer, "Amino-functionalized basic catalysts with MIL-101 structure" *Microporous Mesoporous Mater.* **2012**, *164*, 38-43.
95. M. Kandiah, M. H. Nilsen, S. Usseglio, S. Jakobsen, U. Olsbye, M. Tilset, C. Larabi, E. A. Quadrelli, F. Bonino, K. P. Lillerud, "Synthesis and Stability of Tagged UiO-66 Zr-MOFs" *Chem. Mater.* **2010**, *22*, 6632-6640.
96. K. P. Lillerud, U. Olsbye, M. Tilset, "Designing Heterogeneous Catalysts by Incorporating Enzyme-Like Functionalities into MOFs" *Top. Catal.* **2010**, *53*, 859-868.
97. J. Canivet, S. Aguado, Y. Schuurman, D. Farrusseng, "MOF-Supported Selective Ethylene Dimerization Single-Site Catalysts through One-Pot Postsynthetic Modification" *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4195-4198.
98. K. Kyogoku, C. Yamada, Y. Suzuki, S. Nishiyama, K. Fukumoto, H. Yamamoto, S. Indo, M. Sano, T. Miyake, "Syntheses of Metal-organic Framework Compounds Containing Ni-bipyridyl Complex for Oligomerization of Ethylene" *Journal of the Japan Petroleum Institute* **2010**, *53*, 308-312.
99. E. Angelescu, M. Che, M. Andruh, R. Zavoianu, G. Costentin, C. Mirica, O. D. Pavel, "Ethylene selective dimerization on polymer complex catalyst of Ni(4,4'-bipyridine)Cl(2) coactivated with AlCl(C(2)H(5))(2)" *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2004**, *219*, 13-19.
100. M. Lallemand, O. A. Rusu, E. Dumitriu, A. Finiels, F. Fajula, V. Hulea, "NiMCM-36 and NiMCM-22 catalysts for the ethylene oligomerization: Effect of zeolite texture and nickel cations/acid sites ratio" *Applied Catalysis a-General* **2008**, *338*, 37-43.
101. Y. Choi, J. B. P. Soares, "Synthesis of Supported Nickel Diimine Catalysts for Ethylene Slurry Polymerization" *Macromolecular Chemistry and Physics* **2009**, *210*, 1979-1988.

102. G. Braca, A. M. R. Galletti, M. Digirolamo, G. Sbrana, R. Silla, P. Ferrarini, "Organometallic Nickel-Catalysts Anchored On Polymeric Matrices In The Oligomerization And/Or Polymerization Of Olefins .2. Effect And Role Of The Components Of The Catalytic-System" *J. Mol. Catal. A-Chem.* **1995**, *96*, 203-213.
103. Y.-G. Li, L. Pan, Z.-J. Zheng, Y.-S. Li, "Polymerization of ethylene to branched polyethylene with silica and Merrifield resin supported nickel(II) catalysts with alpha-diimine ligands" *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2008**, *287*, 57-64.
104. P. Preishuber-Pflugl, M. Brookhart, "Highly active supported nickel diimine catalysts for polymerization of ethylene" *Macromolecules* **2002**, *35*, 6074-6076.
105. K.-M. Song, H.-Y. Gao, F.-S. Liu, J. Pan, L.-H. Guo, S.-B. Zai, Q. Wu, "Ionic Liquid-Supported Bis-(salicylaldimine) Nickel Complexes: Robust and Recyclable Catalysts for Ethylene Oligomerization in Biphasic Solvent System" *Catal. Lett.* **2009**, *131*, 566-573.
106. M. B. Chambers, X. Wang, N. Elgrishi, C. H. Hendon, A. Walsh, J. Bonnefoy, J. Canivet, E. A. Quadrelli, D. Farrusseng, C. Mellot-Draznieks, M. Fontecave, "Photocatalytic CO₂ Reduction Utilizing Cp*Rh-based Catalysts in Solution and Heterogenized within Metal-Organic Frameworks" *ChemSusChem* **2015**, *8*, 603-608.
107. T. Zhang, W. B. Lin, "Metal-organic frameworks for artificial photosynthesis and photocatalysis" *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5982-5993.
108. M. I. Litter, "Heterogeneous photocatalysis - Transition metal ions in photocatalytic systems" *Applied Catalysis B-Environmental* **1999**, *23*, 89-114.
109. Y. Q. Qu, X. F. Duan, "Progress, challenge and perspective of heterogeneous photocatalysts" *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 2568-2580.
110. X. J. Lang, X. D. Chen, J. C. Zhao, "Heterogeneous visible light photocatalysis for selective organic transformations" *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 473-486.
111. M. Gomez-Mingot, J. P. Porcher, T. K. Todorova, T. Fogeron, C. Mellot-Draznieks, Y. Li, M. Fontecave, "Bioinspired Tungsten Dithiolene Catalysts for Hydrogen Evolution: A Combined Electrochemical, Photochemical, and Computational Study" *J. Phys. Chem. B* **2015**, *119*, 13524-13533.
112. A. Fihri, V. Artero, M. Razavet, C. Baffert, W. Leibl, M. Fontecave, "Cobaloxime-based photocatalytic devices for hydrogen production" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 564-567.
113. V. Artero, M. Chavarot-Kerlidou, M. Fontecave, "Splitting Water with Cobalt" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7238-7266.
114. M. Kim, J. F. Cahill, Y. Su, K. A. Prather, S. M. Cohen, "Postsynthetic ligand exchange as a route to functionalization of 'inert' metal-organic frameworks" *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 126-130.
115. J. H. Cavka, S. Jakobsen, U. Olsbye, N. Guillou, C. Lamberti, S. Bordiga, K. P. Lillerud, "A new zirconium inorganic building brick forming metal organic frameworks with exceptional stability" *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13850-13851.
116. C. H. Hendon, J. Bonnefoy, E. A. Quadrelli, J. Canivet, M. B. Chambers, G. Rousse, A. Walsh, M. Fontecave, C. Mellot-Draznieks, "A Simple and Non-Destructive Method for Assessing the Incorporation of Bipyridine Dicarboxylates as Linkers within Metal-Organic Frameworks" *Chem. Eur. J.* **2016**, DOI: 10.1002/chem.201600143.
117. S. Aguado, J. Canivet, Y. Schuurman, D. Farrusseng, "Tuning the activity by controlling the wettability of MOF eggshell catalysts: A quantitative structure-activity study" *J. Catal.* **2011**, *284*, 207-214.

118. J. Canivet, D. Farrusseng, "Proline-Functionalized Metal-Organic Frameworks and their Use in Asymmetric Catalysis: Pitfalls in the MOFs Rush" *RSC Adv.* **2015**, *5*, 11254–11256.
119. J. Bonnefoy, A. Legrand, E. A. Quadrelli, J. Canivet, D. Farrusseng, "Enantiopure Peptide-Functionalized Metal-Organic Frameworks" *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9409-9416.
120. J. Canivet, S. Aguado, G. Bergeret, D. Farrusseng, "Amino acid functionalized metal-organic frameworks by a soft coupling-deprotection sequence" *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11650-11652.
121. S. L. Pedersen, A. P. Tofteng, L. Malik, K. J. Jensen, "Microwave heating in solid-phase peptide synthesis" *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1826-1844.
122. M. Kim, S. J. Garibay, S. M. Cohen, "Microwave-Assisted Cyanation of an Aryl Bromide Directly on a Metal-Organic Framework" *Inorg. Chem.* **2011**, *50*, 729-731.
123. S. Caddick, R. Fitzmaurice, "Microwave enhanced synthesis" *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3325-3355.
124. A. de la Hoz, A. Diaz-Ortiz, A. Moreno, "Review on non-thermal effects of microwave irradiation in organic synthesis" *The Journal of microwave power and electromagnetic energy : a publication of the International Microwave Power Institute* **2007**, *41*, 44-64.
125. L. Perreux, A. Loupy, "A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations" *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9199-9223.
126. P. Lidstrom, J. Tierney, B. Wathey, J. Westman, "Microwave assisted organic synthesis - a review" *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9225-9283.
127. E. Frerot, J. Coste, A. Pantaloni, M. N. Dufour, P. Jouin, "Pybop And Pybrop - 2 Reagents For The Difficult Coupling Of The Alpha,Alpha-Dialkyl Amino-Acid, Aib" *Tetrahedron* **1991**, *47*, 259-270.
128. J. Coste, E. Frerot, P. Jouin, "Coupling N-Methylated Amino-Acids Using Pybrop And Pyclop Halogenophosphonium Salts - Mechanism And Fields Of Application" *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2437-2446.
129. T. Mukaiyama, "New Synthetic Reactions Based On The Onium Salts Of Aza-Arenes" *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 707-721.
130. C. Kutzscher, H. C. Hoffmann, S. Krause, U. Stoeck, I. Senkovska, E. Brunner, S. Kaskel, "Proline Functionalization of the Mesoporous Metal-Organic Framework DUT-32" *Inorg. Chem.* **2015**, *54*, 1003-1009.
131. D. J. Lun, G. I. N. Waterhouse, S. G. Telfer, "A General Thermolabile Protecting Group Strategy for Organocatalytic Metal-Organic Frameworks" *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 5806-5809.
132. T. W. Greene, P. G. M. Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis, Third Edition*, John Wiley & Sons, Inc., **1999**.
133. A. J. Rossini, A. Zagdoun, M. Lelli, J. Canivet, S. Aguado, O. Ouari, P. Tordo, M. Rosay, W. E. Maas, C. Coperet, D. Farrusseng, L. Emsley, A. Lesage, "Dynamic Nuclear Polarization Enhanced Solid-State NMR Spectroscopy of Functionalized Metal-Organic Frameworks" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 123-127.
134. M. Baias, A. Lesage, S. Aguado, J. Canivet, V. Moizan-Basle, N. Audebrand, D. Farrusseng, L. Emsley, "Superstructure of a Substituted Zeolitic Imidazolate Metal-

- Organic Framework Determined by Combining Proton Solid-State NMR Spectroscopy and DFT Calculations" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5971-5976.
135. M. Savonnet, J. Canivet, S. Gambarelli, L. Dubois, D. Bazer-Bachi, V. Lecocq, N. Bats, D. Farrusseng, "Cu-mediated solid-state reaction in a post-functionalized metal-organic framework" *CrystEngComm* **2012**, *14*, 4105-4108.
136. G. Jeschke, A. Schweiger, "Hyperfine decoupling in electron spin resonance" *J. Chem. Phys.* **1997**, *106*, 9979-9991.
137. V. Kofman, O. Farver, I. Pecht, D. Goldfarb, "Two-dimensional pulsed EPR spectroscopy of the copper protein azurin" *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1201-1206.
138. S. Gambarelli, F. Luttringer, D. Padovani, E. Mulliez, M. Fontecave, "Activation of the anaerobic ribonucleotide reductase by S-adenosylmethionine" *Chembiochem* **2005**, *6*, 1960-1962.
139. A. M. Katzenmeyer, J. Canivet, G. Holland, D. Farrusseng, A. Centrone, "Assessing Chemical Heterogeneity at the Nanoscale in Mixed-Ligand Metal-Organic Frameworks with the PTIR Technique" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2852-2856.
140. A. Dazzi, R. Prazeres, F. Glotin, J. M. Ortega, M. Al-Sawaftah, M. de Frutos, "Chemical mapping of the distribution of viruses into infected bacteria with a photothermal method" *Ultramicroscopy* **2008**, *108*, 635-641.
141. B. Lahiri, G. Holland, A. Centrone, "Chemical Imaging Beyond the Diffraction Limit: Experimental Validation of the PTIR Technique" *Small* **2013**, *9*, 439-445.
142. K. Eto, T. Asada, K. Arima, T. Makifuchi, H. Kimura, "Brain hydrogen sulfide is severely decreased in Alzheimer's disease" *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2002**, *293*, 1485-1488.
143. P. Kamoun, M.-C. Belardinelli, A. Chabli, K. Lallouchi, B. Chadeaux-Vekemans, "Endogenous hydrogen sulfide overproduction in Down syndrome" *Am. J. Med. Genet. A* **2003**, *116A*, 310-311.
144. H. Kimura, "The physiological role of hydrogen sulfide and beyond" *Nitric Oxide* **2014**, *41*, 4-10.
145. J. L. Wallace, R. Wang, "Hydrogen sulfide-based therapeutics: exploiting a unique but ubiquitous gasotransmitter" *Nat. Rev. Drug Discov.* **2015**, *14*, 329-345.
146. R. Wang, "Physiological Implications of Hydrogen Sulfide: A Whiff Exploration That Blossomed" *Physiol. Rev.* **2012**, *92*, 791-896.
147. M. Whiteman, S. Le Trionnaire, M. Chopra, B. Fox, J. Whatmore, "Emerging role of hydrogen sulfide in health and disease: critical appraisal of biomarkers and pharmacological tools" *Clin. Sci.* **2011**, 459-488.
148. X. Zhang, J.-S. Bian, "Hydrogen Sulfide: A Neuromodulator and Neuroprotectant in the Central Nervous System" *ACS Chem. Neurosci.* **2014**, *5*, 876-883.
149. S. Mendis, T. Armstrong, D. Bettcher, F. Branca, J. Lauer, C. Mace, V. Poznyak, L. Riley, V. Da Costa E Silva, G. Steven, World Health Organization, **2015**.
150. G. Caliendo, G. Cirino, V. Santagada, J. L. Wallace, "Synthesis and Biological Effects of Hydrogen Sulfide (H₂S): Development of H₂S-Releasing Drugs as Pharmaceuticals" *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 6275-6286.
151. X.-l. He, N. Yan, H. Zhang, Y.-w. Qi, L.-j. Zhu, M.-j. Liu, Y. Yan, "Hydrogen sulfide improves spatial memory impairment and decreases production of A β in APP/PS1 transgenic mice" *Neurochem. Int.* **2014**, *67*, 1-8.

152. Z. W. Lee, J. Zhou, C.-S. Chen, Y. Zhao, C.-H. Tan, L. Li, P. K. Moore, L.-W. Deng, "The Slow-Releasing Hydrogen Sulfide Donor, GYY4137, Exhibits Novel Anti-Cancer Effects In Vitro and In Vivo" *Plos One* **2011**, *6*.
153. G. Abel, "Current status and future prospects of point-of-care testing around the globe" *Expert Rev. Mol. Diagn.* **2015**, *15*, 853-855.
154. M. Bissell, "Point-of-care testing at the millennium" *Critical care nursing quarterly* **2001**, *24*, 39-43.
155. W. E. Jung, J. Han, J. W. Choi, C. H. Ahn, "Point-of-care testing (POCT) diagnostic systems using microfluidic lab-on-a-chip technologies" *Microelectron. Eng.* **2015**, *132*, 46-57.
156. B. Korte, National Institutes of Health, **2010**.
157. P. B. Lippa, C. Müller, A. Schlichtiger, H. Schlebusch, "Point-of-care testing (POCT): Current techniques and future perspectives" *TrAC-Trend Anal. Chem.* **2011**, *30*, 887-898.
158. A. J. Tudos, G. A. J. Besselink, R. B. M. Schasfoort, "Trends in miniaturized total analysis systems for point-of-care testing in clinical chemistry" *Lab Chip* **2001**, *1*, 83-95.
159. M. D. Allendorf, C. A. Bauer, R. K. Bhakta, R. J. T. Houk, "Luminescent metal-organic frameworks" *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1330-1352.
160. Y. Cui, Y. Yue, G. Qian, B. Chen, "Luminescent Functional Metal–Organic Frameworks" *Chem. Rev.* **2011**, *112*, 1126-1162.
161. J. Heine, K. Mueller-Buschbaum, "Engineering metal-based luminescence in coordination polymers and metal-organic frameworks" *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 9232-9242.
162. Z. Hu, B. J. Deibert, J. Li, "Luminescent metal-organic frameworks for chemical sensing and explosive detection" *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 5815-5840.

9. Collaborations et Transfert technologique

9.1 Collaborations scientifiques

- **A l'IRCELYON**

IRCELYON regroupe des connaissances en science des matériaux, en catalyse et en cinétique indispensable à la mise au point et à la compréhension fine du comportement de nos matériaux pour les applications visées. Je suis également impliqué dans l'ANR Jeune Chercheur de A. Demessence (CR1), du groupe CDFA de l'IRCELYON.

- **Sur la Campus Lyon 1**

J'ai co-encadré la thèse de doctorat de J. Bonnefoy avec E.A. Quadrelli du groupe LCOMS de C2P2 (UMR5265) et nous nous impliquons mutuellement dans différents projets sur les MOFs et leurs applications.

J'ai par ailleurs établi un certain nombre de collaborations non contractuelles en particulier sur de nouvelles méthodes spectroscopiques de caractérisation de nos matériaux hybrides avec des interactions avec l'environnement local lyonnais :

- CNRS-INSA Lyon, V. Lysenko : photoluminescence
- CRMN-Lyon, L. Emsley : RMN-DNP

- **En France**

Au-delà, mes collaborations s'étendent en France pour le développement des techniques de caractérisations avec :

- CEA, S. Gambarelli : RPE-HYSCORE

mais également pour le développement de nouveaux catalyseurs et de nouveaux concepts en relation avec mon projet avec :

- Collège de France, M. Fontecave : immobilisation de complexes dans des MOFs, photocatalyse, chimie fine ; C. Mellot-Draznieks : modélisation GCMC – DFT, énantiosélectivité (ANR HOPFAME)

- **A l'International**

J'ai également établi diverses collaborations à l'étranger (M. Ranocchiari @ ETH-Zurich, D. Maspoch @ ICN2-Barcelona, V. Van Speybroeck @ UGhent), dont une aux Etats-Unis concernant une technique inédite couplant IR et AFM pour la détermination de la distribution de fonctions chimiques dans des cristallites de MOF bi-fonctionnalisés avec :

- Etats-Unis, NIST, A. Centrone : PTIR (1 publication *Angew. Chem. Int. Ed.*)

Chaque collaboration a donné lieu à une publication à fort impact et à des présentations dans des congrès internationaux.

9.2 Projets collaboratifs

J'ai participé à différents projets ANR (Acacia) et européens FP7 (Ocmol, Carena, NanoMOF). J'ai activement participé au montage et j'anime le déroulement de l'ANR

HOPFAME (2013-2017) qui se base sur le cœur de mon projet de recherche. J'ai élaboré et porté à terme un projet collaboratif financé par la cellule Energie CNRS-INSIS (2013-2014) en collaboration avec le Collège de France.

1- Projet ANR ACACIA (amélioration du captage du CO₂ industriel et anthropique, 2008-2010, 880 k€, Coord. IFPEN)

- développement d'un nouvel absorbant basé sur la technologie MOF
- dépôt de 2 brevets et 2 publications dans *Chem. Commun.* et *J. Mater. Chem.*

2- Projet FP7 OCMOL (oxidative coupling of methane followed by oligomerization to liquids, 2009-2014, 11.5 M€, Coord. UGhent)

- subproject dédié à l'oligomérisation de l'éthylène
- développement de nouveaux catalyseurs d'oligomérisation de l'éthylène basés sur la technologie MOF
- 1 publication dans *J. Am. Chem. Soc.*

3- Projet cellule Energie CNRS-INSIS PHOTOCHYM (photocatalytic hybrid materials, 2013-2014, 10k€, Coord. CNRS-IRCELYON)

- Montage, animation et suivi scientifique, reporting
- collaboration avec le Collège de France (M. Fontecave et C. Mellot-Draznieks)
- préparation de nouveaux matériaux MOFs fonctionnalisés pour la photocatalyse
- 1 publication dans *ChemSusChem*

4- Projet ANR HOPFAME (hybrid open porous framework as artificial metalloenzyme, 2013-2017, 364k€, Coord. CNRS-IRCELYON) : greffage de peptides dans des cavités MOFs et étude combinée expérimentale-GCMC/DFT pour l'adsorption et la catalyse énantiosélective

- Contribution au montage, animation et suivi scientifique, reporting
- collaboration avec le Collège de France (M. Fontecave et C. Mellot-Draznieks)
- préparation de nouveaux matériaux MOFs fonctionnalisés chiraux pour la séparation et la catalyse énantiosélective
- 1 dépôt de brevet, 1 publication dans *J. Am. Chem. Soc.*, 1 en cours et 2 en projet

5- Projet H2020 NMP PRODIA (production of structured hybrid nanoporous materials for industrial applications, 2015-2018, 7 M€, 13 partners, Coord. SINTEF)

- WPs dédiés à la fonctionnalisation de MOFs et aux études d'adsorption
- développement de nouvelles voies de synthèse de MOF fonctionnalisés
- nouvelles applications de MOF (capture de gaz, échangeurs thermiques, bio)
- 1 publication dans *ChemNanoMat*

6- Projets H2020 NMP H-CCAT (MOF and silica-based hybrid catalysts for industrial production (pilot scale) of pharmaceuticals through C-C coupling, 2017-2020, 7.6 M€, 10 partners, Coord. KULeuven)

- Contribution au montage
- Coordination du WP « Préparation de catalyseurs pour le couplage C-H/C-X » (WP Leader)
- préparation de nouveaux catalyseurs MOFs fonctionnalisés
- Evaluation des catalyseurs MOF et silice pour la synthèse d'hétérobiaryls par couplage C-H/C-X

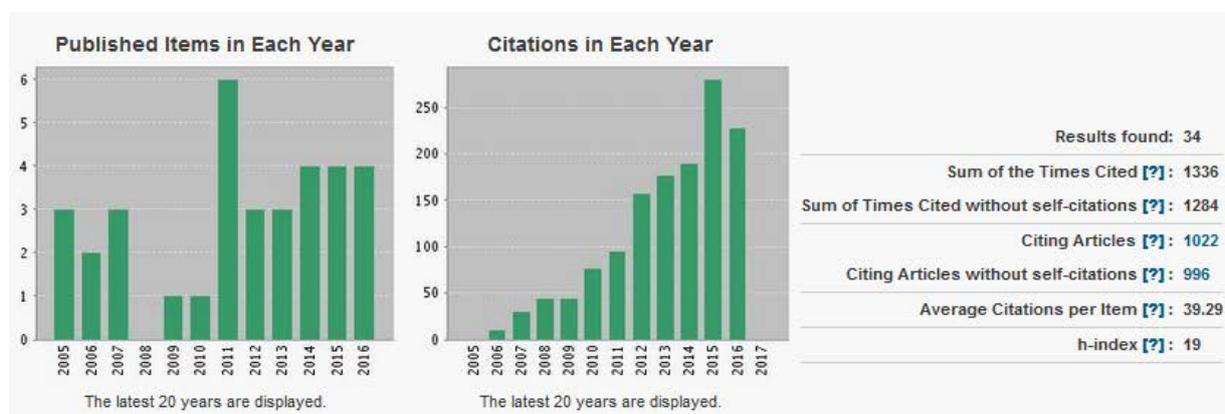
7- Projet ANR CAT2CAT (MOF as sacrificial template in synthesis of Fe-N-C cathodes for Polymer Electrolyte Membrane Fuel Cell, 2017-2020, 530 k€, 3 partners, Coord. CNRS-ICGM)

- Contribution au montage et suivi scientifique
- préparation de nouveaux matériaux MOFs fonctionnalisés
- préparation de films MOF@carbon

10. Production Scientifique 2005-2016

J'ai mis particulièrement l'accent sur la **valorisation de chacun de nos résultats** (publications et brevets) **et leur communication** auprès de la communauté nationale et internationale. Nos résumés sont systématiquement retenus pour des communications orales dans des congrès internationaux du domaine des matériaux et de la catalyse. Une autre reconnaissance de ces travaux a été les différentes invitations à présenter mes recherches au Japon en 2014 lors du *2nd MOF Young Investigator Symposium* à l'Université de Kyoto, lors d'un séminaire à l'Université de Nagoya (*ITbM/IGER/RCMS Seminar Series*) puis en 2015 à l'EMRS Spring Meeting.

Considérant le cœur de mon activité de recherche visant le développement de MOF pour des applications à forte valeur ajoutée, notamment l'asymétrie (catalyse organique et organométallique) et la détection, je **développe mon expertise de manière autonome** vis-à-vis de la recherche menée par D. Farrusseng, reconnu pour ces travaux dans le domaine des matériaux essentiellement inorganiques (zéolithes, céramiques, oxydes, MOF non-fonctionnalisés) pour la catalyse acido-basique et qui est, en tant que leader du groupe, co-auteur de la plupart de mes publications énumérées ci-dessous. Compte tenu de mon rôle de coordinateur des travaux de notre équipe de recherche dans le domaine des MOF fonctionnalisés, je suis **systématiquement marqué comme auteur correspondant** de nos articles du domaine.



10.1 Revues à comité de lecture

35. T. K. Todorova, X. Rozanska, C. Gervais, A. Legrand, L. N. Ho, P. Berruyer, A. Lesage, L. Emsley, D. Farrusseng, J. Canivet, and C. Mellot-Draznieks, "Molecular Level Characterization of the Structure and Interactions in Peptide-Functionalized Metal-Organic Frameworks" *Chem. Eur. J.* **2016**, DOI: 10.1002/chem.201603255 (selected as Hot Paper).
34. A. Legrand, A. Pastushenko, V. Lysenko, A. Geloën, E.A. Quadrelli, J. Canivet, D. Farrusseng, "Enhanced Ligand-based Luminescence in Metal-Organic Framework Sensor" *ChemNanoMat* **2016**, 2, 866-872 (invited for the cover picture of issue 9).

33. S. Aguado, S. El-Jamal, F. Meunier, J. Canivet, D. Farrusseng, "A Pt/Al₂O₃-supported metal-organic framework film as the size-selective core-shell hydrogenation catalyst" *Chem. Commun.* **2016**, 52, 7161-7163.
32. C. H. Hendon, J. Bonnefoy, E. A. Quadrelli, J. Canivet, M. B. Chambers, G. Rouse, A. Walsh, M. Fontecave, C. Mellot-Draznieks, "A Simple and Non-Destructive Method for Assessing the Incorporation of Bipyridine Dicarboxylates as Linkers within Metal-Organic Frameworks" *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 3713-3718.
31. J. Canivet, M. Vandichel, D. Farrusseng, "Origin of highly active metal-organic framework catalysts: defects? Defects!" *Dalton Trans.* **2016**, 45, 4090-4099.
30. J. Bonnefoy, A. Legrand, E. A. Quadrelli, J. Canivet, D. Farrusseng, "Enantiopure Peptide-Functionalized Metal-Organic Frameworks" *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, 137, 9409-9416.
29. J. Canivet, D. Farrusseng, "Proline-Functionalized Metal-Organic Frameworks and their Use in Asymmetric Catalysis: Pitfalls in the MOFs Rush" *RSC Adv.* **2015**, 5, 11254-11256.
28. M. B. Chambers, X. Wang, N. Elgrishi, C. H. Hendon, A. Walsh, J. Bonnefoy, J. Canivet, E. A. Quadrelli, D. Farrusseng, C. Mellot-Draznieks, M. Fontecave, "Photocatalytic CO₂ Reduction Utilizing Cp*Rh-based Catalysts in Solution and Heterogenized within Metal-Organic Frameworks" *ChemSusChem* **2015**, 8, 603-608.
27. M. Baias, A. Lesage, S. Aguado, J. Canivet, V. Moizan-Basle, N. Audebrand, D. Farrusseng, L. Emsley, "Superstructure of a Substituted Zeolitic Imidazolate Metal-Organic Framework Determined by Combining Proton Solid-State NMR Spectroscopy and DFT Calculations" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 5971-5976.
26. A. M. Katzenmeyer, J. Canivet, G. Holland, D. Farrusseng, A. Centrone, "Assessing Chemical Heterogeneity at the Nanoscale in Mixed-Ligand Metal-Organic Frameworks with the PTIR Technique" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2852-2856.
25. J. Canivet, A. Fateeva, Y. M. Guo, B. Coasne, D. Farrusseng, "Water adsorption in MOFs: fundamentals and applications" *Chem. Soc. Rev.* **2014**, 43, 5594-5617.
24. J. Canivet, J. Bonnefoy, C. Daniel, A. Legrand, B. Coasne, D. Farrusseng, "Structure-property relationships of water adsorption in metal-organic frameworks" *New J. Chem.* **2014**, 38, 3102-3111.
23. S. Aguado, J. Quiros, J. Canivet, D. Farrusseng, K. Boltes, R. Rosal, "Antimicrobial activity of cobalt imidazolate metal-organic frameworks" *Chemosphere* **2014**, 113, 188-192.
22. T. Lescouet, J. G. Vitillo, S. Bordiga, J. Canivet, D. Farrusseng, "An alternative pathway for the synthesis of isocyanato- and urea-functionalised metal-organic frameworks" *Dalton Trans.* **2013**, 42, 8249-8258.
21. J. Canivet, S. Aguado, Y. Schuurman, D. Farrusseng, "MOF-Supported Selective Ethylene Dimerization Single-Site Catalysts through One-Pot Postsynthetic Modification" *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 4195-4198.

20. S. Aguado, C. Aquino, C. Martineau, Y. V. Ryabchikov, V. Lysenko, E. A. Quadrelli, J. Canivet, D. Farrusseng, "Design of microporous mixed zinc-nickel triazolate metal-organic frameworks with functional ligands" *CrystEngComm* **2013**, *15*, 9336-9339.
19. M. Savonnet, J. Canivet, S. Gambarelli, L. Dubois, D. Bazer-Bachi, V. Lecocq, N. Bats, D. Farrusseng, "Cu-mediated solid-state reaction in a post-functionalized metal-organic framework" *CrystEngComm* **2012**, *14*, 4105-4108.
18. M. Savonnet, A. Camarata, J. Canivet, D. Bazer-Bachi, N. Bats, V. Lecocq, C. Pinel, D. Farrusseng, "Tailoring metal-organic framework catalysts by click chemistry" *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 3945-3948.
17. A. J. Rossini, A. Zagdoun, M. Lelli, J. Canivet, S. Aguado, O. Ouari, P. Tordo, M. Rosay, W. E. Maas, C. Coperet, D. Farrusseng, L. Emsley, A. Lesage, "Dynamic Nuclear Polarization Enhanced Solid-State NMR Spectroscopy of Functionalized Metal-Organic Frameworks" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 123-127.
16. T. Yamamoto, K. Muto, M. Komiyama, J. Canivet, J. Yamaguchi, K. Itami, "Nickel-Catalyzed C-H Arylation of Azoles with Haloarenes: Scope, Mechanism, and Applications to the Synthesis of Bioactive Molecules" *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 10113-10122.
15. J. Canivet, D. Farrusseng, "Protection-deprotection Methods Applied to Metal-Organic Frameworks for the Design of Original Single-Site Catalysts" *ChemCatChem* **2011**, *3*, 823-826.
14. J. Canivet, S. Aguado, C. Daniel, D. Farrusseng, "Engineering the Environment of a Catalytic Metal-Organic Framework by Postsynthetic Hydrophobization" *ChemCatChem* **2011**, *3*, 675-678.
13. J. Canivet, S. Aguado, G. Bergeret, D. Farrusseng, "Amino acid functionalized metal-organic frameworks by a soft coupling-deprotection sequence" *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11650-11652.
12. S. Aguado, J. Canivet, Y. Schuurman, D. Farrusseng, "Tuning the activity by controlling the wettability of MOF eggshell catalysts: A quantitative structure-activity study" *J. Catal.* **2011**, *284*, 207-214.
11. S. Aguado, J. Canivet, D. Farrusseng, "Engineering structured MOF at nano and macroscales for catalysis and separation" *J. Mater. Chem.* **2011**, *21*, 7582-7588.
10. S. Aguado, J. Canivet, D. Farrusseng, "Facile shaping of an imidazolate-based MOF on ceramic beads for adsorption and catalytic applications" *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7999-8001.
9. J. Canivet, J. Yamaguchi, I. Ban, K. Itami, "Nickel-Catalyzed Biaryl Coupling of Heteroarenes and Aryl Halides/Triflates" *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1733-1736.
8. P. Govindaswamy, J. Canivet, B. Therrien, G. Suss-Fink, P. Stepnicka, J. Ludvik, "Mono and dinuclear rhodium, iridium and ruthenium complexes containing chelating 2,2'-bipyrimidine ligands: Synthesis, molecular structure, electrochemistry and catalytic properties" *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 3664-3675.

7. J. Canivet, G. Suss-Fink, P. Stepnicka, "Water-soluble phenanthroline complexes of rhodium, iridium and ruthenium for the regeneration of NADH in the enzymatic reduction of ketones" *Eur. J. Inorg. Chem.* **2007**, 4736-4742.
6. J. Canivet, G. Suss-Fink, "Water-soluble arene ruthenium catalysts containing sulfonated diamine ligands for asymmetric transfer hydrogenation of alpha-aryl ketones and imines in aqueous solution" *Green Chem.* **2007**, 9, 391-397.
5. P. Stepnicka, J. Ludvik, J. Canivet, G. Suss-Fink, "Relating catalytic activity and electrochemical properties: The case of arene-ruthenium phenanthroline complexes catalytically active in transfer hydrogenation" *Inorg. Chim. Acta* **2006**, 359, 2369-2374.
4. J. Canivet, B. Therrien, G. Suss-Fink, "(R,R)-2-amino-1-(p-tolylsulfonylamido)cyclohexane-kappa N-2,N' chloro(eta 5-pentamethylcyclo-pentadienyl)-iridium(III) chloroform solvate" *Acta Crystallogr. Sect. E.-Struct Rep. Online* **2006**, 62, M2435-M2436.
3. J. Canivet, B. Therrien, G. Suss-Fink, "Di-mu-chloro-bis (mu(6)-benzene) chlororuthenium(II) chloroform disolvate" *Acta Crystallogr. Sect. E.-Struct Rep. Online* **2005**, 61, M1090-M1091.
2. J. Canivet, G. Labat, H. Stoeckli-Evans, G. Suss-Fink, "Water-soluble arene ruthenium complexes containing a trans-1,2-diaminocyclohexane ligand as enantioselective transfer hydrogenation catalysts in aqueous solution" *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, 4493-4500.
1. J. Canivet, L. Karmazin-Brelot, G. Suss-Fink, "Cationic arene ruthenium complexes containing chelating 1,10-phenanthroline ligands" *J. Organomet. Chem.* **2005**, 690, 3202-3211.

10.2 Conférences invitées

3. MOF Vision in Catalysis: Extended Molecular Networks vs. Surface Science
J. Canivet, A. Legrand and D. Farrusseng, 42nd ICCM, Brest (France), July **2016**.

2. Photocatalytic CO₂ Reduction Utilizing Cp*Rh-based Catalysts within Metal-Organic Frameworks
N. Elgrishi, M. Chambers, J. Bonnefoy, E. A. Quadrelli, J. Canivet, D. Farrusseng, C. Mellot-Draznieks, M. Fontecave, *E-MRS 2015 spring Meeting*, Lille (France), May **2015**.

1. MOF functionalization with short peptides for asymmetric applications
Jérôme Canivet, Jonathan Bonnefoy, E. Alessandra Quadrelli and David Farrusseng, *2nd MOF Young Investigator Symposium – MOF2014 Conference*, Kyoto (Japan), September **2014**.

10.3 Communications à des congrès, symposium

- *Communications orales*

Internationales :

17. Millimetric MOF-Pt hybrid catalyst for size-selective hydrogenation

J. Canivet, S. Aguado, F. Meunier, D. Farrusseng, *5th International Conference on Metal Organic Frameworks and Open Framework Compounds (MOF2016)*, Long Beach (USA), September **2016**.

16. Photoluminescent MOF for endogeneous sulfide sensing

J. Canivet, A. Legrand, E.A. Quadrelli, A. Geloën, V. Lysenko, D. Farrusseng, *5th International Conference on Metal Organic Frameworks and Open Framework Compounds (MOF2016)*, Long Beach (USA), September **2016**.

15. MOF Vision in Catalysis: Extended Molecular Networks vs. Surface Science

J. Canivet, A. Legrand and D. Farrusseng, *42nd ICCO*, Brest (France), July **2016**. **INVITED LECTURE**

14. MOF-based endogeneous sulfide sensing system

J. Canivet, A. Legrand, E.A. Quadrelli, A. Geloën, V. Lysenko, D. Farrusseng, *E-MRS 2016 spring Meeting*, Lille (France), May **2016**.

13. Photocatalytic system based on Rh-functionalized Metal-Organic Framework

J. Canivet, J. Bonnefoy, D. Farrusseng, M.B. Chambers, C. Mellot-Draznieks, M. Fontecave, *E-MRS 2016 spring Meeting*, Lille (France), May **2016**.

12. In Vitro Detection Method of Biomarker using Luminescent MOFs

A. Legrand, V. Lysenko, E.A. Quadrelli, D. Farrusseng, J. Canivet, *6th International Symposium on Advanced Micro and Mesoporous Materials*, Burgas (Bulgaria), September **2015**.

11. Microwave-Enhanced Grafting of Peptides inside Metal-Organic Framework

J. Canivet, J. Bonnefoy, A. Legrand, D. Farrusseng, E.A. Quadrelli, C. Mellot-Draznieks, *1st European Conference on Metal Organic Frameworks and Porous Polymers – EuroMOF2015*, Potsdam (Germany), September **2015**.

10. Photocatalytic CO₂ Reduction Utilizing Cp*Rh-based Catalysts within Metal-Organic Frameworks

N. Elgrishi, M. Chambers, J. Bonnefoy, E. A. Quadrelli, J. Canivet, D. Farrusseng, C. Mellot-Draznieks, M. Fontecave, *E-MRS 2015 Spring Meeting*, Lille (France), May **2015**. **INVITED LECTURE**

9. Fast Preparation of Peptide@MOF Library for Asymmetric Applications

J. Bonnefoy, A. Legrand, J. Canivet and D. Farrusseng, *4th International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials*, Sitges (Spain), March **2015**.

8. Metal-Organic Frameworks: A new tale of the Emperor's new clothes

Jérôme Canivet, *ITbM/IGER/RCMS Seminar Series - Nagoya University*, Nagoya (Japan), October **2014**. **INVITED SEMINAR**

7. MOF functionalization with short peptides for asymmetric applications

Jérôme Canivet, Jonathan Bonnefoy, E. Alessandra Quadrelli and David Farrusseng, *2nd MOF Young Investigator Symposium – MOF2014 Conference*, Kyoto (Japan), September **2014**. **INVITED LECTURE**

6. Oligopeptide grafting in MOF for enantioselective applications

Jonathan Bonnefoy, Jérôme Canivet, E. Alessandra Quadrelli and David Farrusseng, *6th International FEZA Conference*, Leipzig (Germany), September **2014**.

5. Oligopeptide grafting in MOF for enantioselective applications

Jonathan Bonnefoy, Jérôme Canivet, E. Alessandra Quadrelli and David Farrusseng, *7th International Symposium on Nanoporous Materials (NANO-7)*, Niagara Falls (Canada), June **2014**.

4. Metal-Organic Frameworks in Catalysis

Jérôme Canivet and David Farrusseng, *3rd International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials*, Sorrento (Italy), March **2013**.

3. One-pot post-synthesis of a Ni-based complex within a MOF highly active in the ethylene oligomerisation

Jérôme Canivet, Sonia Aguado, Yves Schuurman and David Farrusseng, *3rd International Conference on Metal Organic Frameworks and Open Framework Compounds (MOF2012)*, Edinburgh (UK), September **2012**.

2. Enhancing the activity by controlling the hydrophobicity of MOF eggshell catalysts

Jérôme Canivet, Sonia Aguado and David Farrusseng, *ICC 2012*, Munich (Germany), July **2012**.

1. Proline-functionalized Metal-Organic Framework by soft peptide coupling

Jérôme Canivet, Sonia Aguado, Aaron J. Rossini, Alexandre Zagdoun, Moreno Lelli, Lyndon Emsley, Anne Lesage and David Farrusseng, *E-MRS 2012 Spring Meeting*, Strasbourg (France), May **2012**.

Nationales:

5. Metal-Organic Frameworks for the Quantitative Detection of Endogenous H₂S

J. Canivet, A. Legrand, E.A. Quadrelli, A. Geloën, V. Lysenko, D. Farrusseng, *SCF'15*, Lille (France), July **2015**.

4. Immobilization of a Rh-based Organometallic Catalyst within Metal-Organic Framework

J. Bonnefoy, N. Elgrishi, M. B. Chambers, X. Wang, J. Canivet, E. A. Quadrelli, D. Farrussenga C. Mellot-Draznieks and M. Fontecave, *GECOM-CONCOORD 2015*, Lyon (France), May **2015**.

3. Oligopeptide grafting in MOF for enantioselective applications

J. Bonnefoy, J. Canivet, E. A. Quadrelli and D. Farrusseng, *GFZ 2015 - 31th annual meeting*, St Valery s/Somme (France), March **2015**.

2. Post-synthetic grafting inside metal-organic frameworks cavity for catalytic applications

Alexandre Legrand, Jonathan Bonnefoy, Jérôme Canivet and David Farrusseng, *7e Journée de Chimie de Coordination en Rhône Alpes*, Grenoble (France), Avril **2014**.

1. Engineering highly active basic Metal-Organic Framework catalyst by post-synthetic hydrophobization

Jérôme Canivet, Sonia Aguado, Cécile Daniel and David Farrusseng, *GeCat-GFZ 2011*, Arêche (France), May **2011**.

- *Communications par affiches*

13. Microwave-Assisted Grafting of Peptides inside Metal-Organic Frameworks

J. Canivet, J. Bonnefoy, A. Legrand, E.A. Quadrelli, T. Yordanova, C. Mellot-Draznieks, D. Farrusseng, *Journée de la SCF en Rhône-Alpes*, Lyon (France), June 2015.

12. Chiral Bio-Functionalized MOF Frameworks through Fast Peptide Coupling

Jonathan Bonnefoy, Caroline Mellot-Draznieks, Jérôme Canivet, E. Alessandra Quadrelli and David Farrusseng, *MOF2014 Conference*, Kobe (Japan), September 2014.

11. Diverse behaviors and mechanisms of water adsorption in Metal-Organic Frameworks

Jérôme Canivet, Jonathan Bonnefoy, Alexandre Legrand, Cécile Daniel, Benoit Coasne and David Farrusseng, *MOF2014 Conference*, Kobe (Japan), September 2014.

10. Chiral organometallic catalysts confined inside MOF nanospace

Jonathan Bonnefoy, Jérôme Canivet, C. Mellot-Draznieks, E. Alessandra Quadrelli and David Farrusseng, *MOF2014 Conference*, Kobe (Japan), September 2014.

9. Organometallic catalysts confined inside MOF nanospace

Jonathan Bonnefoy, Jérôme Canivet, E. Alessandra Quadrelli and David Farrusseng, *6th International FEZA Conference*, Leipzig (Germany), September 2014.

8. Organometallic catalysts confined inside MOF nanospace

Jonathan Bonnefoy, Jérôme Canivet, E. Alessandra Quadrelli and David Farrusseng, *7th International Symposium on Nanoporous Materials (NANO-7)*, Niagara Falls (Canada), June 2014.

7. MOF-Supported Nickel-Based Catalyst for the Selective Ethylene Dimerization

Jérôme Canivet, Sonia Aguado, Yves Schuurman and David Farrusseng, *XIth European Congress on Catalysis - EUROPACAT*, Lyon (France), September 2013. (*selected for discussion symposia*)

6. Efficient MOF-Based Catalyst for the Selective Ethylene Dimerization

Jérôme Canivet, Sonia Aguado, Yves Schuurman and David Farrusseng, *3rd International Conference on Multifunctional, Hybrid and Nanomaterials*, Sorrento (Italy), March 2013.

5. Breakthrough Spectroscopic Techniques Applied to Bio-Inspired Functional MOFs

Jérôme Canivet, Sonia Aguado, Serge Gambarelli, Lionel Dubois, Anne Lesage, Lyndon Emsley and David Farrusseng, *3rd International Conference on Metal Organic Frameworks and Open Framework Compounds (MOF2012)*, Edinburgh (UK), September 2012.

4. Designing MOF Egg-Shell Catalyst as Artificial Enzyme through Post-Synthetic Hydrophobization

Jérôme Canivet, Sonia Aguado, and David Farrusseng, *3rd International Conference on Metal Organic Frameworks and Open Framework Compounds (MOF2012)*, Edinburgh (UK), September 2012.

3. MOF-Anchored Amino Acids by Post-Synthetic Peptide Coupling

Jérôme Canivet, Sonia Aguado, and David Farrusseng, *3rd International Conference on Metal Organic Frameworks and Open Framework Compounds (MOF2012)*, Edinburgh (UK), September 2012.

2. Superhydrophobicity of a MOF egg-shell catalyst

Jérôme Canivet, Sonia Aguado and David Farrusseng, *E-MRS 2012 Spring Meeting*, Strasbourg (France), May 2012.

1. Hyperhydrophobic imidazolate MOF film by post-fonctionnalization

Sonia Aguado, Jérôme Canivet and David Farrusseng, *2nd International Conference on MOF*, Marseille (France), September 2010.

10.4 Séminaires, workshops

2. Metal-Organic Frameworks: A new tale of the Emperor's new clothes

Jérôme Canivet, *ITbM/IGER/RCMS Seminar Series - Nagoya University*, Nagoya (Japan), October 2014.

INVITATION

1. Jerome Canivet, « Photocatalytic Hybrid Materials (PHOTOCHYM) », poster présenté au Workshop de la Cellule Energie CNRS-INSIS, 27 novembre 2014, Paris

INVITATION

10.5 Chapitres d'ouvrages

3. Functional Linkers for Catalysis

Legrand, Alexandre; Canivet, Jerome; Farrusseng, David in *"The Chemistry of Metal-Organic Frameworks, Part I: Synthesis, Characterization, and Applications"* (Ed. S. Kaskel), Wiley VCH, 2016, ISBN: 978-3-527-33874-0, pp.345-386.

2. Application of Metal-Organic Frameworks in Fine Chemical Synthesis

Canivet, Jerome; Farrusseng, David in *"Heterogeneous Catalysts for Clean Technology. Spectroscopy, Design and Monitoring"* (Eds. K. Wilson and A.F. Lee) Wiley-VCH, **2014**, ISBN-10: 3527332138, ISBN-13: 978-3-527-33213-7, pp.293-331.

1. Design of Functional Metal-Organic Frameworks by Post-Synthetic Modification

Farrusseng, David; Canivet, Jerome; Quadrelli, E. Alessandra in *"Metal-Organic Frameworks: Applications from Catalysis to Gas Storage"* (Ed. D. Farrusseng) Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, **2011**, ISBN-13: 978-3-527-32870-3, pp.23-48.

10.6 Brevets

5. Méthode de détection in vitro de H₂S à partir de MOF luminescent.

Canivet, Jerome; Legrand, Alexandre; Quadrelli, Elsje Alessandra; Farrusseng, David ; Lysenko, Volodymyr (**2015**) FR1552769, PCT Int. Appl. WO2016151245. *Dépôt : 31/03/2015.*

4. Méthode de greffage d'oligopeptides dans des matériaux hybrides poreux.

Canivet, Jerome; Bonnefoy, Jonathan; Quadrelli, Elsje Alessandra; Farrusseng, David (**2014**) FR1454772, PCT Int. Appl. WO2015181491. *Dépôt : 27/05/2014.*

3. Process for the capture of carbon dioxide by adsorption using the solid SIM-1 as adsorbent.

Aguado, Sonia; Canivet, Jerome; Daniel, Cécile; Farrusseng, David; Pirngruber, Gerhard (**2012**) FR2972645 A1 20120921. *Dépôt : 14/03/2011.*

2. Preparation of zeolitic organic-inorganic functionalized imidazolate coordination polymers for use as molecular sieves.

Farrusseng, David; Aguado, Sonia; Canivet, Jerome, FR2950346 A1, PCT Int. Appl. (**2011**) WO2011033233 A1 20110324, FR 2950346 A1 20110325. *Dépôt : 18/09/2009.*

1. Process for the preparation of phenyl-substituted heterocyclic derivative.

Itami, Kenichiro; Yamaguchi, Junichiro; Canivet, Jerome; Ban, Ikuya, PCT Int. Appl. (**2010**), WO2010098396 A1 and TW201041860 A. *Dépôt : 27/02/2009.*

11. Activité d'encadrement

Durant mon doctorat à l'Université de Neuchâtel, j'ai eu l'occasion d'encadrer directement 4 étudiants durant leur stage de master au laboratoire, une étudiante laborantine en formation continue, et j'ai prodigué de 2003 à 2007 les travaux pratiques de chimie générale en 1ère année, de chimie organométallique en master de chimie ainsi que les travaux pratiques et cours de chimie organique pour les apprentis laborantins.

Depuis 2012, j'encadre régulièrement des étudiants et stagiaires à différents niveaux de formation à l'université ainsi que des post-doctorants.

Dès début 2017, avec les projets *H-CCAT* et *CAT2CAT*, j'encadrerai un(e) doctorant(e), deux postdocs et un(e) ingénieur/technicien(ne).

2016-2017: **PostDoc-ATER**: E. Bernoud "*Peptide-functionalized MOF for Chiral Separation*", IRCELYON-UCBL

2016-2018: **PostDoc**: F.M. Wisser "*Luminescent Hybrid Materials for Photocatalysis and Sensing*", IRCELYON (DFG research Fellowship)

03-08/2016: **Master 2** (Univ. Delhi, India): M. Tripathi "*Functionalized MOF as precursor for ZnO phases*", IRCELYON (co-encadrante E. A. Quadrelli, C2P2)

03-08/2016: **Master 2** (UCBL): H. Hussein "*Ni@UiO-67 MOF Catalysts for the Ethylene Oligomerization*", IRCELYON

2015-2017: **PostDoc**: Y. Kabzhina "*MOFs gas sorption capacity*", IRCELYON (H2020 PRODIA project)

2015-2017: **PostDoc**: J. Dhainaut "*Synthesis of Functionalized MOF structures*", IRCELYON (H2020 PRODIA project)

02-07/2015: **Master 2** (UCBL): B. Mortada "*Urea-functionalized MOF Catalysts*", IRCELYON, Synthèse et fonctionnalisation de MOFs pour la catalyse asymétrique

04-08/2015: **Master 1** (UPMC): A. Valette "*MOF-based selective adsorption of N-containing aromatics in gasoil*", IRCELYON (collab. IFPEN), Synthèse de MOFs pour l'adsorption en phase liquide à des fins analytiques

2013-2015: **PostDoc**: A. Legrand "*Design of MOFs for Enantioselective Separation*", IRCELYON (ANR - HOPFAME project), Synthèse et fonctionnalisation de MOFs pour la reconnaissance moléculaire

05-07/2014: **DUT**: S. Leinardi "*Synthesis and Characterizations of MOF Materials*", IRCELYON, Synthèse de MOFs pour l'adsorption

03-08/2013: **Master 2** (Erasmus): A. Molino "*Functionalized MOF Catalysts for the Ethylene Oligomerization*", IRCELYON (co-encadrante E. A. Quadrelli, C2P2), Synthèse et fonctionnalisation de MOFs pour la catalyse

2012-2015: **PhD**: J. Bonnefoy "*MOFs as Platform for Hybrids Biomimetic Materials with Advanced Features*", IRCELYON (co-directrice E. A. Quadrelli (HDR), C2P2), Synthèse et fonctionnalisation de MOFs pour la catalyse asymétrique

12. Responsabilités collectives

➤ Organisation de conférence

J'ai fait partie du comité local d'organisation du CAFC-11 (Catalysis Applied to Fine Chemicals) qui s'est tenu à Lyon en septembre 2016.

➤ Comité de lecture et Instances d'évaluation

J'évalue une douzaine d'articles scientifiques par an pour des revues à comité de lecture (*J.Am.Chem.Soc.*, *ACS Catal.*, *J. Catal.*, *Inorg. Chem.*, *Chem. Sci.*, etc...)

Je fais également partie des évaluateurs pour les appels à projets français ANR (AAP Génériques) et belges FWO (Research Foundation – Flanders).

➤ Instances collectives

Depuis 2011, je fais partie de l'équipe sécurité de l'IRCELYON qui veille entre autre à la sécurité du site et à la formation des nouveaux arrivants quant aux risques liés au travail au laboratoire.

Depuis 2016, je suis membre élu au Conseil d'Institut de l'IRCELYON.